

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

200092 B

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 9/14

(22) Bejelentés napja: 1987.07.29. (21) 3501/87

(40) Közzététel napja: 1989.04.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.04.30.

(72) Feltalálók:

Dr. ERDEI János,	33%,
Dr. JANCsó Sándor,	15%,
KRUSPER László,	14%,
Dr. KOVÁCS István,	10%,
CSERNUS István,	10%,
Dr. PÓLYA Kálmán,	10%,
Dr. KOVÁCS Antalné,	4%,
Dr. EMRI Józsefné,	4%,

Debrecen, (HU)

(73) Szabadalmas:

BIOGÁL Gyógyszergyár,
Debrecen, (HU)

(54) ELJÁRÁS SEBHINTŐPOROK ELŐÁLLÍTÁSÁRA ALKALMAS DEXTRÁN GYÖNGYPOLIMER GYÓGYÁSZATI FELHASZNÁLHATÓSÁGÁNAK JAVÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás sebhintőporok előállítására alkalmas, epiklórhidrinnel térhálósított dextrán gyöngypolimer gyógyászati felhasználhatóságának javítására oly módon, hogy a polimer molekulákon belüli kationmegkötő helyeket gyógyászati szempontból megfelelő azonos, vagy különböző fémionokkal és/vagy aminoglikozid típusú antibiotikumokkal telítik.

HU 200092 B

A leírás terjedelme: 4 oldal, rajz nélkül

A találmány tárgya eljárás sebhintőporok előállítására alkalmas, epiklórhidrinnel térhálósított, dextrán gyöngypolimer gyógyászati felhasználhatóságának javítására oly módon, hogy a polimer molekulákon belüli kation megkötő helyeket gyógyászati szempontból megfelelő azonos, vagy különböző fémionokkal és/vagy pozitív töltéssel bíró - aminoglikozid típusú antibiotikum - molekulákkal telítjük.

Térhálósított duzzadóképes poliszacharid típusú polimereket sebhintőporként először a Pharmacia svéd cég használt és hozott forgalomba. A 73.01197 számú svéd szabadalmi leírás szerint előállított sebhintőpor - elsősorban a polimer szemcsék vízben való duzzadó képessége folytán - kiválóan alkalmas nedvedző bőrfelszín, sebek, nyálkahártya membrán tisztítására és az oedéma képződés megakadályozására a sebgyógyulás folyamán.

A megfelelő duzzadási tulajdonságokkal rendelkező polimer előállítását a 845.715, 936.033, 974.054 és 1.013.585 számú angol szabadalmi leírások ismertetik. Az előállított polimer lehet gömb alakú gyöngypolimer vagy szabálytalan szerkezetű szemcsés anyag, amelyet a polimerizáció után megfelelő méretre (10-1000 mikron) történő aprítással állítanak elő.

A polimer anyaga rendszerint epiklórhidrinnel térhálósított dextrán, dextrán származék, cellulóz származék vagy egyéb poliszacharid.

Térhálósított dextrán gyöngypolimert tartalmazó sebhintőporokkal (Debrisan, Crupodex) elért kedvező eredmények ismeretében megindultak a próbálkozások a készítmény továbbfejlesztésére.

Igy például a 2.099.704 számú angol szabadalmi leírás, valamint feltalálójának ennek továbbfejlesztéséről beszámoló előadása (Symp. Ser 19., 256, 181-9; CA 101 65595 w) különböző adalékanyagokkal (polivinil-pirrolidon-jódkomplex, ezüst-szulfadiazin, ezüst-nitrát) kiegészített sebkezelő gyógyászati készítmények előállítását ismerteti.

A fent említett eljárások szerint előállított készítmények a térhálósított hidrophil polimer előnyös tulajdonságai közül elsősorban annak duzzadóképeségét használják ki és a polimer vázat mint kémiaileg semleges molekulát kezelik.

A találmány feladata sebhintőporok előállítására alkalmas térhálósított hidrophil polimer gyógyászati felhasználhatóságának javítása, duzzadóképeségükön alapuló sebtisztító és sebgyógyító hatásuk megőrzésével oly módon, hogy a polimer molekulákon belüli kationmegkötő helyeket gyógyászati szempontból megfelelő pozitív töltésű ionokkal vagy molekulákkal telítjük.

Ismeretes ugyanis, hogy a térhálósított dextránt illetve dextrán-származékokat, mint molekulaszűrőket is elterjedten alkalmazzák a gyakorlatban továbbá, hogy ezek a vegyü-

tek bizonyos mértékű ioncserélő kapacitással, elsősorban kationmegkötő képességgel rendelkeznek. Különösen számottevő az ioncserélő kapacitásuk a karboxil- vagy szulfonsav-csoportokat tartalmazó származékoknak.

Ennek a körülménynek a figyelembevételéért azért lényeges, mert a polimer szemcsék kationmegkötő képességüknél fogva jelentős mértékben megváltoztathatják a seb környezetében lévő szövetek ionkoncentrációját és egyidejűleg savas tartományba tolják el a pH-t. Jelentősége pedig abban a megfigyelésben rejlik, hogy a sebben és a seb szöveti környezetében jelenlévő kalcium- és káliumion-koncentráció a sebgyógyulásban fontos szerepet játszik. Ezt a megfigyelést használja ki a 3.416.777 számú NSZK-beli szabadalmi leírás, amely olyan megoldást ismertet, ami szerint megfelelő készítményekkel a seb környezetében lévő szövetekben a kalcium- és káliumion-koncentrációt a seb gyógyulása szempontjából optimális szintre állítható be. A kívánt célra vízmegkötő képességgel rendelkező anyagokat alkalmaznak, amely lehet például géz vagy mullpólya vagy bármely sebkötözésre alkalmas anyag, amelyeket kalcium- és káliumsókat tartalmazó oldattal telítenek, illetve itatnak át.

Vízmegkötő anyagként többek között duzzadóképes gél például metil-hidroxi-etil-cellulóz felhasználását is leírják.

Amennyiben azonban a kalcium- és káliumsókat tartalmazó oldat megkötésére duzzadóképes hidrophil polimert alkalmazunk, a vizes oldattal telített polimer további duzzadásra már nem képes és elveszti az ezen alapuló sebtisztító és sebgyógyító hatását.

Találmányunk lényegét az a felismerés képezi, hogy ha a hidrophil duzzadóképes polimer molekulán belüli kationmegkötő helyeit gyógyászatiilag elfogadható pozitív töltésű ionokkal vagy molekulákkal telítjük és egyidejűleg a polimer duzzadóképeségét is megőrizzük, gyógyászati szempontból hatásosabb sebhintőporok előállítására nyílik lehetőség.

Találmányunk szerint úgy járunk el, hogy epiklórhidrinnel térhálósított dextrán gyöngypolimert gyógyászatiilag megfelelő sót vagy sókat tartalmazó vizes oldatban duzzasztjuk. Például a gyöngypolimert 1 mólos nátrium-klorid oldatba helyezünk. A kation megkötés során a nátrium-ionok pótlása végett az oldat pH-ját 0,1 mólos nátrium-hidroxid oldattal semlegesre állítjuk, mindaddig, amíg a semleges pH-érték stabilizálódik. A telítést ekkor befejezettnek tekintjük, a polimert vízzel több részletben mossuk, etil-alkohollal dehidratáljuk, szárítjuk és gyógyászati készítményként kiszerezve sterilizáljuk.

Az így kezelt polimer kation felvételre már nem képes, ezért a sebfelületen és annak közvetlen környezetében a sebgyógyulás szempontjából lényeges kalcium- és kálium-

ion-koncentrációt nem csökkenti, valamint ezen túlmenően az érintkezési felületen és annak közvetlen közelében fenntartja illetve nem befolyásolja a sérülések környékére általában jellemző enyhén savas pH-t. Ugyanakkor a készítmény duzzadóképesége érintetlen marad és ily módon kifejezheti az ezen alapuló sebtisztító és sebgyógyító hatását is.

A találmány szerinti eljárással bármely sebhintőpor céljára alkalmas duzzadóképes hidrofil polimer telíthető.

A telítést elvégezhetjük a gyógyászati-lag elfogadható fém-ionokon (alkálifémek, alkáliföldfémek, ezüst, stb.) kívül pozitív töltésű molekulákkal, előnyösen antibiotikumokkal is.

Antibiotikumokkal történő telítés esetében a fentiekén kívül további előnyként említhető, hogy az így kezelt sebhintőpor egyenletes, homogén eloszlást és a lassú kation-csere révén egyenletes hatóanyagleadást biztosít.

Találmányunk egyik előnyös megvalósítási módja szerint úgy járunk el, hogy epiklórhidrinnel térhálóított dextrán gyöngypolimeret valamely aminoglikozid típusú antibiotikum, például neomicin-szulfát 1 t%-os vizes oldatában duzzasztunk.

Ismeretes, hogy az ezüst ill. ezüst-ionok igen jelentős antiszeptikus hatással rendelkeznek. Ily módon az ezüst-ionokkal telített dextrán a telítettségéből adódó kedvező tulajdonságai mellett antiszeptikus hatással is bír. Ebben az esetben úgy járhatunk el, hogy a dextrán gyöngypolimeret 2 t%-os ezüst-nitrát oldatban duzzasztjuk, majd a felülúszót friss oldattal cseréljük le mindaddig, amíg a pH stabilizálódik. Ily módon a gyöngypolimer maximálisan 8,5-10,1 mg/g ezüsttartalomig telíthető.

Terápiás megfontolások alapján a polimeren belüli ezüstkoncentráció tetszés szerint csökkenthető számított mennyiségű ezüst-iont tartalmazó oldat alkalmazásával. Ugyanakkor a gyöngypolimer telítettsége érdekében az üresen maradt kationmegkötő helyek egyéb ionokkal vagy molekulákkal telíthetők.

Hasonló megfontolások alapján a polimer molekuláin belüli antibiotikum-koncentráció is alacsonyabbra választható a telítettségi értéknél, illetve az üresen maradt helyek fém-ionokkal telíthetők.

Ily módon olyan kombinációs készítmények állíthatók elő, amelyek speciális igényeket is kielégíthetnek.

Kísérleti tapasztalataink szerint célszerű a telítés előtt - különösen epiklórhidrinnel térhálóított dextrán gyöngypolimer esetén - egy savas kezelést beiktatni annak érdekében, hogy a gyöngypolimer előállítása illetve tisztítása során a polimervázban esetlegesen visszamaradt ionoktól vagy egyéb szennyeződésektől megtisztítsuk és a kation megkötő helyeket szabaddá tegyük.

Klinikai kísérleti körülmények között kutyán ejtett azonos méretű sebek kezelésére nátrium-ionokkal telített dextrán gyöngypolimeret és kontrollként Crupodex néven forgalomban lévő szintén dextrán gyöngypolimeret tartalmazó sebhintőport alkalmaztunk. A kísérletek eredményei szerint a seb felületén a hámosodás jelei telített gyöngypolimerrel való kezelésnél 5 nappal korábban jelentkeztek, és a kezeléseket kevésbé fájdalmasak.

Találmányunkat az alábbi példákban részletezzük, anélkül, hogy oltalmi igényünket azokra korlátoznánk.

1. példa

500 g epiklórhidrinnel térhálóított dextrán gyöngypolimeret (szemcseméret: 120-320 μm) 3 liter 1 M-os nátrium-klorid oldatban duzzasztunk és az oldat kémhatásának ellenőrzése mellett 0,1 n nátrium-hidroxid oldattal a pH-t visszaállítjuk az eredeti értékre. A telítést akkor tekintjük befejezettnek, ha a pH a visszaállítás után a továbbiakban már nem csökken.

A pH stabilizálódása után a sóoldatot dekantáljuk, és a terméket kétszer 3 liter ionmentes vízzel átmoszuk, majd háromszor 3 liter etil-alkohollal kezelve, dehidratáljuk. Ezt követően a terméket 20-25 $^{\circ}\text{C}$ -on szárítjuk és gyógyászati készítménnyé kiszerezve Co^{60} -sugárforrással, 20 kGy dózissal sterilizzük. A termék nátriumtartalma: 8,6 mg/g.

2. példa

500 g epiklórhidrinnel térhálóított dextrán gyöngypolimeret (szemcseméret: 40-120 μm) 3 liter ionmentes vízben duzzasztunk, sósavval az oldat pH-ját 2,0 értékre állítjuk és időnként megkevertetve 3 órát állni hagyjuk. Az oldat pH-ját rendszeresen ellenőrizve, szükség esetén további sósav adagolásával pH: 2,0 értékre visszaállítjuk. A pH stabilizálódása után a felülúszót dekantáljuk és a polimeret háromszor 2 liter etil-alkohollal történő kezeléssel dehidratáljuk.

A dehidratálás után a polimeret ionmentes vízben újra duzzasztjuk és a savmaradványok kimosása érdekében pH 5 érték eléréseig ionmentes vízzel többször átmoszuk. A terméket szűrővel elkülönítjük és 2 t%-os ezüst-nitrát oldatában szuszpendáljuk. Az oldat pH-ját rendszeresen ellenőrizve az ezüst-nitrát oldatot friss oldatra cseréljük mindaddig, amíg a pH stabilizálódik. Ezt követően az ezüsttel telített terméket szűrővel elkülönítjük, ionmentes vízzel mossuk, majd az 1. példában leírt módon dehidratáljuk, szárítjuk és kiszerezés után sterilizzük. A termék ezüsttartalma: 9,2 mg/g.

3. példa

20 g epiklórhidrinnel térhálósított dextrán gyöngypolimert (szemcseméret: 120-320 μm) a 2. példában leírtak szerint savas 5
kezelésnek vetjük alá, majd etil-alkohollal dehidratáljuk és 100 ml pH 8 értékű foszfát-pufferes neomicin oldatban duzzasztjuk kb. 1 órán át. (Az oldat neomicin-szulfát tartalma: 1,0 t%.) A terméket szűrjük és ionmentes 10
vizzel 200 ml-es részletekben többször mosunk, majd szárítjuk és kiszerezés után sterilizzük. A termék neomicintartalma: 10.700 mg/g (biológiai értékmérés alapján).

15

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás sebhintőporok készítésére alkalmas, epiklórhidrinnel térhálósított dextrán 20
gyöngypolimer gyógyászati felhasználhatóságának javítására, *azzal jellemezve*, hogy a polimer molekulákon belüli kationmegkötő helyeket gyógyászatiilag elfogadható azonos 25
vagy különböző fém-ionokkal és/vagy aminosav- vagy glikozid típusú antibiotikumokkal telítésig leköttjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy fém-ionként nátrium-, kálium-, 30
kalcium- vagy ezüst-ionokat alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aminosav- vagy glikozid típusú antibiotikumként neomicint alkalmazunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyöngypolimert a telítés előtt savas kezelésnek vetjük alá. 35

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest - A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
R 4926 - KJK

90.2856.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató