

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

36 922

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/52 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
B32B 33/00 (2006.01)
C12N 9/96 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2022-39718**
(22) Přihlášeno: **28.12.2021**
(47) Zapsáno: **27.03.2023**

- (73) Majitel:
Grade Medical s.r.o., Kladno, Kročehlavy, CZ
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.,
Praha 4, Krč, CZ
Univerzita Karlova, Praha 1, Staré Město, CZ
- (72) Původce:
Ing. Petr Bratřka, Praha 4, Krč, CZ
prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA, Praha 4,
Hodkovičky, CZ
prof. MUDr. David Pokorný, CSc., Praha 4, Nusle,
CZ
Mgr. Eva Filová, Ph.D., Trnava, SK
- (74) Zástupce:
Grade Medical s.r.o., náměstí Sítňá 3105, 272 01
Kladno, Kročehlavy
Ing. Milan Škoda, Nahořanská 308, 549 01 Nové
Město nad Metují, Krčín

- (54) Název užitného vzoru:
**Substrát s funkční vrstvou s antioxidačním
účinkem**

Substrát s funkční vrstvou s antioxidačním účinkemOblast techniky

5

Technické řešení se týká substrátu s funkční vrstvou s primárně antioxidačním účinkem, zejména substrátu s antioxidačním účinkem pro přípravu prostředků pro léčebné a/nebo kosmetické a/nebo veterinární použití.

10

Dosavadní stav techniky

Ze současného stavu techniky je známa celá řada systémů s možností administrace účinných látek, zpravidla léčiv. Tyto systémy jsou zaměřené na dodávání účinných látek v podobě administrace systémové s účinky ex situ a zpravidla dlouhodobějšími (léčivé přípravky), nebo lokální administrace s účinkem in situ zpravidla v relativně kratším časovém úseku, zejména pro topikální aplikaci, resp. doplňkový účinek krytů ran v oblasti chirurgie a kožní medicíny (prostředky).

V případě prostředků, tedy zejména topikálních aplikací případně implantátů, je společnou nevýhodou zejména to, že neumožňují efektivní personalizaci výsledného prostředku, tedy variabilitu funkčních parametrů prostředku podle potřeb konkrétního pacienta, resp. přístupu k terapii.

Z patentového dokumentu US 7 972 616 je například znám kompozitní kryt ran na bázi nanovláken a anorganických částic.

Toto řešení je jednak už z podstaty odlišné, když dosahuje účinku nikoliv pomocí řízeného uvolnění účinných látek, typicky léčiv, ale pomocí účinku imobilizovaných anorganických částic. Nevýhodou tohoto řešení je zejména to, že prakticky neumožňuje proměnlivé provedení výsledného krytu, resp. efektivní personalizaci.

V dalších patentových dokumentech US 4 725 271, US 4 122 158 A a US 658 222, je popsáno řešení, kde jsou aktivní látky kombinovány s biodegradovatelným materiálem tak, že dochází k jejich zabudování do hmoty určitého biodegradovatelného polymeru ve tvaru vláken, pěn nebo textile.

Tento přístup je patrný také z užitého vzoru CZ 31 723, který řeší kryt akutní nebo chronické rány, který je tvořen nebo obsahuje jako vrstvu určenou pro kontakt s ránou funkční vrstvu tvořenou směsí nanovláken a mikrovláken z biologicky kompatibilního a biologicky degradabilního kopolymeru L-laktidu a ϵ -kaprolaktonu.

Vedle technologické náročnosti a praktických možností produkce popsaných typů krytů pouze s využitím sériové výroby, tedy bez možnosti personalizace, je v případě biodegradabilních polymerů specifickou nevýhodou zejména to, že do prostředí rány jsou vnášeny produkty degradace v objemu, který zpravidla zásadním způsobem převyšuje objem účinné látky a značně rozšiřuje regulační požadavky na důkaz biokompatibility prostředku.

V patentových dokumentech US 60 772 100, US 2002/0061329 a US 5 512 301 je popsáno řešení, u kterého dochází k enkapsulaci aktivní látky do hydrofilní polymerní hmoty. Z patentového dokumentu US2006024011 je známo řešení, který se zabývá topikálním dodáváním růstových faktorů pomocí jejich imobilizace v hydrogelu.

Obdobně z patentového dokumentu CZ PV2012-166 je znám biokompatibilní materiál využitelný pro ošetřování ran a defektů kožních na bázi karboxymethylovaných celulóзовých textilních materiálů.

Tato řešení dosahují léčebných účinků in situ skrze řízené uvolnění účinné látky, ovšem na základě odlišných principů její emise, typicky uvolněním ze hmoty nosiče bez jeho degradace např. difúzí ve vodném prostředí. Nevýhodou uvedených řešení je zejména to, že jsou vázána specificky na konkrétní materiál nosiče, který zároveň tvoří kryt rány, a dále pak to, že již z technologické podstaty neumožňují efektivně změnu parametrů kinetiky uvolnění účinné látky a vůbec neuvažují kontrolu uvolnění více účinných látek s kinetikou rozdílnou.

V patentovém dokumentu US 2002/0004063 je popsán systém, kde dochází k aplikaci aktivní látky přímo na ránu. Působení iniciátorů síťování dochází k solidifikaci vrstvy na ráně pacienta a následně postupnému uvolnění léčiva.

Další patentový dokument US 2009/0263468 představuje systém na bázi nanočástic a nábojem organizovaných vrstev pro přichycení systémů na ránu a dopravu léčiv. Obdobný systém je popsán i v patentovém dokumentu US 2010/0203144.

V dalším patentovém dokumentu US 8 715 736 je popsán systém na bázi lipidů s aktivní látkou, kde je systém přímo aplikován na ránu s cílem dopravy terapeutik přímo k buňkám pomocí penetrace stimulujících peptidů na povrchu částic. Podobný systém pro bezjizvové hojení je popsán i v patentovém dokumentu WO 2009/061417.

Tyto systémy využívají principálně odlišného přístupu, kdy systém pro prodloužené uvolnění účinné látky není imobilizován na nosiči, který ránu kryje, ale přímo v ráně. Nevýhodou tohoto odlišného přístupu je zejména to, že prostředí rány je už z podstaty fungování biologických systémů v parametrech podstatných pro zamýšlený účinek zásadně proměnlivé a zajištění, resp. prokázání deklarované kinetiky uvolnění, zejména pro regulační účely konečného výrobku, je zásadně obtížnější.

Z užitého vzoru CZ 20 346 je známo řešení sítě jako nosiče s nanovláknem, která mohou být obohacena liposomy. Specifickou nevýhodou tohoto řešení je to, že je vázáno výhradně na nanovláknem z PCL, PLGA či PVC, přičemž liposomy nejsou adherovány aktivně.

Z přihlášky vynálezu PV 2019-796 je znám kryt rány s nanovláknem vrstvou pro dopravu léčiva, zejména kryt rány s nanovláknem vrstvou s obsahem účinné látky pro hojení ran kůže, kde nanovláknem vrstva obsahuje nanovláknem textilií opatřenou liposomy s obsahem účinné látky.

Nevýhodou těchto řešení je zejména to, že neumožňují užití více účinných látek s rozdílnou kinetikou uvolnění.

Výše uvedený stav techniky má celou řadu obecných i specifických nevýhod, přičemž jako nejvýraznější se jeví to, že neumožňují praktickou personalizaci prostředku podle potřeb konkrétní aplikace, tedy zejména že vyžadují sériovou výrobu konečného prostředku. I v případě teoretické možnosti ambulantní přípravy vykazují malou možnost nastavení parametrů řízeného uvolňování účinné látky a s tím související prakticky omezenou možností personalizace léčby.

Výše popsaná řešení dále neuvažují užití různých substrátů (nosičů) a ani různých účinných látek, jejichž výběr by nebyl výrobním postupem v rámci krajních, resp. technologických parametrů, resp. fyzikálně-chemických parametrů užitých účinných látek ve vztahu k použitému systému pro prodloužené uvolnění, zásadně omezen. Další nevýhodou také je, že uvedené systémy popisují zpravidla uzavřený systém kombinace nosiče, systému pro dopravu léčiva (drug delivery system) a účinné látky, případně jejich pevně stanovené kombinace, se zaměřením na dosažení předem definovaného účinku spočívajícího v dodání předem pevně stanovené dávky (dose) účinné látky v čase.

Cílem technického řešení je příprava prostředku tvořeného mj. funkční vrstvou připravenou ambulantně s proměnlivými parametry (personalizace), kdy tato vrstva obsahuje účinnou látku, resp. více účinných látek s možností variabilní kinetiky uvolnění, kde celý tento systém umožní přípravu personalizovaně funkcionalizovaného substrátu, nejlépe těsně před jeho aplikací na pacienta, tedy s výhodou v ambulantních podmínkách.

Podstata technického řešení

Uvedené nedostatky do značné míry odstraňuje a cíle technického řešení naplňuje substrát s funkční vrstvou s primárně antioxidačním účinkem, zejména substrát s funkční vrstvou s antioxidačním účinkem pro léčebné a/nebo kosmetické a/nebo veterinární použití, podle technického řešení, jehož podstata spočívá v tom, že funkční vrstva je tvořena na substrátu imobilizovanými nanočásticemi a/nebo mikročásticemi, a/nebo směsí imobilizovaných nanočástic a mikročástic, s nejméně dvěma různými charakteristikami uvolňování nejméně jedné enkapsulované účinné látky, a s řízenou kinetikou jejího uvolnění podle potřeb personalizované péče, přičemž substrátem je vlákenný kryt z biokompatibilního polymeru, a/nebo z biopolymeru a/nebo z oxidu křemičitého, a nanočástice a/nebo mikročástice jsou tvořené z lipidických molekul, a enkapsulovanou účinnou látkou jsou léčiva a/nebo antioxidanty, přičemž léčivy jsou látky s antimikrobiálním účinkem, kterými jsou antibiotika, a/nebo enzymy. Tyto částice charakterizuje kombinace enkapsulované účinné látky, resp. směsi účinných látek, obsah účinné látky, resp. směsi účinných látek v částici a chemická, resp. fyzikálně chemická metoda tvorby částic, včetně parametrů zvoleného procesu v rámci limitních, což je zásadní mj. pro následnou kinetiku uvolňování účinné látky. Výhodou tohoto řešení je zejména to, že umožňuje funkcionalizaci v ambulantních podmínkách, a to širokého spektra substrátů s užitím účinné látky s řízeným uvolněním podle více než jedné křivky kinetiky uvolnění nebo užití více než jedné účinné látky, kdy pro každou je možno nastavit kinetiku uvolnění odlišnou. Tím je možné dosáhnout variabilní, vysoce precizní a v konečném důsledku efektivnější personalizace výsledného prostředku dle potřeb jednotlivých pacientů.

Je výhodné, když jsou nanočástice a/nebo mikročástice tvořené z lipidických molekul, a/nebo polyesterů a/nebo biopolymerů. Mezi lipidické molekuly lze zařadit fosfolipidy, sfingolipy, mastné kyseliny, monoglyceridy, diglyceridy, triglyceridy, terpeny a steroly. Mezi polyestery lze zařadit polykaprolakton, polymléčnou kyselinu, polyglykolovou kyselinu, polyglycerol sebakát, polyalkanonáty a jejich kopolymery. Mezi biopolymery lze zařadit chitosan, celulózu, hedvábí, alginát, lignin, kyselinu hyaluronovou, kolagen, želatinu a jejich deriváty. Ve své podstatě jsou výše uvedenými látkami tvořeny stěny nanočástic a/nebo mikročástic, když uvnitř je uspořádaná účinná látka nebo je účinná látka imobilizována (rozptýlena) ve hmotě těchto částic, resp. ve hmotě a na povrchu částic.

Dále je výhodné, když jsou účinnou látkou léčiva a/nebo antioxidanty, a/nebo přírodní extrakty, a/nebo růstové faktory, a/nebo chemické látky. Účinnou látkou jsou látky, které působí zamýšleným způsobem a jsou s výhodou způsobilé pro užití v humánní medicíně, kosmetice nebo veterinární péči. Mezi antioxidanty lze zařadit například edaveron, resveritrol, superoxid dismutasy, pychnogenol, glutathion, melatonin, kurkuin, koenzym Q10, astaxanthin, olivový olej, zinek, selen, vitamin C, kyselina alfa-lipoová, vitamin E, vitamin A a/nebo extrakty z rostlin, jako například z borůvek, brusinek, zeleného čaje, Ginko biloba a Acai. Mezi přírodní extrakty lze zařadit ty s kombinovaným účinkem, jako například extrakt *cannabis sativa* a měsíčku lékařského. Mezi růstové faktory lze zařadit ty, které podporující hojení defektů pomocí uvolnění aktivních proteinů, zejména EGF, PDGF, TGF-alfa, TGF-beta, bFGF, IGF-I, insulin, HGF, KGF, aFGF a dalších. Růstové faktory mohou být dodány i ve formě produktů z trombocytů, kmenových buněk nebo v podobě kondicionovaného média.

Léčivy mohou být jakékoliv léčivé přípravky, ale nejvýhodněji jsou léčivy látky s antimikrobiálním účinkem, a/nebo analgetika, a/nebo antirevmatika, a/nebo enzymy. Mezi látky

s antimikrobiálním účinkem lze zařadit částice kombinované s antibiotiky, například vankomycin, gentamicin, klindamycin a tetracyklin, nebo antimikrobiální peptidy, antimikrobiální rostlinné a přírodní extrakty, jako tea tree olej, konopí, skořice a med, nebo nanočástice vhodných prvků, jako Ag, Au, Zn a jejich sloučeniny, nebo antiseptika pro eliminaci nebo prevenci infekce v ráně, jako chlorhexidin. Mezi analgetika lze zařadit zejména COX-inhibitory, jako valdecoxib, rofecoxib a colecoxib, nebo acetaminofen, aspirin, kofein, meprobamate, butalbital, salicylamid, pamabrom, pyrilamine, butalbital, difenhydramin, phenyltolaxamin, naproxen, zikonotid, oxykodon, fentanyl, oxymorfon, morfin, meperidin, buprenorfin, tramadol, opium, methadon, nalbufin, tapentadol, propoxyfen, alfentanol, pentazocin, hydrokodon, sufentanil, tramadol a/nebo bylinné výtažky, jako například konopí. Mezi antirevmatika lze zařadit látky tlumící zánět, zejména NSAID, jako například aspirin, ibuprofen, naproxen, paracetamol, ketoprofen, diklofenak, flurbiprofen, misoprostol, etodolac, tolmetin, indomethacin, moloxicam, nabumeton, oxaprozin, famotidin, nebo azathioprin, cyclofosamid, cyklosprin, hydroxychlorochin sulfat, leflunomid, methotrexat, silfasalazin, apremilast, tofacitinib a další. Mezi enzymy lze zařadit zejména enzymy pro debridement jako je trypsin, kolagenáza, papain a podobně.

Velmi výhodné dále je, když jsou nanočástice a/nebo mikročástice s obsahem účinné látky připraveny mícháním při vysokých otáčkách v rozsahu 300 až 2000 ot/min, nebo mikrofluidním mísením.

Výhodné dále je, když jsou nanočástice a/nebo mikročástice s obsahem účinné látky připraveny ionotropní gelací, to je výhodné zejména u biopolymerů, jako chitosanu, alginátu, nebo síťováním, zejména s použitím hyaluronové kyseliny a kolagenu, nebo emulzifikací, s využití směsi olej-voda, olej-voda-olej, voda-olej, voda-olej-voda, zejména pro polyestery a lipidy.

S výhodou lze užít jednu účinnou látku enkapsulovanou do částic s nejméně dvěma různými charakteristikami, které vedou následně k uvolňování podle rozdílné křivky kinetiky uvolnění.

S výhodou lze také užít více než jednu účinnou látku, kdy účinné látky jsou enkapsulovány do částic se shodnými nebo různými charakteristikami kinetiky uvolnění. V případě užití více účinných látek je zejména výhodné užití takových kombinací účinných látek, typicky léčiv, u kterých je prokázán synergický efekt, tedy takový efekt, který při užití kombinace látek je co do kvantity anebo kvality vyšší, ve srovnání s efektem užití obou látek samostatně. Takovým případem je zejména užití účinných látek, typicky léčiv, s antimikrobiálním účinkem, který v konečném důsledku vede k potlačení mikrobiální infekce v ráně, a účinných látek, typicky léčiv, s antioxidačními účinky, které přispívají k odstranění produktů bakteriální inhibice, kdy při současném užití dochází k pozitivním celkovým efektům na hojení rány.

Substrátem je s výhodou jakýkoliv nosič vhodný pro určitou specifickou aplikaci, tedy specificky zejména zdravotnický prostředek způsobilý k aplikaci na ránu za účelem zejména jejího krytí, a/nebo jiný biokompatibilní materiál vhodný aplikaci do rány za účelem především administrace enkapsulovaných účinných látek. Může se tedy jednat o přípravek s účelem užití i uvnitř těla, například incize, operační defekty, hernie, tělní stěny, tedy např. kýlní síťka, a nejen ke krytí rány s doplňkovým účinkem pomocí aktivních látek, zejména na kůži.

Výhodné je, když je substrátem vláknenný kryt. Výhodnou možností kombinující výhodné vlastnosti více materiálu tvořících substrát je kompozitní uspořádání nejméně dvou z nich.

Z pohledu strukturního uspořádání je výhodné, když vláknenný kryt obsahuje nanovláknna a/nebo mikrovláknna, nebo je jimi výhradně tvořen, s tím, že je výhodné, když je vláknenný kryt proveden jako tkaný nebo netkaný, jelikož v případě vhodného prostorového uspořádání dochází k dosažení výhodných vlastností z hlediska permeability pro vodní páry a/nebo bariéry pro průchod mikroorganismů.

Dále je také výhodné, když substrát sestává z materiálu, kterým je biokompatibilní polymer, a/nebo celulóza, a/nebo derivát celulózy, a/nebo biopolymery, jako chitosan, kolagen, alginát, kyselina hyaluronová a podobně, a/nebo oxid křemičitý. Výhodnou možností kombinující výhodné vlastnosti více materiálu tvořících substrát je opět kompozitní uspořádání nejméně dvou z nich.

5 Biokompatibilním polymerem může být s výhodou například hedvábí. Obecně platí to, že substrát může sestávat z materiálu, který je možné funkcionalizovat. Opět například je výhodné funkcionalizovat křemičitá nanovlákná.

10 Dále je výhodné, aby substrát s funkční vrstvou obsahoval další pomocné látky, které pozitivně přispívají k procesu jeho funkcionalizace. Pomocnými látkami mohou být veškeré vhodné chemické látky a/nebo jejich směsi, včetně směsí různých skupenství těchto chemických látek s dostatečným podílem kapalné složky umožňující, resp. zlepšující podmínky funkcionalizace substrátu funkční vrstvou, tedy včetně například roztoků, koloidních roztoků a gelových suspenzí s účelem úpravy fyzikálně-chemických vlastností substrátu, například optimalizaci pH, a/nebo
15 k imobilizaci na/v substrátu za účelem pozdějšího uvolnění, zejména pro synergický účinek s enkapsulovanou aktivní látkou například pro úpravu prostředí v ráně. Typicky se v druhém uvedeném případě jedná o látky vytvářející kyselé prostředí v ráně, jako je kyselina octová, boritá, askorbová, alginová či hyaluronová, které přispívají k hojení rány zejména tím, že kontrolují infekci v ráně, zvyšují antimikrobiální aktivitu, mění proteázovou aktivitu, uvolňující kyslík a/nebo
20 snižují toxicitu konečných bakteriálních produktů.

Dále je výhodné, pokud je substrát před funkcionalizací pomocí funkční vrstvy upraven postupy pro vylepšení fyzikálních a/nebo fyzikálně chemických vlastností, zejména povrchových, které pozitivním způsobem přispívají k procesu funkcionalizace. Mezi takové postupy lze zařadit
25 například kalandrování, drásání, máčení a/nebo plazmování.

Velkou výhodou technického řešení je to, že výroba nanočástic a/nebo mikročástic může probíhat v jednom kroku před funkcionalizací substrátu, což umožňuje přizpůsobení typu a koncentrace účinné látky, nebo více účinných látek, přesně podle potřeb pacienta. Vzniká tak možnost zcela
30 personalizovaná terapie s plnou regulací vlastností přímo ošetřujícím personálem.

Zejména je pak výhodné to, když jsou jednotlivé účinné látky nebo jejich směsi (formulace), enkapsulovány do nano a/nebo mikročástic dvou rozdílných charakteristik, které vykazují odlišnou kinetiku uvolnění účinné látky. S výhodou je možné tyto nejméně dvě odlišné formulace připravit
35 souběžně a deponovat na substrát zároveň v rámci jednoho kroku, nebo je možné tyto nejméně dvě odlišné formulace připravit souběžně ovšem deponovat na substrát ve dvou po sobě jdoucích krocích, což umožňuje zejména preferenci uvolnění jedné z formulací umístěním na povrch, resp. blíže k povrchu, který následně přijde do kontaktu s ránou, nebo je možné tyto nejméně dvě odlišné formulace připravit v postupných krocích, tedy s využitím jednoho zařízení pro syntézu, a tedy
40 deponovat na substrát ve dvou po sobě jdoucích krocích, nebo je možné využít různých kombinací uvedených postupů pro dosažení preferovaných parametrů.

Vytvořené nanočástice a/nebo mikročástice obsahující enkapsulovanou účinnou látku a/nebo jejich směs jsou aplikovány na povrch substrátu, přičemž v závislosti na povaze modifikace se
45 mohou vyskytovat ve formě jednotlivých částic rozptýlených v koloidním roztoku nebo ve formě suspenze/emulze těchto částic, v závislosti zejména na teplotě.

Nejvýhodnější je, když jsou nanočástice a/nebo mikročástice s obsahem aktivní látky a/nebo jejich směsi na substrátu imobilizovány aktivně pomocí tlakového spádu. Jde o způsob aktivní adheze,
50 kdy je substrát umístěn jako bariéra mezi částí zařízení přivádějící modifikační roztok a odvádějící jeho přebytečnou kapalnou složku. V případě aktivní adheze pomocí přetlaku je generovaný tlak modifikačního roztoku na straně zařízení přivádějící modifikační roztok. Dochází tak k pohybu modifikačního roztoku skrz substrát do části odvádějící kapalnou složku modifikačního roztoku již zbavenou obsažených nano- a/nebo mikročástic. V případě modifikace pomocí podtlaku, dochází
55 v části zařízení pro odvod modifikačního roztoku ke generaci podtlaku, přičemž na substrátu

vzniká negativní tlakový spád, a vytvoření sil způsobujících proudění modifikačního roztoku z části přivádějící modifikační kapalinu, skrz substrát do části odvádějící modifikační roztok.

Výhodné ale také může být, když jsou nanočástice a/nebo mikročástice s obsahem aktivní látky na substrátu imobilizovány pasivně pomocí sedimentace. Proces prosté sedimentace je založený na působení gravitačních sil způsobujících usazení nanočástic a/nebo mikročástic na nosném krytu umístěném na dně nádoby s roztokem nanočástic a/nebo mikročástic. Takový postup je výhodný zejména v případech, kdy je preferováno malé silové působení na vytvořené částice během procesu depozice, a naopak není nevýhodou delší čas pro provedení jejich depozice.

Aplikace nanočástic a/nebo mikročástic obsahujících enkapsulovanou účinnou látku může být provedena i pomocí centrifugace nebo elektroforetickým nanesením.

Hlavní výhodou technického řešení je to, že primární funkcionalizační formulace využívá kombinaci přímé tvorby nanočástic a/nebo mikročástic kapalnými technikami a funkcionalizace substrátů jejich imobilizací na substrát, která je prováděna především adsorpcí. Díky enkapsulaci účinných látek do nanočástic a/nebo mikročástic dojde k prodloužení jejich účinnosti a regulaci kinetiky jejich uvolnění. Imobilizace nanočástic a/nebo mikročástic na substrát zajišťuje jejich umístění v místě aplikace a zabraňuje jejich odplavení mimo žádoucí místo působení. Výhodou je také možné prodloužení účinku účinné látky, snížení její koncentrace a minimalizaci systémového účinku látek. Substrát s funkční vrstvou může být s výhodou implantován do těla pacienta, jako kryt s vnitřním účinkem. Dochází pak opět k prodloužení účinku, lokalizaci efektu do místa implantace a stimulaci hojení. Technické řešení umožňuje přípravu funkcionalizovaných přípravků, a to především pro topikální aplikace medicínální, ale i kosmetické nebo veterinární, s možností personalizace nosiče aplikací rozdílné dávky účinné látky podle potřeb konkrétní aplikace, resp. terapie.

Příklady uskutečnění technického řešení

30

Příklad 1

Substrát s funkční vrstvou pro léčebné použití s primárně antioxidačním účinkem obsahuje nanovláknový substrát opatřený imobilizovanými lipidickými nanočásticemi dvou charakteristik. První formulace nanočástic obsahuje enkapsulovanou účinnou látku, kterou je gentamicin (antibiotikum, aminoglykosid, sumární vzorec $C_{21}H_{43}N_5O_7$). Druhá formulace obsahuje nanočástice obsahující enkapsulovanou účinnou látku, kterou je směs gentamicinu a některého tokoferolu s biologickou, specificky antioxidační, aktivitou (zejména *RRR*- α -tokoferolu). Pomocí gentamicinu coby antibiotika je dosahováno antibakteriálního účinku. Tokoferol zajišťuje účinek jako antioxidant, tedy látka vychytávající v raně nežádoucí volné radikály.

Lipidické částice jsou tvořené dvojitou emulzifikací účinné látky, resp. směsi účinných látek s lipidy, které jsou tvořené kokosovým olejem o lipidické suspenzi, pomocí dvou samostatných dvojitých mikrofluidních T-chipů pracujících paralelně. Pro stabilizaci jsou využity surfaktanty. Tween 80 (v potravinářství pod kódem E 433, systematický název polyoxyethylen (80) sorbitanmonooleát) a Span 80 (systematický název (Z)-sorbitan mono-9-oktadecenoát, sumární vzorec $C_{24}H_{44}O_6$). Vytvořené částice z kokosového oleje jsou adsorbovány na substrát tvořený nanovláknem z PCL (polykaprolakton). Vzniklý substrát uvolňuje účinné látky souběžně po dobu delší než 48 hodin, s tím, že pomocná látka je uvolňována s převahou ve druhé fázi aplikace, v souladu s potřebami zvolené terapie.

Substrát s funkční vrstvou pro léčebné použití je připraven tak, že nejprve je připraven modifikační roztok, s obsahem nanočástic tvořených imobilizovanými lipidickými nanočásticemi obsahujícími enkapsulovanou účinnou látku, kterou je v prvním případě tetracyklin (antibiotikum) ve druhém směs tetracyklinu a tokoferolu (antioxidant), přičemž lipidické částice jsou v obou případech

vytvořené dvojitou emulzifikací účinných látek s lipidy, které jsou tvořené kokosovým olejem, pomocí dvojitého mikrofluidního T chipu.

Následně jsou oba roztoky, resp. v závislosti na teplotě procesu polydisperze nanočástic, obsahujících enkapsulované účinné látky, deponovány pomocí modifikačního roztoku na substrát, kde jsou částice imobilizovány aktivně pomocí tlakového spádu, kterým je přetlak s tím, že formulace obsahující pouze antibiotikum je deponována později po úplném nanesení suspenze se směsí tetracyklinu a tokoferolu.

10 Příklad 2

Substrát s funkční vrstvou pro léčebné kosmetické použití, který obsahuje substrát, kterým je SiO_2 nanovláknenný substrát, opatřený imobilizovanými nanočásticemi obsahujícími enkapsulovanou účinnou látku, kterými jsou chitosan/alginátové částice dvou charakteristik.

Nanočástice jsou tvořené pomocí ionotropní gelace chitosanu a alginátu za přítomnosti enzymu, kterým je trypsin, nebo tokoferolu.

Substrát s funkční vrstvou pro léčebné použití je připraven tak, že nejprve je připraven modifikační roztok, s obsahem nanočástic, kterými jsou chitosan/alginátové částice s trypsinem. Substrát s funkční vrstvou pro kosmetické použití je připraven tak, že dále je připraven modifikační roztok, s obsahem nanočástic, kterými jsou chitosan/alginátové částice s tokoferolem.

Následně jsou oba modifikační roztoky smísены ve stejném poměru, a nanočástice, obsahující enkapsulovanou účinnou látku, jsou depozicovány pomocí modifikačního roztoku na substrát, kde jsou imobilizovány aktivně pomocí tlakového spádu, kterým je přetlak.

Substrát je nejdéle 24 hodin před depozicí částic upraven pomocí plazmování za atmosférického tlaku za účelem zlepšení adhesních vlastností.

30 Příklad 3

Substrát s funkční vrstvou s primárně antioxidačním účinkem pro léčebné a kosmetické použití, který obsahuje nanovláknenný substrát na bázi PA6.6 (polyamid 6.6, sumární vzorec $(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2)_n$) opatřený mikročásticemi enzymu, kterým je trypsin a dále NHS (N-hydroxysukcimid) a EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid). Reakce probíhá v kompartmentu s PA6.6 nanovláknem. Jednotlivé kroky modifikace jsou střídány s promýváním pomocí PBS (fosfátový pufr). Kapalina je při modifikaci odsávána z substrátu, přičemž vzniká funkcionalizovaná nanovláknenná vrstva.

Z podstaty procesu jsou vytvořené částice různých charakteristik, resp. parametrů, což vede ke složené křivce prodlouženého uvolnění cílených parametrů, v souladu s potřebami zvolené terapie.

45 Průmyslová využitelnost

Substrát s funkční vrstvou, podle technického řešení, lze zejména využít v oblasti materiálů pro medicínu, kosmetiku a veterinární péči.

50

NÁROKY NA OCHRANU

5 1. Substrát s funkční vrstvou s primárně antioxidačním účinkem, zejména biokompatibilní substrát s funkcionalizovanou funkční vrstvou s antioxidačním účinkem, **vyznačující se tím**, že funkční
vrstva je tvořena na biokompatibilní substrátu imobilizovanými nanočásticemi a/nebo
mikročásticemi, a/nebo směsí imobilizovaných nanočástic a mikročástic, s nejméně dvěma různými
charakteristikami uvolňování nejméně jedné enkapsulované účinné látky, a s řízenou kinetikou
jejího uvolnění, přičemž substrátem je vlákenný kryt z biokompatibilního polymeru, a/nebo
10 z biopolymeru a/nebo z oxidu křemičitého, a nanočástice a/nebo mikročástice jsou tvořené z
lipidických molekul, a enkapsulovanou účinnou látkou jsou léčiva a/nebo antioxidanty, přičemž
léčivý jsou látky s antimikrobiálním účinkem, kterými jsou antibiotika, a/nebo enzymy.

2. Substrát s funkční vrstvou s antioxidačním účinkem, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že
vlákenný kryt obsahuje nanovlákna a/nebo mikrovlákna.