РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 512 512**(13) **C2**

(51) МПК
C08G 77/06 (2006.01)
C01B 33/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61L 15/64 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2011105299/04, 03.07.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.07.2009

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
16.07.2008 DE 102008033327.1

(43) Дата публикации заявки: **27.08.2012** Бюл. № **24**

(45) Опубликовано: **10.04.2014** Бюл. № **10**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **DE 60035672 T2 (Delsitech OY), 30.04.2008. RU 2460697 C2 (Байер Инновейшн ГмбХ), 10.09.2012 (приоритет 19.12.2007). RU 2208582 C2 (Биоксид ОЙ), 20.07.2003. WO 00/47236 A1 (Biostream, Inc. (US)), 17.08.2000. US 7118921 B1 (Brennan et al.), 10.10.2006**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **16.02.2011**

(86) Заявка PCT:
EP 2009/004806 (03.07.2009)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2010/006708 (21.01.2010)

Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры"

(72) Автор(ы):
БЭККЕР Ивер (DE),
РОТЕНБУРГЕР ГЛАУБИТТ Миранда (DE),
ПРОБСТ Йорн (DE),
ЭГГЕР Хольгер (DE)

(73) Патентообладатель(и):
БАЙЕР ИННОВЕЙШН ГМБХ (DE)

(54) КИЗЕЛЬЗОЛЬ-МАТЕРИАЛ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ С ОДНИМ ТЕРАПЕВ-ТИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВОМ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕ-СКИ РАЗЛАГАЕМЫХ И/ИЛИ ВПИТЫВАЕМЫХ КИЗЕЛЬГЕЛЬ-МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ ЧЕЛОВЕКА И/ИЛИ МЕДТЕХНИКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому кизельзоль-материалу по меньшей мере с одним терапевтически активным веществом для получения биологически разлагаемых и впитываемых кизельгель-материалов. Предложен кизельзоль-материал по меньшей мере с одним терапевтически активным веществом, полученный реакцией гидролиза-конденсации тетраэтоксисилана, катализируемой кислотами при начальном значении pH от 0 до ≤7 в присутствии водорастворимого растворителя в течение по меньшей мере 16 часов при температуре 0-80°C; последующим упариванием с получением однофазного раствора; охлаждением полученного раствора с последующим созреванием при температуре 2-4°C с образованием гомогенного однофазного золя. Добавление локального анестетика

RU 2512512 C2

RU 2512512 C2

проводят на одной из описанных стадий. Предложены также варианты применения указанного кизельзоль-материала и получаемые из него биологически впитываемый или биоактивный порошок, монолит или покрытие и биологически разлагаемый или биологически впитываемый волокнистый материал. Технический результат - возможность получения кизельзоль-материалов с улучшенной биологической переносимостью и способностью к заживлению ран. 5 н. и 16 з.п. ф-лы, 4 ил., 2 табл., 5 пр.

RU 2512512 C2

RU 2512512 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 512 512**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C08G 77/06 (2006.01)
C01B 33/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61L 15/64 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011105299/04, 03.07.2009**

(24) Effective date for property rights:
03.07.2009

Priority:
(30) Convention priority:
16.07.2008 DE 102008033327.1

(43) Application published: **27.08.2012** Bull. № **24**

(45) Date of publication: **10.04.2014** Bull. № **10**

(85) Commencement of national phase: **16.02.2011**

(86) PCT application:
EP 2009/004806 (03.07.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/006708 (21.01.2010)

Mail address:
105064, Moskva, a/ja 88, "Patentnye poverennye Kvashnin, Sapel'nikov i partnery"

(72) Inventor(s):
BEhKKER Iver (DE),
ROTENBURGER GLAUBITT Miranda (DE),
PROBST Jorn (DE),
EhGGER Khol'ger (DE)

(73) Proprietor(s):
BAJER INNOVEJShN GMBKh (DE)

RU 2512512 C2

(54) KIESELSOL MATERIAL WITH, AT LEAST, ONE THERAPEUTICALLY ACTIVE SUBSTANCE FOR OBTAINING BIOLOGICALLY DECOMPOSABLE AND/OR ABSORBABLE KIESELGEL MATERIALS FOR MEDICINE OF PEOPLE AND/OR MEDICAL EQUIPMENT

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel kieselsol material with, at least, one therapeutically active substance for obtaining biologically decomposable and absorbable kieselgel materials. Claimed is kieselsol material with, at least, one therapeutically active substance, obtained by reaction of hydrolysis-condensation of tetraethoxysilane, catalysed by acids with initial pH value from 0 to ≤7 in presence of water-soluble solvent for at least 16 hours at temperature 0-80°C; with further evaporation with obtaining one-phase solution; cooling obtained solution with further maturation at temperature 2-4°C with formation of homogeneous one-phase sol. Addition of local anesthetic is performed at one of the described stages. Also claimed are versions of applying said kieselsol material and obtained from it biologically absorbable or bioactive powder, monolith or coating and biologically decomposable or biologically absorbable fibrous material.

EFFECT: possibility of obtaining kieselsol materials with improved biological endurance and capability of wound-healing.

21 cl, 4 dwg, 2 tbl, 5 ex

RU 2512512 C2

Изобретение относится к новому кизельзоль-материалу по меньшей мере с одним терапевтически активным веществом для получения биологически разлагаемых и/или впитываемых кизельгель-материалов для медицины человека и/или медтехники, а также к способу его получения и его применению. Изобретение, кроме того, относится к биологически разлагаемым и/или впитываемым кизельгель-волокнистым материалам по меньшей мере с одним терапевтически активным веществом.

Многочисленные стремления направлены на разработку биологически разлагаемых и/или биологически впитываемых материалов для различных применений в медицине человека и медтехнике. В этих областях устанавливаются постоянно повышающиеся требования, особенно к биологической совместимости, биологической эффективности и токсикологическим свойствам материалов.

Впитываемые кизельгели (силикагели) известны из уровня техники. В немецком патенте DE 19609551 C1 описаны биологически разлагаемые, биологически впитываемые волокнистые структуры. Эти волокна могут быть получены в золь-гель процессе таким образом, что из прядильной массы вытягивают нити и их, при необходимости, высушивают. Прядильная масса содержит одно или несколько частично или полностью гидролитически конденсированных соединений кремния, которые получают за счет гидролитической конденсации из мономеров общей формулы SiX_4. Эти волокна имеют недостаток, состоящий в том, что они при разложении непосредственно после процесса прядения не показывают еще оптимальных результатов в тесте на цитотоксичность и частично должны быть оценены как цитотоксичные. Такая токсичность непосредственно при использовании в медицине человека или медтехнике, например, в области лечения ран, как правило, не желательна. Способ получения волокон согласно немецкому патенту 19609551 C1 имеет, кроме того, недостаток, состоящий в том, что полученная в итоге смесь после удаления растворителя на стадии гидролиза-конденсации уже являются многофазной смесью и для удаления образовавшегося твердого вещества должна быть обязательно подвергнута фильтрации. Кроме того, за счет образования твердой фазы и за счет неизбежной стадии фильтрации теряется большая часть способного к прядению золя. Согласно немецкому патенту 19609551 C1 во время созревания также незначительно подавляется образование доли твердой фазы, в частности образование геля, которой можно пренебречь. Это также снижает долю способной к прядению золь-массы.

Независимо от этого можно сказать, что заявляемые волокна и волокнистые массы (нетканое волокно) показывают улучшенные свойства в отношении заживления ран. Кроме того, заявляемые волокна и волокнистые массы особенно подходят для использования в качестве поддерживающих клеточных (ячеистых) структур.

Задачей настоящего изобретения является предоставление нового кизельзоль - материала по меньшей мере с одним терапевтически активным веществом для получения биологически разлагаемых и/или биологически впитывающих кизельгель-материалов. Кроме того, задачей изобретения является предоставление биологически разлагаемого и/или биологически впитываемого кизельгель-материала по меньшей мере с одним терапевтически активным веществом, которые проявляет улучшенные свойства в отношении цитотоксичности и заживления ран. Еще одну задачу можно видеть в том, чтобы предоставить в распоряжение улучшенные подерживающие клеточные структуры, например, для получения in vitro кожных имплантатов, хрящей и костей.

Задача решается с помощью кизельзоль-материала по пункту 1. Согласно этому пункту кизельзоль-материал по меньшей мере с одним терапевтически активным веществом получают таким образом, что

a) проводят реакцию гидролиза-конденсации одного или нескольких Si-соединений формулы (I)

SiX_4 (I)√2,

в которой остатки X являются одинаковыми или различными и означают гидрокси, водород, галоген, амино, алкокси, ацилокси, алкилкарбонил и/или алкоксикарбонил и происходят от алкильных остатков, которые представляют собой, при необходимости, замещенные, линейные, разветвленные или циклические остатки с 1-20 атомами углерода, предпочтительно с 1-10 атомами углерода, и могут быть прерваны атомами кислорода или серы или аминогруппами,

катализируемую кислотами при начальном значении pH от 0 до ≤7, при необходимости, в присутствии растворимого в воде растворителя, в течение по меньшей мере 16 часов, при температуре от 0°C до 80°C,

b) за счет последующего упаривания образуется однофазный раствор с вязкостью в диапазоне от 0,5 до 2 Па·с при скорости среза 10 $с^{-1}$ при 4°C,

c) этот раствор затем охлаждают и

d) подвергают кинетически контролируемому созреванию, при этом образуется гомогенный однофазный золь и на одной или нескольких стадиях от a) до d), предпочтительно на одной или нескольких стадиях от a) до c), к нему добавляют по меньшей мере одно терапевтически активное вещество.

На стадии a) используют остаток X от одного или нескольких различных Si-соединений формулы (I):

SiX_4 (I),

в которой остатки X являются одинаковыми или различными и означают гидрокси, водород, галоген, амино, алкокси, ацилокси, алкилкарбонил и/или алкоксикарбонил и происходят от алкильных остатков, которые представляют собой, при необходимости, замещенные, линейные, разветвленные или циклические остатки с 1-20 атомами углерода, предпочтительно с 1-10 атомами углерода, и могут быть прерваны атомами кислорода или серы или аминогруппами.

В предпочтительной заявляемой форме исполнения X в формуле (I) представляет собой, при необходимости, замещенный, линейный, разветвленный или циклический алкокси-остаток с 1-20 атомами углерода, предпочтительно с 1-10 атомами углерода. Особенно предпочтительно X в формуле (I) представляет собой, при необходимости, замещенный, линейный и/или разветвленный алкокси-остаток с 1-5 атомами углерода. Еще более предпочтительными являются замещенные, но предпочтительно незамещенные линейные и/или разветвленные алкокси-остатки с 2-3 атомами углерода, как, например, этокси, н-пропокси и/или изопропокси.

Согласно изобретению в высшей степени предпочтительно в качестве Si-соединения в заявляемой реакции гидролиза-конденсации используют тетраэтоксисилан (TEOS). В качестве растворимого в воде растворителя может быть использован предпочтительно этанол или смесь вода/этанол. Si-соединение может быть использовано в отношении к этанолу>1.

Начальное pH от 0 до ≤7, предпочтительно от 2 до 5, в предпочтительной форме изобретения устанавливается азотнокислой водой. Другие кислые смеси и/или растворы, которые могут служить источником NO или NO_2, также пригодны для исполнения изобретения. Это могут быть, например, кислые смеси или растворы, которые в физиологическом окружении с молекулярным кислородом ферментативно (с помощью нитроксид-синтазы, NOS) вырабатывают монооксид азота (NO), который снова

организмом быстро превращается в NO_2, или это могут быть также органические нитраты или эфиры нитратов (так называемые NO-донаторы), например этилнитрат, которые образуют NO с помощью органической нитратредуктазы. Для указанных ферментативных высвобождений NO необходимы тиольные группы (цистеин).

Наряду с разбавленной азотной кислотой поэтому согласно изобретению в качестве субстрата NOS пригодны также водный или спиртовый (особенно предпочтительно: водный разбавленный этанольный) раствор физиологически совместимой кислоты (например, лимонной, янтарной, винной, уксусной или аскорбиновой кислоты) и по меньшей мере одной незаменимой (например, L-аргинина, особенно предпочтительно: L-валина, L-лейцина, L-изолейцина, L-фенилаланина, L-тироксина, L-метионина, L-лицина или L-триптофана) или заменимой аминокислоты (например, L-глутамина, L-глутаминовой кислоты, L-аспарагина, L-аспарагиновой кислоты, L-цистеина, L-глицина, L-аланина, L-пролина, L-гистидина, L-тирозина), чтобы установить pH на желаемом значении от слабокислой области до области с кислотностью средней силы.

В предпочтительной форме реакцию гидролиза-конденсации проводят с Si-соединением и азотнокислой водой в молярном соотношении от 1:1,7 до 1:1,9, особенно предпочтительно в соотношении от 1:1,7 до 1:1,8.

Азотнокислая вода может быть использована в виде 0,01 N HNO_3.

Гидролиз-конденсацию проводят в течение периода времени по меньшей мере 16 часов, предпочтительно по меньшей мере 18 часов, при температуре от 0°C до 80°C, предпочтительно от 0°C до 78°C, особенно предпочтительно при 20-60°C, еще более предпочтительно примерно от 20°C до примерно 50°C и, например, при использовании заявляемых материалов для обработки ран при комнатной температуре (примерно от 20 до примерно 25°C) или примерно при 37°C.

В предпочтительной форме исполнения изобретения гидролиз может быть проведен в течение периода времени по меньшей мере 16 часов, предпочтительно по меньшей мере от 18 часов до 4 недель. Предпочтительно время гидролиза измеряется от 24 часов до 18 дней, особенно предпочтительно от 3 до 8 дней. Неожиданно было установлено, что при увеличенном времени гидролиза-конденсации по отношению к обычным, используемым до сих пор, временам, равным нескольким часам, при комнатной температуре, после удаления растворителя на стадии b) может быть получен гомогенный однофазный раствор, который перед созреванием на стадии d) не нуждается больше в фильтрации.

Первую реакцию гидролиза-конденсации проводят предпочтительно ступенчато в котле с мешалкой или в одногорлой круглодонной колбе с мешалкой. Si-соединение формулы (I) (например, TEOS) и растворитель (например, этанол) предпочтительно помещают предварительно в реакционный сосуд. Затем проводят обычную добавку кислоты, предпочтительно в виде 0,01 N HNO_3 (например, 0,01 моль HNO_3 на моль TEOS). За счет силы кислоты в реакционной смеси первая реакция гидролиза-конденсации протекает быстро, и содержимое сосуда нагревается примерно до 40°C, прежде чем температура еще в течение времени реакции (таким образом в стадии (a)) начнет снижаться (вследствие естественного охлаждения до температуры окружающей среды, или до температуры нагревательного средства).

Удаление водорастворимого растворителя (например, этанол, вода) на стадии (b) в предпочтительной форме исполнения изобретения проводится в закрытом аппарате, в котором возможно смешивание (предпочтительно ротационный испаритель и/или котел с мешалкой), при одновременном удалении растворителя (вода, этанол) за счет

испарения при давлении от 1 до 1013 мбар, предпочтительно при давлении <600 бар, необязательно, с непрерывной подачей химически инертного газа-носителя для снижения парциального давления испаряющихся компонентов со скоростью 1-8 $м^3$/ч (предпочтительно от 2,5 до 4,5 $м^3$/ч), реакционной температуре от 30°C до 90°C, предпочтительно при 60-75°C, еще предпочтительнее при 60-70°C, и предпочтительно при осторожном перемешивании реакционной системы до 80 об/мин (предпочтительно от 20 об/мин до 60 об/мин) до вязкости смеси от 0,5 до 30 Па·с при скорости среза 10 $с^{-1}$ при 4°C, предпочтительно от 0,5 до 2 Па·с при скорости среза 10 $с^{-1}$ при 4°C, особенно предпочтительно примерно 1 Па·с (измерение при 4°C, скорость среза 10 $с^{-1}$).

«Поток газа-носителя» обозначается согласно изобретению как газовый поток, который подводится к объему газа через жидкую фазу реакционной системы. Для сохранения изобарного соотношения в реакционном сосуде тем самым следует отводить газообразный объемный поток, который состоит как из «газа-носителя», так и из испаряемых компонента/компонентов. Образующиеся в результате снижения парциального давления доли испаряемого компонента или смеси компонентов в газовом пространстве повышают несущую силу для испарения растворителя на поверхности жидкости.

В особенно предпочтительной форме исполнения «поток газа-носителя» с помощью подходящего газового распределителя, расположенного в газовом пространстве аппарата, разделяется таким образом, что обеспечивается достаточный обмен газа-носителя чуть выше поверхности жидкости, без того, чтобы обдувать поверхность жидкости непосредственно конвективно. Последнее в экстремальном случае может привести к местному гелеобразованию, что является нежелательным. Газовые распределители, с помощью которых может быть осуществлена эта форма исполнения, известны специалисту.

За счет описанной выше реакции/полимеризации (определяемой по повышению вязкости) сдвигается фазовое равновесие, так что соответствующее равновесное давление растворителя в паровой фазе всегда становится ниже. Если равновесное давление падает до суммарного давления в газовой фазе, то испарение прекращается.

Для того, чтобы далее испарять растворитель, для этого оптимальным образом необходимо снизить давление, которое поток газа-носителя создает непостоянным, или необходимо повысить температуру.

В предпочтительной форме исполнения изобретения, по меньшей мере, один из параметров процесса - давление, поток газа-носителя и/или температура временно становятся переменными.

В предпочтительной форме исполнения изобретения испарение на стадии b) происходит при постоянной температуре и временно меняющемся давлении. В предпочтительной форме исполнения изобретения в качестве химически инертного потока газа-носителя для снижения парциального давления используют азот и/или воздух.

В предпочтительной форме исполнения изобретения водорастворимый растворитель удаляется с помощью комбинации из вакуума и потока газа-носителя. Общее давление и поток газа-носителя при этой форме исполнения изобретения могут быть отрегулированы независимо друг от друга постоянными или временно изменяющимися. В этой форме исполнения изобретения идеальным образом по меньшей мере один из параметров процесса - давление, поток газа-носителя и/или температура временно становится переменным. Тем самым возможно, например, достигнуть интегрально

определенного времени реакции при желаемой степени испарения и/или подогнать скорость испарения к кинетике реакции.

В предпочтительной форме исполнения изобретения испарение на стадии b) происходит при постоянной температуре и временно непостоянном давлении, при этом давление к концу второй HKR (реакции гидролиза-конденсации), исходя из нормального давления или слегка пониженного давления, снижается до <600 мбар, предпочтительно <500 мбар, особенно предпочтительно <100 мбар.

При комбинированном способе проведения процесса (вакуум с потоком газа-носителя) предпочтительно постоянное или переменное пониженное давление <600 мбар.

Температуры выше 60°C особенно предпочтительны, для того чтобы при концентрациях HNO_3, явно повышающихся обычно в остаточном растворителе, способствовать восстановительному превращению HNO_3 в NO. Этот очень легко летучий газ (точка кипения при нормальных условиях примерно - 150°C) после удаления из жидкой фазы при контакте с воздухом окисляется в легко кипящий NO_2 (Т.кип. примерно 21°C), который удаляется из системы с отходящим воздухом или газовым потоком. Таким путем концентрация кислоты в заявляемом материале ограничивается или снижается. Альтернативно сила кислоты может быть снижена на одной из последующих стадий, например, за счет обдувки твердого тела, например, в виде нетканого волокна.

В случае, если вместо азотной кислоты используют систему органическая кислота/аргинин, то повышение pH, соответственно снижение силы кислоты, если это желательно, происходит, например, с помощью растворов на основе трис-(гидроксиметил)-аминометана (поскольку кислота, например уксусная, не может быть удалена) (трис-раствор) незадолго перед применением за счет промывания в водном трис-растворе.

Неожиданно в сравнении с немецким патентом DE 19609551 C1 было установлено, что за счет осторожного перемешивания реакционной системы при скорости вращения от 20 об/мин до 80 об/мин образование градиента концентрации может быть снижено через высоту загрузки реакционного сосуда во время испарения реактивов (стадия b). Это, вместе с увеличенным временем гидролиза-конденсации по меньшей мере 16 часов, ведет к тому, что в случае заявляемого способа, по меньшей мере, 70%, предпочтительно, по меньшей мере, 80% и в высшей степени предпочтительно, по меньшей мере, 90% общей реакционной загрузки может быть спрядено.

Стадия (b) проводится до тех пор, пока не образуется однофазный раствор с вязкостью в диапазоне от 0,5 до 2 Па·с при скорости сдвига 10 $с^{-1}$ при 4°C, предпочтительно примерно 1 Па·с (измерение при 4°C, скорость сдвига 10 $с^{-1}$).

В предпочтительной форме исполнения изобретения контроль исполнения методики реакции на стадии b) осуществляется через вязкость.

Гомогенный и однофазный раствор, полученный в результате реакции гидролиза-конденсации, затем может быть охлажден и предпочтительным образом подвергнут количественно и оптимально без фильтрации кинетически контролируемому созреванию.

Созревание (стадия d) может быть проведено согласно изобретению при температуре от - 20°C до 10°C, предпочтительно от 2°C до 4°C (например, в холодильном шкафу). Особенно предпочтительно созревание проводится при 4°C. За счет низкой температуры во время созревания, кинетически контролируемого, исходя из Si-соединений, описанных выше в формуле (I), может протекать другая конденсация. В этой смеси могут образовываться олигомерные и/или полимерные силоксаны и/или силанолы. Олигомеры

и/или полимеры могут также агрегировать через мостиковые водородные связи. После созревания согласно изобретению может быть получена структурно-вязкая, гомогенная однофазная золь-масса. Предпочтительным образом, согласно изобретению, поэтому конкурирующее образование трехмерного полимерного гелевого сетчатого материала может быть в значительной степени подавлено. Поэтому может быть получена гомогенная золь-масса, которая не содержит твердой второй фазы, в частности, не содержит в значительной степени гелевой фазы.

Время созревания на стадии d) может составлять согласно изобретению от 3 дней до 4 недель, предпочтительно, по меньшей мере, 10 дней, более предпочтительно между 14-40 днями, например между 14 и 28 днями, еще предпочтительнее, по меньшей мере, 25 дней и - специально при использовании заявляемых материалов для обработки ран - между 25 и 40 днями.

Согласно изобретению полученный на стадии d) золь имеет вязкость между 30 и 100 Па·с (скорость сдвига 10 $с^{-1}$ при 4°C) с фактором потерь (при 4°C, 10 $с^{-1}$, 1% деформации) от 2 до 5, предпочтительно от 2,5 до 3,5 (фактор потерь есть частное от деления вязкой и эластичной доли динамической вязкости). Эти условия для созревания являются особенно предпочтительными, если кизельзоль после стадии d) должен быть спряден в волокно.

Для получения кизельзоль-материала по меньшей мере с одним терапевтически активным веществом на одной или нескольких стадиях от a) до d), предпочтительно на одной или нескольких стадиях от a) до c), к нему добавляют, по меньшей мере, одно терапевтически активное вещество.

Заявляемые терапевтически активные вещества, используемые предпочтительно для получения кизельзоль-материала, в частности, выбраны из группы анальгетиков, анастезирующих веществ (анастетиков), антисептиков, соединений, останавливающих кровотечение (гемостатиков), соединений, ингибирующих свертывание крови, антигистаминных препаратов, противовоспалительных соединений, растительных веществ, способствующих заживлению ран, или смесей веществ, вакцинирующих веществ (например, против токсичных инфекций ран), факторов роста, поддерживающих регенерацию протеинов, например, таких как коллаген, ферментов, ингибиторов ферментов, в частности, ингибиторов протеазы, например, таких как альфа-1-антихимотрипсин и проластин, витаминов или провитаминов, каротиноидов, соединений для ухода за кожей, контрацептивов, а также комбинаций из них.

Как заявляемые анальгетики понимаются опиоидные анальгетики, основанные на прототипах, таких как Морфин, Фентанил и Метадон, например, такие как Бурпренорфин, и неопиоидные анальгетики (такие как никотиновые анальгетики, например Эпибатидин; чистые антивоспалительные и жаропонижающие анальгетики (NSAID - нестероидные жаропонижающие лекарства=нестероидные ингибиторы воспаления), такие как производные салициловой кислоты, как, например, ацетилсалициловая кислота (ASS), метилсалицилат или Дифлунизал, производные фенилуксусной кислоты, например такие, как Диклофенак, производные 2-фенилпропионовой кислоты, например такие, как Ибупрофен или Напроксен; не чистые анальгетики, такие как производные 4-аминофенола, например такие, как Парацетамол, пиразолоны, например такие, как Метамизол или Феназон, оксикамы, например такие, как Мелоксикам или Пироксикам; прочие неопиоидные анальгетики, например такие, как Флупиртин).

Согласно изобретению предпочтительными анастетиками являются локальные анастетики амидного или эфирного типа, в частности, Лидокаин, Тетракаин, Бупивакаин,

Прилокаин, Мепивакаин, Этидокаин, а также Прокаин и Бензокаин.

Согласно изобретению предпочтительные антисептики выбраны из группы четвертичных аммониевых соединений, например таких, как бензалконий-цетримид, цетилпиридиний-хлорид и октенидин; йодсодержащие соединения, например такие, как йод, йод-повидон, галогенированные соединения, например такие, как триклозан и хлоргексидин; производные хинолина, например такие, как оксихинолин; производные фенола, например такие, как резорцин, триклозан, гексахлорофен; ртуть-содержащие соединения, такие как Мербромин и Тиомерсал; антимикробные металлы, например такие, как серебро, медь или цинк, а также их соли, оксиды или комплексы в комбинации или в отдельности; бензойная кислота, бензоилпероксид и/или бигуаниды, в частности, гидрохлорид гексаметиленбигуанида (PHMB).

В качестве антисептика согласно изобретению могут быть использованы также такие соединения, которые проявляют гермицидное, бактерицидное (например, антибиотики), бактериостатическое (например, антибиотики), бактериолитическое (например, антибиотики), фунгицидное, вируцидное, вирустатическое, антипаразитарное и/или общее микробиоцидное действие.

Согласно изобретению предпочтительные вещества, останавливающие кровотечение, (гемостатики) выбраны из группы тромбина, фибрина, фибриногена, концентрата Фактора-VIII, Витамина K, PPSB, протамина, антифибринолитиков, например таких, как транексамовая кислота и аминокапроновая кислота.

Согласно изобретению предпочтительные соединения, препятствующие свертыванию крови, выбраны из группы гепарина, кумаринов, ингибиторов агрегации тромбоцитов, например таких, как ацетилсалициловая кислота, (COX)-ингибитор циклооксигеназы, Клопидогрел, Тирофибан; фибринолитиков, например таких, как стрептокиназа, урокиназа, и альтеплаза.

Заявляемые антигистаминные препараты выбраны из группы этилендиаминов, например таких, как Мепирамин (Пириламин), Трипеленнамин (Пирибензамин), Антазолин, Диметинден (Бамипин); этаноламинов, например таких, как Дифенгидрамин, Карбиноксамин, Доксиламин, Клемастин; алкиламинов, например таких, как Фенирамин, Хлорфенамин (Хлорфенирамин), Дексхлорфенамин, Бромфенирамин, Трипролидин; пиперазинов, например таких, как Гидроксизин, Меклозин; трициклических антигистаминных препаратов, например таких, как Прометазин, Алимемазин (Тримепразин), Ципрогептадин и Азатадин; Акривастина, Астемизола, Цетиризина, Эбастина, Фексофенадина, Лоратадина, Мизоластина, Терфенадина; Азеластина, Левокабастина, Олопатадина, Эпинастина, Левоцетиризина, Дезлоратадина, Фексофенадин тиоперамид и JNJ7777120.

Согласно изобретению предпочтительные антифлогистические (противовоспалительные) соединения выбраны из группы нестероидных антифлогистиков/(антиревматических средств), например таких, как ацетилсалициловая кислота, Диклофенак, Дифлунизал, Флурбипрофен, Ибупрофен, Индометацин, Кетопрофен, Мефенаминовая кислота, Метамизол, Напроксен, Оксифенбутазон, Фенилбутазон, Феназон, Пироксикам, Пропилфеназон, Салициламид, тиапрофеновя кислота, Теноксикам, Толфенаминовая кислота; глюкокортикоидов, например таких, как Клобетазол-пропионат, Триамцинолон-ацетонид, Бетаметазон-валерат, Дексаметазон, Преднизолон, Преднизон, Гидрокортизон, Гидрокортизон-ацетат, Флутиказон, Будезонид; прочих антифлогистиков, например таких, как Монтелукаст или растительные экстракты антифлогистиков из ромашки, календулы, арники.

В качестве способствующих заживлению ран растительных веществ или смеси веществ

или растительных экстрактов в связи с изобретением следует использовать, в частности, гамамелидовые экстракты, например Hamamelis virgina, экстракты календулы, экстракты алоэ, например Aloe vera, Aloe barbadensis, Aloe feroxoder или Aloe vulgaris, экстракты зеленого чая, экстракты морских водорослей, например экстракты красных или зеленых водорослей, экстракты авокадо, экстракты ароматической смолы, например Commophora molmol, экстракты бамбука, а также комбинации из них. При этом согласно изобретению следует понимать, в частности, экстракты листьев, цветков, стеблей или корней растений или комбинации из них.

В качестве заявляемых факторов роста, в частности, следует назвать: aFGF (кислый фактор роста фибропластов), EGF (эпидермальный фактор роста), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), rhPDGF-BB (рекомбинантный человеческий фактор роста (Бекамплермин), PDECGF (тромбоцитарный эндотелиальный фактор роста), bFGF (основной фактор роста фибробластов), TGF-α (трансформирующий фактор рост-альфа), TGF-β (трансформирующий фактор роста-бета), KGF (кератиноцитарный фактор роста), IGF1/IGF2 (инсулиноподобный фактор роста), VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) и TNF (фактор некроза опухоли).

В качестве заявляемых витаминов подходят витамины или провитамины, в частности жирорастворимые или водорастворимые витамины, Витамин A, группа ретиноидов, Провитамин A, группа каротиноидов, в частности β-каротин, Витамин E, группа токоферола, в частности α-токоферол, β-токоферол, γ-токоферол, δ-токоферол и α-токотриенол, β-токотриенол, γ-токотриенол и δ-токотриенол, Витамин K, филлохинон, в частности фитоменадион или растительный Витамин K, Витамин C, L-аскорбиновая кислота, Витамин B1, Тиамин, Витамин B2, Рибофлавин, Витамин G, Витамин B3, Ниацин, никотиновая кислота и никотинамид, Витамин B5, пантотеновая кислота, провитамин B5, Пантенол или Декспантенол, Витамин B6, Витамин B7, Витамин H, Витамин B9, фолиевая кислота, а также комбинации из них.

Согласно изобретению предпочтительными средствами ухода за кожей являются, в частности, антиоксиданты, светозащитные средства, репелленты против насекомых, эфирные масла, увлажнители, отдушки и/или коэнзим Q10.

Заявляемые терапевтические активные вещества, которые могут быть использованы отдельно или в виде смеси различных терапевтически активных веществ, содержатся в составах, в частности, от 0,01 до 40 вес.%, предпочтительно от 0,01 до 20 вес.% и в высшей степени предпочтительно от 0,1 до 10 вес.%, в расчете на вес кизельзоль-материала в составе.

Если заявляемое волокно/нетканое волокно должно использоваться для заживления ран, то золь, полученный на стадии d), предпочтительно имеет вязкость от 35 до 75 Пас (скорость среза 10 $с^{-1}$ при 4°C) и еще более предпочтительно от 35 до 45 Па·с (скорость среза 10 $с^{-1}$ при 4°C), предпочтительно при факторе потерь (при 4°C, 10 $с^{-1}$, 1% деформации) от 2,5 до 3,5.

Слишком высокий фактор потерь означает слишком высокую эластичность материала, которая препятствует, например, образованию стабильной нити при прядении (загеливание, разрыв нити). При слишком низком факторе потерь материал настолько текуч, что стабильное образование нити невозможно (капли).

Условия во время созревания могут варьироваться, поскольку заявляемый кизельзоль должен перерабатываться затем вместо способного к прядению волокна в порошок. Предпочтительно динамическая вязкость в конце стадии (d) составляет в этом случае примерно 60 Па·с (скорость среза 10 $с^{-1}$ при 4°C).

В случае переработки кизельзоля в монолит динамическая вязкость составляет в конце стадии (d) предпочтительно больше, чем 70 Па·с (скорость среза 10 $с^{-1}$ при 4°C). Если кизельзоль должен быть использован для нанесения покрытия на изделия или поверхности, то динамическая вязкость лежит, в зависимости от желаемой толщины слоя, при значении меньшем, чем 10 Па·с (скорость среза 10 $с^{-1}$ при 4°C).

Предпочтительно полученная золь-масса может быть использована по меньшей мере приблизительно количественно на следующих стадиях изготовления и/или процессах изготовления биологически разлагаемых и/или впитываемых кизельгель-материалов. Предпочтительно золь, полученный на стадии d), способен к прядению. На следующей стадии e) согласно изобретению может быть предусмотрен процесс прядения.

Такая стадия процесса прядения может быть проведена при обычных условиях, как, например, описано в немецком патенте DE 196 09 551 C1 и немецкой заявке на патент DE 102004063599 A1.

При этом золь, например, через сосуд с давлением посредством платы с соплами выдувается с помощью отдельных сопел (давление в сосуде 1-100 бар, предпочтительно от 20 до 30 бар).

Шахта для прядения имеет обычно длину 1-5 м, предпочтительно 2 м. Климат в шахте прядения относительно температуры и влажности устанавливается контролируемым. Предпочтительно температуры составляют между 20°C и 30°C и точка росы от -5 до 10°C, соответственно, влага - относительная влажность - от 20 до 40%, предпочтительно относительная влажность 20-25%, и особенно предпочтительно относительная влажность примерно 20%.

Волокна после прохождения нисходящим способом через шахту прядения являются формостабильными и опускаются на раскладочный стол. Ширина петли полученной таким образом копны волокон устанавливается, среди прочего, через скорости раскладки. Она лежит при нескольких см/с. За счет двухосевого движения образуется таким образом копна из волокон (нетканое волокно) с узкими петлями, в котором, в расчете на TEOS в качестве исходного соединения, содержащего Si, в среднем еще находится от 25 до 33% этокси-групп.

Специально при использовании заявляемых материалов для заживления ран вес поверхности волокнистого материала предпочтительно составляет, по меньшей мере, 90 $г/м^2$, и особенно предпочтительно, по меньшей мере, 150 $г/м^2$. Толщина накладки на рану (состоящей из спряденного нетканого волокна) составляет, по меньшей мере, 1,5 мм. Диаметр волокна составляет предпочтительно, по меньшей мере, 45 мкм.

Волокнистые кизельгель-материалы и продукты, полученные в результате заявляемого способа, так, например, нити, волокна, нетканые волокна и/или ткань, проявляют очень высокую способность к биологической разлагаемости и высокую биологическую впитывающую способность.

Другим преимуществом изобретения является то, что волокнистые кизельгель-материалы по отношению к волокнам, которые были получены по способу немецкого патента DE 19609551 C1, проявляют отчетливо улучшенные значения в тесте на цитотоксичность в присутствии L929-фибробластов мышей (см. пример 1 и сравнительный пример). Продукты, которые были получены из заявляемого кизельзоль-материала, отличаются поэтому особенно хорошей биологической совместимостью. Заявляемые нити, волокна или нетканый материал могут быть использованы в известной степени выгодным образом как биоразлагаемые и/или биологически впитываемые

материалы и продукты в медицине человека или медтехнике.

Заявляемые волокна и нетканые материалы, по меньшей мере, с одним терапевтически активным веществом могут одни поддерживать улучшенные свойства волокон и нетканых материалов в заживлении ран или еще улучшать. В частности, заявляемые материалы могут быть использованы поэтому выгодным образом в области обработки ран и заживления ран. Нити могут быть использованы, например, в качестве хирургического швейного материала или в качестве усиливающих волокон. Заявляемые нетканые полотна могут быть использованы особенно выгодным образом при обработке поверхностных ран.

Заявляемые биологически разлагаемые и/или биологически впитываемые волокна и нетканое волокно могут быть получены посредством контролируемой реакции гидролиза-конденсации из выше названных Si-соединений и азотнокислой воды посредством следующих стадий:

a) проводят реакцию гидролиза-конденсации одного или нескольких Si-соединений формулы (I)

$$SiX_4\ (I),$$

в которой остатки X являются одинаковыми или различными и означают гидрокси, водород, галоген, амино, алкокси, ацилокси, алкилкарбонил и/или алкоксикарбонил и происходят от алкильных остатков, которые представляют собой, при необходимости, замещенные, линейные, разветвленные или циклические остатки с 1-20 атомами углерода, предпочтительно с 1-10 атомами углерода, и могут быть прерваны атомами кислорода или серы или аминогруппами, катализируемая кислотами при начальном значении pH от 0 до ≤7, при необходимости, в присутствии растворимого в воде растворителя, в течение, по меньшей мере, 16 часов, при температуре от 0°C до 80°C, предпочтительно при 20-60°C, особенно предпочтительно при от 20 до 50°C, например при комнатной температуре (приблизительно от 20°C до приблизительно 25°C) или приблизительно при 37°C,

b) за счет последующего упаривания образуется однофазный раствор с вязкостью в области от 0,5 до 2 Па·с при скорости среза 10 $с^{-1}$ при 4°C,

c) этот раствор затем охлаждают и

d) подвергают кинетически контролируемому созреванию, при этом образуется гомогенный однофазный золь и на одной или нескольких стадиях от a) до d) и предпочтительно на одной или нескольких стадиях от a) до c), добавляют, по меньшей мере, одно терапевтически активное вещество и

e) прядение полученного на стадии d) золя в процессе прядения.

Если в реакции гидролиза-конденсации на стадии a) используют, например, TEOS в качестве Si-соединения, то при достаточном времени гидролиза после упаривания на стадии b) может быть получен гомогенный раствор. В течение времени созревания при пониженной температуре на стадии c) может протекать кинетически контролируемая реакция. Смесь на стадии d) может находиться в таком случае растворенной в виде гомогенной однофазной массы и тем самым может быть получена в виде способной к прядению золь-массы.

Полученные согласно изобретению волокна или нетканое волокно могут быть использованы как биологически впитываемые и/или биоактивные материалы в медицине человека и/или медтехнике, поскольку это выгодно. В частности, материалы, полученные согласно изобретению, могут быть использованы предпочтительно в области обработки ран и заживления ран. Волокна могут быть использованы, например, в качестве

хирургического сшивного материала или как усиливающие волокна. Нетканые волокна особенно предпочтительно могут быть использованы при лечении поверхностных ран, в случае которых используются фильтрация жидкостей организма (например, крови) или в области биореакторов в качестве помощи при выращивании животных.

Другой формой исполнения изобретения может быть система доставки лекарств и/или состав лекарственного средства, микропорошок и/или нанопорошок. Понятно, что в окончательном составе (порошке) могут находиться другие вещества, пригодные к соответствующему использованию, и/или вспомогательные средства. Частицы заявляемого микропорошка имеют предпочтительно размер (средний диаметр) от 0,01 до 100 мкм, в частности от 0,1 до 20 мкм. Частицы нанопорошка имеют, как правило, размер (средний диаметр) ≤100 нм.

В другом исполнении заявляемый кизельзоль отливается в форму. После сушки таким образом может быть получен монолит. Такие монолиты могут быть использованы в форме массивных имплантатов в качестве систем доставки действующих веществ (Drug Delivery System), например, подкожно. Они могут быть использованы, например, как место хранения для контрацептивов и через более длительное время высвобождать действующее вещество. Такие заявляемые имплантаты показывают хорошую биологическую совместимость. Монолиты предпочтительно могут иметь диаметр ≥0,5 мм. Альтернативно монолиты могут быть также измельчены в порошок и размолоты.

Согласно другой форме исполнения изобретения высоковязкие золи, особенно гидрогели, могут быть дополнены или заменены через заявляемый кизельгель. В общем, гидрогели используются во многих случаях при лечении ран с большими поверхностями (обработка ран и заживление ран). Предпочтительным образом за счет добавления кизельзоля может быть улучшена биологическая совместимость и тем самым заживление ран. Заявляемые гидрогели могут быть использованы, в той степени, в какой выгодно, как биологически разлагаемые и/или биоактивные продукты в медицине, в частности в медицине человека или медтехнике.

Настоящее изобретение относится к способу размножения клеток in-vitro, при этом волокнистая матрица из заявляемого волокна служит в качестве вещества, поддерживающего клетки, и/или проводящей структурой для экстраклеточной матрицы, образованного клетками, или дает клеткам возможность находить пространственное расположение, которое позволяет клеткам размножаться и/или достигать их генетически детерминированного дифференцирования. Преимущества заявляемого способа в виде примера даны в примере 3.

В качестве клеток могут быть использованы, например, недифференцированные плюрипотентные стволовые клетки или генетически измененные или нативные дифференцированные клетки различных типов и степеней дифференциации.

Клетки, нанесенные на волокнистую матрицу, прилипают к матрице или размножаются на этой матрице главным образом двухмерно, для того чтобы образовать вместе экстраклеточную матрицу или нейромедиаторы (гормоны). Волокнистая матрица образует из заявляемых волокон предпочтительно плоскостной элемент, в частности, в форме нетканого волокна или ткани. Предпочтительно эта волокнистая матрица является пористой, так что введенные/нанесенные клетки проникают в нее, распределяются в трехмерном пространстве и соответственно их генетически детерминированной или за счет индуцированной определенными факторами дифференциации могут вызвать пространственный рост тканей или органов или высвобождать нейромедиаторы. В альтернативной форме исполнения изобретения матрица образуется в виде плотной, не проницаемой для введенных/нанесенных клеток

волокнистой сетки с возможностью двумерного разделения клеток и одновременной возможностью трехмерного роста тканей или органов в смысле «композитного трансплантата».

Предложенный способ размножения in vitro служит преимущественно получению in vitro объединений клеток, тканей и/или органов.

Предпочтительный предмет изобретения относится к объединению клеток, ткани и/или органам, получаемым согласно выше описанному способу. Такое/ая объединение клеток, ткань и/или орган подходят, например, как in vitro модель для взаимодействий медикамент-ткань-орган. Для получения тканей вне человеческого организма используют многочисленные способы, которые объединяются под широким понятием «инженерия тканей» (tissue engineering). Для этого, в зависимости от вида ткани, клетки выделяются из состоящей из них ткани и помещаются для размножения. После этого клетки или наносятся на плоскостные материалы различной консистенции или вводятся в пористые или гелеподобные материалы, за счет этого созревание ткани индуцируется и, при необходимости, стимулируется за счет факторов дифференциации. Созревание ткани может происходить вне или внутри организма. Волокнистая матрица по изобретению имеет преимущество в том, что она является биологически разлагаемой и/или биологически впитываемой, но однако, как показывает пример 3, несмотря на это, при размножении in vitro в течение известного периода времени почти сохраняет свою 2- или 3-размерную форму. Предпочтительный объект изобретения относится соответственно этому к объединению клеток, ткани и/или органу с волокнистой матрицей из поликремневой кислоты, предпочтительно изготовленной из заявляемых волокон, при этом биологически разлагаемая и/или биологически впитываемая волокнистая матрица после периода времени, равного 4 неделям, после однократного заселения клеток in vitro по меньшей мере до 60% предпочтительно по меньшей мере до 70% и особенно предпочтительно по меньшей мере до 80% идентична с первоначальной 2- или 3-размерной формой волокнистой матрицы. Например, заявляемая волокнистая матрица при такой форме исполнения разлагается и/или впитывает предпочтительно только после нанесения/введения объединения клеток, ткани и/или органа на/в тело животного или в тело человека.

В зависимости от вида клеток, клетки должны быть растворены либо раньше за счет ферментативого переваривания или за счет механического отделения из их матричного объединения или возбуждены для роста за счет нанесения/введения на/в питательную среду при физиологических условиях. Выше названная волокнистая матрица функционирует при этом как проводящая структура для роста клеток или как проводящая структура для аккумуляции составных частей внеклеточной матрицы и ткани. Согласно изобретению волокнистый материал может использоваться в различных структурах. Какую структуру следует выбрать, умеет определить специалист на основе подлежащей получению (клеточной) ткани. Рассматриваемые структуры представляют собой следующие:

1) в виде элемента поверхности, т.е. в виде плотной сетки из волокна, которая создает возможность проникании за счет размера нанесенных клеток, но все-таки только ограниченному (т.е. средний размер дырок/волокна или межниточного пространства ни в коем случае не больше, предпочтительно даже меньше, чем средний размер подлежащих культивированию клеток; тем самым клетки могут, правда, «врастать» в волокно, но это только подобно тому, что они хорошо схватываются на подложке волокон), по существу с единственной, но по меньшей мере преимущественной возможностью двумерного распределения клеток и плоскостного роста клеток, ткани

и органа.

2) В виде трехмерного пространственного элемента, т.е. в виде пористой сетки из волокна, через которую способны проникать клетки (т.е. средний размер дырок/волокна или межклеточного пространства ни в коем случае не меньше, предпочтительно даже больше, чем средний размер подлежащих культивированию клеток) с возможностью трехмерного распределения клеток и пространственного роста клеткок, ткани или органа; 3) в виде комбинации 1) и 2) в смысле «композитного трансплантата» или органа за счет комбинации клеток, тканей или органов и поверхностей полой ткани (капсулированный орган);

3) Эти варианты могут рассматриваться для структур ткани, которые составлены из нескольких видов клеток. Например, сосуды состоят из эндотелия и соединительной ткани, при этом эндотелий с плоскостной структурой служит для покрытия сосудов крови, в то время как соединительная ткань функционирует как поддерживающее вещество сосуда и образуется трехмерная полая структура. За счет комбинации 1) в виде плоскостного элемента для роста эндотелия и 2) в виде трехмерного пространственного элемента для роста соединительной ткани может быть, в конце концов, восстановлен сосуд.

Далее перечисляются некоторые типы тканей или клеток, которые особенно подходят для размножения/получения с помощью одного из трех вариантов и соответственно этому согласно изобретению предпочтительны.

Для использования 1) предпочтительно применяют следующие ткани: эпителий, эндотелий, уротелиальная ткань, микозная ткань, ткань Dura, соединительная ткань; и предпочтительно следующие клетки: плюрипотентные стволовые клетки, хондроциты (хрящь); для размножения хондроцитов используют двумерную среду, для дифференциации хондроцитов и образования хрящевой матрицы, наоборот, используют трехмерную среду. Здесь относительно хряща имеются в виду только клетки, если они дифференцируются и размножаются. Дифференциация происходит в использовании 2), остеоциты (кость; или двух- или трехмерные, здесь справедливо то же, что и для хондроцитов), нервные клетки (нервы), волосковые клетки (внутреннее ухо - орган слуха) или их клетки-предшественники каждой ступени дифференциации (например, плюрипотентные стволовые клетки).

Для использования 2) применяются следующие клетки: клетки, описанные в использовании 1), после их плоскостного размножения, органоспецифические клетки (например, гепатоциты, нефроциты, кардиомиоциты, панкреоциты), клетки ZNS с/без эндокринной/ых функции/ий, например сетчатка, нейроциты, шишковидная железа, допаминергические клетки (например, ангиоциты), клетки с эндо- или экзокринной функцией (например, островковые клетки, клетки надпочечников, клетки слюнных желез, эпителиальные тела, тироциты), клетки иммунной системы (например, макрофаги, В-клетки, Т-клетки или их предшествующие клетки каждой ступени дифференциации, например плюрипотентные стволовые клетки). Клетки иммунной системы выращиваются трехмерно, так как они в ткани, после проникновения через кровяной барьер ткани попадают на трехмерный остов в зависимости от типа ткани и там, в трехмерном пространстве проявляют свое действие.

Для использования 3) следующие клетки/ткани/органы: трахея, бронхи, сосуды, лимфоткань, мочеиспускательный канал, мочеточник, почки, мочевой пузырь, надпочечник, печень, селезенка, сердце, сосуды, щитовидная железа, гланды, слюнные железы, головной мозг, мускулатура (гладкая, поперечная), межпозвоночные диски, мениски, сердце, легкие, желчный пузырь, пищевод, кишки, глаза.

Другой возможностью применения материала, используемого в изобретении, является заселение материала клетками, которые обладают эндо- или экзокринной функцией и высвобождают действующие вещества (например, гормоны, интерлейкины, медиаторы воспаления, ферменты), которые проявляют действие в организме или вне его. То есть, используемый согласно изобретению материал при его заселении клетками с эндо- или экзокринной функцией может также служить вне организма для получения выше названных действующих веществ, которые затем по известному способу вводятся в организм в виде лекарственных средств. Действие, проявляющееся вне организма, может служить для того, чтобы влиять на ткани или клетки с высвобожденным веществом.

Другим использованием матрицы является применение как биовпитываемого биоимплантата в качестве направляющей шины для аутогенного заживления ран под или на уровне кожи, слизистой кожи или внутри организма в рамках операций на органах и тканях. Для этого материал, если возможно, как элемент поверхности или трехмерный пространственный элемент непосредственно или вместе с другими веществами через врача вводится в раны или органы/ткани, например, во время операции. Свойства используемого согласно изобретению биовпитываемого, неорганического материала в форме волокон обуславливают для подлежащих выращиванию клеток только незначительное изменение окружения ткани, в частности, не возникает кислого окружения, в результате чего создается препятствие для отрицательного влияния дифференциации ткани и органа. Кроме того, это приводит, независимо от значения pH ткани, к полной диссимиляции материала. За счет одновременно происходящего образования ткани и органа живая ткань постоянно имеет возможность проникания через противоинфекционные медикаменты при нежелательном заселении возбудителями (инфекцией). Кроме того, волокнистая матрица может дополнительно снабжаться другими действующими веществами различных групп веществ с возможностью положительного влияния дифференциации ткани и органы за счет развития активного и пассивного действия на месте использования, но также за счет развития действия на удаленно лежащем месте действия. Сюда причислены вышеназванные терапевтически активные вещества, в частности, с одной стороны, противоинфекционные активные вещества, с другой стороны, также активные вещества, модулирующие и поддерживающие заживление ран, воспалительные реакции, а также дифференциацию тканей, как, например, с одной стороны, факторы роста (IGF, TGF, FGF и др.), с другой стороны, глюкокортикоиды и интерлейкины, но также гемотерапевтические средства и иммуносупрессивные средства.

Используемые согласно изобретению биоразлагаемые, неорганические волокна способствуют крепкому связыванию используемых клеток, с возможностью для размножения клеток вдоль волокон, но также с возможностью образования матрицы ткани или матрицы органа. Одновременно с размножением клеток или образованием ткани или матрицы органа происходит расщепление структуры волокна. Идеальным образом создание ткани, органа или клеток коррелирует со скоростью расщепления волокнистого материала за счет вариации конденсации волокон. При этом действует правило, чем незначительнее прогрессирует процесс конденсации (т.е., отщепление воды и тем самым поликонденсация), тем лучше может быть диссимилирован материал. Самое высокое HO-содержание и тем самым быстрее всего ассимилируемое волокно получают из свежеспряденных волокон, которые затем помещают в этанол. На процесс конденсации, кроме того, влияют параметры прядения, т.е. скорость вытягивания, атмосфера, температура прядения и т.п. Полученные таким образом волокна

биологически разлагаемы и биологически впитываемы и растворяются в регулируемом периоде времени предпочтительно от 2 недель до 8 недель, при этом скорость диссимиляции коррелирует с числом силаноловых групп. Другой аспект изобретения относится к применению заявляемых клеток, органов и тканей, после того, как они были снабжены медикаментами и/или активными веществами, в качестве in vitro-модели для реакций медикамент-ткань-орган. За счет этого экспериментальные исследования на животных могут быть минимизированы или устранены.

Другой, особенно предпочтительный, объект изобретения относится к способу получения кожного имплантата, при этом кожные клетки наносят на поверхность питательного раствора и оставляют расти и на питательный раствор накладывают плоскостной элемент из заявляемого волокна.

Кроме того, предпочтительный объект изобретения относится к кожному имплантату, состоящему из клеток кожи и плоскостного элемента с заявляемыми волокнами. Плоскостной элемент (предпочтительно планарный) создает возможность плоскостного и тем самым быстрого роста клеток кожи, при необходимости, при дополнительном использовании других инфильтрированных медикаментов, которые добавляются к волокну.

Изобретение раскрывается подробнее на следующих примерах, которые не ограничиваются ими.

Все указанные вязкости были измерены с помощью вискозиметров фирмы Anton Paar (типа Physica MCR300 и MCR301) при скорости среза 10 $с^{-1}$ при 4°C.

Примеры

Пример 1

Кизельзоль и биологически впитываемый и биологически разлагаемый кизельгель-материал

В качестве эдукта для гидролиза-конденсации 4 моль TEOS (тетраэтоксисилан) в этаноле помещали в реакционный сосуд и добавляли 7 моль воды в форме 0,01 N раствора HNO_3 (азотной кислоты) и при перемешивании смешивали друг с другом. Смесь перемешивали в течение 8 дней при комнатной температуре. Затем раствор из реакции гидролиза-конденсации при испарении и конденсации в стеклянном стакане при 70°C переводили в раствор, почти свободный от воды и этанола. Этот раствор был однофазным, не содержал твердых веществ и показывал вязкость 1 Па·с (скорость среза 10 $с^{-1}$ при 4°C). Раствор охлаждали до 4°C и при этой температуре подвергали созреванию. После времени созревания, равного 18 дням, получали гомогенную однофазную золь-массу с вязкостью 43 Па·с (скорость среза 10 $с^{-1}$ при 4°C). Золь-масса была без заметной доли твердой фазы. Гомогенная золь-масса могла быть спрядена в волокна. Она обозначается также как прядильная масса.

Изготовление волокон проводили в обычной установке для прядения. Для этого прядильную массу помещали в компрессионный цилиндр, охлажденный до -15°C, в котором создавали давление воздуха 20 бар. Возникающая при этом сила прессовала золь через сопла, за счет чего формировались нити. В зависимости от диаметра сопел нити имели диаметр 5 и 100 мкм.

Текучие, медоподобные нити за счет собственного веса падали в шахту для прядения, находящуюся под компрессионным цилиндром, и превращались там в значительной степени в устойчивую твердую форму и образовывались формостабильные нити. Нити на своей поверхности были еще активны, так что они при поступлении на предусмотренный, при необходимости, стол для раскладки на поверхностях касания

могли склеиваться друг с другом. За счет устанавливаемого подъема стола для раскладки возникали другие поперечные сшивки между волокнами и образовывалось нетканое волокно.

Предпочтительным образом нити, полученные согласно изобретению, были более сухими, чем полученные при сравнимых условиях прядения волокна, которые были изготовлены по способу немецкого патента DE 19609551. За счет этого при последующем изготовлении нетканых волокон согласно изобретению получали менее сшитые и поэтому более эластичные волокна.

Волокнистая масса, полученная согласно изобретению, была подвергнута цитотоксикологическому тесту по ISO 10993-5 (1999); EN 30993-5 (1994). После экстракции волокнистого материала DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) экстракт фильтровали стерильно и добавляли FCS (Fetal Calf Serum [эмбриональную телячью сыворотку]; 10% FCS в экстракте). Этот экстракт, к которому добавляли FCS, наносили при стерильных условиях на L929 фибробластовые клетки мышей и сохраняли в течение 48 часов при 37°C и парциальном давлении CO_2 5%.

Тритон X 100 использовали как токсичное контрольное вещество, среду культуры клеток - как не токсичное контрольное вещество. Клетки фиксировали для определения клеточного числа и окрашивали Метиленовым Голубым. После кислой экстракции Метиленового Голубого определяли содержание красителя с помощью фотометрии и сравнивали экстинкцию со стандартной кривой, чтобы определить клеточное число на основе экстинкции красителя. Измерение клеточного числа в сравнении с контролем показало, что заявляемый кизельгель-материал не проявляет цитотоксичных свойств. Измерения содержания протеинов (после щелочного лизиса и определения содержания протеинов методом Бредфорда) и высвобождение лактадегидрогеназы (LDH; фотометрические методы) подтвердили результаты.

Пример сравнения

При одинаковых условиях проводили измерения токсичности с волокнистым материалом, который получали аналогично примеру в немецком патенте DE 19609551 C1 с временем гидролиза-конденсации 1,5 часа. При этом могло быть спрядено только 50% общей реакционной исходной массы. В случае волокнистого материала, полученного из нее, в тесте на цитотоксичность была установлена цитотоксичность.

Пример 2

В следующем исследовании сравнили пять различных нетканых волокон (KG211, KG226, AEH06KGF553, AEH06KGF563 и AEHKGF565) с впитываемым контролем для терапии ран (Promogran®) в эксперименте на морских свинках по заживлению ран, протекающем в течение 3 месяцев.

Отличия нетканых волокон выявляются за счет различных параметров изготовления, приведенных в нижеследующей таблице 1.

Таблица 1

Параметр/описание		KG211	KG226AEH	06KGF553	AEH06KGF563	AEHKGF565
Гидролиз/конденсация						
Аппарат	Тип реакционного сосуда	2 л одногорлая круглодонная колба	2 л одногорлая круглодонная колба	Котел с мешалкой	Котел с мешалкой	Котел с мешалкой
	Смешивание	Палочка для перемешивания	Палочка для перемешивания	Крестообразная балка	Крестообразная балка	Крестообразная балка
Процесс	Критерий разрыва / цель стадии процесса	18 ч время реакции	18 ч время реакции	18 ч время реакции	18 ч время реакции	18 ч время реакции
	Взвешивание+загрузка TEOS	562,49 г	562,49 г	562,49 г	562,49 г	562,49 г
	Взвешивание+добавление этанола	156,8 г	156,8 г	156,8 г	156,8 г	156,8 г
	Смешивание	15 минут	15 минут	15 минут	15 минут	15 минут
	Взвешивание+подача воды	60,38 г	60,38 г	60,38 г	60,38 г	60,38 г
	Взвешивание+добавление к смеси 1 N HNO_3	27,81 г	27,81 г	27,81 г	27,81 г	27,81 г
	Смешивание 1 N HNO_3+вода	Осторожное встряхивание	Осторожное встряхивание	Осторожное встряхивание	Осторожное встряхивание	Осторожное встряхивание
	Темперирование	Автотермически, т.е. после экзотермичекой реакции выдерживается при КТ)	Автотермически, т.е. после экзотермичекой реакции выдерживается при КТ)	Сначала автотермически, после времени реакции 3:00 ч T=-25°C	Сначала автотермически, после времени реакции 0:20 ч T=70°C	Сначала автотермически, после времени реакции 0:20 ч T=50°C
Испарение реагентов						
Аппарат	Тип реакционного сосуда	Ротационный испаритель	Ротационный испаритель	Котел с мешалкой	Котел с мешалкой	Котел с мешалкой
	Смешивание	Ротационный испаритель	Ротационный испаритель	Крестообразная балка	Крестообразная балка	Крестообразная балка
	Тип темперирования (поддержки температуры)	Водяная баня	Водяная баня	Двойная обмотка	Двойная обмотка	Двойная обмотка
	Среда для потока носителя	Вакуум	Вакуум	Регулируемый поток воздуха	Регулируемый поток воздуха	Регулируемый поток воздуха
	Подача потока носителя			Стеклянная фритта	Стеклянная фритта	Стеклянная фритта
	Отвод этнолсодержащего отходящего воздуха	Подключение ротационного испарителя	Подключение ротационного испарителя	Отверстие в крышке	Отверстие в крышке	Отверстие в крышке
Процесс	Критерий разрыва / Цель стадии процесса	Потеря массы 61,7%	Потеря массы 61,7%	Дин. вязкость (4°C, 10 c^{-1}): 1 Па·с	Дин. вязкость (4°C, 10 c^{-1}): 1 Па·с	Дин. вязкость (4°C, 10 c^{-1}): 1 Па·с
	Смешивание	25 об/мин	25 об/мин	60 об/мин	45 об/мин	45 об/мин
	Темперирование (выдержка при определенной температуре)	70°C	70°C	60°C	75°C	70°C
	Поток воздуха	Вакуум примерно до 400 мбар	Вакуум примерно до 400 мбар	3,8 $м^3$/ч	3,0 $м^3$/ч	3,0 $м^3$/ч
	Продолжительность испарения реагентов			05:40	05:30	06:30
	Фильтрация	Сито	Сито	Фильтр	Фильтр	Фильтр

Параметр/описание		KG211	KG226	AEH06KGF553	AEH06KGF563	AEHKGF565
Созревание						
Аппараты	Стакан для созревания	500 мл ПП-стакан	500 мл ПП-стакан	500 мл ПП-стакан	500 мл ПП-стакан	500 мл ПП-стакан
	Хранение во время созревания	Холодильный шкаф	Холодильный шкаф	Холодильный шкаф	Холодильный шкаф	Холодильный шкаф
Процесс	Критерий разрыва / Цель стадии процесса	Дин. вязкость 39,2; Фактор потерь 3,12	Дин. вязкость 41,2; Фактор потерь 2,69	Дин. вязкость 45; Фактор потерь, 2,6	Дин. вязкость 73; Фактор потерь 4,7	Дин. вязкость 44; Фактор потерь 3,6
	Температура созревания	4°C	4°C	4°C	4°C	4°C
	Тип хранения (положения) стакана для созревания	Неподвижно, стоя (вертикально)	Неподвижно, стоя (вертикально)	Неподвижно, стоя (вертикально)	Неподвижно, стоя (вертикально)	Неподвижно, стоя (вертикально)
	Продолжительность созревания	28 дней	39 дней	11 дней	10 дней	19 дней
(Промежуточное) хранение						
Аппарат	Сосуд для хранения	500 мл ПП-стакан	500 мл ПП-стакан	500 мл ПП-стакан	500 мл ПП-стакан	500 мл ПП-стакан
	Место хранения	Холодильный шкаф с глубоким охлаждением	Холодильный шкаф с глубоким охлаждением	Холодильный шкаф с глубоким охлаждением	Холодильный шкаф с глубоким охлаждением	Холодильный шкаф с глубоким охлаждением
	Температура хранения	-80°C	-80°C	-80°C	-80°C	-80°C
	Тип хранения (положения) стакана для созревания	Неподвижно, стоя (вертикально)	Неподвижно, стоя (вертикально)	Неподвижно, стоя (вертикально)	Неподвижно, стоя (вертикально)	Неподвижно, стоя (вертикально)

Прядение						
	Плато с соплами	7 сопел, D=150 мкм	7 сопел, D=150 мкм	7 сопел, D=150 мкм	7 сопел, D=150 мкм	7 сопел, D=150 мкм
	Башня прядения	около 2 м	около 2 м	около 2 м	около 2 м	около 2 м
	Стол для раскладки	одноосный	одноосный	двухосный	двухосный	двухосный
	Погружение глубоко охлажденной пробы в холодильный шкаф	01:30:00 ч	01:45:00 ч	01:30:40 ч	01:30:00 ч	02:30:00 ч
	Темперирование для сосуда прядения					
	Время ожидания после заполнения сосуда для прядения	03:30:00 ч	03:30:00 ч	03:30:00 ч	02:10:00 ч	03:30:00 ч
	Давление в сосуде для прядения	20 бар	20 бар	30 бар	20 бар	20 бар
	Температура в башне прядения	21°C	22°C	23°C	23°C	22°C
	Влажность в башне прядения	20% отн. вл.	33% отн. вл.	34% отн.вл.	20% отн.вл.	22% отн.вл.
	Продолжительность прядения для 1 ед. волокнистой массы	6 мин	5 мин	6 мин	12 мин	6 мин
	Двигательный стереотип Стол для раскладки	Длина хода: 28 см Ход циклов 16/мин	Длина хода: 28 см Ход циклов 16/мин	Длина хода: 28 см Ход циклов 16/мин	Длина хода: 28 см Ход циклов 16/мин	Длина хода: 28 см Ход циклов 16/мин
Заготовка						
Аппарат	Заготовка (образец)	5×5 см	5×5 см	5×5 см	5×5 см	5×5 см

Анализ продукта						
	Вес поверхности	185 г/м^2	165 г/м^2	примерно 200 г/м^2	0 г/м^2	15 г/м^2
	Толщина накладки на рану	1,8 мм	2,1 мм	1,3 мм	0,8 мм	1,4 мм
	Диаметр волокна	44 мкм	56 мкм	61 мкм	45 мкм	50 мкм
	Свойства в тесте на изгиб	Очень гибкий, легко раскладывается в отдельные положения	Очень гибкий, легко раскладывается в отдельные положения	Частичный разрыв, разрыв самых внешних положений	Нет собственной стабильности, чрезвычайно мягкий и гибкий	Очень гибкий, нет разрыва, частично раскладывается в отдельные положения
	Содержание свободного этанола	0,61 вес.%	0,79 вес.%	0,87 вес.%	0,31 вес.%	0,67 вес.%
	Содержание этоксигрупп	31,3 вес.%	32,1 вес.%	27 вес.%	32,8 вес.%	33,2 вес.%

Для исследования хирургически наносили дермо-эпидермальные раны на 36 морских свинках. Для каждого животного удаляли дермис и эпидермис с обеих сторон позвоночника на поверхности приблизительно 6,25 см^2 (2,5×2,5 см). Раны создавали с помощью скальпеля. Panniculus carnosus (часть подкожной ткани) не задевали. Накладки на раны и Promogran® укладывали в соответствующие раны. Материалы покрывали не адгезивной повязкой для ран (URGOTUL®) и полупроницаемой адгезивной

полиуретановой пленкой (TEGADERM® или OPSITE®). Когезивный бинт (марля и ELAS-TOPLAST®) поддерживал повязки раны поверх раны. Любое нетканое волокно, соответственно контрольный материал, тестировали на 5 животных, соответственно 10 ранах (n=10). Через определенные интервалы времени оценивали заживление ран с помощью макроскопических, морфометрических и гистологических исследований.

При всех протестированных накладках на рану не наблюдалось локальной интолерантности (несовместимости). Морфометрические исследования показали, что те раны, которые были обработаны Promogran®, достигали 50%-ного затягивания ран несколько ранее, чем раны, обработанные волокнистой массой. Для того, чтобы достигнуть полного (100%) или почти полного (75%, 95%) затягивания ран, время для Promogran® в сравнении с большинством волокон было все-таки несколько увеличенным. 100%-ное заживление было достигнуто в случае KG211, KG226 в среднем примерно после 23 дней, в случае AEH06KGF553, AEH06KGF563 и AEHKGF565 в среднем примерно после 24 дней и в случае Promogran® только в среднем после 26 дней.

При гистологических исследованиях с использованием KG211 животные через 28 дней после генерирования ран показали очень хорошее заживление ран (см. Фиг.1a). Единственно локальная реакция ткани была еще не полностью стабилизирована, так как еще можно было наблюдать отдельные макрофаги. Независимо от того, была ли гранулированная ткань не отчетливо видной, показывала она нормальную толщину и была покрыта вновь образованным цельным слоем эпителия.

При гистологических исследованиях с использованием Promogran® животные через 28 дней после генерирования ран показывали сильно вакуолизированную и пронизанную полиморфонуклеарными клетками гранулированную ткань (см. Фиг.1b). В противоположность опытам с KG211 гранулированная ткань не покрывалась эпителиальным слоем.

Накладки на раны показывали, соответственно этому, в первые 4 недели заживления ран более быстрое заживление ран при одновременном генерировании лучшего гранулированного слоя и минимизирование воспалительных процессов в сравнении с Promogran®.

Пример 3

Волокнистая матрица KG119 из биологически разлагаемых и/или биологически впитываемых волокон в качестве поддерживающего клетки вещества, а также коллаген и полигиколевую кислоту (PGA) стерилизовали в гамма-лучах и устанавливали в объемную среду в инкубатор на один час.

Волокнистая матрица KG119 относится как поверхностный элемент к нетканому волокну. Эксперимент проводили согласно параметрам опыта, представленным в таблице 3. Образец был штампован в виде круговой формы (см. Фиг.3).

Таблица 2

Параметр/описание		KG119
Гидролиз/конденсация		
Аппараты	Тип реакционного сосуда	2 л одногорлые круглодонные колбы
	Перемешивание	Палочка для перемешивания
Процесс	Критерий разрыва/цель стадии процесса	18 ч время реакции
	Взвешивание+загрузка TEOS	562,49 г
	Взвешивание+добавление к нему этанола	156,8 г
	Смешивание	15 минут
	Взвешивание+подача воды	60,38 г
	Взвешивание+добавление к смеси 1 N HNO_3	27,81 г
	Смешивание 1 N HNO_3+вода	Осторожное встряхивание

	Темперирование	Автотермически
Упаривание реагентов		
Аппараты	Тип реакционного сосуда	Открытый ПП-стакан
	Перемешивание	Нет
	Вид темперирования	Водяная баня
	Среда для потока носителя	Воздух под давлением

	Подача потока носителя	Поперечный поток через стакан
	Отвод этанолсодержащего отходящего воздуха	Не контролировано в окружающую среду
Процесс	Критерий разрыва/цель стадии процесса	Потеря массы 61,7%
	Перемешивание	0
	Темперирование	70°C
	Ток воздуха	Не контролировано В окружающую среду
	Продолжительность испарения реагентов	Потеря массы
	Фильтрация	Сито

Параметр/описание		KG119
Созревание		
Аппараты	Сосуд для созревания	500 мл ПП-стакан
	Хранение во время созревания	Шкаф с охлаждением
	Определение прогресса созревания	
	Контроль в процессе	Сито
Процесс	Критерий разрыва/цель стадии процесса	Дин. вязкость, 30 Па перед прядением, фактор потерь 3,22
	Температура созревания	4°C
	Вид хранения сосуда для созревания	Неподвижно, стоя (вертикально)
(Промежуточное) хранение		
Аппараты	Сосуд для хранения	500 мл ПП-стакан
	Место хранения	Шкаф с глубоким охлаждением
	Температура хранения	-80°C
	Вид хранения сосуда для созревания	Неподвижно, стоя (вертикально)
Прядение		
	Плато с соплами	7 сопел, D=150 мкм
	Устройство для промывания плат с соплами	После 1 ч

	Башня для прядения	Примерно 2 м
	Стол для раскладки	Одноосный
	Температура в башне прядения	КТ
	Влажность в башне прядения	Относительная влажность примерно 30%
	Продолжительность прядения 1 ед. прядильной массы	6 минут
	Ходовая гайка Стол для раскладки	Длина хода: 28 см Ход циклов:
	Кондиционирование нетканого волокна	6 минут
Образец		2,5*2,5 см

Перед заселением клеток обновляли среду. После этого добавляли человеческие дермальные фибробластовые клетки. Клеточную культуру помещали на пластиковые 24-дырчатые пластины Falcon 351147. Среду меняли каждый день. К среде для заселения клеток - модифицированная по способу Дульбекко среда Игла 42430-250 - добавляли 10% эмбриональную телячью сыворотку (FCS) и 100 единиц/мл пенициллина, 0,25 мкл амфотерицина В и 0,1 мг/мл стрептомицина в качестве антибиотиков. Во время роста клеток после первоначального обмена среды к среде добавляли 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты. Далее было необходимо при увеличивающемся числе клеток добавить к среде буферный раствор бикарбоната натрия (7,5% Sigma). Клеточный стандарт (контроль клеток без поддерживающих клетки вещества) культивировали в обычных оболочках клеточных культур и пластинках фирмы Iwaki со стеклянным дном.

Анализ Аламар Блю (Alamar Blue) проводили с реагентами фирмы Serotec. Они были

разбавлены до 10% HBSS (не содержащим фенола) буфером, температура установлена на 37°C и стерильно отфильтрованы. Вещества, поддерживающие клетки, промывали с клетками в PBS и затем удаляли с их первоначальных пластин и помещали в оболочки для культур ткани и пластинки фирмы Iwaki со стеклянным дном.

Метаболическая активность, измеренная при анализе Аламар Блю (Alamar Blue), является функцией числа клеток и метаболической активности отдельных клеток. Фиг.2 сравнивает активность (представленную в форме измеренного значения флуоресценции) дермальных фибробластов на различных матрицах коллагена, PGA и волокнистой матрицы KG119, а также клеток без поддерживающего остова (контрольная культура, Ctrl) при возрасте культуры в одну неделю (Wk 1), 2 недели (WK 2) и 4 недели (Wk 4).

Первичная адгезия клеток на KG119 является сильной и сравнимой с адгезией коллагена. KG119 и коллаген превосходят PGA относительно адгезии клеток (данные не показаны). Чем дольше клетки промываются на матрице, тем отчетливее оказывается превосходство волокнистой матрицы KG119. Фиг.2 показывает, что KG119 превосходит другие клеточные культуры в отношении метаболической активности клеток. Высокая метаболическая активность сохраняется во всем периоде времени измерений (4 недели). В противоположность этому, коллаген, PGA и клетки без поддерживающих структур не сохраняют метаболическую активность в этом периоде времени. Единственный KG119 показывает высокую адгезию клеток, пролиферацию клеток при сохранении метаболической активности по всему периоду времени.

Фиг.3 показывает остовы, поддерживающие клетки коллагена, PGA и KG119 перед культивированием с человеческими дермальными клетками фибробластов и после 4 недельного срока культур. Коллагеновые и PGA-остовы, поддерживающие клетки, собираются вместе и деградируют в плотный шар из ткани. Единственно KG119 сохраняет свою первоначальную форму. Внутри KG119 образуется плотная дермальная масса ткани и волокна прочно связываются с тканью.

Пример 4

Приготовление кизельзоля с терапевтически активным веществом

В темперированный реакционный сосуд помещали 5,4 моль тетраэтоксисилана в этаноле. Раствор гомогенизировали примерно 15 минут. Затем разбавляли 56 г 1 N азотной кислоты, разбавленной 121 г воды, при перемешивании. Смесь перемешивали 18 часов. При этом реакция протекала сначала автотермически и выдерживалась 2 часа после добавления кислоты при 37°C. Затем добавляли 12 г лидокаина при умеренном перемешивании смеси. Эту смесь переводили в предварительно нагретый, темперируемый реакционный сосуд и при 64°C, и при незначительном перемешивании упаривали в течение 6 часов примерно до 38,5% ее первоначальной массы. Раствор был однофазным, не содержал твердых веществ и имел вязкость примерно 3 Па·с (скорость среза 10 $с^{-1}$ при 4°C). Раствор охлаждали до 4°C и при этой температуре подвергали созреванию.

Пример 5

1124 г TEOS в 2 л колбе смешивали с 313, 60 г этанола при перемешивании 15 минут. В 250 мл сосуде для созревания интенсивно перемешивали 120,76 г воды (H20), 55,62 г 1 N азотной кислоты и 0,12 г раствора наносеребра (AgPURETM W 5%, rent a scientist GmbH) и оптимально диспергировали 15 минут в ультразвуке и добавляли к разбавленному TEOS. Полученную смесь перемешивали стандартным образом в совокупности 18 часов (2 часа при комнатной температуре, затем 16 часов в находящейся при температуре 40°C водяной бане). После продолжительности реакции, равной 18 часов, в золе можно было увидеть несколько черных частиц, после 30 минутной ультразвуковой обработки получают золь только еще совсем с легким помутнением.

Этот золь упаривают для удаления реагентов в реакторе при 70°C до потери веса 61,7%. При 4°C вызревает золь в прядильную массу до того момента, пока не будут достигнуты желаемые реологические данные. Золь может быть спряден, накладки на рану имеют совсем легкое серое окрашивание в сравнении с не допированными накладками на рану.

Формула изобретения

1. Кизельзоль-материал, по меньшей мере, с одним терапевтически активным веществом, получаемый таким образом, что

a) проводят реакцию гидролиза-конденсации тетраэтоксисилана, катализируемую кислотами при начальном значении pH от 0 до ≤7, при необходимости, в присутствии водорастворимого растворителя, в течение, по меньшей мере, 16 часов, при температуре от 0°C до 80°C,

b) за счет последующего упаривания получают однофазный раствор с вязкостью в области от 0,5 до 2 Па·с при скорости среза 10 $с^{-1}$ при 4°C,

c) этот раствор затем охлаждают и

d) подвергают созреванию при температуре от 2°C до 4°C, при этом образуется гомогенный однофазный золь, и на одной или нескольких стадиях от a) до d) и предпочтительно на одной или нескольких стадиях от a) до c) к нему добавляют, по меньшей мере, один локальный анестетик, выбранный из группы, состоящей из лидокаина, тетракаина, бупивакаина, прилокаина, мепивакаина, этидокаина, прокаина и бензокаина.

2. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что для кислотного катализа на стадии a) используют тетраэтоксисилан и азотнокислую воду в молярном соотношении в области от 1:1,7 до 1:1,9.

3. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что для кислотного катализа на стадии a) используют тетраэтоксисилан и азотнокислую воду в молярном соотношении в области от 1:1,7 до 1:1,8.

4. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что реакцию гидролиза-конденсации на стадии a) проводят при температуре между 20 и 60°C.

5. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что реакцию гидролиза-конденсации на стадии a) проводят при температуре между 20 и 50°C.

6. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что реакцию гидролиза-конденсации на стадии a) проводят при комнатной температуре (от 20 до 25°C).

7. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что реакцию гидролиза-конденсации на стадии a) проводят в течение временного интервала, по меньшей мере, от 16 часов до 4 недель.

8. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что реакцию гидролиза-конденсации на стадии a) проводят по меньшей мере 18 часов.

9. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что реакцию гидролиза-конденсации на стадии a) проводят в течение временного интервала, по меньшей мере, от 18 часов до 4 недель.

10. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что реакцию гидролиза-конденсации на стадии a) проводят в течение временного интервала, по меньшей мере, от 24 часов до 18 дней.

11. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что реакцию гидролиза-конденсации на стадии a) проводят в течение временного интервала, по меньшей мере, от 3 до 8 дней.

12. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что стадию b) проводят в закрытом аппарате при температуре реакции примерно от 30 до примерно 90°C.

13. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что раствор на стадии c) охлаждают до температуры от 2°C до 4°C.

14. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что раствор на стадии c) охлаждают до температуры 4°C.

15. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что созревание на стадии d) проводят при температуре 4°C.

16. Кизельзоль-материал по п.1, отличающийся тем, что созревание на стадии d) проводят до вязкости золя от 30 до 100 Па·с при скорости среза 10 $с^{-1}$ при 4°C и факторе потерь от 2 до 5 (при 4°C, 10 $с^{-1}$, 1% деформация).

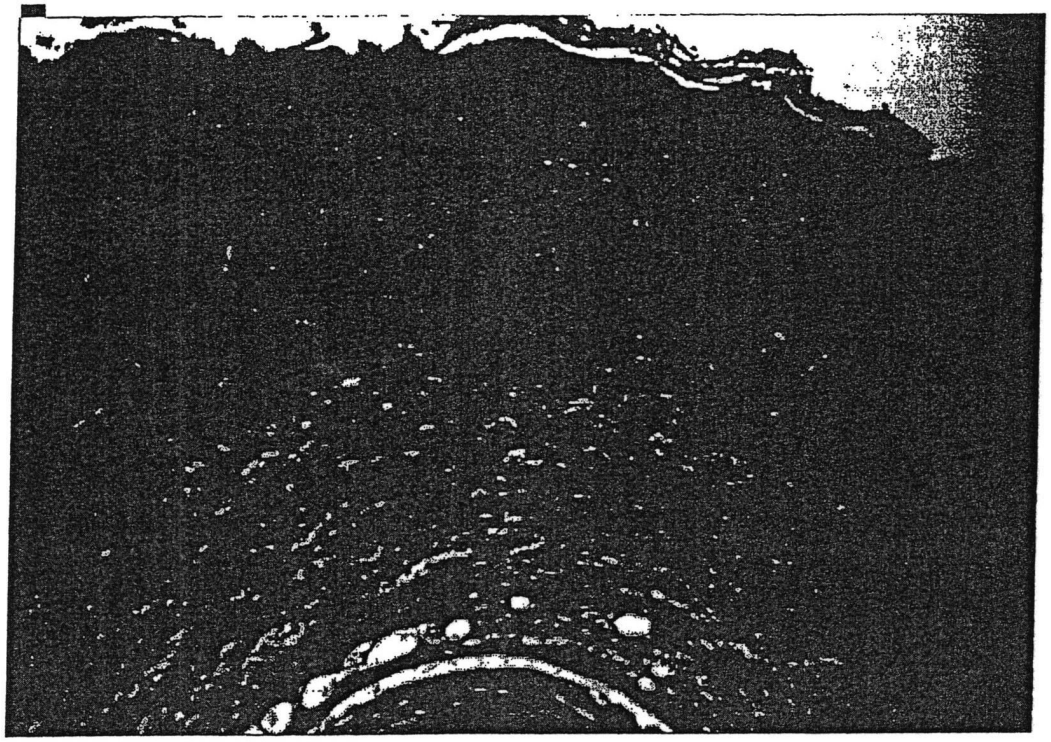
17. Применение кизельзоль-материала по одному из пп.1-16 в качестве материала для получения биологически разлагаемых и/или биологически впитываемых кизельгель-материалов.

18. Применение кизельзоль-материала по одному из пп.1-16 в качестве прядильного материала для получения биологически разлагаемых и/или биологически впитываемых волокон и нетканых волокон в медицине человека и/или медтехнике, в частности, для обработки ран и/или заживления ран.

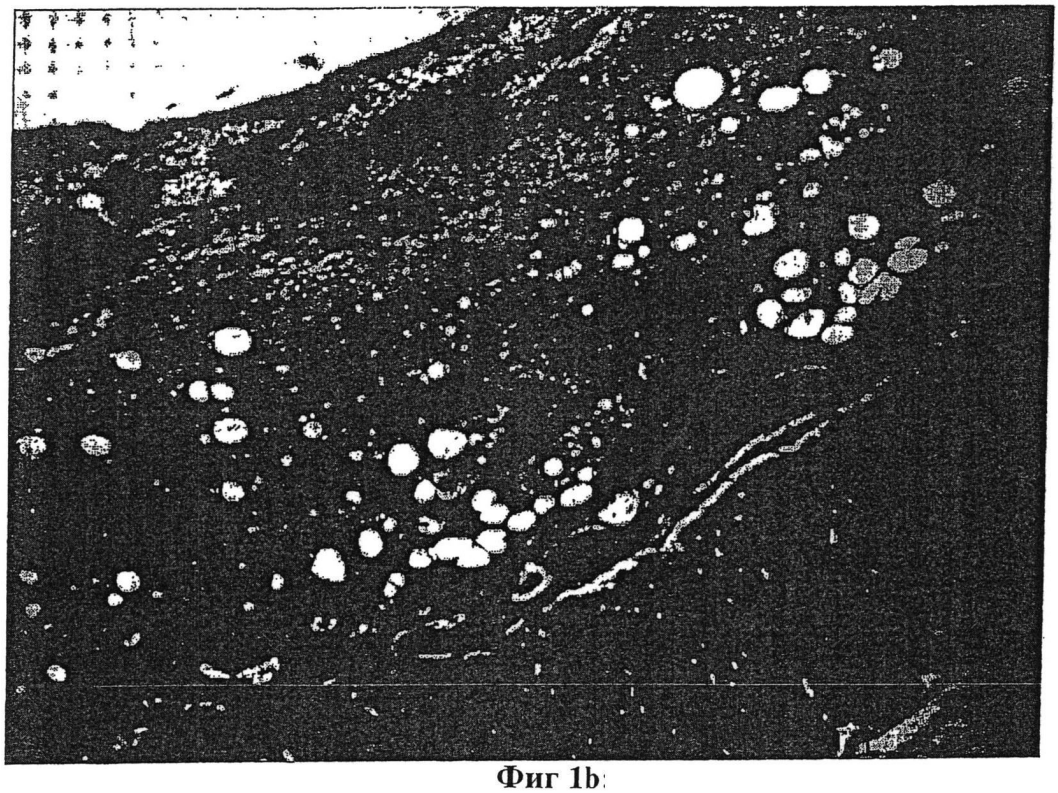
19. Биологически впитываемый(ое) и/или биоактивный(ое) порошок, монолит и/или покрытие, отличающиеся тем, что их получают посредством, по меньшей мере, одной дальнейшей стадии, исходя из кизельзоля согласно одному из пп.1-16.

20. Биологически разлагаемый и/или биологически впитываемый волокнистый материал, отличающийся тем, что кизельзоль согласно одному из пп.1-16 подвергают процессу прядения.

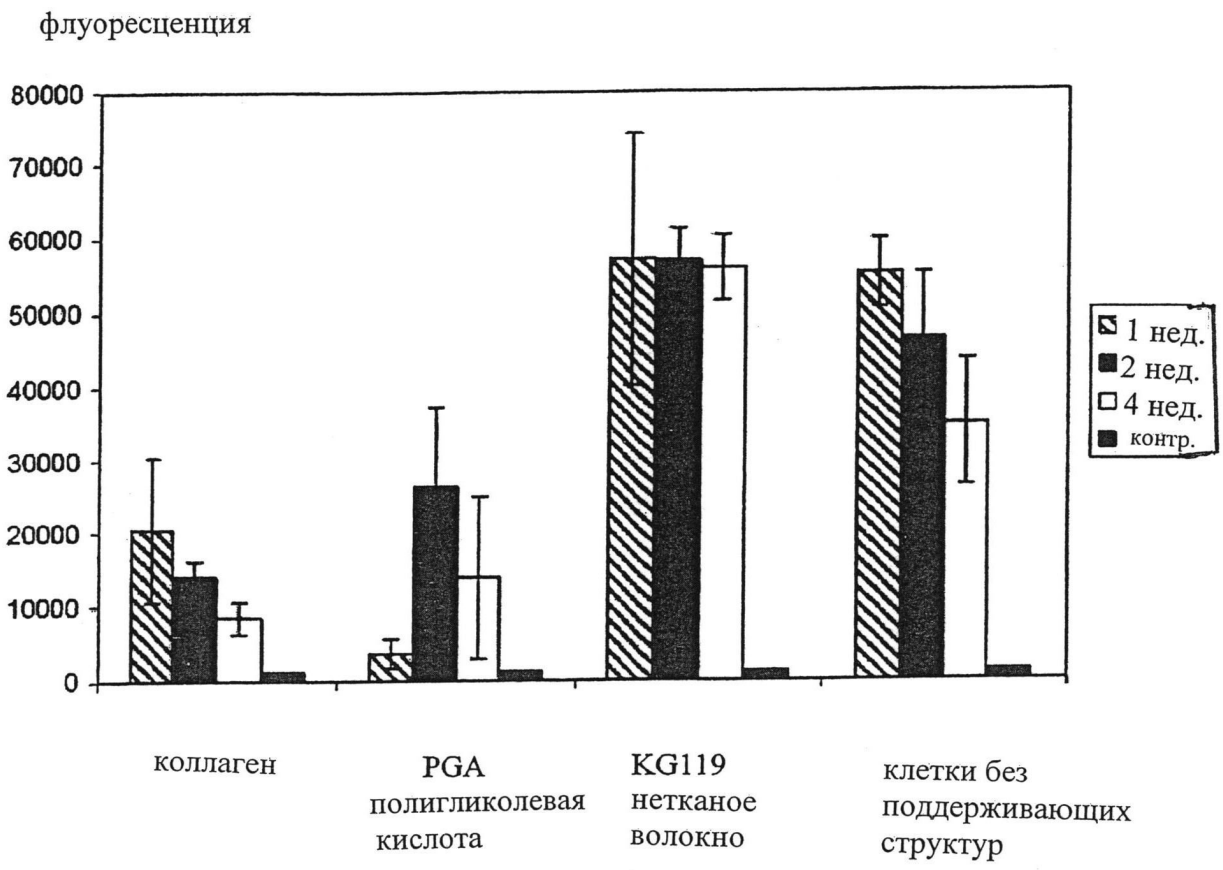
21. Биологически разлагаемый и/или биологически впитаваемый волокнистый материал по п.20, отличающийся тем, что волокнистый материал включает волокна, филаментные нити, волокнистые холсты и/или ткань.



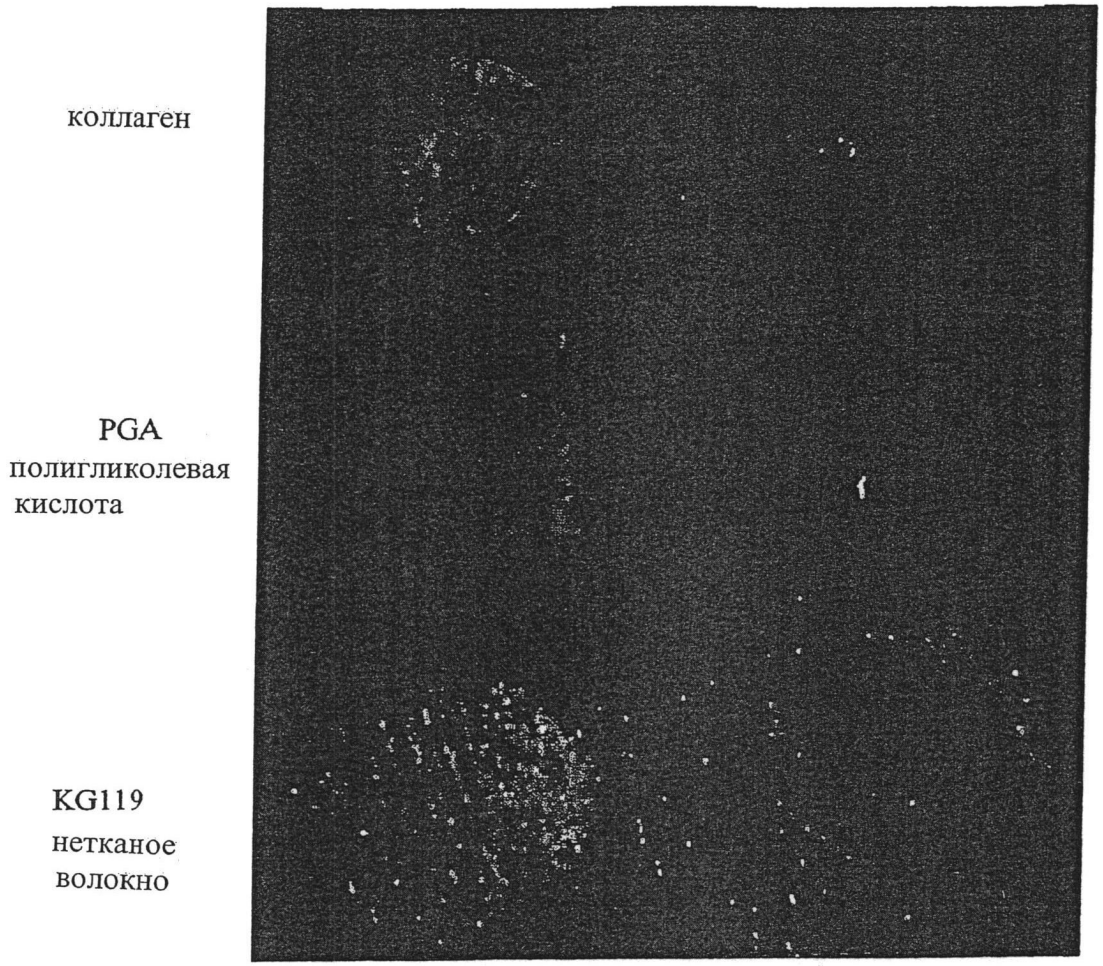
Фиг.1a



Фиг 1b


флуоресценция
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
1 нед.
2 нед.
4 нед.
контр.
коллаген
PGA
полигликолевая
кислота
KG119
нетканое
волокно
клетки без
поддерживающих
структур

Фиг.2


до культивирования
4 недели после культивирования
коллаген
PGA
полигликолевая кислота
KG119
нетканое волокно

Фиг.3