

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 247297 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **442574**

(22) Data zgłoszenia: **2022.10.18**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.04.22 BUP 17/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.06.09 WUP 23/2025**

(51) MKP:

D01D 1/02 (2006.01)

D01F 1/10 (2006.01)

D01F 8/06 (2006.01)

D01F 9/18 (2006.01)

D04H 1/728 (2012.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**SIEĆ BADAWCZA ŁUKASIEWICZ - INSTYTUT
METALI NIEŻELAZNYCH, Gliwice, PL
UNIWERSYTET RZESZOWSKI, Rzeszów, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**IWONA RZESZUTEK, Świerczów, PL
ANNA LEWIŃSKA, Rzeszów, PL
GABRIELA BETLEJ, Kolbuszowa, PL
ANDRZEJ HUDECKI, Bielsko-Biała, PL
ALEKSANDRA KOLANO-BURIAN, Gliwice, PL
MACIEJ WNUK, Rzeszów, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Justyna Duda, Gliwice, PL

(54) Tytuł:

**Sposób otrzymywania włókniny bioaktywnej do zastosowania w materiale opatrunkowym
o działaniu przeciwnowotworowym**

PL 247297 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania włókniny bioaktywnej do zastosowania w materiale opatrunkowym o działaniu przeciwnowotworowym. Wytworzony materiał opatrunkowy stosuje się w obszarze wycięcia nowotworu, jako materiał bioaktywny zapobiegając powstawaniu nowotworu.

W stanie techniki znane są materiały opisane m.in. w artykule „Bioactive Agent-Loaded Electrospun Nanofiber Membranes for Accelerating Healing Process: A Review” gdzie autorzy opisują możliwości otrzymywania mikro i nanowłókien będących połączeniem m.in. (i) żelatyny z PCL, (ii) DNA z PLGA, (iii) kolagenu, elastyny z politlenkiem etylenu (PEO) a także innych kombinacji, które po połączeniu są przekształcane w włókna tworzące włókniste rusztowanie badane pod kątem aplikacji w obszarze skóry, kości, serca lub nerwów. Działanie to nie koliduje z przedmiotem niniejszego zgłoszenia, ponieważ kwercetyna jest łączona z PLA i PEO i badana pod kątem oddziaływania przeciwnowotworowego dedykowanego do usuwania komórek nowotworowych z zaindukowanym chemioterapeutykami przedwczesnym starzeniem. W artykule „Quercetin and curcumin in nanofibers of polycaprolactone and poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate): Assessment of in vitro antioxidant activity” autorzy łączą kwercetynę lub kurkuminę z polikaprolaktonem (PCL) oraz poli(hydroksymalan-ko-hydroksywalerianem) (PHB-HV) a następnie przekształcają w nanowłókna otrzymywane w polu elektrostatycznym. Materiały te badane są pod kątem działania przeciwutleniającego. Działanie to nie koliduje z przedmiotem niniejszego zgłoszenia gdzie kwercetyna jest łączona z PLA i PEO i badana pod kątem oddziaływania senolitycznego. W artykule „Fast Disintegrating Quercetin-Loaded Drug Delivery Systems Fabricated Using Coaxial Electrospinning” autorzy otrzymują nanowłókna rdzeń-powłoka połączone z kwercetną i dodecylosiarczanem sodu (SDS) oraz poliwinylpirolidonu (PVP) mogą ulec szybkiemu uwolnieniu w ciągu 1 minuty. Rozwiązanie to nie koliduje z przedmiotem niniejszego zgłoszenia gdzie połączenie kwercetyny następuje z PLA i PEO i ma na celu oddziaływać w sposób wydłużony w czasie na nowotwór i działanie to wykazano w czasie nawet 72 h od zanurzenia, natomiast szybkość uwalniania następuje już w czasie pierwszych milisekund co również udowodniono w badaniach. W artykule „Quercetin loaded cosm-nutraceutical electrospun composite nanofibers for acne alleviation: Preparation, characterization and experimental clinical appraisal” autorzy kwercetynę łączą z polialkoholem winylowym (PVA) olejkami eterycznymi i przekształcają w nanowłókna, które następnie badane są pod kątem oddziaływania na trądzik. Rozwiązanie to nie koliduje z przedmiotem niniejszego zgłoszenia ze względu na różnicę w doborze materiałów (PLA, PEO, kwercetyna) oraz obszaru zastosowania (senolityki). W patencie nr WO2013035072A1 nanowłókna są łączone z substancjami roślinnymi oddziaływującymi z tkanką skórną. Rozwiązanie to nie koliduje z pomysłem dotyczącym zgłoszenia ponieważ bazuje na kombinacji polipeptydów i tyrozyny. W patencie nr US9194058B2 mikro i nanowłókna są przekształcane w włókna rdzeń-powłoka które są kandydatami potencjalnych materiałów jako nośników substancji bioaktywnych. W rozwiązaniu tym autorzy opisują możliwość wykorzystania polimerów takich jak PCL, PLGA, PLA, PEG i inne. Rozwiązanie również nie koliduje z przedmiotem zgłoszenia w którym substancja bioaktywna (kwercetyna) jest łączona z PLA i PEO.

Mikro i nanowłókna mogą być otrzymywane różnymi technikami: (i) syntezą w szablonie, (ii) ciągnięciem, (iii) rozdzielaniem faz, (iv) samoorganizacją molekularną, (v) chemicznym osadzaniem z fazy gazowej (O/D) oraz (vi) elektroprzędzeniem. Otrzymywanie włókien w polu elektrostatycznym (elektroprzędzenie) jest najwydajniejszym sposobem otrzymywania mikro i nanowłókien. Z tego powodu materiały te są łączone z różnymi dodatkami: (i) organicznymi, (ii) nieorganicznymi, (iii) antybakteryjnymi, (iv) antygrzybicznymi, (v) lekami, (vi) cytostatykami, (vii) cząstkami metali, (viii) cząstkami ceramiki, (ix) innym polimerem/polimerami a także (x) innymi dodatkami.

Łączenie z substancjami bioaktywnymi może następować przez:

- (i) mieszanie na etapie roztworu lub
- (ii) nanoszenie substancji bioaktywnych na powierzchnię włókien po procesie ich otrzymania.

Istotą wynalazku jest sposób otrzymywania włókniny bioaktywnej, w którym do roztworów dodaje się kwercetynę i oddziałuje polem elektrostatycznym, charakteryzujący się tym, że przygotowuje się pierwszy roztwór w skład którego wchodzi dwa rozpuszczalniki organiczne o pH 5–7 w proporcji 70:30 do których dodaje się biodegradowalny i biogodny polimer, po czym całość miesza się podgrzewając roztwór w temp. 80–100°C i utrzymując go w zadanej temperaturze w czasie 2 h godzin, następnie schładza do temperatury pokojowej 22°C w czasie 30 minut, przy czym w trakcie schładzania przygotowuje się drugi roztwór będący mieszaniną dwóch rozpuszczalników organicznych o pH 5–7 w proporcji 70:30, do którego dodaje się kwercetynę w ilości 6–9% w stosunku do polimeru i pozostawia do

rozpuszczenia w czasie 30 min, po czym obydwa roztwory miesza się, następnie poddaje działaniu polem elektrostatycznym w zakresie 0,8–1,05 kV/1 cm otrzymując włókna, które się następnie suszy. W sposobie kwercetyna ma postać proszku. Rozpuszczalniki organiczne o pH 5–7 stanowi aceton i chloroform.

Zaletą sposobu otrzymywania materiału opatrunkowego o działaniu przeciwnowotworowym jest ograniczanie proliferacji linii nowotworowych: U2-OS, MG-63, SaOS2 oraz wysoka elastyczność umożliwiająca dostosować otrzymaną włókninę stosownie do obszaru aplikacji. Ponadto materiał po spełnieniu swej funkcji ulega biodegradacji w środowisku tkankowym nie pozostawiając po sobie śladu w organizmie.

Wynalazek opisują poniższe przykłady wykonania, niestanowiące jego ograniczenia.

Przykład I

1. Przygotowanie dwóch roztworów – w roztworze pierwszym (A) rozpuszczalniki: aceton i chloroform miesza się w proporcji 70:30. Następnie dodaje się materiały polimerowe w postaci PLA (polilaktyd) w formie granulatu i PEO (politlenek etylenu) w postaci proszku i intensywnie miesza podgrzewając roztwór do temperatury 90°C i utrzymując go w zadanej temperaturze w czasie 2 h godzin, działanie to umożliwia rozpuszczenie obydwu materiałów polimerowych. Tak powstały roztwór po rozpuszczeniu polimerów poddaje się schłodzeniu do temperatury pokojowej 22°C w czasie 30 minut. W trakcie schładzania przygotowujemy jest drugi roztwór (B) będący mieszaniną acetonu i chloroform w proporcji 70:30 do którego dodaje się kwercetynę w postaci proszku i pozostawia do rozpuszczenia w czasie 30 min. Po ochłodzeniu roztworu (A) zawierającego PLA i PEO dodawany jest roztwór (B) zawierający kwercetynę w ilości 9% w stosunku do materiału polimerowego. Po połączeniu obu roztworów A i B stosunek PLA do PEO i do kwercetyny wynosi: 10/1/1.

2. Przekształcenie roztworu w rusztowanie – włókninę: powstały według pkt 1 roztwór A i B umieszcza się w urządzeniu wykorzystującym pole elektrostatyczne do przekształcania wyjściowych roztworów w włókna. Wyjściowy roztwór rurkami teflonowymi jest transportowany do elektrody dodatniej (dyszy) z prędkością 15 ml/h, po wypełnieniu całego układu załączone jest pole elektrostatyczne 1,05 kV/1 cm co rozpoczyna proces przekształcania roztworu w włókna opadająca na elektrodę ujemną (kolektor) tworząc włókninę. W trakcie tego procesu wyjściowe rozpuszczalniki (aceton i chloroform) ulegają odparowaniu.

3. Suszenie – otrzymane według pkt 2 włókna w postaci włókniny poddawane są suszeniu w czasie 24 h suszarce próżniowej utrzymującej temperaturę 25°C w celu odparowania resztek zastosowanych rozpuszczalników. Otrzymujemy włókninę bioaktywną.

Przykład II

1. Przygotowanie dwóch roztworów – w roztworze pierwszym (A) rozpuszczalniki: aceton i chloroform miesza się w proporcji 70:30. Następnie dodaje się materiał polimerowy PLA (polilaktyd) w formie granulatu i intensywnie miesza podgrzewając roztwór do temperatury 90°C i utrzymując go w zadanej temperaturze w czasie 2 h godzin, działanie to umożliwia rozpuścić materiał polimerowy. Tak powstały roztwór po rozpuszczeniu polimerów poddaje się schłodzeniu do temperatury pokojowej 22°C w czasie 30 minut. W trakcie schładzania przygotowujemy jest drugi roztwór (B) będący mieszaniną acetonu i chloroform w proporcji 70:30 do którego dodaje się kwercetynę w ilości 6% w stosunku do materiału polimerowego i pozostawia do rozpuszczenia w czasie 30 min. Po ochłodzeniu roztworu (A) zawierającego PLA i PEO dodawany jest roztwór (B) zawierający kwercetynę, po połączeniu obu roztworów A i B stosunek PLA do kwercetyny wynosi: 10/1.

2. Przekształcenie roztworu w rusztowanie – włókninę: powstały według pkt 1 roztwór (AB/PLA/Q) umieszcza się w urządzeniu wykorzystującym pole elektrostatyczne do przekształcania wyjściowych roztworów w włókna. Wyjściowy roztwór rurkami teflonowymi jest transportowany do elektrody dodatniej (dyszy) z prędkością 15 ml/h, po wypełnieniu całego układu załączone jest pole elektrostatyczne 1,05 kV/1 cm co rozpoczyna proces przekształcania roztworu w włókna opadające na elektrodę ujemną (kolektor) tworząc włókninę. W trakcie tego procesu wyjściowe rozpuszczalniki (aceton i chloroform) ulegają odparowaniu.

3. Suszenie – otrzymane według pkt 2 włókna w postaci włókniny poddawane są suszeniu w czasie 24 h suszarce próżniowej utrzymującej temperaturę 25°C w celu odparowania resztek zastosowanych rozpuszczalników. Otrzymujemy włókninę bioaktywną.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania włókniny bioaktywnej, w którym do roztworów dodaje się kwercetynę i oddziałuje polem elektrostatycznym, **znamienny tym**, że przygotowuje się pierwszy roztwór w skład którego wchodzi dwa rozpuszczalniki organiczne o pH 5–7 w proporcji 70:30, do których dodaje się biodegradowalny i biozgodny polimer, po czym całość miesza się podgrzewając roztwór w temp. 80–100°C i utrzymując go w zadanej temperaturze w czasie 2 h godzin, następnie schładza do temperatury pokojowej 22°C w czasie 30 minut, przy czym w trakcie schładzania przygotowuje się drugi roztwór będący mieszaniną dwóch rozpuszczalników organicznych o pH 5–7 w proporcji 70:30, do którego dodaje się kwercetynę w ilości 6–9% w stosunku do polimeru i pozostawia do rozpuszczenia w czasie 30 min, po czym obydwa roztwory miesza się, następnie poddaje działaniu polem elektrostatycznym w zakresie 0,8–1,05 kV/1 cm otrzymując włókna, które się następnie suszy.
2. Sposób otrzymywania włókniny bioaktywnej według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwercetyna ma postać proszku.
3. Sposób otrzymywania włókniny bioaktywnej według zastrz. 1, **znamienny tym**, że rozpuszczalniki organiczne o pH 5–7 stanowi aceton i chloroform.