

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2018-359

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/787 (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.07.2018**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **20.11.2019**
(Věstník č. 47/2019)

- (71) Přihlašovatel:
Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i.,
Praha 6, Břevnov, CZ
- (72) Původce:
Ing. Zdeňka Sedláková, CSc., Horoměřice, CZ
RNDr. Lenka Poláková, Praha 6, Veleslavín, CZ
Ing. Rafal Poreba, Ph.D., Praha 6, Lysolaje, CZ
- (74) Zástupce:
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,
170 00 Praha 7, Holešovice

(54) Název přihlášky vynálezu:
Tekutý krycí přípravek pro ošetření ran

(57) Anotace:
Předkládané řešení poskytuje tekutý polymerní přípravek pro krytí ran s protizánětlivým účinkem, vyznačující se tím, že obsahuje polymerní síť obsahující alespoň jeden typ strukturních jednotek odvozených od stericky stíněných aminů, alespoň jeden typ strukturních jednotek odvozených od alkyloxysilanů a alespoň jeden typ strukturních jednotek odvozených od alkylsiloxanů.

Tekutý krycí přípravek pro ošetření ran

Oblast techniky

- 5 Předmětem vynálezu je tekutý přípravek na bázi polymerní sítě obsahující siloxanové skupiny a kovalentně vázanou antioxidační složku, který po nanesení na kůži nebo sliznici vytvoří přilnavou a průhlednou krycí ochrannou vrstvu, která vykazuje protizánětlivý účinek, čímž pozitivně přispívá k prevenci zánětu a hojení ran na kůži a sliznici.

10 Dosavadní stav techniky

- Rána je definována jako porušení integrity tělesného krytu. Při vzniku akutní rány se předpokládá působení nějakého zevního činitele, který vede k poškození kůže a měkkých tkání. Obvykle svým rozsahem nevyžadují odborné lékařské ošetření a zranění si je ošetřují svépomocí. Správné
15 ošetření má vliv na délku hojení, případně i na vzhled jizvy. Akutní poranění se zpravidla hojí do šesti týdnů, což je standardní doba fyziologického hojení akutní rány.

- Hojení ran je komplexní fyziologický proces, charakteristický svými třemi rozdílnými, vzájemně se prolínajícími fázemi (zánětlivá, proliferativní a epitelizační).
20 V průběhu první fáze hojení buňky imunitního systému (neutrofily, makrofágy) produkují pro-zánětlivé mediátory (cytokiny), které podporují zánětlivý proces a vedou mimo jiné k tvorbě reaktivních kyslíkových sloučenin (reactive oxygen species, ROS) s baktericidním účinkem a jejich uvolnění do extracelulární tekutiny, exsudátu. Mezi hlavní typy ROS patří zejména peroxid vodíku (H_2O_2) a kyslíkové sloučeniny radikálové povahy – radikály hydroxylové ($\bullet OH$),
25 peroxylové ($\bullet OOR$), hydroperoxylové ($\bullet OOH$), superoxid anion radikály ($\bullet OO^-$). Důležitým faktorem ovlivňujícím průběh hojení je rovnováha mezi koncentrací ROS v místě poranění a antioxidační kapacitou okolních buněk. Dojde-li k porušení této rovnováhy vlivem nadprodukce ROS, dochází k tzv. oxidativnímu stresu, který následně vede k dalšímu poškození tkáně, což se mimo jiné projeví i výrazným prodloužením doby léčení. Antioxidanty efektivně potlačují rozvoj
30 oxidativního stresu, neboť jsou schopny reagovat s ROS a převádět je na látky pro organismus neškodné, čímž významně přispívají k vytvoření optimálního prostředí v ráně, které podporuje proces hojení.

- Během druhé, proliferativní, fáze v místě poranění migrují, proliferují a dělí se buňky nově se tvořící tkáně, která se nazývá granulační. Tato tkáň se vyznačuje velmi neorganizovanou
35 strukturou a je složená převážně z fibroblastů a nových cév.

- Epitelizační fáze ve své podstatě navazuje na proliferativní fázi, dochází ke kontrakci již vytvořené granulační tkáně. Buněčná výstelka nové tkáně začíná zpravidla z okrajů rány či z tzv. epitelizačních ostrůvků. Rána se během této fáze postupně zatáhne, povrch překrývá epitel ze
40 zdravé tkáně z okolí rány. Tvoří se kontrahovaná tkáň, jizva, která je postupně remodelována na tkáňovou strukturu s vysokým stupněm organizace.

- Optimální krytí ran by svými vlastnostmi mělo co nejefektivněji korespondovat s jednotlivými fázemi hojení rány. Kromě biokompatibility a chemické, mechanické a teplotní stability by krytí
45 mělo vykazovat i schopnost aktivně potlačit oxidativní stres v místě poranění, být nepropustné pro bakterie a vnější kontaminanty a naopak propustné pro vodní páru a kyslík, podporovat adhezi a růst buněk a epitelizaci povrchu rány. Výhodou je i transparentnost krytí pro vizuální kontrolu stavu rány.

- Vhodným typem krytí akutních ran jsou pak krycí přípravky ve formě roztoku nebo suspenze polymeru, které po aplikaci a následném rychlém odpaření rozpouštědla vytvoří na pokožce přilnavou, prodyšnou a ochrannou vrstvu, tzv. bariérový film. Tento typ krytí je pacienty preferován, neboť při aplikaci je významně omezeno riziko spojené s kontaminací rány, a snadno se aplikuje na poranění i v místech, jejichž ošetření konvenčními krycími prostředky bývají
55 zpravidla obtížná (např. mezi prsty, na kloubech).

Jsou známy tekuté krycí přípravky, jejichž základem je roztok polymeru, který je připravený výhradně metodou radikálové polymerizace, a který obsahuje ve své struktuře siloxanové skupiny. Předmětem patentu US 6383502 B1 je krytí ran ve formě roztoku polymeru obsahujícího siloxanové skupiny v nízkomolekulárním polydimethylsiloxanu. Polymer obsahuje monomerní jednotky výhradně hydrofobního charakteru, což se projeví v materiálových vlastnostech krytí, jakými jsou např. nepropustnost pro vodu, vodoodpudivost. Krytí připravené dle tohoto patentu může zahrnovat i doplňující látky pro podporu hojení rány, které jsou vždy přidávány pouze ve formě nízkomolekulárních látek. Toto řešení představuje zjevnou nevýhodu uvedeného krytí, neboť biologicky aktivní nízkomolekulární složky jsou po aplikaci přípravku vstřebávány pokožkou do organismu, čímž dochází jednak ke snižování jejich lokální koncentrace v místě poranění, jednak mohou vyvolat nežádoucí vedlejší účinky.

Krycí přípravek ve formě disperze polymerní sítě obsahující ve své struktuře siloxanové skupiny v těkavém polydimethylsiloxanu a/nebo kapalném alkanu, je podstatou patentu US 8263720 B1. Polymerní síť, které jsou základem krycího přípravku dle patentu US 8263720 B1, jsou připraveny výhradně radikálovou kopolymerizací alkylsiloxanů nesoucích polymerizovatelnou dvojnou vazbu s vícefunkčními monomery (síťovadly), které obsahují alespoň dvě polymerizovatelné dvojně vazby. Roztok polymeru po nanesení na pokožku vytváří po odpaření rozpouštědla slabě adhesivní polymerní film, který slouží jako ochrana před poškozením rány či pokožky silně adhesivními zdravotnickými prostředky, jakými jsou např. náplasti či lepicí pásy v okolí stomických vývodů. Nízká schopnost adheze polymerního filmu k pokožce však může být zjevnou nevýhodou při použití uvedeného krytí jako přípravku pro hojení ran, neboť nezajišťuje dostatečnou ochranu rány před kontaminací z vnějšího prostředí nebo mechanickým poškozením krytí. Složení krytí připraveného dle patentu US 8263720 B1 může také zahrnovat přídavek nízkomolekulárních látek pro podporu hojení; ten však představuje další nevýhodu krytí, z důvodů uvedených výše.

30 Podstata vynálezu

Předkládaný vynález odstraňuje výše uvedené nedostatky dosavadního stavu techniky vytvořením tekutého přípravku pro krytí ran, jehož základem je polymerní síť připravená kombinací radikálové polymerizace monomerů obsahujících polymerizovatelnou dvojnou vazbu, zahrnujících deriváty stericky stíněných aminů, alkyloxysilanů a alkylsiloxanů, případně další doplňující monomery, a hydrolytických/kondenzačních reakcí uvedených alkyloxysilanů. Metodou radikálové polymerizace vznikají polymerní řetězce, které jsou současně síťovány produkty kondenzačních reakcí silanů. Výsledkem je polymerní síť, která dobře adhezuje k pokožce i sliznici a která obsahuje ve své struktuře jak siloxanové skupiny, tak i kovalentně vázané složky s protizánětlivým účinkem (stericky stíněné aminy).

Předmětem vynálezu je tekutý přípravek pro krytí ran obsahující polymerní síť, která je dispergována či suspendována v těkavé kapalně složce na bázi polydimethylsiloxanu. Přípravek po aplikaci nedráždí pokožku ani sliznici, nevyvolává pocity bolesti či pálení a po odpaření kapalně složky vytvoří ochrannou vrstvu, která je vysoce přilnavá a vykazuje protizánětlivý účinek, čímž pozitivně přispívá k prevenci a hojení akutních ran na kůži a sliznici. Kapalná složka, v níž je polymer rozpuštěn nebo dispergován, splňuje řadu požadavků, mezi které patří zejména relativně vysoká tenze par (aby se po aplikaci na kůži rychle odpařilo) a biokompatibilita. Kapalná složka rovněž nezpůsobuje bolest či pocit pálení při kontaktu s otevřenou ránou. Kapalně těkavé polydimethylsiloxany jsou kapaliny splňující všechny tyto požadavky. Po aplikaci na poraněnou pokožku překryjí obnažená nervová zakončení, čímž okamžitě utlumí bolest a nevyvolávají pocit pálení.

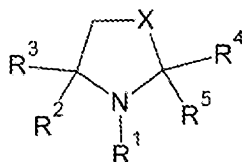
Polydimethylsiloxany vhodné pro použití v tomto vynálezu mají výhodně 2 až 10, výhodněji 2 až 5 dimethylsiloxanových jednotek, a mohou být lineární, rozvětvené (obsahující na koncích

řetězce methylové skupiny) či cyklické. Polydimethylsiloxany jsou s výhodou vybrány ze skupiny zahrnující oktamethylcyklotetrasiloxan, dekamethylcyklopentasiloxan, oktamethyltrisiloxan, hexamethyldisiloxan (HMDS).

- 5 Polydimethylsiloxany mohou být v tomto vynálezu použity i ve směsi s jinými kapalinami, jako jsou estery, lineární či cyklické ethery, primární či sekundární alkoholy, ketony, přičemž obsah polydimethylsiloxanů v této směsné kapalně složce je alespoň 50 % hmotn.

- 10 Polymerní síť, která je základem přípravku dle předloženého vynálezu, je připravitelná radikálovou polymerizací tří typů monomerů A, B, C, majících odlišné funkce ve struktuře polymeru a při funkci přípravku, a následnou hydrolýzou a kondenzací jednotek vzniklých z monomerů B. Polymerní síť obsahuje jednu nebo více různých jednotek každého typu.

- 15 Monomery A obsahují chemické skupiny, které jsou schopné vázat či inaktivovat látky toxické nebo nepříznivě ovlivňující zánětlivé procesy a které katalyzují hydrolytické reakce alkyloxysilanů. Monomery A jsou deriváty stericky stíněných aminů obecného vzorce:

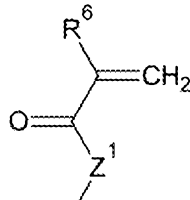


20

kde R¹ je –H, –OH nebo alkyl C₁ až C₄,

R² až R⁵ jsou nezávisle vybrány z alkylů C₁ až C₄, a

X je –CH(X¹)– nebo –CH(X¹)CH₂–, kde X¹ je radikálově polymerizovatelná chemická skupina



25

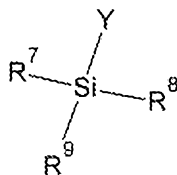
kde R⁶ je –H nebo –CH₃ a Z¹ je –O– nebo –NH–.

Obsah monomerů A je v rozmezí 0,01 až 20 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost polymerní sítě.

30

Monomery A jsou s výhodou 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylát a/nebo N-(2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl)methakrylamid.

- 35 Monomery B obsahují chemické skupiny, které podléhají hydrolýze a následným kondenzačním reakcím vedoucím k zesíťování polymeru, čímž podporují jeho nevstřebatelnost do organismu. Monomery B jsou alkyloxysilany obecného vzorce:

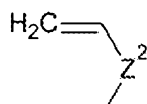


40

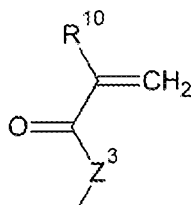
kde R⁷ je –O(X²), kde X² je alkyl C₁ až C₄,

R⁸ a R⁹ jsou nezávisle vybrány z alkylů C₁ až C₄ nebo –O(X³), kde X³ je alkyl C₁ až C₄, a

Y je radikálově polymerizovatelná chemická skupina



kde Z^2 je $-(CH_2)_m-$, kde $m=0$ až 6 ;
nebo

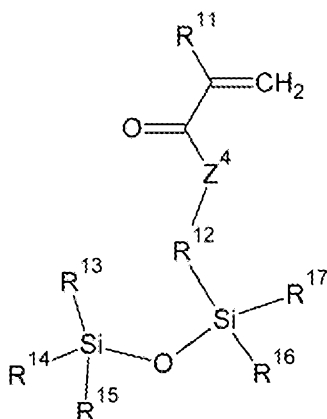


kde R^{10} je $-H$ nebo $-CH_3$ a Z^3 je $-(CH_2)_n-$, kde $n=1$ až 6 .

Obsah monomerů B je $0,1$ až 15% hmotn., vztaheno na celkovou hmotnost polymerní sítě.

Monomery B jsou s výhodou 3-(triethoxysilyl)propyl-methakrylát, 3-(dimethoxymethylsilyl)propyl-methakrylát, (triethoxysilyl)ethylen a/nebo (trimethoxysilyl)ethylen.

Monomery C obsahují alkylsiloxanové skupiny, které zlepšují filmotvornost polymerní sítě, podporují její adhezivitu k pokožce a sliznici a zajišťují botnavost polymerní sítě v těkavém rozpouštědle, které po aplikaci na poraněnou kůži nepálí a nedráždí. Monomery C jsou alkylsiloxany obecného vzorce:



kde R^{11} je $-H$ nebo $-CH_3$,

Z^4 je $-O-$ nebo $-NH-$,

R^{12} je $-(CH_2)_o-$, kde $o=1$ až 6 ,

R^{13} až R^{15} jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 nebo $-OSi(X^4)_3$, kde X^4 je alkyl C_1 až C_4 , přičemž X^4 jsou stejné nebo různé,

R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 nebo $-OSi(X^5)_3$, a X^5 je alkyl C_1 až C_4 nebo $-OSi(X^6)_3$, kde X^6 je alkyl C_1 až C_4 , přičemž X^5 jsou stejné nebo různé.

Obsah monomerů C je 30 až 80% hmotn., vztaheno na celkovou hmotnost polymeru.

Monomery C jsou s výhodou 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl-methakrylát a/nebo 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl-akrylát.

Další monomery D mohou být volitelně navázány do struktury polymerní sítě k výslednému ovlivnění její adheze, koheze, elasticity, flexibility, transparentnosti, permeability pro kyslík a vodní páru, případně kombinace těchto vlastností. Vhodnými monomery jsou monomery

akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, alkyl akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylátů a methakrylátů, *N,N*-dialkylaminoalkyl akrylátů a methakrylátů, *N,N*-dialkylaminoalkyl akrylamidů a methakrylamidů, *N*-vinyl-2-pyrrolidonu; přičemž alkyly v těchto substituentech jsou C_1 - C_{14} alkyly, s výhodou C_1 - C_{12} alkyly nebo C_1 - C_8 alkyly. Příklady takových monomerů jsou methylmethakrylát, methylakrylát, ethylmethakrylát, ethylakrylát, isopropylmethakrylát, isopropylakrylát, *n*-butylmethakrylát, *n*-butylakrylát, isobutylmethakrylát, isobutylakrylát, *n*-hexylmethakrylát, *n*-hexylakrylát, cyklohexylmethakrylát, cyklohexylakrylát, 2-methyl-1-butylmethakrylát, 2-methyl-1-butylakrylát, 2-ethylhexylmethakrylát, 2-ethylhexylakrylát, laurylmethakrylát, laurylakrylát, isooktylmethakrylát, isooktylakrylát, a jejich kombinace.

Obsah monomerů D je od 0 do 50 % hmotn., s výhodou v rozmezí 5 až 35 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost polymerní sítě.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob přípravy farmaceutického přípravku, který zahrnuje kroky radikálové kopolymerizace monomerů A, B a C, a popřípadě i D, zde uvedených vzorců a hydrolýzu a kondenzaci alkyloxysilanových jednotek probíhající souběžně s radikálovou kopolymerizací nebo následně po radikálové kopolymerizaci, a krok následného dispergování nebo suspendování vzniklé polymerní sítě v rozpouštědle obsahujícím polydimethylsiloxan.

Pro iniciaci radikálové kopolymerizace se použijí iniciátory, jejichž výběr nejlépe koresponduje se zvoleným polymerizačním postupem, a z něj vyplývajících podmínek polymerizace. Mezi nejběžnější druhy radikálových iniciátorů patří například iniciátory termické (azoiniciátory, diacylperoxyd a jiné typy peroxosloučenin), UV iniciátory, které generují radikály vlivem UV záření, nebo redoxní iniciátory, které generují radikály na základě oxidačně-redukčních reakcí. Iniciace se však nemusí omezovat jen na uvedené typy iniciátorů. Iniciátory radikálové kopolymerizace jsou odborníkovi v oboru obecně známé, například z učebnice G. Odian: Principles of Polymerization, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2004.

Významnou vlastností přípravku podle vynálezu je skutečnost, že všechny složky polymeru jsou navázány kovalentní vazbou do struktury polymerní sítě, čímž je efektivně zabráněno jejich vstřebávání do organismu, které by mohlo vést k nežádoucím systémovým účinkům. Zároveň při aplikaci na ránu nedochází ke snižování lokální koncentrace funkční protizánětlivé složky jejím vstřebáváním do organismu, čímž se, oproti přípravkům s uvolňujícími se nízkomolekulárními složkami, které se používají v jiných prostředcích pro krytí ran, významně prodlužuje doba, po kterou je funkční složka v kontaktu s ránou.

Polysiloxany (silikony) jsou syntetické polymery, které jsou rozpustné v kapalných, nízkomolekulárních polydimethylsiloxanech. Kostra polysiloxanů je tvořena řetězcem, ve kterém se pravidelně střídají atomy křemíku a kyslíku, $-Si-O-Si-$. Tato chemická vazba je teplotně i chemicky velmi stabilní. Reaktivita siloxanů a polysiloxanů se liší v závislosti na organickém substituentu na křemíku (alkyl, alkyloxy, hydroxy). Zatímco vazba Si-C je chemicky stabilní (alkylsiloxany), vazba Si-O-C (alkyloxysilany) podléhá kyselé i bazické hydrolýze za tvorby Si-OH skupin, které následně podléhají kondenzaci za vzniku stabilních Si-O-Si vazeb (siloxany).

Monomery na bázi siloxanů, které obsahují ve své struktuře polymerizovatelnou dvojnou vazbu, umožňují připravit polymerní materiály, které v sobě s výhodou kombinují vlastnosti polysiloxanů a polymerů připravených radikálovou polymerizací. Přítomnost dvojné vazby ve struktuře siloxanového monomeru navíc umožňuje jeho kopolymerizaci s jinými vhodnými typy monomerů, které vnášejí do výsledného polymeru další specifické vlastnosti.

Polymerní síť, která je základem tekutého krycího přípravku, obsahuje jednotky odvozené od monomerů s polymerizovatelnými dvojnými vazbami, které jsou odvozené od derivátů stericky stíněných aminů, alkyloxysilanů a alkylsiloxanů. Současně s radikálovou polymerizací monomerů s dvojnými vazbami probíhá v reakční směsi hydrolýza přítomných

alkyloxysilanových monomerů a jejich následná kondenzace. Výsledkem je unikátní struktura polymerní sítě, která je tvořená polymerními řetězci vzniklými radikálovou polymerizací, jež jsou kovalentní vazbou propojené se siloxanovými řetězci, vzniklými kondenzačními reakcemi. Výsledné polymerní sítě si zachovávají botnavost v kapalných, nízkomolekulárních polydimethylsiloxanech. Dispergováním nebo suspendováním polymerní sítě v uvedeném médiu se po nanesení na pokožku nebo sliznici a odpaření kapalné složky vytvoří silně adherující polymerní film.

Přítomnost monomerů na bázi stericky stíněných aminů v reakční směsi vykazuje dvojí funkci. Zabudováním monomerů obsahujících stericky stíněné aminy do struktury polymerní sítě se zavádí do výsledného polymerního materiálu antioxidační vlastnosti, které přispívají k urychlení hojení ran. Současně, bazické aminoskupiny stericky stíněných aminů katalyzují hydrolytické reakce alkyloxy silanových monomerů a podporují vznik polymerní sítě. Dále bylo v rámci předkládaného vynálezu zjištěno, že zabudování monomerů odvozených od stericky stíněných aminů, které jsou svou podstatou hydrofilní monomery, do struktury polymerní sítě nebrání dosažení požadovaných materiálových vlastností výsledného polymeru, jakými jsou nerozpustnost ve vodě a nesmývatelnost vodou z pokožky nebo sliznice, naopak umožňuje nastavit tyto vlastnosti na optimální míru.

Polymerní síť v kapalných složkách navržených v tomto vynálezu botná a suspense vytvořených gelových částic tvoří nízkoviskózní kapalinu, podobnou roztoku, kterou lze snadno nanášet na ránu. Po aplikaci na ránu a odpaření rozpouštědla přípravek vytváří film, který svými vlastnostmi přispívá k hojení rány během všech fází hojení. Protizánětlivá funkční složka je schopna efektivně potlačovat zánětlivé procesy v ráně, současně ochranná vrstva polymeru zajišťuje udržení vlhkosti v ráně, čímž podporuje adhezi a růst buněk a epitelizaci povrchu rány, a zároveň poskytuje ochranu nově vznikající tkáni před mechanickým poškozením. Polymerní film je biokompatibilní, chemicky, mechanicky a tepelně stabilní, adheruje k pokožce i sliznici, čímž se snadno přizpůsobí spodině rány ve všech konturách, a nevytváří tak tzv. „mrtvý prostor“ mezi pokožkou a krytím. Ochranná vrstva polymerního filmu slouží jako bariéra proti kontaminaci mikroorganismy, nezachycuje špínu a prach, nepropouští vodu a je prodyšná pro vodní páru a kyslík. Film je transparentní po celou dobu hojení, čímž se zajistí snadné sledování rány včetně barevných změn na spodině rány.

Tekutý krycí přípravek, který je předmětem vynálezu, může být připraven ve formě disperze/suspence nabotnáním polymerní sítě v rozpouštědle, které je těkavé a po aplikaci na poškozenou pokožku nebo sliznici nevyvolává pocity bolesti či pálení. Polymerní síť je s výhodou v kapalně složce přítomna v množství do 15 % hmotn., s výhodou do 10 % hmotn., výhodněji 1 až 10 % hmotn. Po aplikaci tekutého přípravku na pokožku nebo sliznici se během krátké doby, zpravidla maximálně několika minut, vytvoří transparentní ochranný film, který se dokonale přizpůsobí reliéfu rány.

Tekutý farmaceutický přípravek dle předloženého vynálezu může kromě polymerní sítě obsahovat další farmaceuticky přijatelné přídavné látky v závislosti na konečné formě přípravku, kterou podle konkrétní aplikace může být roztok, suspenze, emulze nebo gel. Takovými pomocnými látkami jsou například stabilizátory, emulgátory nebo látky zvyšující viskozitu, dále také parafiny, rostlinné oleje, živočišné tuky, syntetické acylglyceroly, koloidní oxid křemičitý, vosky, polyalkylsiloxany, mastné oleje s koloidním oxidem křemičitým, škrob, deriváty celulózy, karbomery a křemičitany hořečnato-hlinité, želatina, povrchově aktivní látky, kluzné látky, látky s adsorpčními vlastnostmi, voda, glycerol, aktivní uhlí; s výhodou je farmaceutický přípravek ve formě vybrané z roztoku, suspence, emulze nebo gelu. Typy pomocných látek vhodných pro příslušné aplikační formy jsou všeobecně známy v oboru farmaceutických přípravků.

Tekutý krycí přípravek, který je předmětem vynálezu, překryje po aplikaci na ránu exponovaná nervová zakončení, čímž okamžitě snižuje bolestivost i pocit pálení v místě poranění. Obvaz na ránu zůstává adherentní k povrchu kůže nebo sliznice, a to po dobu až deseti dnů od aplikace.

Postupně se odlupuje s odumřelými buňkami pokožky, aniž by došlo k poškození nebo dalšímu dráždění pokožky. U poškozené pokožky nebo sliznice je hojení významně urychleno, je-li aplikován tekutý přípravek dle vynálezu.

- 5 Krycí přípravek dle předloženého vynálezu je určen především pro překrytí a hojení drobných trhlín a prasklin na kůži, pro hojení menších popálenin 1. a 2. stupně, řezných, sečných a tržných ran, pro hojení odřenin a puchýřů a prevenci jejich vzniku, pro ochranu před traumatizujícími lepicími páskami a obvazy, pro prevenci dermatitidy a maceraci kůže, která je v dlouhodobém styku s agresivními tělními tekutinami (z důvodů inkontinence, katetrizace, zavedení stomických vývodů), případně pro ochranu pokožky před radioterapií či UV zářením.

Objasnění výkresů

- 15 Obr. 1: ESR spektrum polymeru dle Příkladu 4 po reakci s peroxidem vodíku a produkty jeho rozkladu.

Příklady uskutečnění vynálezu

20

Příklad 1

- Směs 36,6 g 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propylmethakrylátu (strukturní jednotka C), 950 mg 3-(triethoxysilyl)propyl-methakrylátu (strukturní jednotka B), 21,3 g methylmethakrylátu (strukturní jednotka D), 177 mg 2-ethylhexylakrylát (strukturní jednotka D), 3,6 g *N*-(2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl)methakrylamidu (strukturní jednotka A) a 212 mg 2,2'-azobis(2-methylpropionitril)u byla rozpuštěna v 71 ml ethylacetátu a 200 µl vody. Polymerizace probíhala 24 h při 65 °C. Po ukončení reakce byl polymer vysrážen v methanolu, izolován a vysušen do konstantní hmotnosti. Polymer je dispergovatelný v HMDS, a až do koncentrace 10 % hmotn. tvoří disperzi podobnou roztoku. Disperze byla aplikována na pokožku, kde po rychlém odpaření HMDS vytvořil průhledný, přilnavý film, který z vrchní strany nelepí a který se vodou neodmývá.

35

Příklad 2

- 4 g polymeru dle Příkladu 1 byly dispergovány v 96 g HMDS. Přípravkem byla ošetřována rána na chodidle vzniklá hloubkovým debridementem. Po jeho aplikaci byla ihned snížena bolestivost a pocit pálení. Transparentní vrstva, která se vytvořila přes lůžko rány, umožnila snadnou vizuální kontrolu bez nutnosti převazu. Již po první aplikaci se okraje rány zřetelně zatahly. Druhý den začala lůžko rány přerůstat nově vznikající granulační tkáň, přičemž za pět dní byla rána kompletně zahojena.

Příklad 3

- 45 1 g polymeru dle Příkladu 1 byl dispergován v 64 ml HMDS. Přípravkem byla ošetřována drobná poranění – praskliny kůže na patě a okolo nehtů na ruce, popálenina 1. stupně na krku, řezná poranění na prstech, odřenina lokte. Po nanesení roztoku se na postiženém místě vytvořila transparentní a flexibilní ochranná vrstva, která nelepí k oblečení a je vodě odolná. Již po první aplikaci roztoku dochází k výraznému zlepšení hojení.

50

Příklad 4

- Polymer z Příkladu 1 byl oxidován peroxidem vodíku dle následujícího postupu. Ve vialce bylo rozpuštěno 4.8 mg Na₂WO₄·2H₂O ve 2 ml vody. Do roztoku bylo přidáno 40 mg polymeru. Po přidavku 10 ml 30 %ního roztoku H₂O₂ byla směs ponechána 72 hodin reagovat za laboratorní

teploty. Poté byl polymer z roztoku odfiltrován, důkladně promyt vodou a vysušen při 50 °C do konstantní hmotnosti. Typické ESR spektrum oxidovaného polymeru je uvedeno na Obr. 1 a prokazuje přítomnost nitroxidu, který vznikl oxidací kovalentně vázaného stericky stíněného aminu peroxidem vodíku a produkty jeho rozkladu.

Příklad 5

Směs 38,0 g 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propylmethakrylátu (strukturní jednotka C), 93 mg 3-(diethoxymethylsilyl)propylmethakrylátu (strukturní jednotka B), 21,3 g methylmethakrylátu (strukturní jednotka D), 2,9 g 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-ylmethakrylátu (strukturní jednotka A) a 185 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u byla rozpuštěna v 61 ml ethylacetátu a 10 ml vody. Polymerizace probíhala 24 h při 65 °C. Po ukončení reakce byl polymer vysrážen ve směsi methanol/voda, izolován a vysušen do konstantní hmotnosti (polymer P1). Analogicky byly připraveny i polymer P2 bez jednotek typu A a polymer P3 bez jednotek typu B. Zatímco polymery P2 a P3 jsou lepivé a tahavé, polymer P1 je bílý prášek. Po nabotnutí polymeru P1 ve směsi ethylacetát/HMDS vzniká suspenze, která při aplikaci nepálí a po odpaření kapaliny vytvoří průhledný film, který nelepí.

Příklad 6

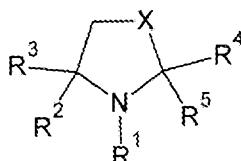
Směs 57,2 g 3-[tris(triethylsiloxy)silyl]propylakrylátu (strukturní jednotka C), 735 µl trimethoxyvinylsilanu (strukturní jednotka B), 52,3 g cyklohexylakrylátu a 10,8 g 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-ylakrylátu (strukturní jednotka A) byla rozpuštěna ve 214 ml ethylacetátu a 300 µl vody. Po přidavku 318 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u byla reakční nádoba probublána 10 minut dusíkem a uzavřena. Polymerizace probíhala 24 h při 65 °C. Poté byla reakční směs zředěna HMDS na výslednou 5 % hmotn. koncentraci polymeru. Přípravek po nanesení na poraněnou pokožku nepálí, snižuje bolestivost a po odpaření kapalin vytvoří průhlednou vrstvu, která se dokonale přizpůsobí záhybům pokožky.

Příklad 7

Směs 31,3 g 3-[tris(triethylsiloxy)silyl]propylakrylátu (strukturní jednotka C), 812 µl dimethoxymethylvinylsilanu (strukturní jednotka B) a 5,6 g N-methyl-2,2,6,6-tetramethylazinan-4-ylakrylátu (strukturní jednotka A) byla rozpuštěna ve 210 ml ethylacetátu a 280 µl vody. Po přidavku 175 mg dibenzoylperoxidu byla reakční nádoba probublána 15 minut dusíkem a uzavřena. Polymerizace probíhala 48 h při 60 °C, poté byla reakční směs odpařena do sucha a výsledný produkt byl dispergován v HMDS na 3 % hmotn. koncentraci polymeru. Přípravkem byla ošetřena drobná řezná rána na prstu, kde po odpaření rozpouštědla vznikla transparentní ochranná vrstva, která je dokonale přilnavá k pokožce i k povrchu rány a která se vodou nesmývá.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Polymerní síť připravitelná radikálovou kopolymerizací
 - 0,01 až 20 % hmotn. monomerů A, kterými jsou od stericky stíněné aminy obecného vzorce:

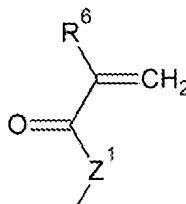


kde R^1 je $-H$, $-OH$ nebo alkyl C_1 až C_4 ,

R^2 až R^5 jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 , a

X je $-\text{CH}(X^1)-$ nebo $-\text{CH}(X^1)\text{CH}_2-$, kde X^1 je radikálově polymerizovatelná chemická skupina

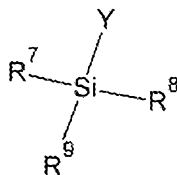
5



kde R^6 je $-H$ nebo $-\text{CH}_3$ a Z^1 je $-\text{O}-$ nebo $-\text{NH}-$;

- 0,1 až 15 % hmotn. monomerů B, kterými jsou alkyloxysilany obecného vzorce:

10

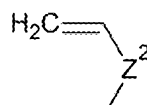


kde R^7 je $-\text{O}(X^2)$, kde X^2 je alkyl C_1 až C_4 ,

R^8 a R^9 jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 nebo $-\text{O}(X^3)$, kde X^3 je alkyl C_1 až C_4 , a

Y je radikálově polymerizovatelná chemická skupina

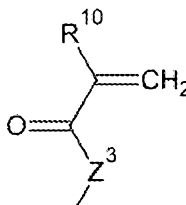
15



kde Z^2 je $-(\text{CH}_2)_m-$, kde $m=0$ až 6;

nebo

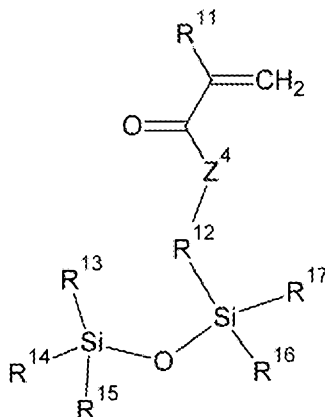
20



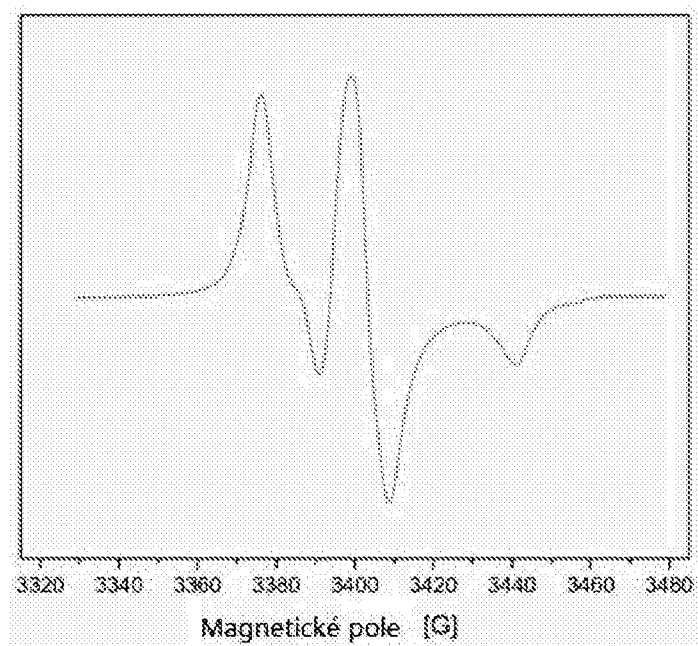
kde R^{10} je $-H$ nebo $-\text{CH}_3$ a Z^3 je $-(\text{CH}_2)_n-$, kde $n=1$ až 6;

- 30 až 80 % hmotn. monomerů C, kterými jsou alkylsiloxany obecného vzorce:

25



- kde R^{11} je $-H$ nebo $-CH_3$,
 Z^4 je $-O-$ nebo $-NH-$,
 R^{12} je $-(CH_2)_o-$, kde $o=1$ až 6 ,
 R^{13} až R^{15} jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 nebo $-OSi(X^4)_3$, kde X^4 je alkyl C_1 až C_4 , přičemž X^4 jsou stejné nebo různé,
 R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 nebo $-OSi(X^5)_3$, a X^5 je alkyl C_1 až C_4 nebo $-OSi(X^6)_3$, kde X^6 je alkyl C_1 až C_4 , přičemž X^5 jsou stejné nebo různé;
- a od 0 do 50% hmotn. monomerů D , kterými jsou monomery vybrané z akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, alkylakrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyethylen)akrylátů a methakrylátů, N,N -dialkylaminoalkyl akrylátů a methakrylátů, N,N -dialkylaminoalkyl akrylamidů a methakrylamidů, N -vinyl-2-pyrrolidonu; přičemž alkyly v těchto substituentech jsou C_1 - C_{14} alkyly, s výhodou C_1 - C_{12} alkyly nebo C_1 - C_8 alkyly;
a souběžnou nebo následnou hydrolyzou a kondenzací alkyloxysilanových jednotek B .
2. Polymerní síť podle nároku 1, kde strukturní jednotky D jsou přítomny a jsou vybrané ze skupiny zahrnující methylmethakrylát, methylakrylát, ethylmethakrylát, ethylakrylát, isopropylmethakrylát, isopropylakrylát, n -butylmethakrylát, n -butylakrylát, isobutylmethakrylát, isobutylakrylát, n -hexylmethakrylát, n -hexylakrylát, cyklohexylmethakrylát, cyklohexylakrylát, 2-methyl-1-butylmethakrylát, 2-methyl-1-butylakrylát, 2-ethylhexylmethakrylát, 2-ethylhexylakrylát, laurylmethakrylát, laurylakrylát, isooktylmethakrylát, isooktylakrylát, a jejich kombinace.
3. Polymerní síť podle nároku 1 nebo 2, kde
- monomery A jsou 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylát a/nebo N -(2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl)methakrylamid; a/nebo
- monomery B jsou 3-(triethoxysilyl)propyl-methakrylát, 3-(dimethoxymethylsilyl)propyl-methakrylát, (triethoxysilyl)ethylen a/nebo (trimethoxysilyl)ethylen; a/nebo
- monomery C jsou 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl-methakrylát a/nebo 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl-akrylát.
4. Tekutý farmaceutický přípravek pro krytí ran, **vyznačující se tím**, že obsahuje
- polymerní síť podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, - a dále obsahuje kapalnou složku obsahující alespoň 50% hmotn. polydimethylsiloxanu a dále popřípadě estery, lineární či cyklické ethery, primární či sekundární alkoholy, ketony.
5. Přípravek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že kapalná složka obsahuje alespoň jeden polydimethylsiloxan mající 2 až 10, výhodněji 2 až 5 dimethylsiloxanových jednotek, který je lineární, rozvětvený či cyklický, s výhodou jsou polydimethylsiloxany vybrány ze skupiny zahrnující oktamethylcyklotetrasiloxan, dekamethylcyklopentasiloxan, oktamethyltrisiloxan, hexamethyldisiloxan.
6. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 4 a 5, **vyznačující se tím**, že je ve formě disperze, suspenze nebo gelu.
7. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 4 až 6 pro použití pro prevenci nebo krytí ran.
8. Způsob přípravy farmaceutického přípravku podle kteréhokoliv z nároků 4 až 7, **vyznačující se tím**, že zahrnuje kroky radikálové kopolymerizace monomerů A , B a C , a popřípadě i D , a hydrolyzu a kondenzaci alkyloxysilanových jednotek B probíhající souběžně s radikálovou kopolymerizací nebo následně po radikálové kopolymerizaci, za tvorby polymerní sítě, a krok následné dispergace nebo suspendování vzniklé polymerní sítě v kapalně složce obsahující polydimethylsiloxan.



Obr. 1