

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

20346

(13) Druh dokumentu: **U1**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2009 - 21121**
(22) Přihlášeno: **17.04.2009**
(47) Zapsáno: **09.12.2009**

(51) Int. Cl.:

B82B 1/00 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(73) Majitel:

STUDENT SCIENCE, s. r. o., Horní Podluží, CZ
NANOPHARMA, a. s., Praha, CZ
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i., Praha, CZ
Technická univerzita v Liberci, Liberec, CZ

(72) Původce:

Amler Evžen doc. RNDr. CSc., Praha, CZ
Míčková Andrea Mgr., Bratislava, SK
Jakubová Radka Mgr., Sečovská Polanka, SK
Plencner Martin Mgr., Bratislava, SK
Prosecká Eva Mgr., Praha, CZ
Filová Eva Mgr., Trnava, SK
Rampichová Michala Mgr., Praha, CZ
Pokorný Ivan Ing., Brandýs nad Labem, CZ
Lukáš David prof. RNDr. CSc., Liberec, CZ
Martinová Lenka doc. Ing. CSc., Liberec, CZ
Košťáková Eva Ing., Turnov, CZ
Pokorný Pavel Ing., Frýdlant v Čechách, CZ

(74) Zástupce:

Advokátní, znalecká a patentová kancelář, Mgr. Václav Karlíček, Vinohradská 6,
Praha 2, 12000

(54) Název užitného vzoru:

**Sítka obohacená nanovlákný z polykaprolaktonu nebo ze směsi kyseliny
polymléčné a polyglykolové či polyvinylchloridu s adherovanými
liposomy**

CZ 20346 U1

Sítka obohacená nanovlákný z polykaprolaktonu nebo ze směsi kyseliny polymléčné a polyglykolové či polvinylchloridu s adherovanými liposomy

Oblast techniky

5 Technické řešení se týká sítka obohacené nanovlákný, která mohou sloužit jako nosiče léčiv s řízeným uvolňováním především v tkáňovém inženýrství.

Dosavadní stav techniky

10 Rozvoj tkáňového inženýrství je spojen především s vytvářením tkání či celých orgánů z buněk na vhodném nosiči. Úspěchů bylo již dosaženo při vývoji arteficiální chrupavky. Nové metody tkáňového inženýrství vedou například ke zmírnění a zpomalení osteoartrózy. Metody spočívají v odebrání buněk z chrupavky z nemocného kloubu pacienta, jejich namnožení v laboratoři a poté přenesení zpět do kloubu na speciální hmotě, která slouží jako „nosič“. Nejmodernější přístupy zahrnují implantace složených biodegradovatelných nosičů, které se obohacují autologními buňkami až v těle pacienta.

15 V tkáňovém inženýrství se jeví velmi slibně materiály ve formě nanovláken. Nanomateriály se připravují pomocí různých technik, kterými jsou zejména elektrostatické zvlákňování, technika „selfassembly“ a fázová separace. Tyto techniky založené na různých fyzikálních principech se využívají k přípravě nanomateriálů s jedinečnými vlastnostmi. Upřednostňované polymery pro vlákna použitá v popisované vlákenné kompozici jsou jednoduché polymery, kopolymery a polymerní směsi: poly (kyselina L-laktidová), poly (kyselina DL-laktidová), polykaprolakton, kyselina polyglykolová, polyvinylalkohol nebo polyanhydridin. Také mohou být použity přírodní polymery jako jsou reorganizovaný kolagen, fibrin, chitosan.

20 Kolagen typu I, fibrin a polykaprolakton (PCL) jsou díky svým biofyzikálním vlastnostem a biokompatibilitě vhodné materiály k osazování různými typy buněk a tak k jejich využití v tkáňovém inženýrství. Nanovlákný mohou být obohacena o léčiva a další faktory, které mohou působit pozitivně na regeneraci poškozené tkáně.

25 V současné době existuje řada přístupů, resp. řešení, které umožňují řízené dodávání léčiv. Konstrukce nosičů s řízeným dodáváním léčiv v čase, tvořených textilními vlákny v různých formách, byly patentovány v průběhu posledních let minulého století a v prvních letech století tohoto. Dokumenty, které je možné považovat za základní pro tuto oblast techniky, jsou WO 2004/98503 a US 6 596 296.

30 Podstatou řešení WO 2004/98503 je vlákenná kompozice zahrnující gely nebo hydrogely. Vynález se vztahuje ke složení gelu naplněného biodegradabilními vlákny a k metodě výroby těchto vláken. Takovýto vlákenný materiál je určen pro tkáňové inženýrství a systémy dodávající postupně léčiva a pro metody, v níž 3D matrice pro růst buněk jsou připraveny pro in vitro a in vivo použití. Vynález se vztahuje také k metodě řízení rychlosti uvolňování léčebné látky díky změně jak vlastností biodegradabilního polymeru tak díky změně vlastností užitého gelu nebo hydrogelu. Upřednostňované polymery pro vlákna použitá v popisované vlákenné kompozici jsou jednoduché polymery, kopolymery a polymerní směsi: poly (kyselina L-laktidová), poly (kyselina DL-laktidová), polykaprolakton, kyselina polyglykolová nebo polyanhydridin. Také mohou být použity přírodní polymery jako jsou reorganizovaný kolagen nebo přírodní hedvábí. Systém dodávání léčiv vytvořený na základě tohoto patentu se skládá alespoň z jednoho vlákna, které je tvořeno ze dvou komponent. První komponentou je biodegradabilní polymer a druhou je gel nebo hydrogel. Komponenty mohou být jak pláštěm vlákna tak mohou být v jeho dutině. Léčebná látka je vložena do gelu nebo hydrogelu. Tato látka může být růstový faktor, virus, protein, enzym, hormon, protizánětlivá látka a tak dále. Struktura nosiče (scaffoldu) je tvořena jedním nebo více druhy výše popsaných vláken.

45 Další technická řešení vztahující se k nosičům s řízeným dodáváním léčiv na základě textilních substrátů jsou obsažena v dokumentech US 2005053639 a US 2003095998. Předmětem doku-

mentu US 2005053639 jsou částečně biodegradabilní vlákna vyztužená kompozitní materiály ve formě prstence nebo šicí nitě sloužící jako systémy pro řízení dodávání léčiv s nejméně jednou bioaktivní látkou, kde dotyčný kompozitní materiál zahrnuje vstřebatelná vlákna konstruovaná tak aby poskytla závislé mechanické vlastnosti a dále obsahuje biostabilní elastomerní matrice obsahující vstřebatelné mikročásticové iontoměniče, které upravují uvolňování bio aktivních látek v požadované časové periodě při specifikovaných biologických umístěních. Takovými specifickými místy mohou být vaginální kanály, břišní dutina, šourek, žláza prostaty, nebo podkožní tkáň. Systém dodávající léčiva může být použit pro lokální vedení nejméně jedné bioaktivní látky, zahrnující antikoncepční, antimikrobiální, protizánětlivé nebo antivirové látky stejně tak jako látky pro léčbu rakoviny. Nároky tohoto dokumentu zahrnují jako výtuž polymerní vlákna s nejméně jedním cyklickým monomerem vybraným ze skupiny obsahující glykolid, L-laktid (dimer kyseliny mléčné), ε-kaprolaktam, p-dioxan, trimetylen karbonát a morfolin-2,5-dion.

Podstatou řešení podle patentu CZ 300 142 je vlákenný biodegradabilní materiál v podobě textilie jako nosič léčiv s řízeným uvolňováním. Unikátnost tohoto materiálu je v kombinaci vhodných různě časově závislých biodegradabilních (vstřebatelných) vláken s klasickými textilními technologiemi. Klasické textilní technologie přináší hlavně jednoduchost výroby takového textilního materiálu s možností obměňování porosity a mechanických vlastností výsledného materiálu v závislosti na použité technologii výroby a jejich parametrech a to dle požadavků kladejších na daný krycí materiál - nosný materiál. Výsledný textilní materiál je vhodné impregnovat vhodnou látkou zlepšující adhezi buněk. U viskózních roztoků, blízkých se strukturou spíše gelům, lze toto učinit pouze po dodání určité energie, která je v tomto případě získána krátkodobým účinkem nízkovýkonového ultrazvukového vlnění. Na takovýto nosný biodegradabilní textilní materiál je možné následně kovalentně navázat polární hlavičky lipidů, které jsou ve formě liposomů jako nosiče léčiv. Liposomy lze poté řízeně otevírat s využitím ultrazvuku a tím jsou léčebné látky uvolňovány z textilního substrátu. Toto otevírání liposomů, tudíž uvolňování v liposomech uzavřených látek, lze provádět i v případě již implantovaného materiálu do těla pacienta.

V žádném ze známých technických řešení není známo nanášení povrchové úpravy na vlákna pomocí ultrazvuku ani spojení povrchu vláken s liposomy jako nosiči léčiv. Technické řešení podle této přihlášky kombinuje obohacenou pleteninu z biodegradabilních látek s nanovláknou obsahující liposomy, které mohou ještě uvnitř obsahovat podpůrné látky k řízenému hojení rány již operátorem uzavřené. Výhodou obohacené pleteniny je modifikace povrchu, který pak může lépe přilnout ke tkáni nebo umožnit lepší adhezi buněk. Spojení materiálu s liposomy pak umožňuje implantaci vhodných podpůrných látek nebo léčiv do těla pacienta. Díky tomu, že liposomy lze otevírat působením ultrazvukového vlnění, je možné cíleně řídit či modifikovat uvolňování látek z implantátu v těle pacienta.

Jednou z výhod popsaného řešení je, že materiály, vytvářené klasickými textilními technologiemi, zajišťují při použití vhodného základního vlákenného biodegradabilního materiálu, požadované mechanické vlastnosti pro dobrou manipulovatelnost, zpracovatelnost a použitelnost výsledného krycího materiálu. Materiály vytvářené klasickými textilními metodami zajišťují ve velké míře možnost ovlivňování porosity výsledného materiálu, respektive jeho zaplnění vlákny.

Použitím ultrazvuku lze v celém objemu impregnovat textilní materiály s relativně nízkou porositou relativně vysokoviskózními roztoky a to nejen vodnými roztoky kyseliny hyaluronové (respektive hyaluronanu sodného), které by tyto vlákenné materiály bez pomoci ultrazvuku vůbec nesmočily. Použití ultrazvuku pro impregnaci textilního materiálu je relativně levnější a také ho lze užít při kontinuální výrobě na rozdíl od použití známé plazmové technologie.

Při způsobu výroby textilie podle vynálezu potahováním povrchu vlákna kyselinou hyaluronovou nebo jejím derivátem nabízí impregnace vláken lepší podmínky pro kovalentní navázání nosičů léčiv s řízeným uvolňováním na bázi liposomů. Výhodou obohacené pleteniny je modifikace povrchu, který pak může lépe přilnout ke tkáni nebo umožnit lepší adhezi buněk.

Textilie kombinuje obohacenou pleteninu z biodegradabilních látek s liposomy, resp. s nanovláknou obsahující liposomy, které mohou ještě uvnitř obsahovat podpůrné látky k řízenému ho-

jení rány již operátorem uzavřené. Spojení materiálu s liposomy pak umožňuje implantaci vhodných podpůrných látek nebo léčiv do pacienta. Díky tomu, že liposomy lze otevírat působením ultrazvukového vlnění, je možné cíleně řídit či modifikovat uvolňování látek z implantátu v těle pacienta.

5 Základním elementem vláknenného biodegradabilního krycího materiálu je pletenina z vhodného biodegradabilního materiálu, který ztrácí pevnost v čase. Vhodnými základními polymerními materiály jsou například: PGA-kyselina polyglykolová, PLA-kyselina polymléčná, hydroxypropylmetakrylát, chitosan, kyselina hyaluronová, kyselina šťavelová, želatina, kolagen atd. Nekonečná vlákna z těchto materiálů jsou pak uspořádána do multifilů, které jsou následně spleteny
10 do nitě. Tato připravená nit z kyseliny polyglykolové se používá také jako chirurgická nit, takže splňuje požadavky pro přijetí lidským organismem. Pro lepší přilnutí k tkáni či lepší zachycení buněk je vhodné povrch nitě zdrsňit, což lze provést protažením nitě mezi dvěma drsnými povrchy, jejichž míra agresivity ovlivňuje míru zdrsňení povrchu nitě. Zdrsňená nebo nezdrsňená nit je dále použita jako délková textilie pro přípravu plošné či objemné textilie.

15 Vhodnou textilií pro vytvoření trojrozměrné matrice se ukázala být pletenina. Pleteninu lze vytvořit různým způsobem provázáním oček. Mohou být použity jak zátažná, tak i osnovní pletenina. Pleteninu či tkaninu lze vyrobit jak z předených nití sestávajících ze staplových vláken, tak ze splétaných nití sestávajících z vláken nekonečných. Velikosti pórů v pleteném materiálu lze ovlivňovat (zmenšovat) díky zhrubnutí povrchu nití (zvýšení chlupatosti nití) použitím zařízení,
20 které mechanicky narušuje vlákna uložená na obvodu nitě. Četnost mechanických narušení materiálu ovlivňuje míru zdrsňení povrchu nitě. Vzniklá textilie může být dále impregnována vodným roztokem hyaluronanu sodného pro vytvoření vhodného prostředí umožňujícího vývoj adhezních buněk. Tato impregnace je uskutečňována, zejména pro vysoce-viskózní roztoky, pomocí nízko výkonového ultrazvukového zařízení po velmi krátkou dobu v řádu sekund.

25 Vlákenná surovina zpracovaná do formy netkané textilie je další vhodnou technologií pro navrhované řešení podle tohoto vynálezu. Je využito vláknenné stříže založené na polymeru kyseliny polyglykolové a polyvinylalkoholu a jejího zpracování do formy netkané textilie. Pro výrobu vzorků rozličných velikostí i plošných hmotností bez zvláštní náročnosti na strojní vybavení je vhodné použití metody naplavování - hydrodynamická výroba vláknenné vrstvy. Vlákenná stříž je
30 tedy naplavována přímo z vodného roztoku hyaluronanu sodného nebo jen z destilované vody a následně může být opět impregnována, samozřejmě u více viskózních kapalin opět s využitím ultrazvuku.

Výroba netkané textilie vyrobené technologií naplavování přináší i možnosti kombinace vláknenných materiálů umožněné směřováním prvotní vláknenné stříže. Vhodné je například přidání polyvinylalkoholových vláken. Jedná-li se o nezasíťovaná polyvinylalkoholová vlákna je nutné
35 provádět naplavování ve vhodném nevodném prostředí (například N-butylalkoholu), aby nedošlo k jejich rozpuštění. Následně po naplavení může být vrstva impregnována opět vodným roztokem hyaluronanu sodného. Tato impregnace zapříčiní nejen vytvoření vhodnějšího chemického prostředí pro adhezní buněk, ale i mírné rozpuštění polyvinylalkoholových vláken, v důsledku
40 kterého dojde ke zpevnění netkané textilie po vysušení tohoto materiálu.

Trojrozměrné nosiče, to jest textilie podle vynálezu mohou také obsahovat směsi několika druhů materiálů, nebo různých forem jednoho materiálu. Může jít o kombinace netkaných textilních materiálů, sítí, neperforovaných membrán a houbových materiálů - pěn. Uvedené matrice mohou obsahovat přírodní, polosyntetické nebo syntetické polymery.

45 Přírodní polymery, které je možno využít pro účely tohoto vynálezu, jsou například kolagen, koprecipitáty kolagenu a glykosaminoglykanů, celulóza, polysacharidy ve formě gelů, jako jsou chitin, chitosan, pektin nebo kyselina pektinová, agar, agaróza, xanthan, gelan, kyselina alginová nebo algináty, polymannan nebo polyglykany, škrob a přírodní gummy. Polosyntetické polymery je možno volit například ze skupiny kolagen, zesíťovaný například aldehydy a jeho prekursorů,
50 dikarboxylové kyseliny nebo jejich halogenidy, diaminy, deriváty celulózy, kyselina hyaluronová, chitin nebo chitosan, gellan, xanthan, pektin nebo kyselina pektinová, polyglykany, polyman-

nan, agar, agaróza, přírodní guma a glykosaminoglykany. Konečně jako příklad syntetických polymerů, použitelných pro účely vynálezu je možno uvést kyselinu polymléčnou, kyseliny polyglykolovou a jejich kopolymery nebo deriváty, polydioxany, polyfosfazeny, polysulfonové pryskyřice, polyurethany a PTFE.

- 5 Povrchově modifikovanou pleteninu nebo textilií lze poté dále obohacovat liposomy. Liposomy mohou být tvořeny libovolnými lipidy, zejména fosfolipidy a glykolipidy. Liposomy lze připravit libovolným vhodným způsobem, například jak bylo popsáno v práci Amler, E., Kasinská, R., Drahota, Z. and Zborowski, J. FEBS Lett. (1990) 271,1,2:165-168, ale i jinou vhodnou metodou. Je možné použít multilamelární i unilamelární liposomy. Připravené liposomy jsou smíchány s
- 10 roztokem obsahujícím látku, která má být později v liposomech dodána do těla pacienta. Liposomy v tomto roztoku jsou poté opakovaně exponovány ultrazvukovému vlnění v ultrazvukové lázni. V ultrazvukové lázni dochází k opakovanému otevírání a následnému uzavírání liposomových měchýřků, následkem čehož se roztok požadovanou látkou uzavře do liposomů. Liposomy v roztoku s požadovanou látkou pak mohou být dialyzovány proti jinému vhodnému roztoku v
- 15 případě, že je nutná modifikace vnějšího roztoku pro další úpravy povrchu liposomů zejména pro účely kovalentního navázání. Liposomy je pak možné kovalentně vázat k modifikovanému povrchu textilního nosiče. Lze využít řady metod jako například vazbu na glykolipidy podobně jako v práci Amler, E., Abbott, A., Malak, H., Lakowicz, J. and Ball, J.W.: Biophys. J. (1996) 70, 182-193.
- 20 Liposomy však mohou být dodávány i v kombinacemi s nanovlákný. V takovém případě jsou liposomy po dialýze smíchány s roztokem, ze kterého jsou připravována nanovlákná. Liposomy v kombinaci s nanovlákný jsou pak spojovány s modifikovanou textilií. Ke spojování nanovláken s textilií lze použít naplavování či jiné vhodné technologie.

Podstata technického řešení

- 25 Technické řešení podle této přihlášky odstraňuje nedostatky současných řešení tím, že kombinuje speciální síťku jako nosič a to s nanovlákný, která mohou být obohacena o adherované liposomy. Následně slouží jako nosiče léčiv s řízeným uvolňováním a to především v tkáňovém inženýrství. V současné době není znám žádný takovýto nosič pro řízené uvolňování.

Příklady provedení

- 30 1. Síťka vhodná k operačním účelům pokryta PCL nanovlákný tzn. nanovlákný z polykaprolaktonu o rozměrech konečného výrobku. Nanovlákná jsou obohacena o adherované liposomy obsahující látky k postupnému uvolňování. Tento materiál může být aplikován k chirurgickým účelům do pacienta.
- 35 2. Nanovláknenná síťka z PCL nanovláken tzn. nanovláken z polykaprolaktonu o rozměrech konečného výrobku nosiče. Nanovlákná jsou obohacena o adherované liposomy obsahující látky k postupnému uvolňování sloužící jako kožní kryt využitelný zejména pro popáleniny a větší otevřené rány.
- 40 3. Nanovláknenná síťka z PCL nanovláken tzn. nanovláken z polykaprolaktonu o rozměrech konečného výrobku nosiče. Nanovlákná jsou obohacena o adherované liposomy obsahující látky k postupnému uvolňování sloužící jako materiál pro osídlení keratinocyty pro přípravu kožních implantátů.

NÁROKY NA OCHRANU

1. Síťka obohacená nanovláknny, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že nanovláknna jsou připravena z polykaprolaktonu, nebo ze směsi z kyseliny polymléčné a polyglykolové či polyvinylchloridu v libovolném poměrovém složení těchto látek.
- 5 2. Síťka obohacená nanovláknny podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že nanovláknna jsou obohacena o adherované liposomy.

Konec dokumentu

10