



NORGE

CORRECTED FRØNT PAGE/KORRIGERT FØRSIDE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 304402

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 61 L 15/16

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19912057	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	29.05.1991	søknadsnummer	
(24) Løpedag	29.05.1991	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	02.12.1991	(30) Prioritet	30.05.1990, IT, 20477/90
(45) Meddelt dato	14.12.1998		

(73) Patenthaver	Fidia SpA, Via Ponte della Fabbrica 3/A, I-35031 Abano Terme, IT
(72) Oppfinner	Francesco Della Valle, Padova, IT Alessandro Rastrelli, Padova, IT Gabriella Calderini, Carrara San Giorgio, IT Aurelio Romeo, Roma, IT
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, 0134 Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av en gel**

(56) Anførte publikasjoner GB 1329693, WO A1 90/02774

(57) Sammendrag

Nye geler i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film som omfatter ett eller flere alkali-alginater, et jord-alginat, en polyalkohol og en naturlig, syntetisk eller halv-syntetisk polymer med hydrofil natur, og fremgangsmåte for deres fremstilling. Disse polysakkarid-matriksgeler i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film kan passende anvendes som dekkmaterial og som beskyttelse for kutane lesjoner og/eller patologier idet de oppnås i en selv-understøttende form med ønsket tykkelse, de er transparente, fleksible og har gode mekaniske egenskaper, de kan tilpasses til sårets overflate uten sterk hefting dertil, og de er permeable for gass, men ikke-permeable for væsker og bakterier. En eller flere farmakologisk aktive substanser kan også innlemmes i gelen.



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **304402**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 23 L 15/16

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19912057	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	29.05.1991	søknadsnummer	
(24) Løpedag	29.05.1991	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	02.12.1991	(30) Prioritet	30.05.1990, IT, 20477/90
(45) Meddelt dato	14.12.1998		
(73) Patenthaver	Fidia SpA, Via Ponte della Fabbrica 3/A, I-35031 Abano Terme, IT		
(72) Oppfinner	Francesco della Valle, Padova, IT Alessandro Rastrelli, Padova, IT Gabriella Calderini, Carrara San Giorgio, IT Aurelio Romeo, Roma, IT		
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, 0134 Oslo		

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av en gel**

(56) Anførte publikasjoner GB 1329693, WO A1 90/02774

(57) Sammendrag

Nye geler i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film som omfatter ett eller flere alkali-alginater, et jord-alginat, en polyalkohol og en naturlig, syntetisk eller halv-syntetisk polymer med hydrofil natur, og fremgangsmåte for deres fremstilling. Disse polysakkarid-matriksgeler i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film kan passende anvendes som dekkmaterial og som beskyttelse for kutane lesjoner og/eller patologier idet de oppnås i en selv-understøttende form med ønsket tykkelse, de er transparente, fleksible og har gode mekaniske egenskaper, de kan tilpasses til sårets overflate uten sterk hefting dertil, og de er permeable for gass, men ikke-permeable for væsker og bakterier. En eller flere farmakologisk aktive substanser kan også innlemmes i gelen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en gel i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film. Gelen kan anvendes i terapi av kutane lesjoner og/eller patologier.

5

Hydrogeler omfattende syntetiske eller halvsyntetiske polymerer eller syntetiske polymerer med liten tilsetning av naturlige polymerer og med den egenskap at de kun i liten grad eller ikke i det hele tatt er reabsorberbare, er allerede kjent for behandling av kutane lesjoner.

Xerogeler, dvs. vannfrie geler som omfatter fibre av kalsium-alginat i form av bioreabsorberbar ikke-vevet vevnad, er også kjent. Forskjellige typer beskyttende film som anvendes for behandling av kutane lesjoner er også kjent.

DE patent nr 30 17 221 beskriver f.eks. en salve som inneholder et oppløselig alkalimetall-alginatsalt som, når det påføres på lesjonen og behandles in situ med et oppløselig kalsiumsalt, danner en beskyttende film av Ca-alginat. For å oppnå denne film må salven rekonstitueres på tidspunktet for anvendelse.

WO patent 80/02300 beskriver fremgangsmåten for fremstilling av en ikke-vevet vevnad basert på kalsiumalginat-fibre.

US patent nr 4.393.048 beskriver en gel som inneholder et alkalimetall-alginat og glycerol for behandling av sår som ved tørking danner en beskyttende klebende film, og US patent nr. 4.391.799 beskriver den samme gel sammen med sølvsalter for behandling av brannskader oppnådd med hvitt fosfor.

EP patentsøknad nr 83301149.7 beskriver medikamenter for behandling av sår i form av hydrogelmembraner som omfatter hydrofile biopolymerer som er avledet fra keratin, glyko-saminoglykan eller kollagen.

US patent nr 4.664.105 beskriver et sårmedikament som omfatter granulert cellulosematerial eller et polysakkarid.

Geler i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende alginat-basert film er tidligere ikke blitt beskrevet. Et formål for den foreliggende oppfinnelse er å fremstille en gel egnet for sår i form av en tynn selv-understøttende film som opprettholder en høy grad av hydratisering i en forlenget tidsperiode, idet dette er av kjent og betydelig viktighet for at helingen av sår skal finne sted i en kort tidsperiode og innenfor rammene for prosessens fysiologi, og for å gi arr med optimale egenskaper både sett ut fra et fysiologisk og et estetisk aspekt.

Et formål for den foreliggende oppfinnelse er også å fremstille en gel egnet for sår i form av en bioreabsorberbar film, idet dette tillater en mindre hyppig utskiftning derav slik at man således unngår ytterligere irritasjon av såret og forenkler helingsprosessen.

Et formål med den foreliggende oppfinnelse er videre å fremstille en gel egnet for sår i form av en film som nevnt over som har gode mekaniske egenskaper, som er myk, smidig, lett håndterlig og som er velegnet for sår, men som kun kleber i liten grad og som derfor lett kan fjernes uten at det nydannede vev ødelegges, og som videre er ikke-toksisk, kan steriliseres i en autoklav og ved hjelp av gammastråler, som kan absorbere eksudater, er permeabel for gasser men ikke for væsker og bakterier, og som er transparent for å muliggjøre utviklingen av den etterfølgende fornyelsesprosess.

En slik gel kan eventuelt forenes med et eller flere medikamenter.

Geler fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse er økonomisk fordelaktig ved at man reduserer antall påkrevde behandlinger.

35

Den ovennevnte gel i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film fremstilles ved hjelp av en ny fremgangsmåte.

Foreliggende oppfinnelse vedrører således en fremgangsmåte for fremstilling av en gel i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film, som er kjennetegnet ved

- (a) fremstilling av en initial fluid gel omfattende en mengde
5 på mellom 3,5 % og 7,5 % vekt/volum av ett eller flere
alkali-alginater og en mengde på mellom 0,5 % og 7,5 %
vekt/volum av en polyalkohol, en mengde på mellom 0,1 og 10 %
vekt/volum av en naturlig, halvsyntetisk eller syntetisk
polymer med hydrofil karakter valgt fra gruppen som utgjøres
10 av et hyaluronsyresalt eller en hyaluronsyreester,
(b) ekstrudering av oppløsningen fra trinn (a) gjennom en
spalte med regulerbar bredde og tykkelse,
(c) koagulering av den ekstruderte oppløsning fra trinn (b)
ved at den føres gjennom mellom 2 og 4 påfølgende koagula-
15 sjonsbad med en Ca^{++} konsentrasjon på mellom 0,1 og 10 %
vekt/volum og en temperatur på mellom 15 og 40°C.

Gelen i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film fremstilt i overensstemmelse med den foreliggende
20 oppfinnelse omfatter en mengde på mellom 1 % og 7,5 % og
foretrukket 3,5 % (alle i vekt%-deler) av ett eller flere
alkali-alginater, foretrukket natriumalginat, en mengde på
mellom 0,1 % og 5 %, og foretrukket 1 % av et jordalkali-
metall-alginat, foretrukket kalsiumalginat, en mengde på
25 mellom 0,1 % og 10 %, og foretrukket 5 % av en polyalkohol,
foretrukket glycerol, og en mengde på mellom 0,05 % og 10 %,
og foretrukket 0,5 % av en naturlig, syntetisk eller halv-
syntetisk polymer med hydrofil karakter, foretrukket natrium-
hyaluronat, idet resten er vann. Gelen kan eventuelt omfatte
30 mellom 0,01 % og 10 % av ett eller flere medikamenter
dispergert deri. Andre alkali-alginater som fordelaktig kan
anvendes er f.eks. kalium- og ammonium-alginater.

Den film som er beskrevet med de ønskede egenskaper frem-
35 stilles i henhold til oppfinnelsen ved at man som nevnt utgår
fra en initial fluid gel som inneholder en mengde på mellom
3,5 % og 7,5 %, og foretrukket 3,5 %, av ett eller flere
alkali-alginater, foretrukket natriumalginat, en mengde på
mellom 0,5 % og 7,5 %, og foretrukket 5 % av en polyalkohol,

foretrukket glycerol, en mengde på mellom 0,1 % og 10 %, og foretrukket 0,2 % av en naturlig, syntetisk eller halvsyn-
tetisk polymer med hydrofil karakter, foretrukket natrium-
hyaluronat. Et medikament kan eventuelt inngå deri.

5

Den initiale fluide gel ekstruderes ved at den pumpes gjennom en spalte med regulerbar bredde og tykkelse, og den koaguleres ved den føres gjennom mellom 2 og 4 påfølgende bad, foretrukket 2, ved styrt temperatur, idet badene inneholder
10 ett eller flere oppløselige kalsiumsalter.

Konsentrasjonen av Ca^{2+} ioner i de forskjellige koagulasjonsbad er som nevnt mellom 0,1 og 10 % og foretrukket 1 % i det første koagulasjonsbad, og 2 % i de påfølgende bad.

15

Temperaturen i koagulasjonsbadet er mellom 15°C og 40°C og foretrukket 20°C i det første bad og 30°C i de påfølgende bad. Etter at filmen har passert gjennom det siste koagulasjonsbad oppnås en sterkt hydratisert gel i form av en selv-
20 understøttende tynn film med en tykkelse som varierer mellom 0,1 og 5 mm, foretrukket 0,4 mm, med en pH mellom 5,5 og 7,5, foretrukket mellom 6,5 og 7,2. De endelige egenskaper for filmen, som dens mekaniske egenskaper og hydratiseringsegenskaper, kan varieres i henhold til de krav som stilles ved at
25 den innledende gelblanding og forholdene i koagulasjonsbadet varieres.

I en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse fremstilles alginatfilmen
30 ved ekstrudering og koagulering ved anvendelse av den anordning som er vist i fig. 1. Den initiale fluide gel plasseres i en beholder 1 hvorfra den trekkes ved hjelp av en pumpe 2 som drives ved en passende o.p.m., hvorpå den føres gjennom et filter 3 og innføres i filmdannelses-ekstruderne 4
35 som omfatter en spalte med passende regulerbar størrelse som er nedsenket i det første koagulasjonsbad. Koagulasjon finner sted umiddelbart etter filmdannelse i ekstruderen, den oppnådde film føres under en styretrommel 5 som er nedsenket i det første koagulasjonsbad. Filmen forlater deretter

badet, passerer gjennom en trekkvalse 6 som er drevet ved hjelp av en motor 7, den føres inn i et andre koagulasjonsbad og føres gjennom dette ved hjelp av en andre trommel 8, filmen forlater badet ved hjelp av en tredje trommel 9 og vikles på en spole 12 ved hjelp av en kalender 10 som er drevet av en motor 11.

Innstilling av ekstruderens størrelse, pumpens o.p.m., hastigheten for trekkvalsen og for spolen kan varieres for å definere filmens endelige egenskaper. En film fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse med en tykkelse på 300 μm oppnås f.eks. ved anvendelse av anordningen som vist i fig. 1 under følgende driftsbetingelser:

pumpe o.p.m.: 15 o.p.m. som er ekvivalent med en gjennomstrømning på 18 cm^3/min .

størrelsesinnstilling av filmdannelsesekstruderen: 200 μm

trekkvalse o.p.m.: 2,15 o.p.m.

temperatur i 1. bad (CaCl_2 1 % vekt/volum): 20°C

temperatur i 2. bad (CaCl_2 2 % vekt/volum): 27°C

dannet lengde av ekstrudert film pr min.: 0,4 m.

Enhver aktiv substans som er forenelig med gelblandingen, som substanser med antiseptisk, antibiotisk, anti-inflammatorisk, antihistamin aktivitet eller med annen aktivitet kan innlemmes i gelen, enten alene eller i blanding. Konsentrasjonen av en aktiv substans som er innlemmet i gelen avhenger av dens farmakologiske egenskaper, og den vil være representert i en mengde slik at den er effektiv for det tilsktede formål i forbindelse med en spesifikk anvendelse. Mengden substans innlemmet deri kan variere fra 0,01 % til 10 % av vekten av sluttproduktet.

Filmen som oppnås på denne måte kan lett lagres, håndteres og anvendes, fordelaktig som et dekkmaterial eller som et preparat for behandling av kutane lesjoner og/eller patologier slik som behandling av sår etter operasjoner eller skader, brannsåre eller lesjoner av patologisk opprinnelse som stasis ulcus, liggesår osv.

I det etterfølgende er det angitt eksempler som beskriver fremstilling av den selv-understøttende film.

EKSEMPEL 1

5 24,5 g natriumalginat dispergeres ved omgivelsestemperatur i 250 ml vann under kontinuerlig blanding. Det dannes en viskøs gel hvortil det tilsettes 1,4 g natriumhyaluronat Hyalastine-fraksjon (EP patent 0138572, bevilget 25. juli 1990), 35 g glycerol og 7 g NaCl oppløst i 250 ml vann under
10 omrøring, idet volumet av den endelige oppløsning deretter justeres til 700 ml. Sakte omrøring fortsettes deretter i omtrent 20 timer for å unngå innlemmelse av luft hvorefter den viskøse oppløsning filtreres gjennom et filter med porestørrelse 20 μ m og avgasses under vakuum.

15

Oppløsningen ekstruderes ved at den pumpes gjennom en spalte med bredde 12 cm og med fastsatt tykkelse, og den koaguleres ved at den føres gjennom to påfølgende bad som inneholder kalsiumklorid, det første bad ved 20°C og med en konsentra-
20 sjon på 1 % og det neste bad ved 30°C med en konsentrasjon på 2 %. Den oppnådd film med en tykkelse på omtrent 0,250 mm vikles på en passende spole, vaskes ved at den nedsenkes i et vannbad i 1 time og lagres til slutt i en vandig oppløsning som inneholder 5 % glycerol, 0,2 % metylparaben, 0,02 %
25 propylparaben og 0,2 % natriumdehydroacetat.

EKSEMPEL 2

I overensstemmelse med prosedyren som er beskrevet i eksempel 1, tilsettes 1,4 g natriumhyaluronat Hyalectine-fraksjon (EP
30 patent 0138572, bevilget 25. juli 1990) i stedet for Hyalastine-fraksjonen for å oppnå en film med egenskaper som var analoge med dem for filmen oppnådd i eks. 1.

EKSEMPEL 3

35 50 ml av en vandig oppløsning som inneholder 0,4 g hyaluron-syreetyler med 75 % forestring (HYAFF 7 p75 EP patent-søknad nr 216453 fra 7.7.86) tilsettes til 150 ml av en vandig oppløsning som inneholder 7 g natriumalginat, 10 g glycerol og 2 g NaCl. Etter filtrering og avgassing,

ekstruderes den endelige oppløsning og koaguleres ved hjelp av den prosedyre som er beskrevet i eks. 1 for å oppnå 150 g av en film med en tykkelse på 0,250 mm. Filmen lagres i oppløsningen av glycerol og konserveringsmidler som beskrevet i eks. 1.

EKSEMPEL 4

50 ml av en vandig oppløsning som inneholder 5 g polyetylen-glykol 1500 tilsettes til 150 ml av en vandig oppløsning som inneholder 7 g natriumalginat, 10 g glycerol og 2 g NaCl. Etter filtrering og avgassing, ekstruderes den endelige oppløsning og koaguleres ved hjelp av den prosedyre som er beskrevet i eks. 1 til å gi 150 g av en film med en tykkelse på 0,250 mm. Filmen lagres i oppløsningen av glycerol og konserveringsmidler som beskrevet i eks. 1.

EKSEMPEL 5

50 ml av en vandig oppløsning som inneholder 0,1 g av neomycinsaltet av hyaluronsyre som er delvis forestret med etanol (75 % av karboksylgruppene forestret med etanol, 25 % av karboksylgruppene forestret med neomycin i overensstemmelse med eks. 29 i EP patentsøknad nr 216453, innsendt 7.7.86) og 0,3 g av den 75 % forestrede etylester av hyaluronsyre tilsettes til 150 ml av en vandig oppløsning inneholdende 7 g natriumalginat, 10 g glycerol og 2 g NaCl. Etter filtrering og avgassing, ekstruderes den endelige oppløsning og koaguleres ved hjelp av prosedyren som er beskrevet i eks. 1 til å gi 150 g av en film med en tykkelse på 0,250 mm. Filmen lagres i oppløsningen av glycerol og konserveringsmidler som beskrevet i eks. 1. Det endelige neomycininnhold i filmen er 0,00305 g/100 g.

EKSEMPEL 6

50 ml av en vandig dispersjon av 10 g mikrokuler oppnådd fra blandet etyl og hydrokortisonester av hyaluronsyre (eks. 15 i EP patentsøknad nr 216453, fra 7.7.86) tilsettes til 150 ml av en vandig oppløsning som inneholder 7 g natriumalginat, 10 g glycerol og 2 g NaCl. Den endelige dispersjon ekstruderes og koaguleres ved hjelp av den prosedyre som er

beskrevet i eks. 1 til å gi 150 g av en film med en tykkelse på 0,250 mm. Filmen lagres i oppløsningen av glycerol og konserveringsmidler som beskrevet i eks. 1.

- 5 For å demonstrere de fordeler og den aktivitet som innehas av gelen i form av den sterkt hydratiserte selv-understøttende film fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse, ble det gjennomført et forsøk ved anvendelse av 45 hannrotter av typen Sprague-Dawley med en vekt fra 225-250 g. Rottene
 10 ble oppdelt i tre grupper og ble påført et brannsårl ved hjelp av et passende instrument som inneholdt en metallstav med kjent areal som var i stand til å opprettholde en konstant temperatur. Ved å påføre dette instrument på dyrets bakdel i et område nær halen, ble det oppnådd reproduserbare brannsårl
 15 som klassifiseres som 3. grads forbrenning.

Behandlingsskjemaet omfattet en gruppe ubehandlede dyr, en gruppe dyr behandlet på vanlig måte med vaselin-gasbind og en tredje gruppe som var behandlet med en film av hydratisert
 20 gel som beskrevet i eks. 1 i henhold til den foreliggende oppfinnelse. Den medisinske behandling ble gjentatt hver 3. dag, og 5 dyr i hver gruppe ble avlivet 9, 15 og 25 dager etter sårdannelse. Etter en planimetrisk evaluering av sårområdet og skorpeområdet ble det tatt biopsier for
 25 histologisk undersøkelse. Resultatene fra disse forsøk er gitt i tabell 1.

TABELL 1

	dag 9			dag 15			dag 25		
	NT	GG	G	NT	GG	G	NT	GG	G
Tilstedeværelse av skorpe	+	+	+	+	+	±	+	±	-
Reduksjon av sårområde	-	-	±	-	-	+	-	±	++
Neoangionese	-	-	+	-	-	++	-	-	+++

35 NT = ikke behandlet, GG = vaselin-gasbind, G = gelfilm
 - = ikke synlig, ± = knapt synlig, + = synlig,
 ++ = svært synlig, +++ = ekstremt synlig.

De resultater som er gitt i tabellen viser at brannsårl som var behandlet med preparatet som er beskrevet i eks. 1 i henhold til den foreliggende oppfinnelse har en positiv virkning på tidlig bortfall av skorpe, reduksjon av sår-
5 området og neovaskularisering.

PATENTKRAV

10 1. Fremgangsmåte for fremstilling av en gel i form av en sterkt hydratisert selv-understøttende film,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) fremstilling av en initial fluid gel omfattende en mengde
15 på mellom 3,5 % og 7,5 % vekt/volum av ett eller flere alkali-alginater og en mengde på mellom 0,5 % og 7,5 % vekt/volum av en polyalkohol, en mengde på mellom 0,1 og 10 % vekt/volum av en naturlig, halvsyntetisk eller syntetisk polymer med hydrofil karakter valgt fra gruppen som utgjøres
20 av et hyaluronsyresalt eller en hyaluronsyreester,

(b) ekstrudering av oppløsningen fra trinn (a) gjennom en spalte med regulerbar bredde og tykkelse,

25 (c) koagulering av den ekstruderte oppløsning fra trinn (b) ved at den føres gjennom mellom 2 og 4 påfølgende koagulasjonsbad med en Ca^{++} konsentrasjon på mellom 0,1 og 10 % vekt/volum og en temperatur på mellom 15 og 40°C.

30 2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at alkali-alginatinnholdet i den initiale gel fremstilt i trinn (a) er 3,5 % vekt/volum.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,
35 k a r a k t e r i s e r t v e d at alkali-alginatet er natriumalginat.

4. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene
1 - 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at polyalkoholinnholdet i
den initiale gel fremstilt i trinn (a) er 5 % vekt/volum.

5

5. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene
1 - 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at polyalkoholen er
glycerol.

10

6. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene
1 - 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at innholdet av hydrofil
polymer i den initiale gel fremstilt i trinn (a) er 0,2 %
15 vekt/volum.

7. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene
1 - 7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at Ca^{++} konsentrasjonen er
20 1 % vekt/volum i det første bad og 2 % vekt/volum i det
påfølgende bad.

8. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene
1 - 7,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at temperaturen i det
første bad er 20°C og at temperaturen i de etterfølgende bad
er 30°C.

9. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene
30 1 - 8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at to koagulasjonsbad
anvendes.

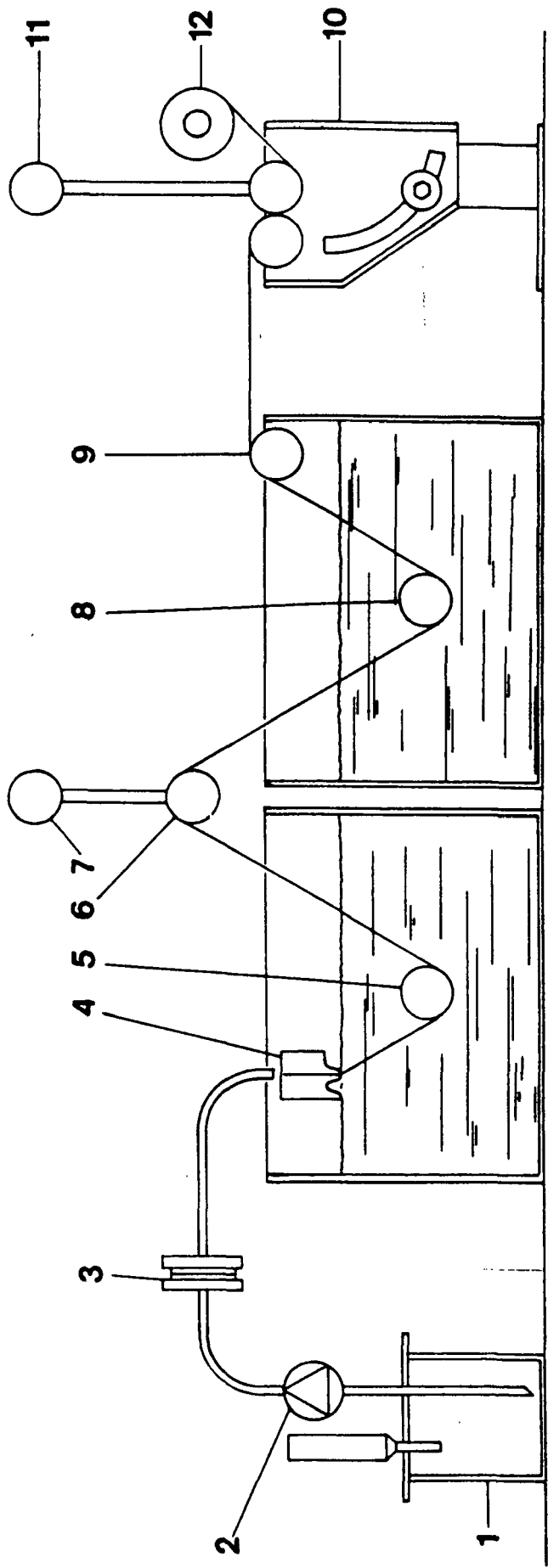


fig 1