

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.02.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9901485**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.01.2002**
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/00305**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/47242**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2896

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 L 24/06

C 08 F 222/10

(71) Přihlašovatel:

VIRSOL, Paris, FR;

(72) Původce:

Bru-Magniez Micoles, Paris, FR;

Breton Pascal, Tigy, FR;

Roques-Carmes Claude, Besançon, FR;

Beliard Isabelle, Toronto, CA;

(74) Zástupce:

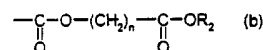
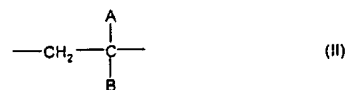
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Materiál pro sešití ran na bázi
methylidenmalonátu**

(57) Anotace:

Materiál je tvořen bio-adhezivní biokompatibilní směsí obsahující alespoň 50 % hmotnostních kompozice na bázi methylidenmalonátu obsahující 40 až 100 % hmotnostních výhodně 50 až 100 % hmotnostních jednoho nebo několika methylidenmalonátů obecného vzorce I, ve kterém A a B nezávisle jeden na druhém znamenají skupinu vzorce a nebo skupinu vzorce b, ve kterých R_1 , R_2 a n mají specifické významy, nebo/a jednoho nebo několika oligomerů methylidenmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 6000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II, ve kterém A a B mají výše uvedené významy, a 0 až 60 % hmotnostních, výhodně 0 až 50 % hmotnostních, jednoho nebo několika polymerů methylidenmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II.



22.08.01

16 82552

Výzkumný ústav
chemie
Ústřední úřad, Hekova 2

Materiál pro sešití ran na bázi methylenmalonátu

Oblast techniky

Předmětem vynálezu je nový materiál pro sešití ran na bázi methylenmalonátu.

V rámci následujícího popisu se pod pojmem "materiál pro sešití ran" rozumí biokompatibilní materiál umožňující mechanismem adheze spojení okrajů rán, zastavení krvácení (hemostáza) a podpoření zacelení (zajizvení) poraněných tkání.

Vynález nachází použití zejména v oblasti ošetření epidermálních, dermo-epidermálních nebo hypo-dermo-epidermálních ran a zejména otevřených dermo-epidermálních ran.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že lékaři v současné době disponují čtyřmi základními prostředky pro ošetření dermo-epidermálních ran, kterými jsou sešití resorbovatelnou nebo neresorbovatelnou nití, stažení rány svorkami, stažení rány adhezivními páskami nebo použití kožních lepidel.

Sešití nití se obecně používá pro stažení povrchových dermálních a epidermálních ran v případě použití neresorbovatelných nití nebo pro stažení hlubokých muskulárních nebo hypodermálních ran v případě použití resorbovatelných nití.

Tento způsob ošetření je v současné době nejběžněji používaným způsobem ošetření uvedených ran.

Nicméně použití tohoto způsobu sešití ran je poměrně složité vzhledem k tomu, že vyžaduje lokální anestezii, sterilní nástroje (pinzety, nůžky, jehelce....), ošetrovatelskou péči po terapeutickém zákroku, jakož i vytažení stehů po několika dnech.

Jakkoli není toto ošetření příliš náročné v rámci postoperačních zákroků, není tomu tak při ošetření poúrazových ran provedeném v ordinaci lékaře nebo na stanici první pomoci.

Kromě toho je tento způsob ošetření pro pacienta více či méně psychicky traumatizující a to zvláště v případě, že se jedná o děti, u kterých by byl žádoucí rychlý a bezbolestný zákrok.

Při stažení rány svorkami dochází prakticky k v podstatě stejným problémům, k jakým dochází při sešití rány nití.

Stažení ran adhezivními páskami, mezi které patří například produkt známý pod obchodním označením Steri-Strip, umožňuje ošetření benigních ran prakticky bezbolestným způsobem.

Nicméně použití tohoto způsobu ošetření ran zůstává omezeno pouze na ošetření dermo-epidermálních ran malých rozměrů (asi velikosti centimetr) a to v oblastech těla schopných snést mechanické napětí.

Již několik let jsou vyvíjeny rozličné biokompatibilní adhezivní materiály pro zajištění sešití ran.

Tyto adhezivní materiály, které jsou obecně označovány výrazem "lepidla", mohou být rozděleny do dvou kategorií:

- biologická lepidla, která jsou obecně syntetizována z plazmatických proteinů, a
- syntetická lepidla v podstatě na bázi kyanoakrylátu a zejména na bázi 2-oktylkyanoakrylátu, 2-ethylkyanoakrylátu, 2-butylkyanoakrylátu a 2-isobutylkyanoakrylátu.

Uvedená biologická lepidla jsou produkty zvolené pro reprodukování poslední fáze koagulace a pro fixování krevní sraženiny ke tkáni mechanismem dodávky fibronektinu ("spojovací protein") do míst zajištění.

Tato biologická lepidla jsou obzvláště výhodná vzhledem k tomu, že umožňují opětovné spojení poraněných tkání a založení zajišťovacích tkání.

Nicméně hlavním nedostatkem těchto biologických lepidel je riziko podložního přenosu virů.

Uvedená syntetická lepidla jsou zase obzvláště výhodná vzhledem k tomu, že:

- jsou v podstatě ve formě schopné okamžitého použití,
- mohou být použity k sešití relativně větších ran (asi od 1 do 10 cm) a
- estetická kvalita jizev po zajištění se jeví jako stejná nebo vyšší, než je estetická kvalita jizev dosažená sešitím rány nití nebo za použití svorek.

Nicméně syntetická lepidla, která jsou v současné době dostupná na trhu, mají četné nedostatky.

Především jsou tato lepidla obecně tekutá a jsouce

aplikována výlučně na povrchu těla mají tendenci zatékat i mimo oblast jejich požadovaného použití.

Dále lze uvést, že tato lepidla jsou obecně potenciálně allergenní a velmi obtížně se odbourávají v organismu za tvorby produktů, které jsou obecně považovány za produkty toxické pro organismus, což výraznou měrou omezuje jejich využití.

Za těchto okolností je cílem vynálezu vyřešit technický problém spočívající v poskytnutí nového materiálu pro sešití ran v podstatě syntetického charakteru, který by měl stejné přednosti jako výše uvedená syntetická lepidla, který by byl snadno použitelný, který by se relativně snadno odbourával v organismu bez tvorby toxických produktů a který by mohl být aplikovatelný uvnitř rány ve všech poraněných kožních vrstvách.

Cílem vynálezu je také vyřešit výše uvedený problém způsobem použitelným v průmyslovém měřítku.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno a toto zjištění tvoří podstatu vynálezu, že některé kompozice na bázi monomerů nebo/a oligomerů nebo/a polymerů na bázi methylenmalonátu mají veškeré výše uvedené požadované vlastnosti, zejména bio-adhezi a viskozitu před nebo/a po aplikaci, pro realizaci nových materiálů pro sešití ran.

Takto je v rámci první formy provedení vynálezu předmětem vynálezu materiál pro sešití ran, jehož podstata spočívá v tom, že je tvořen bio-adhezivní biokompatibilní směsí obsahující alespoň 50 % hmotnosti, výhodně alespoň 80

% hmotnosti, kompozice na bázi methylenmalonátu obsahující:

- 40 až 100 % hmotnosti, výhodně 50 až 100 hmotnosti, jednoho nebo několika methylenmalonátů obecného vzorce I

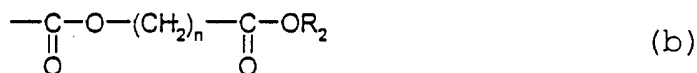


ve kterém

A a B znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu obecného vzorce a



nebo skupinu obecného vzorce b



přičemž v obecných vzorcích a a b R_1 a R_2 znamenají nezávisle jeden na druhém přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů a n znamená celé číslo 1 až 5,

nebo/a jednoho nebo několika oligomerů methylenmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 6 000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II



ve kterých A a B mají výše uvedené významy, a

- 0 až 60 % hmotnosti, výhodně 0 až 50 % hmotnosti, jednoho nebo několika polymerů methylenmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6 000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II.

V rámci specifické formy provedení vynálezu ve výše uvedených vzorcích I a II:

A znamená skupinu a, ve které R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, výhodně ethylovou skupinu, a

B znamená skupinu b, ve které R_2 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, výhodně ethylovou skupinu, a n znamená celé číslo rovné 1.

V rámci výhodné formy provedení vynálezu výše uvedená kompozice na bázi methylenmalonátu obsahuje:

- 50 až 90 % hmotnosti jednoho nebo několika oligomerů methylenmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 6000, výhodně nižší nebo rovnou 3000, a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II a
- 10 až 50 % hmotnosti jednoho nebo několika polymerů methylenmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6000,

přičemž výše uvedený materiál má teplotu přechodu do skelného stavu nižší nebo rovnou 0 °C, výhodně mezi -10 a -35 °C a výhodněji mezi -20 a -30 °C.

Tato kompozice je nová jako taková a přihláška vynálezu je zaměřena na její ochranu jakožto nového materiálu.

V rámci výhodnější formy provedení vynálezu výše uvedená kompozice na bázi methylydenmalonátu obsahuje:

- 55 až 65 % hmotnosti jednoho nebo několika oligomerů methylydenmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 3000, výhodně mezi 300 a 1000, a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II a
- 35 až 45 % hmotnosti jednoho nebo několika polymerů methylydenmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6000, výhodně vyšší než 9000 a výhodněji mezi 12000 a 25000.

Takto je materiál pro sešití ran podle vynálezu v podstatě charakterizován tím, že je převážně tvořen kompozicí na bázi methylydenmalonátu, která je zase převážně tvořena monomerem nebo monomery nebo/a oligomerem nebo oligomery methylydenmalonátu s molekulovou hmotností nižší nebo rovnou 6000, výhodně nižší nebo rovnou 3000.

Taková kompozice má viskozitní a bioadhezivní (nebo lepicí) vlastnosti umožňující její použití při ošetření dermo-epidermálních ran, přičemž tato kompozice může být za tímto účelem použita samotná nebo ve směsi s dalšími biokompatibilními složkami.

Bylo zejména pozorováno, že taková kompozice může být aplikováno do vnitřku rány, aniž by docházelo k dalšímu krvácení v průběhu lepení rány a aniž by byla zjištěna 10 dnů po slepení rány jakákoliv zánětlivá reakce.

Kromě toho jsou kompozice na bázi methylydenmalonátu použitelné v rámci vynálezu odbouratelné bio-erozí za uvolňování ethanolu a kyseliny glykolové, které jsou obecně

považovány za netoxické pro organismus, přičemž se dokonce zdá, že kyselina glykolová stimuluje růst buněk.

Tyto kompozice na bázi methyліденmalonátu budou moci být snadno připraveny odborníkem v daném oboru, případně pouhým smíšením ve vhodném rozpouštědle (monomerních, oligomerních, polymerních) složek uvedené kompozice připravených odděleně a následným odpařením rozpouštědla.

Monomery methyліденmalonátu budou moci být připraveny způsobem, který je popsán v patentovém dokumentu EP 0 283 346, jehož obsah odpovídá obsahu patentů US 4,931,584 a US 5,142,098 po odplynění za vakua dosaženého lopatkovým čerpadlem až k dosažení konstantní hmotnosti s cílem eliminovat inhibitor polymerace (SO_2).

Oligomery a polymery methyліденmalonátu budou moci být syntetizovány aniontovým nebo radikálovým mechanismem z výše uvedených monomerů.

V případě výhodných kompozic na bázi methyліденmalonátu, které jsou tvořené směsí oligomeru nebo oligomerů nebo/a polymeru nebo polymerů, lze tyto kompozice rovněž získat v jediném reakčním stupni; relativní množství složek mohou být nastaveny měněním koncentrace aniontového nebo radikálového iniciátoru v polymerační směsi.

Fyzikálně-chemické charakteristiky výše uvedených kompozic na bázi methyліденmalonátu budou moci být nastaveny odborníkem v daném oboru s cílem získat materiál pro sešití ran mající požadované bio-adhezivní a viskozitní charakteristiky.

Je třeba to chápat tak, že tyto fyzikálně-chemické charakteristiky budou muset být nastaveny v závislosti na charakteru souhrnu složek materiálu pro sešití ran, přičemž

cílem bude získat bio-adhezivní materiál mající požadovanou viskozitu.

Obecně mohou ostatní složky materiálu pro sešití ran podle vynálezu, které jsou odlišné od výše uvedené kompozice na bázi methylenmalonátu, tvořit až 50 % hmotnosti tohoto materiálu.

Tyto složky budou samozřejmě zvoleny tak, aby tvořily společně s výše uvedenou kompozicí na bázi methylenmalonátu homogenní směs mající požadované bio-adhezivní a viskozitní charakteristiky.

V případě, že tyto ostatní složky budou přítomné, potom budou výhodně přítomné pouze v množství 1 až 20 % hmotnosti, ještě výhodněji v množství 1 až 10 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost materiálu pro sešití ran.

Tyto ostatní složky mohou mít různou povahu a mohou být přírodního nebo syntetického původu.

Jakožto příklady těchto složek lze zejména uvést:

- funkcionalizované substituované rozpustné nebo nerozpustné dextrany, které jsou zejména popsány v patentových dokumentech FR 2 555 589 a FR 2 461 724,
- alkylpolymethakryláty,
- biokompatibilní polyurethany,
- polyoxyalkyleny,
- polyaminokyseliny,
- polylaktáty,
- polylaktát-ko-glykoláty a
- polyvinylalkoholy.

Výhodnými dodatečnými složkami jsou například polyethylenglykol, což je hydrofilní přísada náležející do skupiny polyoxyalkylenů schopná plnit úlohu změkčovadla v

uvedené směsi, nebo také poly(laktid-ko-glykolid), což je biologicky odbouratelná přísada náležející do skupiny polylaktát-ko-glykolátů schopná umožnit zlepšení biologické odbouratelnosti uvedené směsi.

Obecně budou tyto složky přítomné ve směsi pro sešití ran ve formě směsí s výše uvedenými kompozicemi na bázi methylenmalonátu.

Je třeba uvést, že, aniž by to vybočovalo z rámce vynálezu, tyto složky budou moci být rovněž přítomné v materiálu pro sešití ran ve formě monomerních jednotek v kopolymerech obsahujících methylenmalonátové jednotky výše definovaného obecného vzorce II.

Tyto kopolymery na bázi methylenmalonátu budou moci bý připraveny klasickými polymeračními technikami, které jsou dobře známé odborníkům v daném oboru a ze kterých lze například uvést aniontovou polymeraci, radikálovou polymeraci nebo také techniku kopulace prekurzorových sekvencí kopolymeru, přičemž tyto sekvence byly předběžně funkcionalizovány adekvátním způsobem na konci řetězce.

Obecně budou monomerní jednotky tvořící výše uvedené složky zvoleny z množiny zahrnující konstituční monomerní jednotky polyakrylátů, polysacharidů, polyoxyalkylenů, polylaktátů a polylaktát-ko-glykolátů.

Z konstitučních monomerních jednotek polysacharidů schopných použití v rámci vynálezu lze uvést zejména konstituční monomerní jednotky funkcionalizovaných substituovaných rozpustných nebo nerozpustných dextranů, které jsou zejména popsány v patentových dokumentech FR 2555589 a FR 2461724.

Z konstitučních monomerních jednotek polyakrylátů

schopných použití v rámci vynálezu lze uvést alkylykanoakryláty, alkylmethakryláty a itakonáty.

Obecně budou kopolymery na bázi methyліденmalonátu použité v rámci vynálezu tvořeny alespoň z 50 % jejich monomerních jednotek methyліденmalonátovými jednotkami.

Tyto kopolymery budou moci být statickými kopolymery nebo budou mít blokovou nebo roubovanou strukturu.

Materiál pro sešití ran podle vynálezu může jako uvedené složky obsahovat biokompatibilní produkty schopné nastavit viskozitu, jakými jsou například změkčovadla, nebo také biokompatibilní produkty umožňující zlepšení adheze, jako například tak zvané "lepivé" pryskyřice.

Jakožto změkčovadla, které jsou vhodné pro použití v rámci vynálezu, lze uvést například estery, odvozené od kyseliny adipové, kyseliny azelainové, kyseliny citronové, kyseliny olejové, kyseliny stearové a kyseliny sekabakové, a polyethylenglykol.

Jako příklady lepivých pryskyřic vhodných pro použití v rámci vynálezu lze uvést modifikované terpenové nebo polyterpenové pryskyřice, uhlovodíkové pryskyřice a směsi aromatických a alifatických pryskyřic.

Materiál pro sešití ran podle vynálezu může mezi svými složkami kromě toho obsahovat jednu nebo několik účinných látek zvolených zejména z množiny zahrnující lokální anestetika, jako například lidokain, bakteriostatická a antibiotická činidla, jako například streptomycin, a analgetika, jako například ketoprofen.

V rámci další formy provedení vynálezu je předmětem vynálezu způsob ošetření epidermálních, dermo-epidermálních

nebo hypo-dermo-epidermálních ran, jehož podstata spočívá v tom, že se do vnitřku uvedených ran aplikuje dostatečné množství výše definovaného materiálu pro sešití ran, který byl případně předběžně zahřát na teplotu vyšší, než je jeho teplota měknutí.

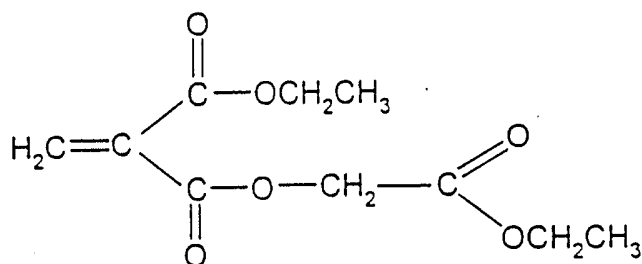
V případě výhodných materiálů pro sešití ran podle vynálezu, tvořených v podstatě kompozicí na bázi methylydenmalonátu, tvořené směsí oligomerů a polymerů majících teplotu přechodu do skelného stavu mezi 0 a -50 °C, činí teplota uvedeného předběžného zahřátí materiálu asi 35 až 47 °C.

Je samozřejmé, že materiál pro sešití ran podle vynálezu bude formulován do formy umožňující jeho aplikaci, například bude zaveden do vnitřku injekční stříkačky s autoohřevem.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují vlastní rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

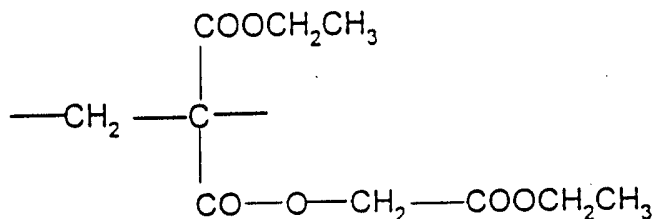
V těchto příkladech mají dále uvedené zkratky níže uvedené významy:

MM 2.1.2: methylydenmalonát odpovídající vzorci:



a také uváděný jako: 1-ethoxykarbonyl-1-ethoxykarbonylmethtylenoxykarbonylethen;

PMM 2.1.2: oligomer nebo polymer tvořený opakujícími se strukturními jednotkami vzorce:



PEG: poly(ethylenglykol);
 PLGA: poly(laktid-ko-glykolid);
 POE: poly(oxyethylen);
 PεCL: poly(ε-kaprolakton) a
 DCC: dicyklohexylkarbodiimid.

Stejně tak se v následujících příkladech, jakož i v popisné části "molekulovou hmotností" rozumí hmotnostní střední molární hmotnost označovaná jako M_w , vyjádřená v g/mol.ekvivalent polystyrenu (PS) a měřená metodou permeační gelové chromatografie (CPG) v chromatografickém zařízení kalibrovaném za použití polymerních etalonů polystyrenu.

Pokud jde o teplotu přechodu do skelného stavu (T_g), byla tato teplota stanovena diferenční entalpickou analýzou při rychlosti posunu 10 °C za minutu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava materiálu pro sešití ran podle vynálezu

A) Experimentální protokol

Aniontovou polymerací (0,1N NaOH) v prostředí rozpouštědla (aceton) byly z monomeru dále uvedeným způsobem připraveny různé kompozice na bázi methylenmalonátu, tvořené směsmi oligomerů a polymerů:

- v baňce o obsahu 250 ml se množství m (vyjádřené v gramech) monomeru udržuje za primárního vakua po dobu 5 hodin za účelem eliminace inhibitoru polymerace (oxid siřičitý), načež se toto množství rozpustí v objemu V (vyjádřeném v mililitrech) acetonu a získaný roztok se míchá magnetickým míchadlem po dobu 10 minut,
- načež se k uvedenému roztoku najednou a stále za míchání magnetickým míchadlem přidá objem V' (vyjádřený v ml) 0,1N NaOH.

Míchání se udržuje přibližně po dobu 15 minut, načež se polymerace případně zastaví (pokud již není sama ukončena) přidáním decimolární kyseliny chlorovodíkové, přičemž objem této kyseliny je v podstatě identický s objemem roztoku NaOH, a aceton se odpaří a takto získaný polymer se promyje destilovanou vodou a potom vysuší na silikagelu.

Alternativně je možné připravit tyto kompozice přidáním roztoku monomerů v acetonu k roztoku hydroxidu sodného rovněž v acetonu.

B) Charakteristiky připravených kompozic

V dále uvedené tabulce I se uvádí experimentální podmínky použité pro přípravu pěti kompozic na bázi methylenmalonátu, jakož i teploty přechodu do skelného stavu (T_g) těchto kompozic.

Tabulka I

Kompozice	m(g) MM2.1.2	V(ml acetone	V' (ml NaOH	T_g (°C)
1	1	50	10	-22
2	3	150	30	-20
3	1	50	2,6	-13
4	1	50	2,6	-11
5	3	150	3	-10

Kompozice č.1 je tvořena asi 80 % hmotnosti oligomerů s molekulovou hmotností nižší než 3000 (M_w = asi 600) a asi 20 % hmotnosti polymerů, jejichž většinový zástupce má molekulovou hmotnost 10 500.

Kompozice č.2 je tvořena asi 78 % hmotnosti oligomerů majících molekulovou hmotnost nižší než 3 100 a asi 22 % hmotnosti polymerů, jejich většinový zástupce má molekulovou hmotnost 13 000.

Kompozice č.5 je tvořena asi 78 % hmotnosti oligomerů majících molekulovou hmotnost nižší než 5 100 a asi 22 % hmotnosti polymerů, jejichž většinový zástupce má molekulovou hmotnost asi 18 000.

Studie provedená na cárech lidské kůže pocházejících z operačního odpadu po abdominoplastii umožnil potvrdit, že všechny tyto kompozice mají souhrn všech požadovaných vlastností, zejména pokud jde o bio-adhezi a viskozitu, k tomu, aby mohly být použité jako materiál pro sešití ran, přičemž tyto kompozice mohou být použity samotné nebo v kombinaci s dodatečnými biokompatibilními složkami, které již byly definovány výše.

Zejména bylo pozorováno, že lepící schopnost uvedených pěti kompozic je stabilní po dobu 24 hodin, přičemž nebyl pozorován žádný rozdíl mezi slepenými ranami a ranami scelenými adhezivními páskami.

Kromě toho bylo pozorováno, že k dosažení uspokojivé lepící schopnosti stačí malé množství kompozice v případě, že se po aplikaci uvedené kompozice provede ruční přítlačení obou okrajů rány k sobě.

Nejlepších výsledků bylo dosaženo za použití kompozice č.1.

V případě, že jsou uvedené kompozice použity samotné, je nezbytné, aby jejich teplota přechodu do skelného stavu byla nižší než 0°C vzhledem k tomu, aby se zabránilo příliš rychlému ztuhnutí ještě předtím, než je kompozice aplikována do rány.

Výhodně tato teplota přechodu do skelného stavu bude činit -10 až -35°C , výhodně -20 až -30°C .

Příprava dalších materiálů pro sešití ran podle vynálezu

A) Experimentální protokol

Smíšením ve vhodném rozpouštědle byly připraveny různé kompozice na bázi methyлідenmalonátu, které jsou tvořené směsí oligomerů a polymerů a ve kterých je případně zabudována jedna nebo několik dalších dodatečných složek.

Oligomery methyлідenmalonátu, polymery methyлідenmalonátu a případně dodatečná složka byly odváženy v předem stanovených množstvích a rozpuštěny ve společném rozpouštědлу (obvykle aceton) za míchání magnetickým míchadlem, načež se rozpouštědlo odpaří v rotační odparce a získaná směs se vysuší v exsikátoru za primárního vakua.

B) Charakteristika připravených kompozic

Základní charakteristiky takto připravených kompozic jsou uvedené v následující tabulce IA.

Tabulka IA

Kompozice	Mw* oligo- merů MM212 (g/mol)	Mw* PMM212 (g/mol)	Povaha přísady	Hmotnostní TG složení oligomery/ PMM212/ přísady	SMĚSI (°C)
6	1950	29300		91/9	-26,9
7	700	15000		60/40	-15
8	1950	-	PEG750	95/0/5	-22,3
9	1950	34700	PEG550	80/16/4	-31,3
10	2200	-	PLGA	95/0/5	-34,2
11	1450	60500	MM212/PLGA	60/30/5/5	-41,7
12	2200	-	POE-PMM212	95/0/5	-45,1
13	1450	60500	MM212/POE- PMM212	60/30/5/5	-44,4
14	1450	-	PεCL-PMM212	91/9	-22,7

* ekvivalent polystyrenu

Kompozice č.6 a č.7 jsou výlučně tvořené oligomery a polymery methylenmalonátu 2.1.2.

Kompozice č.8 a č.9 obsahují navíc hydrofilní přísadu typu PEG s nízkou molární hmotností, která může být použita

ve směsi jako změkčovadlo.

Kompozice č.10 a č.11 obsahují navíc biologicky odbouratelnou přísadu typu PLGA, která může být ve směsi použita jako modulátor biologické odbouratelnosti směsi.

Použitý PLGA má následující charakteristiky: $M_w = 50000-70000$; $T_g = 45-50\text{ }^{\circ}\text{C}$; (Aldrich 43,044-7).

Kompozice č.11 navíc obsahuje složku tvořenou monomerem methyлідenmalonátu 2.1.2, přičemž tento monomer byl přidán za chladu ke směsi v acetonu tvořené ostatními třemi složkami.

Kompozice č.12 a č.13 obsahují navíc amfifilní přísadu, která je také na bázi methyлідenmalonátu 2.1.2 a která má dobrou afinitu k ostatním třem složkám a umožňuje takto zlepšit chování lepidla v ráně.

Tato amfifilní přísada je blokovým kopolymerem majícím 250 strukturních jednotek ethylenoxidu a 43 strukturních jednotek MM 2.1.2 a připraveným následnými aniontovými polymeracemi nejdříve ethylenoxidu a potom MM 2.1.2.

Kompozice č.14 navíc obsahuje biologicky odbouratelnou přísadu na bázi MM 2.1.2, která je kopolymerem PMM 2.1.2-PεCL, který má dobrou afinitu ke směsi a biologicky odbouratelnou sekvenci umožňující modulovat kinetiku celkové biologické odbouratelnosti uvedené směsi.

Tato přísada je blokovým kopolymerem obsahujícím sekvenci PMM 2.1.2 se zastoupením 5800 g/mol a sekvenci PεCL se zastoupením 2000 g/mol a připraveným chemickou kopulací obou homopolymerů, t.j. alfa-hydroxy-funkcionalizovaného PMM 2.1.2 a alfa-

karboxy-funkcionalizovaného PεCL, v přítomnosti DDC v dichlormethanu.

Příklad 2

Demonstrování významu kompozic na bázi methyлідenmalonátu ve funkci základní složky materiálu pro sešití ran

Lepicí schopnost kompozic na bázi methyлідenmalonátu byla potvrzena provedením studie in vivo na dermoepidermálních jizvách u morčete.

Tato studie byla provedena za použití výše uvedené kompozice č.1, která má teplotu přechodu do skelného stavu -22 °C, přičemž byl souběžně testován referenční systém (sešití rány neresorbovatelnou nití).

Byl použit následující protokol.

Pokusnými zvířaty jsou samečkové morčete Hartley (n = 10) s tělesnou hmotností 250 až 300 g (Charles Rivers, Francie), kteří jsou prostí jakékoliv virální, bakteriální, fungální nebo parazitní patologie.

Všechna pokusná zvířata byla předběžně po aklimatizační periodě trvající tři dny v králičích klecích P3 000 (Iffa Credo, Francie) nakrátko ostříhána.

Náhodně se vybere pět z deseti pokusných zvířat a tato zvířata podstoupí:

- a) desinfekci za použití pěny Betadine za účelem oholení (finální vyholení zbylých chlupů);

- b) celkovou anestezii po dobu 3 minut produktem Halothane (3%) při průtoku kyslíku 3 litry za minutu (Acoma Vaporizer, Japonsko);
- c) druhou doplňkovou dezinfekci žlutým Betadinem;
- d) paravertebrální dermo-epidermální řez o délce asi 1 cm provedený sterilním skalpelem s čepelí č.15 (Swann-Morton, Anglie); kožní sval slouží jako značka pro anatomické roviny;
- e) bezprostřední aplikaci do vnitřku vzniklé rány jediným pomalým pohybem od jednoho konce rány ke druhému testované kompozice, přičemž tato kompozice byla předtím ohřáta ve skleněné misce na vyhřívané desce s teplotou regulovanou na 47 °C; teplota je měřena v kontrolní baňce obsahující vodu; po ukončení řezu se vzorek testované kompozice odebere z uvedené misky pomocí chemické špachtle (délka 3 mm a tloušťka 1 mm) za účelem aplikace;
- f) přiblížení pomocí prstů obou okrajů rány k sobě a držení okrajů rány v této poloze po dobu 30 sekund a otření povrchového přebytku kompozice pomocí obvazu; a
- g) přelepení rány třemi adhezivními páskami (Steri-Strip).

Zbylým pěti zvířatům ze skupiny je proveden řez, který je následně sešit nití.

Použitý protokol je stejný jak výše popsany protokol až do operace d) a mění se od operace e), v rámci které je každému morčeti rána sešita pomocí šicí nítě Prolen Bleu 4/0 za použití jehly s se zakřivením P3 a sekci 13 mm.

Způsob sešití řezu u jednotlivých morčet je následující:

- morče č.6: 2 stehy,
- morče č.7: 2 stehy,
- morče č.8: 3 stehy,
- morče č.9: 2 stehy,
- morče č.10:3 stehy.

Po ukončení zákroku je každé morče vráceno do své klece, probudí se během méně než 5 minut po zákroku a může se volně pohybovat.

Rány jsou lokálně a denně dezinfikovány žlutým Betadinem. Rány se fotografují v časech $T = 1$ den, $T = 3$ dny a $T = 10$ dnů.

Po šesti dnech se provede pod anestezií odstranění stehů. Vyhodnocení estetické kvality jizev se provede poslepu lékařem zkušeným v oblasti šití ran pomocí analogové stupnice. Výsledky získané pro obě skupiny jsou srovnány pomocí neparametrického jednosměrného testu podle Mann-a a Whitney-e v době $T = 10$ dnů (významový práh je stanoven na 5 %).

Morčata jsou usmrcena intraperitoneální injekcí roztoku fenobarbitalu po jedenácti dnech v případě skupiny "lepidlo" a po dvanácti dnech v případě skupiny "šití nití".

U každého morčete se provedou dvě exerezní biopsie: kontrolní vzorek zdravé kůže a vzorek zabírající celou jizvu.

Odebrané vzorky kůže se uloží do 10% formolu, kde se uchovávají až do okamžiku provedení anatomicko-patologické analýzy.

Získají se následující výsledky.

Celková doba operací byla jedna hodina mezi prvním a posledním morčetem v každé skupině

Bylo provedeno několik konstatování:

- a) v čase $T = 1$ den morče č.6 ztratilo spontánně své tři nítě a morčata č.8 a č.10 ztratila spontánně jednu nit' v čase $T = 5$ dnů; adhesivní pásky všech morčat skupiny "lepidlo" (kompozice č.1) odpadly spontánně po 24 hodinách;
- b) nedošlo k žádné lokální ani celkové infekci;
- c) při pohmatu poslepu se jizvy po slepení jeví měkké a nehrbolaté na rozdíl od jizev po sešití nití;
- d) estetická kvalita každé rány v čase $T = 10$ dnů byla vyhodnocena poslepu pomocí analogové stupnice (0 až 200), přičemž získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II.

Tabulka II

Morče n=5	Kompozice č.1 (skóre)	Morče n=5	Šití nití (skóre)	
1	125	6	141	
2	190	7	121	
3	196	8	180	
4	168	9	90	
5	179	10	80	
Střed	179	p=0,0476		121
Minimum	125			80
Maximum	196			180

Statistická analýza estetické kvality jizev (analogová stupnice) po odstranění švů desátého dne prokazuje statisticky významný rozdíl ($p = 0,0476$) ve prospěch kompozice na bázi methyлідenmalonátu oproti sešití ran nití.

U obou skupin pokusných zvířat nedošlo v průběhu uvedené studie k žádné infekci.

Stejná studie in vivo byla provedena za použití kompozic č.6, č.8, č.9, č.10, č.11, č.12, č.13 a č.14.

Použitý protokol byl stejný jako protokol, který byl popsán výše, přičemž způsob sešití rány nití zahrnoval ve všech případech kontrolní skupiny 3 stehy.

V následující tabulce III jsou uvedeny výsledky vztahující se k estetické kvalitě každé rány v čase $T = 21$ dnů, vyhodnocené poslepu pomocí analogové stupnice (0 až 200).

Statistická analýza těchto výsledků prokázala statisticky významný rozdíl ($p = 0,0005$) ve prospěch kompozic na bázi methyлідenmalonátu oproti sešití ran nití.

Jizvy po sešití ran nití jsou opět vyhodnoceny jako "žebříkové příčky".

Tabulka III

Kompozice č.	Estetická kvalita slepené rány (skóre/200)	Estetická kvalita rány sešité nití (skóre/200)
6	192	175
8	189	168
9	184	155
10	183	162
11	175	172
12	178	155
13	183	169
14	169	160

Byla rovněž provedena anatomicko-patologická studie:

- jednak s cílem ověřit případná zánětová rizika způsobená produkty odbourání polymethylidenmalonátu; a
- jednak s cílem regulovat bioresorbovatelný charakter kompozice na bázi použitého methylidenmalonátu.

Získané výsledky ukazují, že kompozice na bázi methylidenmalonátu mají v histologické rovině zcela uspokojivé chování.

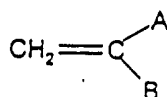
22.08.01

OPATŘENÍ
 VYKONÁVÁNÍ
 PATENTU
 VYKONÁVÁNÍ
 PATENTU

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Materiál pro sešití ran, v y z n a č e n ý t í m, že je tvořen bio-adhezivní biokompatibilní směsí obsahující alespoň 50 % hmotnosti, výhodně alespoň 80 % hmotnosti, kompozice na bázi methylenmalonátu obsahující:

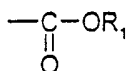
- 40 až 100 % hmotnosti, výhodně 50 až 100 hmotnosti, jednoho nebo několika methylenmalonátů obecného vzorce I



(I)

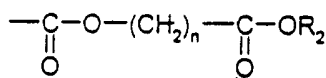
ve kterém

A a B znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu obecného vzorce a



(a)

nebo skupinu obecného vzorce b

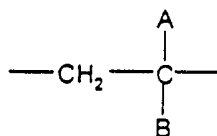


(b)

příčemž v obecných vzorcích a a b R_1 a R_2 znamenají nezávisle jeden na druhém přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů a n znamená celé

číslo 1 až 5, přičemž alespoň jeden z A a B znamená skupinu vzorce b,

nebo/a jednoho nebo několika oligomerů methyліденmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 6 000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II



(II)

ve kterých A a B mají výše uvedené významy, a

- 0 až 60 % hmotnosti, výhodně 0 až 50 % hmotnosti, jednoho nebo několika polymerů methyліденmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6 000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II.

2. Materiál podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že v obecných vzorcích I a II

A znamená skupinu a, ve které R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, výhodně ethylovou skupinu, a

B znamená skupinu b, ve které R_2 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, výhodně ethylovou skupinu, a n znamená číslo rovné 1.

3. Materiál podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m, že v obecných vzorcích I a II

A znamená skupinu a, ve které R_1 znamená ethylovou

skupinu a

B znamená skupinu b, ve které R_2 znamená ethylovou skupinu a n znamená číslo rovné 1.

4. Materiál podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a -
č e n ý t í m, že kompozice na bázi methyldenmalonátu obsahuje

- 50 až 90 % hmotnosti jednoho nebo několik oligomerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 6000, výhodně nižší nebo rovnou 3000 a obsahujících opakující se strukturní jednotky obecného vzorce II, a
- 10 až 50 % hmotnosti jednoho nebo několika polymerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6000,

příčemž uvedený materiál má teplotu přechodu do skelného stavu nižší nebo rovnou 0°C , výhodně v rozmezí od -10 do -35°C .

5. Materiál podle nároku 4, v y z n a č e n ý t í m, že kompozice na bázi methyldenmalonátu obsahuje

- 55 až 65 % hmotnosti jednoho nebo několika oligomerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 3000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II a
- 35 až 45 % hmotnosti jednoho nebo několika polymerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6000, výhodně vyšší než 9000.

6. Materiál podle nároku 5, v y z n a č e n ý t í m, že kompozice na bázi methyldenmalonátu obsahuje

- 55 až 65 % hmotnosti jednoho nebo několika oligomerů methyліденmalonátu majících molekulovou hmotnost mezi 300 a 1000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II a
- 35 až 45 % hmotnosti jednoho nebo několika polymerů methyліденmalonátu majících molekulovou hmotnost mezi 12000 a 25000.

7. Materiál podle některého z nároků 4 až 6, v y z n a -
č e n ý t í m, že je tvořen z alespoň 90 % hmotn.,
výhodně z alespoň 95 % hmotn., kompozicí na bázi
methyліденmalonátu definovanou v některém z nároků 4 až 6.

8. Materiál podle některého z nároků 4 až 7, v y z n a -
č e n ý t í m, že obsahuje až 50 % hmotnosti, výhodně až
20 % hmotnosti jedné nebo několika složek jiných, než je
kompozice na bázi methyліденmalonátu, přičemž tyto složky
jsou zvoleny z množiny zahrnující:

polykyanoakryláty, výhodně polyalkylkyanoakryláty,
alkylpolymethakryláty,
biokompatibilní polyurethany,
polyoxyalkyleny,
polyaminokyseliny,
polylaktáty,
polylaktát-ko-glykoláty a
polyvinylalkoholy.

9. Materiál podle nároku 8, v y z n a č e n ý t í m, že
uvedená složka nebo uvedené složky jsou alespoň zčásti
přítomné ve formě monomerních jednotek sloučených v
kopolymerech s methyліденmalonátovými jednotkami obecného
vzorce II a zejména ve formě konstitučních monomerních

jednotek polyakrylátů, polysacharidů, polyoxyalkylenů, polylaktátů a polylaktát-ko-glykolátů.

10. Nový materiál, v y z n a č e n ý t í m, že je tvořen alespoň z 90 % hmotn., výhodně z alespoň 95 % hmotn., kompozicí na bázi methyldenmalonátu obsahující

- 50 až 90 % hmotnosti jedné nebo několika oligomerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 6000, výhodně nižší nebo rovnou 3000, a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II a
- 10 až 50 % hmotn. jednoho nebo několika polymerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6000,

přičemž materiál má teplotu přechodu do skelného stavu nižší nebo rovnou 0 °C, výhodně v rozmezí od -10 do -35 °C.

11. Materiál podle nároku 10, v y z n a č e n ý t í m, že kompozice na bázi methyldenmalonátu obsahuje

- 55 až 65 % hmotnosti jednoho nebo několika oligomerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost nižší nebo rovnou 3000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II,
- 35 až 45 % hmotnosti jednoho nebo několika polymerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost vyšší než 6000, výhodně vyšší než 9000.

12. Materiál podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že kompozice na bázi methyldenmalonátu obsahuje

- 55 až 65 % hmotnosti jednoho nebo několika oligomerů methyldenmalonátu majících molekulovou hmotnost mezi 300 a 1000 a tvořených opakujícími se strukturními jednotkami obecného vzorce II a

22.03.01

31

- 35 až 45 % hmotnosti jednoho nebo několika polymerů methyлідenmalonátu majících molekulovou hmotnost mezi 12 000 a 25000.

Zastupuje: