

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 244305 B1

(12)

Opis patentowy

- (21) Numer zgłoszenia: **439845**
(22) Data zgłoszenia: **2021.12.15**
(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.06.19 BUP 25/2023**
(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.01.08 WUP 02/2024**

- (51) MKP:
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/24 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/40 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)

	(73) Uprawniony z patentu: POLITECHNIKA KRAKOWSKA IM.TADEUSZA KOŚCIUSZKI, Kraków, PL (72) Twórca(-y) wynalazku: KATARZYNA BIALIK-WĄS, Kraków, PL DAGMARA MALINA, Kraków, PL KLAUDIA PLUTA, Skała, PL MAŁGORZATA MIASTKOWSKA, Kraków, PL (74) Pełnomocnik: rzecz. pat. Andrzej Stachowski, Kraków, PL
--	---

- (54) Tytuł:
Sposób wprowadzania hydrofobowych leczniczych substancji czynnych, tworzących układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wprowadzania hydrofobowych leczniczych substancji czynnych, tworzących układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego, zawierającego szkielet polimerowy utworzony z polimeru pochodzenia naturalnego i syntetycznego oraz pomocniczych substancji czynnych pochodzenia roślinnego.

Medycyna konwencjonalna jest jedną z najskuteczniejszych form walki z chorobami, jednak mnogość występujących skutków ubocznych, niejako wymusza konieczność prowadzenia badań nad nowymi formułacjami, które zapewnią lepszą odpowiedź farmakologiczną przy zastosowaniu mniejszej dawki substancji czynnej, co umożliwi również zwiększoną biodostępność, a lek będzie uwalniany w ściśle określonych komórkach w sposób kontrolowany (Yun, Y.H., Lee, B.K., Park, K. *Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation*, J. Control. Release, 2015, 212, 2–7).

Hybrydowe hydrożele to nowoczesna forma dostarczania substancji czynnych lub hormonów w kontekście zastosowań biomedycznych, np. w leczeniu trudno gojących się ran, osteogenezie, nowotworów, zawału mięśnia sercowego, chorobie Parkinsona czy też jako biosensory i soczewki kontaktowe.

Hybrydowe materiały hydrożelowe to złożone układy, które oprócz fizycznie lub chemicznie usieciowanego szkieletu polimerowego zawierają również nano/mikronośniki polimerowe, organiczne lub nieorganiczne enkapsulowane lekami, umożliwiające ich kontrolowane uwalnianie (Palmese, L.L., Thapa, R.K., Sullivan, M.O., Kiick, K.L. *Hybrid hydrogels for biomedical applications*, Curr. Opin. Chem. Eng., 2019, 24, 143–157).

Jednym z takich rozwiązań może być zastosowanie układów nośnikowych opartych na tzw. inteligentnych polimerach, które są stosowane w terapiach celowanych. Należą do nich, m.in.: nano- i mikrocząstki, dendrymery, nano- i mikrosfery, a także micelle. W takich układach substancje czynne są przyłączane, immobilizowane bądź zamykane w matrycy polimerowej, która może wykazywać wrażliwość na zmianę bodźca występującego w danym środowisku. Inteligentne polimery można podzielić ze względu na wrażliwość na określony bodziec środowiskowy, taki jak: temperatura, pH, światło czy działanie pola elektrycznego, magnetycznego, dźwiękowego lub elektromagnetycznego. Wyróżniono też tzw. polimery biowrażliwe, czyli reagujące, m.in. na obecność określonych enzymów trawiennych, przeciwciał, zmianę stężenia cukru lub inne reakcje biochemiczne.

Z praktyki medycznej znanych jest szereg opatrunków hydrożelowych, które są otrzymywane przy użyciu polimerów o odmiennych właściwościach, co umożliwia ich zastosowanie w przypadku wielu rodzajów ran w zależności od ich etiologii, fazy gojenia, głębokości uszkodzenia tkanek, charakteru wysięku i obecności zakażenia (Almeida, J.F., Ferreira, P., Lopes, A., Gil, M.H. *Photocrosslinkable biodegradable responsive hydrogels as drug delivery systems*, Int. J. Biol. Macromol., 2011, 49, 948–954; Kamoun, E.A., Kenawy, El-Refaie S., Chen, X. *A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings*, J. Adv. Res., 2017, 8(3), 217–233).

Znane opatrunki hydrożelowe o nazwach handlowych AQUA-GEL, Geliperm, IntraSite Gel, w swojej strukturze zawierają głównie mieszaninę polimerów syntetycznych i naturalnych, ale nie zawierają żadnych dodatkowych substancji leczniczych (Bialik-Wąs, K., Pielichowski, K. *Polimerowe opatrunki hydrożelowe dla zastosowań biomedycznych*, Czasopismo techniczne, Wyd. PK, 2011, 10, 40–52; Singh, B., Pal, L. *Development of sterulia gum based wound dressings for use in drug delivery*, Eur. Polym. J., 2008, 44, 3222–3230; Varshney, L. *Role of natural polysaccharides in radiation formation of PVA-hydrogel wound dressing*, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B, 2007, 255(2), 343–349.; Zhu, J. *Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering*, Biomaterials, 2010, 31, 4639–5).

Opatrunki hydrożelowe zawierają zwykle mieszaninę polimerów naturalnych, jak np. agar, pektyna, żelatyna, skrobia, celuloza, chityna, chitozan, alginiany, guma sterulia oraz polimerów syntetycznych, do których najczęściej należą poli(alkohol winylowy), poli(N-winylopirolidon), poli(kwas akrylowy), poli(glikol etylenowy) (Singh, B., Pal, L. *Development of sterulia gum based wound dressings for use in drug delivery*, Eur. Polym. J., 2008, 44, 3222–3230; Zhu, J. *Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering*, Biomaterials, 2010, 31, 4639–56).

Wśród wymienionych wielu polimerów naturalnych stosowanych do otrzymywania materiałów hydrożelowych przeznaczonych na opatrunki, korzystne aplikacyjnie właściwości wykazują polisacharydy, w tym alginiany.

Hydrożele alginianowe należą do grupy związków biokompatybilnych, biodegradowalnych i nie toksycznych względem ludzkiego organizmu i środowiska. Ponadto, mogą być wytwarzane w różnych formach, tzn. jako filmy, membrany, włókna/nanowłókna, jak i pianki (Almeida, J.F., Ferreira, P., Lopes, A., Gil, M.H. *Photocrosslinkable biodegradable responsive hydrogels as drug delivery systems*, Int. J. Biol. Macromol., 2011, 49, 948–954; Lee, K.Y., Mooney, D.J. *Alginate: Properties and biomedical applications*, Prog. Polym. Sci., 2012, 37, 106–126).

Znane z praktyki opatrunki alginianowe, które występują pod następującymi nazwami handlowymi: Kaltostat™, Tegagen™, AlgiSite M™, Sorbsan™, Algivon®, Algicell™ (z dodatkiem srebra), Fibracol™ Plus (z dodatkiem kolagenu) nie zawierają w swoim składzie substancji czynnych pochodzenia roślinnego ani układu termoczuły nanoonośnik-lek.

Powszechnie wiadomo, że kwas salicylowy należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych o działaniu antyseptycznym i przeciwbólowym. Stosowany jest w leczeniu chorób skórnych, takich jak atopowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łuszczyca. Jego działanie można podzielić na odkażające (przy stężeniu 1–10%), keratoplastyczne (10–20%) i hamujące namnażanie komórek naskórka (przy stężeniu 20–50%). Ponadto, kwas salicylowy wpływa pozytywnie na ograniczenie rozwoju drobnoustrojów poprzez działanie antyseptyczne (Lloyd, D.A., Mickel, R.E., Kritzing, N.A. *Topical treatment of burns using aserbine*, Burns, 1989, 15, 125–128; Stathopoulou, M.E.K., Banti, C.N., Kourkoumelis, N., Hatzidimitriou, A.G., Kalampounias, A.G., Hadjikakou, S.K. *Silver complex of salicylic acid and its hydrogel-cream in wound healing chemotherapy*, J. Inorg. Biochem. 2018, 181, 41–55; Escolano, V.S., Romero, D.M., Giménez, M.J., Jayakrishnan, A. *Enhancing antioxidant systems by preharvest treatments with methyl jasmonate and salicylic acid leads to maintain lemon quality during cold storage*, Food Chem., 2021, 338, 128044).

Acetonid fluocynolonu należy do syntetycznych glikokortykosteroidów o działaniu przeciwzapalnym i przeciwuczuleniowym. Działanie leku powoduje obkurczanie naczyń krwionośnych, a tym samym zmniejszenie ich przepuszczalności. Stosowany jest w miejscowym leczeniu chorób skóry, takich jak łojotokowe zapalenie skóry, liszaj rumieniowaty, łuszczyca, Acetonid fluocynolonu łatwo ulega przenikaniu do warstwy rogowej skóry, a jego wchłanianie można zwiększyć poprzez zastosowanie opatrunku okluzyjnego, który powoduje wzrost temperatury i wilgotności skóry (Fischer, J., Ganellin, C.R. *Analogue-based Drug Discovery*, John Wiley & Sons. 2006, 485.)

Hydrokortyzon (Hydrocortisonum, Hydrocortisone) to naturalny hormon steroidowy, należący do grupy glikokortykosteroidów, czyli steroidów mających wpływ na poziom glukozy we krwi. Jest wytwarzany i wydzielany przez korę nadnerczy. Syntetyczna postać hydrokortyzonu może być stosowana doustnie w leczeniu substytucyjnym, m.in. pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy. W przypadku terapii pozastytucyjnej występuje jako lek przeciwzapalny, przeciwalergiczny, immunosupresyjny, a także limfocytolityczny. W razie zastosowania miejscowego, możliwe jest wykorzystanie leku w okulistyce, a przede wszystkim w dermatologii (Zejc, A., Gorczyca, M. *Chemia Leków*, III., Warszawa, 2008, 535–537).

Wymienione powyżej leki, tj. kwas salicylowy, acetonid fluocynolonu czy też hydrokortyzon, najczęściej są stosowane jako substancja czynna w maściach, żelach lub płynach do zastosowań dermatologicznych.

Polimery termoczułe są szczególnie interesujące jak chodzi o kontrolowane uwalnianie substancji czynnych, ponieważ wywołanie bodźca w postaci zmiany temperatury zachodzi w sposób nieinwazyjny. Co więcej, spontaniczne wahania temperatury występują w otoczeniu tkanki, na przykład podczas cykli dziennych i nocnych, jak również w stanach zapalnych organizmu. Wodny roztwór termoczułego polimeru wykazuje odwracalne przejścia żol-żel w pobliżu temperatury ciała, które regulują szybkość uwalniania wprowadzonego leku wraz z utrzymaniem stabilności fizykochemicznej i aktywności biologicznej.

Do polimerów termoczułych, najczęściej stosowanych w kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnych, należą: poli(N-izopropylakrylamid), poli(N,N-dietylakryloamid), poli(N-winyloakryloamid), poli(N-winylokaprolaktam), pochodne fosfazenu i polisacharydów (James, H.P., John, R., Alex, A., Anoop, K., *Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview*, Acta Pharm. Sin. B. 2014, 4, 120–127; Schmaljohann, D. *Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery*, Adv. Drug Deliv. Rev. 2006, 58, 1655–1670; Aguilar, M.R., Román, J.S. *Smart polymers and their applications* Burlington: Woodhead Publishing, 2014, 32u-348).

Wprowadzenie do matrycy hydrożelowej leku o właściwościach hydrofobowych jest znacznie utrudnione ze względu na jego słabą rozpuszczalność w roztworach wodnych. Jednak takie połączenie

umożliwiłoby otrzymanie opatrunku hydrożelowego, który w sposób kontrolowany będzie uwalniał substancje czynne, a tym samym zostanie wyeliminowany efekt nagłego wyrzutu leku z nośnika, co również wpłynie na wydłużenie działania terapeutycznego.

Jedną z metod, według której progesteron został wprowadzony do glikolu chityny poprzez przygotowanie dyspersji i wysycanie kanałów w hydrożelach substancją czynną, opisano w pracy Almonen i wsp. (Almomen, A., Cho, S., Yang, C.H., Li, Z., Jarboe, E.A., Peterson, C.M., Janát-Amsbury, M.M. Thermosensitive progesterone hydrogel: a safe and effective new formulation for vaginal application, *Pharm. Res.* 2015, 32(7), 2266–2279).

Badania przeprowadzone przez Kulkami przedstawiają zastosowanie hydrożelu κ -karagenianu, w którym inkorporowano nanostrukturalne cząsteczki lipidowe. Roztwór κ -karagenianu połączono z dyspersją cząstek lipidowych i homogenizowano przez 15 min, a następnie odparowano wodę, w wyniku czego otrzymano nośnik w postaci cienkiego filmu uwalniającego lek (Kulkarni, C.V., Moinuddin, Z., Patil-Sen, Y., Littlefield, R., Hood, M., *Lipidhydrogel films for sustained drug release*, *Int. J. Pharm.* 2015, 479(2), 416–421). Gao i współpracownicy przedstawiają badania, w których docetaksel, będący lekiem przeciwnowotworowym, został włączony do hydrożelu, składającego się z kopolimeru trójblokowego kwasu poli-D,L-mlekowego i glikolowego oraz poli(glikolu etylenowego) (PLGA-PEG-PLGA), metodą odlewania rozpuszczalnika (Gao, Y., Ren, F., Ding, B., Sun, N., Liu, X., Ding, X., Gao, S. A thermosensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for sustained release of docetaxel, *J. Drug Target.* 2011, 19(7), 516–527).

Szereg publikacji dotyczy różnych sposobów otrzymywania hydrożeli alginianowych, jak np. na drodze sieciowania jonowego (Pereira, R., Carvalho, A., Vaz, D.C., Gil, M.H., Mendes, A., Bártolo, P. *Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications*, *Int. J. Biol. Macromol.* 2013, 52, 221–230; Lee, K.Y., Mooney, D.J. *Alginate: Properties and biomedical applications*, *Prog. Polym. Sci.* 2012, 37, 106–126; Topuz, F., Henke, A., Richtering, W., Groll, J. *Magnesium ions and alginate do form hydrogels: Arheological study*, *Soft Matter* 2012, 8, 4877–4881; Mørch, Y.A., Qi, M., Gundersen, P.O., Formo, K., Lacik, I., Skjåk-Bræk, G., Oberholzer, J., Strand, B.L., *Binding and leakage of barium in alginate microbeads*, *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2012, 100, 2939–2947; Yin, M., Xu, F., Ding, H., Tan, F., Song, F., Wang, J. *Incorporation of magnesium ions into photo-crosslinked alginate hydrogel enhanced cell adhesion ability*, *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2015, 9, 1088–1092; Mohandas, A., Sudheesh Kumar, P.T., Raja, B., Lakshmanan, V.K., Jayakumar, R. *Exploration of alginate hydrogel/nano zinc oxide composite bandages for infected wounds*, *Int. J. Nanomed.* 2015, 10, 53–66), pod wpływem promieniowania radiacyjnego (Nam, S.Y., Nho, Y.C., Hong, S.H., Chae, G.T., Jang, H.S., Suh, T.S., et al. *Evaluation of poly(vinyl alcohol) alginate hydrogels cross-lined by γ -ray irradiation technique*, *Macromol. Res.* 2004, 12(2), 219–24; Horia, M. Nizam El-Din, Safaa, G., Abd Alla, Abdel Wahab M. El-Naggar, *Swelling, thermal and mechanical properties of poly(vinyl alcohol)/sodium alginate hydrogels synthesized by electron beam irradiation*, *J. Macromol. Sci.* 2007, 44(3), 291–297) czy też UV (Jeon, O., Bouhadir, K.H., Mansour, J.M., Alsberg, E., *Photocrosslinked alginate hydrogels with tunable biodegradation rates and mechanical properties*, *Biomaterials*, 2009, 30, 2724–2734; Smeds, K.A., Grinstaff, M.W. *Photocrosslinkable polysaccharides for in situ hydrogel formation*, *J. Biomed. Mater. Res.* 2001, 54, 115–121; Chou, A.I., Nicoll, S.B. *Characterization of photocrosslinked alginate hydrogels for nucleus pulposus cell encapsulation*, *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2009, 91A(1), 187–194).

W literaturze naukowej są też opisane hydrożele uzyskane przy użyciu alginianu sodu w połączeniu z innymi polimerami naturalnymi i/lub syntetycznymi, typu poli(alkohol winylowy) (Jao, W.C., Chen, H.C., Lin, C.H., Yang, M.C., *The controlled release behavior and pH- and thermo-sensitivity of alginate/poly(vinyl alcohol) blended hydrogels*, *Polym. Adv. Technol.* 2009, 20, 680–688; Kamoun, E.A., Kenawy, E.R.S., Tamer, T.M., El-Meligy, M.A., Eldin, M.S.M. *Poly (vinyl alcohol)-alginate physically crosslinked hydrogel membranes for wound dressing applications: Characterization and bio-evaluation*, *Arab. J. Chem.* 2015, 8 (1), 38–47; Golafshan, N., Rezahasani, R., Esfahani, M.T., Kharaziha, M., Khorasani, S.N. *Nanohybrid hydrogels of laponite: PVA-Alginate as a potential wound healing material*, *Carbohydr. Polym.* 2017, 176, 392–401), poli(kwas akrylowy) (Wang, Q., Zhang, J., Wang, A. *Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium*, *Carbohydr. Polym.* 2009, 78(4), 731–737), żelatyna (Bhutani, U., Laha, A., Mitra, K., Majumdar, S., *Sodium alginate and gelatin hydrogels: Viscosity effect on hydrophobic drug release*, *Mater. Lett.* 2016, 164, 76–79), chitozan (Baysal, K., Aroguz, A.Z., Adiguzel, Z., Baysal, B.M. *Chitosan/alginate crosslinked hydrogels: Preparation, characterization and application for cell growth purposes*, *Int. J. Biol. Macromol.* 2013, 59, 342–348;

Abreu, F.O., Bianchini, C., Forte, M.M., Kist, T.B., Influence of the composition and preparation method on the morphology and swelling behavior of alginate-chitosan hydrogels, *Carbohydr. Polym.* 2008, 74(2), 283–289; Venkatesan, J., Jayakumar, R., Anil, S., Chalisserry, E.P., Pallela, R., Kim, S.K. *Development of alginate-chitosan-collagen based hydrogels for tissue engineering*, *J. Biomater. Tissue Eng.* 2015, 5(6), 458–464).

W literaturze pojawiają się również opisy hybrydowych hydrożeli inkorporowanych nanocząstkami srebra (Singh, R., Singh, D. *Radiation synthesis of PVP/alginate hydrogel containing nanosilver as wound dressing*, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2012, 23, 2649–2658), substancjami czynnymi, jak np. kwas salicylowy (Oh, G.W., Kim, S.C., Kim, T.H., Jung, W.K., *Characterization of an oxidized alginate-gelatin hydrogel incorporating a COS-salicylic acid conjugate for wound healing*, *Carbohydr. Polym.* 2021, 252, 117145), doksorubicyna (Liu, M., Song, X., Wen, Y., Zhu, J.L., Li, J., *Injectable thermoresponsive hydrogel formed by alginate-g-poly(N-isopropylacrylamide) that releases doxorubicin-encapsulated micelles as a smart drug delivery system*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, 9(41), 35673–35682) lub antybiotykami typu: chloramfenikol (Xie, L., Wei, H., Kou, L., Ren, L., Zhou, J. *Antibiotic drug release behavior of poly(vinyl alcohol)/sodium alginate hydrogels*, *Materialwiss. Werkstofftech.* 2020, 51, 850–855), nitrofurazon, ampicylina i klindamycyna (Kim, J.O., Choi, J.Y., Park, J.K., Kim, J.H., Jin, S.G., Chang, S.W. et al. *Development of clindamycin-loaded wound dressing with polyvinyl alcohol and sodium alginate*, *Biolog. Pharm. Bull.* 2008, 31, 2277–88).

Literatura patentowa zawiera szereg informacji na temat hydrożelowych opatrunków złożonych (wielokompartmentowych).

Przykładowo w opisie patentowym US10272108 wskazano, że można połączyć mieszaninę polimerów, tj. karboksymetylocelulozę i poli(N-winylopirolidon) nie tylko z *Aloe vera*, ale również z nanosrebrem, dzięki czemu uzyskano opatrunek charakteryzujący się silnymi właściwościami antybakteryjnymi. Należy jednak zauważyć, że w tym przypadku nie zastosowano ani alginianu sodu, PVA, ani układu termoczuły nanośnik-lek.

W zgłoszeniu patentowym US20090297587 ujawniono sposób przygotowania, syntezę, metodę sieciowania i warunki końcowej sterylizacji opatrunku hydrożelowego o wysokich właściwościach higroskopijnych sporządzonego na bazie trzech składników: 20–30% wag. poli(akrylanu sodu), 2–6% wag. poli(alkoholu winylowego) oraz 64–78% wag. wody destylowanej. Ponadto, Twórcy wskazali, iż otrzymany materiał można poddać modyfikacji różnymi lekami czy substancjami czynnymi.

Z kolei w zgłoszeniu patentowym WO2013/028214 zaproponowano skład przeciwdrobnoustrojowego hydrożelowego opatrunku, który był wykonany z około 7–9% (wag./obj.) poli(alkoholu winylowego) (PVA), korzystnie 8,9%, około 0,1% (wag./obj.) poli(winylopirolidonu) (PVP) i około 1–2% (wag./obj.) agaru, korzystnie 1%, resztę (około 90%) stanowiła woda destylowana. Następnie przed poddaniem mieszaniny procesowi sieciowania promieniowaniem gamma, do mieszaniny w temperaturze pokojowej wprowadzono mieszaninę antybiotyków złożoną z około 10 000 IU siarczanu polimiksyyny B i około 5 mg neomycyny w przeliczeniu na 1 gram końcowego produktu.

W zgłoszeniu patentowym WO2008/039615 opisano rozwiązanie, w którym wprowadzenie hydrofobowych leków (cilostazol, doksazocyna) jest możliwe dzięki utworzeniu matrycy hydrożelowej z polimeru pęczniejącego w wodzie oraz przy zastosowaniu nieżelującego, nierozpuszczalnego polimeru pH-zależnego.

Podobne rozwiązanie ujawniono w opisie patentowym CA2705083, który przedstawia możliwość wprowadzenia do hydrożelu hydrofobowego leku, dzięki połączeniu metylocelulozy z hialuronianem.

W zgłoszeniu patentowym TW201238594 opisano wprowadzenie lipofilowego leku do termoczułego hydrożelu dzięki zastosowaniu amfifilowych cyklodekstryn, jako jednego z komponentów formułacji.

W opisie patentowym US7420024 ujawniono sposób otrzymywania częściowo biodegradowalnego hydrożelu, zmieniającego swoją objętość i kształt w odpowiedzi na zmianę pH i/lub temperatury, który wytwarza się z kompozycji zawierającej monoester kwasu dekstrano-maleinowego i N-izopropylakryloamid pod wpływem promieniowania UV.

W zgłoszeniu patentowym JP2008100941 ujawniono wynalazek dotyczący trójwymiarowego usieciowanego materiału hydrożelowego otrzymanego przez chemiczne usieciowanie dendrymeru poliglicerolu, w którym lek hydrofobowy jest rozpuszczony i zdyspergowany. W tym przypadku sieciowanie przeprowadzono w wodnym roztworze wodorotlenku sodu lub w dimetylosulfotlenku (DMSO), stosując jako czynnik sieciujący eter diglicydylowy glikolu etylenowego (EDGE).

Opis patentowy CN111135139 wskazuje metodę otrzymywania hydrożelu wzbogaconego o hydrofobowy lek, w której do rozpuszczonego w wodzie dyspergatora polimerowego – poli(alkoholu winylowego), dodaje się funkcjonalny monomer – kwas akrylowy, inicjator – nadsiarczan amonu i środek sieciujący – N,N-metylenobisakrylamid, a następnie lek. Jednak w tej metodzie leki, typu ibuprofen, nifedypina, są dyspergowane w medium olejnym, tj. olej metylosilikonowy lub etylosilikonowy.

Z kolei w zgłoszeniu patentowym US2002161169 opisano wynalazek oparty na hydrożelu dekstranowym zawierającym składniki zarówno hydrofobowe, jak i hydrofilowe, który został otrzymany na drodze polimeryzacji wolnorodnikowej.

Ujawniono również kompozycję, przedstawioną w opisie patentowym US7799352, która zawiera: 1–50% polimeru biokompatybilnego, 1–20% polialkoholu i 1–30% ekstraktu roślinnego. W odniesieniu do polimeru, wskazano na: poli(alkohol winylowy), poli(N-winylopirolidon), poli(kwas akrylowy), poli(tlenek etylenu), karraginan, pochodne karboksymetylocelulozy, żelatyna, agar, alginiany, chitozan lub ich kombinacje. Natomiast spośród polialkolei stosowano: glicerynę, glikol etylenowy, glikol butylenowy, glikol heksylenowy, sorbitol, mannitol, poli(glikol etylenowy) lub ich kombinacje. Ponadto, formułacje zawierały następujące ekstrakty roślinne z: *Houttuynia cordata*, *Chelidonium Majus* (Celandine), igły sosny, *Canavalia gladiata*. Wybrane grupy analizowanych materiałów składały się również z rozmarynu, lawendy, mięty ogrodowej, rumianku, czerwono krzewu i ich kombinacji. Należy zaznaczyć, że w tym opisie nie wskazano *Aloe vera* ani w postaci ekstraktu, ani soku oraz nie wprowadzono do układu substancji hydrofobowych w postaci termoczułych nanonośników, a proponowane opatrunki były otrzymywane radiacyjnie lub pod wpływem promieniowania UV.

Z powyższych informacji ze stanu techniki wynika, że nie jest znany sposób wprowadzania hydrofobowych leczniczych substancji czynnych, wybranych spośród kwasu salicylowego, hydrokortyzonu, acetonidu fluocynolonu lub mieszaniny: kwasu salicylowego i acetonidu fluocynolonu, tworzących układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego, zawierającego sieciowaną nieradiacyjnie matrycę, utworzoną na bazie polimeru naturalnego – alginianu sodu i polimeru syntetycznego – poli(alkoholu winylowego) (PVA), wzbogaconą pomocniczymi substancjami czynnymi z aloesu (*Aloe vera*).

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu rozwiązującego postawiony powyżej problem.

Zgodnie z wynalazkiem, sposób wprowadzania hydrofobowych leczniczych substancji czynnych, tworzących układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego na bazie polimeru naturalnego – alginianu sodu i polimeru syntetycznego – poli(alkoholu winylowego), wzbogaconej pomocniczymi substancjami czynnymi z *Aloe vera*, w którym to sposobie przygotowuje się mieszaninę z roztworów polimeru naturalnego i syntetycznego, stanowiącą kompozycję bazową oraz po dodaniu do niej hydrofobowych substancji czynnych w układzie z termoczułym nanonośnikiem i pomocniczych substancji czynnych z *Aloe vera* sieciuje się ją, polega na tym, że w wodnym roztworze alginianu sodu o stężeniu od 1,0 do 2,5% wag., korzystnie 2,0% wag., w ilości od 25 do 75% obj. względem kompozycji bazowej, dysperguje się układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna, w ilości 8,3% obj. względem kompozycji bazowej, przy czym termoczułym nanonośnikiem jest usieciowany poli(N-izopropylakryloamid), a substancja czynna wybrana jest spośród kwasu salicylowego, hydrokortyzonu, acetonidu fluocynolonu lub mieszaniny kwasu salicylowego i acetonidu fluocynolonu, a następnie całość łączy się w temperaturze otoczenia, przy ciągłym mieszaniu, z wodnym roztworem poli(alkoholu winylowego), o stężeniu od 5,0 do 12,5% wag., korzystnie 5% wag., w ilości od 25 do 75% obj. względem kompozycji bazowej oraz z 2% wag. roztworem ekstraktu *Aloe vera*, w ilości do 20% obj. względem kompozycji bazowej, po czym do ujednoliconej mieszaniny wprowadza się, przy ciągłym mieszaniu, czynnik sieciujący, którym jest diakrylan poli(glikolu etylenowego), w ilości od 6,0 do 10% obj., korzystnie 7,5% obj. względem kompozycji bazowej i ogrzewa całość do temperatury 68 do 72°C, po czym wprowadza się inicjator, którym jest roztwór 1% wag. nadsiarczanu amonu, w ilości od 0,8 do 4,2% obj., korzystnie 4,2% obj. względem kompozycji bazowej, a następnie dokładnie wymieszaną całą kompozycję poddaje się reakcji sieciowania, korzystnie na płycie grzewczej, w temperaturze od 65 do 80°C, korzystnie 80°C, przez 60 do 120 minut, korzystnie 90 minut, zaś po tym czasie przeprowadza się reakcję dosieciowania w temperaturze pokojowej, przez 24 do 48 godzin, korzystnie 48 godzin.

Stosowany w wynalazku układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna, zawiera kwas salicylowy w ilości od 0,5 do 20 mg, korzystnie 20 mg lub hydrokortyzon w ilości od 0,5 do 20 mg, korzystnie 20 mg lub acetonid fluocynolonu w ilości od 0,5 do 1,52 mg, korzystnie 1,52 mg lub mieszaninę kwasu salicylowego i acetonidu fluocynolonu w ilościach odpowiednio od 0,5 do 20 mg i od 0,5 do 1,52 mg, a korzystnie 20 mg i 1,52 mg, względem 1 ml termoczułego nanonośnika.

Korzystnie, do mieszaniny przed dodaniem czynnika sieciującego wprowadza się bezwodną glicerynę w ilości do 3,4% obj. względem kompozycji bazowej, a korzystnie 1,7% obj., co ułatwia przenikanie hydrofobowych substancji czynnych w systemie transdermalnym, w ilości do 3,3% obj., korzystnie 1,7% obj. względem bazowej kompozycji.

Korzystnie, wodny roztwór poli(alkoholu winylowego) sporządza się w temperaturze od 50 do 70°C.

Korzystnie, wodny roztwór alginianu sodu sporządza się w temperaturze od 30 do 50°C.

Korzystnie, jako czynnik sieciujący stosuje się diakrylan poli(glikolu etylenowego) - PEGDA o średniej masie cząsteczkowej wynoszącej 700 g/mol.

Korzystnie, układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna sporządza się, wprowadzając do 1 ml nanonośnika termoczułego, kwas salicylowy rozpuszczony w 1,5 ml alkoholu etylowego i całość miesza się ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 3 h.

Korzystnie, układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna sporządza się, wprowadzając do 1 ml nanonośnika termoczułego, hydrokortyzon rozpuszczony w 3 ml alkoholu etylowego i całość miesza się ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 3 h.

Korzystnie, układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna sporządza się, wprowadzając do 1 ml nanonośnika termoczułego, acetonid fluocynolonu rozpuszczony w 1,5 ml alkoholu etylowego i całość miesza się ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 20 min.

Korzystnie, układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna sporządza się, wprowadzając do 1 ml nanonośnika termoczułego, kwas salicylowy rozpuszczony w 1,5 ml alkoholu etylowego i miesza ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 3 h, a następnie dodaje się acetonid fluocynolonu rozpuszczony w 1,5 ml alkoholu etylowego i całość miesza się ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 10 min.

Przedstawiony według wynalazku sposób, umożliwia otrzymanie opatrunków hydrożelowych charakteryzujących się transparentnością i elastycznością, zawierających hydrofobowe substancje czynne, tworzące układ z termoczułym nanonośnikiem, co pozwala na uzyskanie przedłużonego uwalniania leku, nawet do kilku dni.

Wynalazek w kilku przykładach jego realizacji, został objaśniony szczegółowo poniżej.

Przykład 1

(Sposób wprowadzania kwasu salicylowego, tworzącego układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego)

Odczynniki: Poli(alkohol winylowy) (PVA, $M_n = 72000$ g/mol) – produkt firmy POCH Poland S.A., alginian sodu (SA) – produkt firmy Sigma Aldrich Inc., diakrylan poli(glikolu etylenowego) (PEGDA, $M_n = 700$ g/mol) – produkt firmy Sigma-Aldrich, nadsiarczany amonu – produkt firmy POCH Poland S.A., gliceryna – produkt firmy POCH Poland S.A., zatężony ekstrakt aloesu (liofilizat), N-izopropylakryloamid – produkt firmy Sigma-Aldrich, N,N'-metylenobisakryloamid – produkt firmy Sigma-Aldrich, guma arabska – produkt firmy POCH Poland S.A., kwas salicylowy – produkt firmy Sigma-Aldrich, etanol (96%, v/v) – produkt firmy Fisher Scientific.

Komponent (A): Układ termoczuły nanonośnik polimerowy – kwas salicylowy otrzymuje się na drodze enkapsulacji leku w nośniku. W tym celu termoczuły nanonośnik polimerowy otrzymuje się w wyniku reakcji polimeryzacji emulsyjnej N-izopropylakryloamidu i N,N'-metylenobisakryloamidu. Reakcję prowadzono w kolbie trójszyjnej o objętości 250 ml umieszczonej na łaźni glicerynowej. Do kolby wprowadzono 200 ml 0,5% roztworu gumy arabskiej, 0,4 g N-izopropylakryloamidu i 40 mg N,N'-metylenobisakryloamidu. Reagenty mieszano na mieszadle magnetycznym ze stałą szybkością 900 obrotów/minutę w atmosferze gazu inertej. Całość ogrzewano do temperatury 70°C, a następnie dodano 50 mg nadsiarczany amonu. Reakcję polimeryzacji N-izopropylakryloamidu prowadzono w temperaturze 80°C przez 4 godziny. Po przeprowadzonej syntezie uzyskany termoczuły nanonośnik oczyszczano na drodze dializy przy użyciu membrany celulozowej. W następnym etapie przeprowadzono proces enkapsulacji w taki sposób, że: do kolby okrągłodennej o pojemności 25 ml wprowadzono 2,5 ml oczyszczonego termoczułego nanonośnika i rozpoczęto mieszanie w czaszy ze stałą szybkością 1200 obrotów/minutę. Następnie do układu wprowadzono 50 mg kwasu salicylowego rozpuszczonego w temperaturze pokojowej w 1,5 ml alkoholu etylowego. Całość mieszano przez 3 godziny w temperaturze pokojowej, po tym czasie układ poddano liofilizacji przez 24 godziny, otrzymując komponent A.

W międzyczasie sporządzono roztwory dla zsyntezowania hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego:

Roztwór (A): w 11,25 ml wody destylowanej, w temperaturze od 50 do 70°C, rozpuszczono 0,56 g poli(alkoholu winylowego).

Roztwór (B): w 11,25 ml wody destylowanej, w temperaturze od 30 do 50°C, rozpuszczono 0,22 g alginianu sodu.

Roztwór (C): w 7,5 ml wody destylowanej, w temperaturze od 20 do 25°C rozpuszczono 0,15 g zateżonego ekstraktu aloesu (liofilizatu).

Roztwór (D): w 50 ml wody destylowanej, w temperaturze od 20 do 25°C rozpuszczono 0,50 g nadsiarczanu amonu.

Zakresy temperatur przygotowania powyższych roztworów zweryfikowano w trakcie prowadzenia szeregu eksperymentów laboratoryjnych.

Sposób wprowadzania kwasu salicylowego, tworzącego układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego:

W temperaturze otoczenia w całej objętości ostudzonego roztworu (B) zdyspergowano komponent A, stosując mieszadło magnetyczne ze stałą szybkością 1200 obrotów/min. Następnie dozowano ostudzony roztwór (A) i roztwór (C), po czym, przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym, dodano 2,25 ml diakrylanu poli(glikolu etylenowego) oraz 0,5 ml gliceryny. Uzyskaną mieszaninę poddano ogrzaniu do temperatury $70 \pm 2^\circ\text{C}$, a następnie dozowano 1,25 ml roztworu (D), przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym. Następnie uzyskaną mieszaninę zawierającą wszystkie niezbędne komponenty, wlewało na szklane szalki i poddano reakcji sieciowania na płycie grzewczej w temperaturze 80°C przez 90 minut. Po tym czasie przeprowadzono reakcję dosieciowania w temperaturze pokojowej, w czasie 48 h. Otrzymano elastyczną matrycę opatrunku hydrożelowego zawierającą kwas salicylowy w układzie z termoczułym nanonośnikiem.

Przykład 2

(Sposób wprowadzania hydrokortyzonu, tworzącego układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego)

Odczynniki: Poli(alkohol winylowy) (PVA, $M_n = 72000$ g/mol) – produkt firmy POCH Poland S.A., alginian sodu (SA) – produkt firmy Sigma Aldrich Inc., diakrylan poli(glikolu etylenowego) (PEGDA, $M_n = 700$ g/mol) – produkt firmy Sigma-Aldrich, nadsiarczan amonu – produkt firmy POCH Poland S.A., gliceryna – produkt firmy POCH Poland S.A., zateżony ekstrakt aloesu (liofilizat), N-izopropylakryloamid – produkt firmy Sigma-Aldrich, N,N'-metylenobisakryloamid – produkt firmy Sigma-Aldrich, guma arabska – produkt firmy POCH Poland S.A., hydrokortyzon – produkt firmy Sigma-Aldrich, etanol (96%, v/v) – produkt firmy Fisher Scientific.

Komponent (A): Układ termoczuły nanonośnik polimerowy – hydrokortyzon otrzymuje się na drodze enkapsulacji leku w nośniku. W tym celu termoczuły nanonośnik polimerowy otrzymuje się w wyniku reakcji polimeryzacji emulsyjnej N-izopropylakryloamidu i N,N'-metylenobisakryloamidu. Reakcję prowadzono w kolbie trójszyjnej o objętości 250 ml umieszczonej na łaźni glicerynowej. Do kolby wprowadzono 200 ml 0,5% roztworu gumy arabskiej, 0,4 g N-izopropylakryloamidu i 40 mg N,N'-metylenobisakryloamidu. Reagenty mieszano na mieszadle magnetycznym ze stałą szybkością 900 obrotów/minutę w atmosferze gazu inertnego. Całość ogrzewano do temperatury 70°C, a następnie dodano 50 mg nadsiarczanu amonu. Reakcję polimeryzacji N-izopropylakryloamidu prowadzono w temperaturze 80°C przez 4 godziny. Po przeprowadzonej syntezie uzyskany termoczuły nanonośnik oczyszczano na drodze dializy przy użyciu membrany celulozowej. W następnym etapie przeprowadzono proces enkapsulacji w taki sposób, że: do kolby okrągłodennej o pojemności 25 ml wprowadzono 2,5 ml oczyszczonego termoczułego nanonośnika i rozpoczęto mieszanie w czaszy ze stałą szybkością 1200 obrotów/minutę. Następnie do układu wprowadzono 50 mg hydrokortyzonu rozpuszczonego w temperaturze pokojowej w 3 ml alkoholu etylowego. Całość mieszano przez 3 godziny w temperaturze pokojowej, po tym czasie układ poddano liofilizacji przez 24 godziny, otrzymując komponent A.

W międzyczasie sporządzono roztwory dla zsyntezowania hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego:

Roztwór (A): w 11,25 ml wody destylowanej, w temperaturze od 50 do 70°C, rozpuszczono 0,84 g poli(alkoholu winylowego).

Roztwór (B): w 11,25 ml wody destylowanej, w temperaturze od 30 do 50°C, rozpuszczono 0,11 g alginianu sodu.

Roztwór (C): w 7,5 ml wody destylowanej, w temperaturze od 20 do 25°C rozpuszczono 0,15 g zatężonego ekstraktu aloesu (лиофилізату).

Roztwór (D): w 50 ml wody destylowanej, w temperaturze od 20 do 25°C rozpuszczono 0,50 g nadsiarczanu amonu.

Zakresy temperatur przygotowania powyższych roztworów zweryfikowano w trakcie prowadzenia szeregu eksperymentów laboratoryjnych.

Sposób wprowadzania hydrokortyzonu, tworzącego układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego

W temperaturze otoczenia w całej objętości ostudzonego roztworu (B) zdyspergowano komponent A, stosując mieszadło magnetyczne ze stałą szybkością 1200 obrotów/min. Następnie dozowano ostudzony roztwór (A) i roztwór (C), po czym, przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym, dodano 2,25 ml diakrylanu poli(glikolu etylenowego) oraz 0,5 ml gliceryny. Uzyskaną mieszaninę poddano ogrzaniu do temperatury $70 \pm 2^\circ\text{C}$, a następnie dozowano 1,25 ml roztworu (D), przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym. Następnie uzyskaną mieszaninę zawierającą wszystkie niezbędne komponenty, wiano na szklane szalki i poddano reakcji sieciowania na płycie grzewczej w temperaturze 80°C przez 90 minut. Po tym czasie przeprowadzono reakcję dosieciowania w temperaturze pokojowej, w czasie 48 h. Otrzymano elastyczną matrycę opatrunku hydrożelowego zawierającą hydrokortyzon w układzie z termoczułym nanonośnikiem.

Przykład 3

(Sposób wprowadzania acetonidu fluocynolonu, tworzącego układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego)

Odczynniki: Poli(alkohol winylowy) (PVA, $M_n = 72000$ g/mol) – produkt firmy POCH Poland S.A., alginian sodu (SA) – produkt firmy Sigma Aldrich Inc., diakrylan poli(glikolu etylenowego) (PEGDA, $M_n = 700$ g/mol) – produkt firmy Sigma-Aldrich, nadsiarczan amonu – produkt firmy POCH Poland S.A., gliceryna – produkt firmy POCH Poland S.A., zatężony ekstrakt aloesu (лиофилізат), N-izopropylakryloamid – produkt firmy Sigma-Aldrich, N,N'-metylenobisakryloamid – produkt firmy Sigma-Aldrich, guma arabska – produkt firmy POCH Poland S.A., acetonid fluocynolonu – produkt firmy Sigma-Aldrich, etanol (96%, v/v) – produkt firmy Fisher Scientific.

Komponent (A): Układ termoczuły nanonośnik polimerowy – acetonid fluocynolonu otrzymuje się na drodze enkapsulacji leku w nośniku. W tym celu termoczuły nanonośnik polimerowy otrzymuje się w wyniku reakcji polimeryzacji emulsyjnej N-izopropylakryloamidu i N,N'-metylenobisakryloamidu. Reakcję prowadzono w kolbie trójszyjnej o objętości 250 ml umieszczonej na łaźni glicerynowej. Do kolby wprowadzono 200 ml 0,5% roztworu gumy arabskiej, 0,4 g N-izopropylakryloamidu i 40 mg N,N'-metylenobisakryloamidu. Reagenty mieszano na mieszadle magnetycznym ze stałą szybkością 900 obrotów/minutę w atmosferze gazu inertnego. Całość ogrzewano do temperatury 70°C , a następnie dodano 50 mg nadsiarczanu amonu. Reakcję polimeryzacji N-izopropylakryloamidu prowadzono w temperaturze 80°C przez 4 godziny. Po przeprowadzonej syntezie uzyskany termoczuły nanonośnik oczyszczano na drodze dializy przy użyciu membrany celulozowej. W następnym etapie przeprowadzono proces enkapsulacji w taki sposób, że: do kolby okrągłodennej o pojemności 25 ml wprowadzono 2,5 ml oczyszczonego termoczułego nanonośnika i rozpoczęto mieszanie w czaszy ze stałą szybkością 1200 obrotów/minutę. Następnie do układu wprowadzono 3,8 mg acetonidu fluocynolonu rozpuszczonego w temperaturze pokojowej w 1,5 ml alkoholu etylowego. Całość mieszano przez 20 minut w temperaturze pokojowej, po tym czasie układ poddano liofilizacji przez 24 godziny, otrzymując komponent A.

W międzyczasie sporządzono roztwory dla zsyntezowania hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego:

Roztwór (A): w 11,25 ml wody destylowanej, w temperaturze od 50 do 70°C , rozpuszczono 1,13 g poli(alkoholu winylowego).

Roztwór (B): w 11,25 ml wody destylowanej, w temperaturze od 30 do 50°C , rozpuszczono 0,11 g alginianu sodu.

Roztwór (C): w 7,5 ml wody destylowanej, w temperaturze od 20 do 25°C rozpuszczono 0,15 g zatężonego ekstraktu aloesu (лиофилізату).

Roztwór (D): w 50 ml wody destylowanej, w temperaturze od 20 do 25°C rozpuszczono 0,50 g nadsiarczanu amonu.

Zakresy temperatur przygotowania powyższych roztworów zweryfikowano w trakcie prowadzenia szeregu eksperymentów laboratoryjnych.

Sposób wprowadzania acetonidu fluocynolonu, tworzącego układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego:

W temperaturze otoczenia w całej objętości ostudzonego roztworu (B) zdyspergowano komponent A, stosując mieszadło magnetyczne ze stałą szybkością 1200 obrotów/min. Następnie dozowano ostudzony roztwór (A) i roztwór (C), po czym, przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym, dodano 2,25 ml diakrylanu poli(glikolu etylenowego) oraz 0,5 ml gliceryny.

Uzyskaną mieszaninę poddano ogrzaniu do temperatury $70 \pm 2^\circ\text{C}$, a następnie dozowano 1,25 ml roztworu (D), przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym. Następnie uzyskaną mieszaninę zawierającą wszystkie niezbędne komponenty, wlało na szklane szalki i poddano reakcji sieciowania na płycie grzewczej w temperaturze 80°C przez 90 minut. Po tym czasie przeprowadzono reakcję dosięciowania w temperaturze pokojowej, w czasie 48 h. Otrzymano elastyczną matrycę opatrunku hydrożelowego zawierającą acetonid fluocynolonu w układzie z termoczułym nanonośnikiem.

Przykład 4

(Sposób wprowadzania mieszaniny: kwasu salicylowego i acetonidu fluocynolonu, tworzącego układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego)

Odczynniki: Poli(alkohol winylowy) (PVA, $M_n = 72000$ g/mol) – produkt firmy POCH Poland S.A., alginian sodu (SA) – produkt firmy Sigma Aldrich Inc., diakrylan poli(glikolu etylenowego) (PEGDA, $M_n = 700$ g/mol) – produkt firmy Sigma-Aldrich, nadsiarczan amonu – produkt firmy POCH Poland S.A., gliceryna – produkt firmy POCH Poland S.A., zatężony ekstrakt aloesu (liofilizat), N-izopropylakryloamid – produkt firmy Sigma-Aldrich, N,N'-metylenobisakryloamid – produkt firmy Sigma-Aldrich, guma arabska – produkt firmy POCH Poland S.A., kwas salicylowy i acetonid fluocynolonu – produkty firmy Sigma-Aldrich, etanol (96%, v/v) – produkt firmy Fisher Scientific.

Komponent (A): Układ termoczuły nanonośnik polimerowy – kwas salicylowy i acetonid fluocynolonu otrzymuje się na drodze enkapsulacji leku w nośniku. W tym celu termoczuły nanonośnik polimerowy otrzymuje się w wyniku reakcji polimeryzacji emulsyjnej N-izopropylakryloamidu i N,N'-metylenobisakryloamidu. Reakcję prowadzono w kolbie trójszyjnej o objętości 250 ml umieszczonej na łaźni glicerynowej. Do kolby wprowadzono 200 ml 0,5% roztworu gumy arabskiej, 0,4 g N-izopropylakryloamidu i 40 mg N,N'-metylenobisakryloamidu. Reagenty mieszano na mieszadle magnetycznym ze stałą szybkością 900 obrotów/minutę w atmosferze gazu inertnego. Całość ogrzewano do temperatury 70°C , a następnie dodano 50 mg nadsiarczanu amonu. Reakcję polimeryzacji N-izopropylakryloamidu prowadzono w temperaturze 80°C przez 4 godziny. Po przeprowadzonej syntezie uzyskany termoczuły nanonośnik oczyszczano na drodze dializy przy użyciu membrany celulozowej. W następnym etapie przeprowadzono proces enkapsulacji w taki sposób, że: do kolby okrągłodennej o pojemności 25 ml wprowadzono 2,5 ml oczyszczonego termoczułego nanonośnika i rozpoczęto mieszanie w czaszy ze stałą szybkością 1200 obrotów/minutę. Do układu wprowadzono 50 mg kwasu salicylowego rozpuszczonego w temperaturze pokojowej w 1,5 ml alkoholu etylowego. Całość mieszano przez 3 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie dodano 3,8 mg acetonidu fluocynolonu rozpuszczonego w temperaturze pokojowej w 0,5 ml alkoholu etylowego i mieszano ponownie przez 10 min. Po tym czasie układ poddano liofilizacji przez 24 godziny, otrzymując komponent A.

W międzyczasie sporządzono roztwory dla zsyntezowania hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego:

Roztwór (A): w 11,25 ml wody destylowanej, w temperaturze od 50 do 70°C , rozpuszczono 0,56 g poli(alkoholu winylowego).

Roztwór (B): w 11,25 ml wody destylowanej, w temperaturze od 30 do 50°C , rozpuszczono 0,22 g alginianu sodu.

Roztwór (C): w 7,5 ml wody destylowanej, w temperaturze od 20 do 25°C rozpuszczono 0,15 g zatężonego ekstraktu aloesu.

Roztwór (D): w 50 ml wody destylowanej, w temperaturze od 20 do 25°C rozpuszczono 0,50 g nadsiarczanu amonu.

Zakresy temperatur przygotowania powyższych roztworów zweryfikowano w trakcie prowadzenia szeregu eksperymentów laboratoryjnych.

Sposób wprowadzania mieszaniny: kwasu salicylowego i acetonidu fluocynolonu, tworzącego układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego:

W temperaturze otoczenia w całej objętości ostudzonego roztworu (B) zdyspergowano komponent A, stosując mieszadło magnetyczne ze stałą szybkością 1200 obrotów/min. Następnie dozowano ostudzony roztwór (A) i roztwór (C), po czym, przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym, dodano 2,25 ml diakrylanu poli(glikolu etylenowego) oraz 0,5 ml gliceryny. Uzyskaną mieszaninę poddano ogrzaniu do temperatury $70 \pm 2^\circ\text{C}$, a następnie dozowano 1,25 ml roztworu (D), przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym. Następnie uzyskaną mieszaninę zawierającą wszystkie niezbędne komponenty, wlewało na szklane szalki i poddano reakcji sieciowania na płycie grzewczej w temperaturze 80°C przez 90 minut. Po tym czasie przeprowadzono reakcję dosieciowania w temperaturze pokojowej, w czasie 48 h. Otrzymano elastyczną matrycę opatrunku hydrożelowego zawierającą kwas salicylowy i acetonid fluocynolonu w układzie z termoczułym nanonośnikiem.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wprowadzania hydrofobowych leczniczych substancji czynnych, tworzących układ z termoczułym nanonośnikiem, do hydrofilowej matrycy opatrunku hydrożelowego na bazie polimeru naturalnego - alginianu sodu i polimeru syntetycznego - poli(alkoholu winylowego), wzbogaconej pomocniczymi substancjami czynnymi z *Aloe vera*, w którym to sposobie przygotowuje się mieszaninę z roztworów polimeru naturalnego i syntetycznego, stanowiącą kompozycję bazową oraz po dodaniu do niej hydrofobowych substancji czynnych w układzie z termoczułym nanonośnikiem i pomocniczych substancji czynnych z *Aloe vera* sieciuje się ją, **znamienny tym**, że w wodnym roztworze alginianu sodu o stężeniu od 1,0 do 2,5% wag., korzystnie 2,0% wag., w ilości od 25 do 75% obj. względem kompozycji bazowej, dysperguje się układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna, w ilości 8,3% obj. względem kompozycji bazowej, przy czym termoczułym nanonośnikiem jest usieciowany poli(N-izopropylakrylamid), a substancja czynna wybrana jest spośród kwasu salicylowego, hydrokortyzonu, acetonidu fluocynolonu lub mieszaniny kwasu salicylowego i acetonidu fluocynolonu, a następnie całość łączy się w temperaturze otoczenia, przy ciągłym mieszaniu, z wodnym roztworem poli(alkoholu winylowego), o stężeniu od 5,0 do 12,5% wag., korzystnie 5% wag., w ilości od 25 do 75% obj. względem kompozycji bazowej oraz z 2% wag. roztworem ekstraktu *Aloe vera*, w ilości do 20% obj. względem kompozycji bazowej, po czym do ujednolnionej mieszaniny wprowadza się, przy ciągłym mieszaniu, czynnik sieciujący, którym jest diakrylan poli(glikolu etylenowego), w ilości od 6,0 do 10% obj., korzystnie 7,5% obj. względem kompozycji bazowej i ogrzewa całość do temperatury 68 do 72°C , po czym wprowadza się inicjator, którym jest roztwór 1% wag. nadsiarczany amonu, w ilości od 0,8 do 4,2% obj., korzystnie 4,2% obj. względem kompozycji bazowej, a następnie dokładnie wymieszaną całą kompozycję poddaje się reakcji sieciowania, korzystnie na płycie grzewczej, w temperaturze od 65 do 80°C , korzystnie 80°C , przez 60 do 120 minut, korzystnie 90 minut, zaś po tym czasie przeprowadza się reakcję dosieciowania w temperaturze pokojowej, przez 24 do 48 godzin, korzystnie 48 godzin.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna, zawiera kwas salicylowy w ilości od 0,5 do 20 mg, korzystnie 20 mg lub hydrokortyzon w ilości od 0,5 do 20 mg, korzystnie 20 mg lub acetonid fluocynolonu w ilości od 0,5 do 1,52 mg, korzystnie 1,52 mg lub mieszaninę kwasu salicylowego i acetonidu fluocynolonu w ilościach odpowiednio od 0,5 do 20 mg i od 0,5 do 1,52 mg, a korzystnie 20 mg i 1,52 mg, względem 1 ml termoczułego nanonośnika.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do mieszaniny przed dodaniem czynnika sieciującego wprowadza się bezwodną glicerynę w ilości do 3,4% obj. względem kompozycji bazowej, a korzystnie 1,7% obj.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodny roztwór poli(alkoholu winylowego) sporządza się w temperaturze od 50 do 70°C .
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodny roztwór alginianu sodu sporządza się w temperaturze od 30 do 50°C .

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynnik sieciujący stosuje się diakrylan poli(glikolu etylenowego) o średniej masie cząsteczkowej wynoszącej 700 g/mol.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna sporządza się, wprowadzając do 1 ml nanonośnika termoczułego, kwas salicylowy rozpuszczony w 1,5 ml alkoholu etylowego i całość miesza się ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 3 h.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna sporządza się, wprowadzając do 1 ml nanonośnika termoczułego, hydrokortyzon rozpuszczony w 3 ml alkoholu etylowego i całość miesza się ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 3 h.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna sporządza się, wprowadzając do 1 ml nanonośnika termoczułego, acetonid fluocynolonu rozpuszczony w 1,5 ml alkoholu etylowego i całość miesza się ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 20 min.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że układ termoczuły nanonośnik – substancja czynna sporządza się, wprowadzając do 1 ml nanonośnika termoczułego, kwas salicylowy rozpuszczony w 1,5 ml alkoholu etylowego i miesza ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 3 h, a następnie dodaje się acetonid fluocynolonu rozpuszczony w 1,5 ml alkoholu etylowego i całość miesza się ze stałą szybkością 1200 obrotów/min przez 10 min.