

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2011

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.01.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.01.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0100738**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/FR2002/000228**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/056894**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/78

A 61 K 31/715

A 61 P 17/02

(71) Přihlašovatel:

LMD, Veyre-Monton, FR;

(72) Původce:

Jean Daniel, Vic-Le-Comte, FR;

Cariel Léon, Paris, FR;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití nemetabolizovatelného cukru a
polymerového absorpčního činidla pro podporu
buněčné rekonstrukce a/nebo buněčné
diferenciace**

(57) Anotace:

Použití prostředku obsahujícího minimálně jedno absorpční
činidlo a minimálně jeden prostředek vybraný ze skupiny,
kterou tvoří nemetabolizovatelné cukry a polyoly, k přípravě
prostředku, zvláště lékařského, pro podporu buněčné
rekonstrukce a/nebo buněčné diferenciace.

POUŽITÍ NEMETABOLIZOVATELNÉHO CUKRU A POLYMEROVÉHO ABSORPČNÍHO ČINIDLA PRO PODPORU BUNĚČNÉ REKONSTRUKCE A/NEBO BUNĚČNÉ DIFERENCIACE

Oblast techniky

Předložený vynález se týká použití prostředku obsahujícího minimálně jedno absorpční činidlo a minimálně jeden prostředek vybraný ve skupině, kterou tvoří nemetabolizovatelné cukry a polyoly, k přípravě prostředku, zvláště lékařského, pro podporu buněčné rekonstrukce a/nebo buněčné diferenciaci, a to hlavně pro podporu hojení proleženin.

Dosavadní stav techniky

Z předchozího stavu techniky je známo, že při léčení proleženin lze použít cukry, a to zvláště v boji proti bakteriálním infekcím. Dále se uvádí, že pro léčbu proleženin lze použít hydrofilní polymery pro absorpci exsudátů.

Níže uvedený stav techniky je výtahem z knihy L'escarre - évaluation et prise en charge (Proleženina - vyhodnocení a péče), kterou uspořádali B.Barrois, D.Collin, S.Desjobert a jež vyšla v edici FRISON-ROCHE.

Proleženiny jsou lokalizovaná oblasti místního odumírání tkáně, způsobeného místní nedokrveností podkožních tkání. Hlavní příčinou rozvoje proleženin je dlouhodobé stlačení měkkých tkání mezi kostním výstupkem a vnějším povrchem.

Obecně se vznik proleženin vysvětluje dlouhodobým tlakem zmíněného vnějšího povrchu na pokožku a vespodu ležící tkáně a též z toho vyplývajícím nedostatečným zásobováním tkání kyslíkem nebo nedostatečným okysličováním tkání.

Nicméně bylo zjištěno, že existuje značná klinická různorodost a že u některých pacientů, jako jsou starší osoby, osoby s poraněními míchy nebo pacienti v kómatu, nemůže být považován náhlý vznik proleženin za jediný výsledek spojení chybné péče a zvětšení tlaku tkáně. U některých nemocných především na resuscitačním oddělení se často objevují lokalizované proleženiny v oblasti, která není místem stlačení.

Kromě stlačení jsou též známy vlivy dalších vnitřních faktorů. Jedná se klasicky o stříh, maceraci, infekce a nedostatečnou výživu.

Stříh je pozorován hlavně u pacientů, kteří zůstávají dlouhodobě v polosedě; je způsobeno spojením vysokého krevního tlaku a tangenciální síly spojené s klouzáním.

Macerace je často důsledkem přehřátí, které způsobuje zvýšené pocení a kožní dýchání, jež může být doprovázeno sfinkterální inkontinencí.

Infekce hrají také roli tím více determinující, protože mohou být faktorem oslabujícím pacientovu imunitu.

Nedostatečná výživa se projevuje při obnovování bílkoviny tkáně, zásobování tkání energetickými substráty, nedostatku vitamínů nebo stopových prvků. Nenadálý výskyt endogenní kachexie a zvláště úplavice může tuto předcházející situaci jen zhoršit.

Pro léčbu proleženin byly navrženy různé produkty a techniky, ty nejdůležitější jsou uvedeny níže.

Filmové obvazy, což jsou tenké pružné průhledné a natahovatelné fólie určené na proleženiny bez exsudátů.

Mastné obvazy vyrobené z tylu nebo z gázy, impregnované vazelínou mohou mimo jiné obsahovat antibiotikum, antiseptikum nebo kortikoid. Hlavní nevýhodou těchto mastných obvazů je, že špatně regulují exsudát.

Naopak hydrokoloidy absorbují exsudát tak, že se změní v gel, a udržují prostředí vlhké. Problémem těchto produktů je, že se v kontaktu s exsudáty rozpadají a produkují nesnesitelný zápach.

Algináty mají značnou schopnost absorpce; jsou vhodné, když z rány vychází mnoho exsudátu.

Hydrogely jsou méně absorpční než algináty, ale jejich zvlhčovací schopnost je velmi užitečná ve fázi čištění nekrotických oblastí, která předchází zahojení. Jejich značnou nevýhodou jsou vysoké pořizovací náklady.

Hydrobuněčné obvazy jsou velmi savé a regulují exsudát, aniž by se rozpadaly; jejich jedinou indikací je granulace.

Jako léčba byla také použita aplikace cukru na proleženiny pro absorpci exsudátů. Tato praktika představuje současně nevýhody, především tehdy když pacient je diabetik, protože kromě skutečnosti, že se zvýší pacientova hladina cukru v krvi, ukázalo se, že v tom případě je hojení narušeno. Přidávání cukru na tyto rány by mělo za následek zhoršení tohoto nepříznivého účinku na proces hojení.

Podstata vynálezu

V testech buněčných kultur in vitro se překvapivě se dalo prokázat, že prostředek obsahující minimálně jedno absorpční činidlo a minimálně jeden prostředek vybraný ze skupiny tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly významně umožnil buněčnou diferenciaci a rekonstrukci tkáně, aniž by se u něho vyskytovaly výše zmíněné nevýhody.

Předložený vynález se tedy týká použití prostředku, který obsahuje minimálně jedno absorpční činidlo a minimálně jeden prostředek vybraný ze skupiny tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly, pro přípravu prostředku, zvláště lékařského, jenž podporuje buněčnou rekonstrukci a/nebo buněčnou diferenciaci.

Tento prostředek je určen především k tomu, aby se stal lékařským prostředkem, a to zvláště obvazem. Nemetabolizovatelným cukrem ve smyslu tohoto vynálezu se rozumí cukr, který nemůže být ve svém celku použit lidským organismem jako zdroj energie.

Předložený vynález se týká především použití prostředku, který obsahuje alespoň jeden prostředek vybraný ve skupině tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly, pro přípravu prostředku, zvláště lékařského, určeného k rekonstrukci tkáně v oblasti lidské nebo zvířecí* medicíny, jehož příklady použití jsou následující:

- injekce do pokožky pro vyplnění vrásek nebo nedostatků kožní nebo podkožní tkáně s cílem estetické úpravy,
- rekonstrukce nervové tkáně : míšní trauma,
- rekonstrukce kostí : nedostatečnost kostní tkáně následkem chirurgického zásahu nebo traumat,
- rekonstrukce chrupavky : nedostatečnost spojená s degenerativními onemocněními nebo chirurgickými zásahy
- ošetřování popálenin
- hojení obecně, vhodně prevence a léčba proleženin.

Předložený vynález se týká také použití prostředku, který obsahuje minimálně jedno absorpční činidlo a minimálně jeden prostředek vybraný ze skupiny tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly, pro přípravu prostředku, zvláště lékařského, který podporuje buněčnou diferenciaci v medicíně nebo experimentální biologii :

- Ošetřování pevných tumorů,
- Ošetřování den misek buněčných kultur s cílem podpořit fixaci, diferenciaci, pohyb a vznik buněk při přenášení matric použitých/používaných obecně za stejným účelem, ale mnohem nákladnějších na použití a méně polyvalentních, jako je kolagen, fibronectin, polylysin, laminin nebo také jiné vhodné na trhu dostupné kombinace těchto látek
- Hojení, včetně léčby nebo prevence proleženin.

Prostředek vybraný přednostně ve skupině tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly je vybrán ve skupině tvořené xylózou, arabinózou, ramnózou, fukózou, mannitolem a sorbitolem. Ještě vhodněji se bude jednat o xylózu a arabinózu, vhodným způsobem se bude jednat o xylózu, která se běžně používá v lidské výživě jako náhražka cukru a která prokázala svou neškodnost.

Absorpčním činidlem je vhodně polymer, může být vybrán hlavně mezi polyakryláty, polymethakryláty, dextrany, algináty a karboxypolyvinylovým polymerem.

Vhodným polymerem je akrylový polymer.

Vybírá se zvláště mezi karboxypolyvinylovým polymerem (carbomer), alginátem sodným, guarovou gumou, kyselinou polyakrylovou, karboxymethylcelulózou, agarem, agarózou, xantanovou gumou, polyvinylpyrrolidonem, methylcelulózou, polymethylmetakrylátem a kyselinou polyakrylamidkoakrylovou. Vhodně je vybrám mezi karboxypolyvinylovým polymerem (carbomer), alginátem sodným, guarovou gumou, kyselinou polyakrylovou a karboxymethylcelulózou.

Ještě vhodněji se jedná o karboxypolyvinylový polymer (carbomer).

Zmíněný prostředek se vhodně vyskytuje ve formě prášku. Toto složení ve formě prášku má tu výhodu, že dovoluje snadnou a méně bolestivou aplikaci než jsou aplikace z předchozího stavu techniky. Zmíněný prostředek ve formě prášku má také tu výhodu, že je velmi antiseptický díky účinkům spojeným s odstraněním vody nezbytné pro přežití bakterií, pravidelné absorpci exsudátů a dosaženému intenzivnímu osmotickému tlaku.

Přednostně budou prostředky obsahovat 50 % až 95 % hmotnostních a ještě vhodněji 80 % až 95 % hmotn. minimálně jednoho prostředku vybraného ve skupině tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly a 5 % až 50 % hmotn. a ještě lépe 5 % až 20 % hmotn. absorpčního činidla.

Tento prostředek může také obsahovat činidlo vybrané mezi antibiotiky, antiseptiky, kortikoidy,...

Navíc bylo zjištěno, že účinnost prostředku zůstává konstantní bez ohledu na to, zda absorpční činidlo a prostředek vybraný ve skupině tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly jsou podávány současně, odděleně nebo je jejich podávání časově rozvrženo.

Následující příklady jsou uváděny jako indikující, ale nijak omezující.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Demonstrace účinku spojení karboxypolyvinylového polymeru (carbomer 914) a xylózy na pohyb, fixaci a diferenciaci buněk melanocytů pocházejících z nepřetržité buněčné linie

Misku na pěstování kultur se 6 jímkami potáhneme vodným gelem připraveným ze směsi carbomeru 914 a xylózy v poměru 1 – 9 (p/p), do něhož přidáme destilovanou vodu tak, abychom získali 1% koncentraci (p/p). Neutralizujeme vytvořený gel na pH 7,00 pomocí N roztoku hydroxidu sodného a sterilizujeme 20 minut v autoklávu při teplotě 120 °C.

Získaný sterilní gel je sterilně rozředěn v poměru 1/3 pomocí PBS pufru, do něhož jsme přidali 34 µg/ml gentamicinu. 1 ml tohoto zředěného gelu umístíme do každé jímky a necháme vysušit přes noc pod proudem sterilního laminárního vzduchu.

Poté naočkujeme pomocí roztoku obsahujícího 50 000 buněk melanocytů linie M4Beu (tumorigenové fenotypy lidské melanomní buněčné linie v holých myších determinované pomocí aktivního antitumorového mechanismu; R.Jacobovich, H.Cabrillat, D.Gerlier, M.Bailly & J.F.Doré ; Br.J.Cancer (1985), 51, 335 – 345) do 3 ml kulturního prostředí MEM obsahujícího 10 % telecího séra, 1 % roztoku vitamínů (ref. Sigma M 6895), 1 % roztoku pyruvatu sodného (ref. Sigma S 8636), 1 % roztoku aminokyselin (ref. M 7145) a 50 µg/ml gentamycinu.

Kultury jsou vloženy do sušicí komory o teplotě 37 °C a obsahující 5 % CO₂ . Dále pozorujeme jejich vývoj.

Srovnávací vzorky se provádějí bez potahování dna jímek.

V případě směsi karboxypolyvinylového polymeru a xylózy konstatujeme velkou diferenciaci buněk spojenou s vytvářením množství buněk, jež připomínají tkáňové formace.

Zjišťujeme také velmi dobrou diferenciaci se samotným alginátem sodným a karboxymethylcelulózou a ve spojení s xylózou. Arabinóza použitá namísto xylózy poskytuje také dobré výsledky.

Tyto výsledky jsou viditelné prostřednictvím buněčné morfologie a také za pomoci syntézy melaninu provedené pomocí melanocytů, což představuje dobrý ukazatel diferenciaci.

Příklad 2

Demonstrace účinku spojení polyakrylátu a xylózy na léčbu proleženin.

Testy byly prováděny na 20 pacientech, u 4 se vyskytovaly proleženiny na patě, 16 ostatních trpělo proleženinami v křížové oblasti.

Proleženiny na patě měřily v průměru od 1 cm do 3 cm na začátku léčby. Proleženiny v křížové oblasti měřily od 4 cm do 12 cm. Ve dvou z nich byla viditelná křížová kost na dně poškození. Všechny proleženiny značně produkovaly exsudát.

Léčba spočívala v aplikaci jednoho prostředku ve formě prášku, který obsahoval 90 % hmotn. xylózy a 10 % hmotn. polyakrylátu, ráno a večer tak, aby pokryl celý vnitřní povrch poškození 2mm vrstvou prášku.

Ve všech případech bez výjimky bylo možné konstatovat zmenšení průměru proleženin o 75 % až 100 % a úplné zmizení bolesti během jednoho týdne léčby.

Proleženiny na patě úplně zmizely během deseti dnů a zanechaly pouze lehké zanícení bez bolesti nebo svědění.

11 nejmenších proleženin v křížové oblasti mělo také průměr od 4 cm do 6 cm. Tyto proleženiny se zaplnily prakticky úplně během dvou týdnů a zanechaly malé jamky ve 3 případech lehce zánětlivé nebo dokonce bez jakéhokoliv zanícení u 8 ostatních.

5 nejvážnějších proleženin nezmizelo úplně, ale během dvou týdnů byla epitelizace uvnitř poškození úplná. Konečný výsledek se představil mnohem méně jako ztráta než ztráta hmoty

pozorované na začátku léčby, ve formě víceméně pravidelné a výraznější jamky. Konstatovali jsme zmenšení průměru poškození od 75 % do 85 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití prostředku vyznačujícího se tím, že obsahuje minimálně jedno absorpční činidlo a minimálně jeden prostředek vybraný ve skupině, kterou tvoří nemetabolizovatelné cukry, k přípravě prostředku, zvláště lékařského, pro podporu buněčné rekonstrukce a/nebo buněčné diferenciaci.
2. Použití podle nároku 1 vyznačující se tím, že prostředek se vyskytuje v injikovatelné formě pro vyplnění vrásek nebo nedostatků kožní nebo podkožní tkáně s cílem estetické úpravy.
3. Použití podle nároku 1 vyznačující se tím, že prostředek je použit pro přípravu zvláště lékařského prostředku určeného k rekonstrukci nervové tkáně, a to zvláště po míšním traumatu, pro rekonstrukci kostí, zvláště po nedostatečnosti kostní tkáně následkem chirurgického zásahu nebo traumat, pro rekonstrukci chrupavky, hlavně po nedostatečnosti spojené s degenerativními onemocněními nebo chirurgickými zásahy.
4. Použití podle nároku 1 vyznačující se tím, že prostředek je použit pro přípravu zvláště lékařského prostředku určeného k ošetřování popálenin a hojení.
5. Použití podle nároku 4 vyznačující se tím, že prostředek je použit pro přípravu zvláště lékařského prostředku, určeného k prevenci nebo ulehčení proleženin.
6. Použití podle nároku 1 vyznačující se tím, že prostředek je použit pro přípravu zvláště lékařského prostředku, určeného k ošetřování pevných tumorů.
7. Použití podle nároku 1 vyznačující se tím, že prostředek je použit pro přípravu zvláště lékařského prostředku, určeného k ošetřování den misek buněčných kultur s cílem podpořit fixaci, diferenciaci, pohyb a vznik buněk.
8. Použití podle jakéhokoliv z předchozích nároků vyznačující se tím, že prostředek vybraný ve skupině tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly je vybrán ve skupině, kterou tvoří xylóza, arabinóza, ramnóza, fukóza, mannitol a sorbitol.

9. Použití podle nároku 8 vyznačující se tím, že nemetabolizovatelným cukrem je xylóza nebo arabinóza.
10. Použití podle nároku 9 vyznačující se tím, že nemetabolizovatelným cukrem je xylóza.
11. Použití podle jakéhokoliv z předchozích nároků vyznačující se tím, že absorpčním činidlem je polymer.
12. Použití podle nároku 11 vyznačující se tím, že absorpčním činidlem je polyakrylát, polymethakrylát, dextran, karboxyvinylový polymer nebo alginát.
13. Použití podle nároku 12 vyznačující se tím, že absorpčním činidlem je alginát sodný, guarová guma, kyselina polyakrylová, karboxyvinylový polymer nebo karboxymethylcelulóza.
14. Použití podle nároku 13 vyznačující se tím, že absorpčním činidlem je karboxyvinylový polymer.
15. Použití podle jakéhokoliv z nároků 1, 3 až 14 vyznačující se tím, že prostředek se vyskytuje ve formě prášku.
16. Použití podle jakéhokoliv z předchozích nároků vyznačující se tím, že prostředek obsahuje alespoň jedno činidlo vybrané ve skupině tvořené antibiotiky, antiseptiky, kortikoidy.
17. Použití podle jakéhokoliv z předchozích nároků vyznačující se tím, že absorpční činidlo a prostředek vybraný ve skupině tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly jsou podávány současně, odděleně nebo je jejich podávání časově rozvrženo.
18. Použití podle jakéhokoliv z předchozích nároků vyznačující se tím, že prostředek obsahuje 50 % až 95 % hmotn. minimálně jednoho prostředku vybraného ve skupině tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly a 5 % až 50 % hmotn. absorpčního činidla.

19. Použití podle jakéhokoliv z předchozích nároků vyznačující se tím, že prostředek obsahuje 80 % až 95 % hmotn. minimálně jednoho prostředku vybraného ve skupině tvořené nemetabolizovatelnými cukry a polyoly a 5 % až 20 % hmotn. absorpčního činidla.