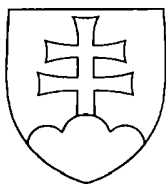


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky 9. 2. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky 99/01485
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky 9. 2. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority FR
(40) Dátum zverejnenia prihlášky 3. 12. 2001
Vestník ÚPV SR č 12/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT. PCT/FR00/00305
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT WO00/47242

(11), (21) Číslo dokumentu

1077-2001

(13) Druh dokumentu A3

(51) Int Cl 7

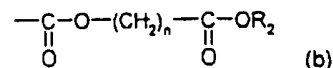
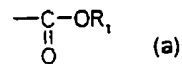
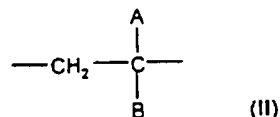
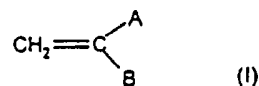
A61L 24/06,
C08F222/10

- (71) Prihlasovateľ VIRSOL, Paris, FR;
(72) Pôvodca Bru-Magniez Nicole, Paris, FR;
Breton Pascal, Tigy, FR;
Roques-Carmes Claude, Besancon, FR;
Beliard Isabelle, Toronto, Ontario, CA;
(74) Zástupca Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov Materiál na zošitie rán na báze metylidénmalonátu

(57) Anotácia.

Materiál je tvorený bioadhezívnou biokompatibilnou zmesou obsahujúcou aspoň 50 % hmotnosti na báze metylidénmalonátu obsahujúceho 40 až 100 % hmotnosti, výhodne 50 až 100 % hmotnosti najmenej jedného metylidénmalonátu všeobecného vzorca (I), v ktorom A a B nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu vzorca (a) alebo skupinu vzorca (b), v ktorých R_1 , R_2 a n majú špecifické významy, a/alebo jedného alebo niekoľkých oligomérov metylidénmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu alebo rovnajúcu sa 6 000 a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca (II), v ktorom A a B majú uvedené významy, a 0 až 60 % hmotnosti, výhodne 0 až 50 % malonátu majúcich molekulovú hmotnosť vyššiu ako 6 000 a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca (II)



MATERIÁL NA ZOŠITIE RÁN NA BÁZE METYLIDENMALONÁTU

Oblasť techniky

Predmetom vynálezu je nový materiál na zošitie rán na báze metylidenmalonátu.

V rámci nasledujúceho popisu sa pod pojmom „materiál na zošitie rán“ rozumie biokompatibilný materiál umožňujúci mechanizmus adhézie spojenia okrajov rán, zastavenie krvácania (hemostáza) a podporenie zacelenia (zjazvenia) poraneného tkaniva.

Vynález nachádza použitie najmä v oblasti ošetrovania epidermálnych, dermo-epidermálnych alebo hypo-dermo-epidermálnych rán a najmä otvorených dermo-epidermálnych rán.

Doterajší stav techniky

Je známe, že lekári v súčasnej dobe disponujú štyrmi základnými prostriedkami na ošetrovanie dermo-epidermálnych rán, ktorými sú zošitie resorbovateľnou alebo neresorbovateľnou niťou, stiahnutie rany svorkami, stiahnutie rany adhezívnymi páskami alebo použitie kožných lepidiel.

Zošitie niťou sa všeobecne používa na stiahnutie povrchových dermálnych a epidermálnych rán v prípade použitia neresorbovateľných nití na stiahnutie hlbokých muskulárnych alebo hypodermálnych rán v prípade použitia resorbovateľných nití.

Tento spôsob ošetrovania je v súčasnej dobe najbežnejšie používaným spôsobom ošetrovania uvedených rán.

Avšak použitie tohto spôsobu zošitia rán je pomerne zložité vzhľadom na to, že vyžaduje lokálnu anestéziu, sterilné nástroje (pinzety, nožničky, ihelce ..), ošetrovateľskú starostlivosť po terapeutickom zákroku, ako i vyťahnutie stehov po niekoľkých dňoch.

Akokoľvek nie je toto ošetrovanie príliš náročné v rámci postoperačných zákrokov, nie je tomu tak pri ošetrovaní poúrazových rán uskutočnených v ambulancii lekára alebo na stanici prvej pomoci.

Okrem toho je tento spôsob ošetrovania pre pacienta viac či menej psychicky traumatizujúci a to zvlášť v prípade, že sa jedná o deti, u ktorých by bol žiaduci rýchly a bezbolestný zákrok.

Pri stiahnutí rany svorkami dochádza prakticky k v podstate rovnakým problémom, k akým dochádza pri zošití rany niťou.

Stiahnutie rán adhezívnymi páskami, medzi ktoré patrí napríklad produkt známy pod obchodným označením Steri-Strip, umožňuje ošetrovanie benigných rán prakticky bezbolestným spôsobom.

O nič menej použitie tohto spôsobu ošetrovania rán zostáva obmedzené len na ošetrovanie dermo-epidermálnych rán malých rozmerov (asi veľkosti centimeter) a to v oblastiach tela schopných zniesť mechanické napätie.

Už niekoľko rokov sú vyvíjané rozličné biokompatibilné adhezívne materiály na zaistenie zošitia rán.

Tieto adhezívne materiály, ktoré sú všeobecne označované výrazom „lepidlá“, môžu byť rozdelené do dvoch kategórií:

- biologické lepidlá, ktoré sú všeobecne syntetizované z plazmatických proteínov, a
- syntetické lepidlá v podstate na báze kyanoakrylátu a najmä na báze 2-oktylkyanoakrylátu, 2-etylkyanoakrylátu, 2-butylykyanoakrylátu a 2-izobutylykyanoakrylátu.

Uvedené biologické lepidlá sú produkty zvolené na reprodukovanie poslednej fázy koagulácie a na fixovanie krvnej zrazeniny ku tkanivu mechanizmom dodávky fibronektínu („spojovací proteín“) do miest zjazvenia.

Tieto biologické lepidlá sú obzvlášť výhodné vzhľadom na to, že umožňujú opätovné spojenie poranených tkanív a založenie zjazvovacieho tkaniva.

Avšak hlavným nedostatkom týchto biologických lepidiel je riziko podložného prenosu vírusov.

Uvedené syntetické lepidlá sú zase obzvlášť výhodné vzhľadom na to že:

- sú v podstate vo forme schopnej na okamžité použitie,
- môžu byť použité na zašitie relatívne väčších rán (asi od 1 do 10 cm) a
- estetická kvalita jaziev po zjazvení sa javí ako rovnaká alebo vyššia, ako je estetická kvalita jaziev dosiahnutá zošitím rany niťou alebo použitím svoriek.

Akokoľvek syntetické lepidlá, ktoré sú v súčasnej dobe dostupné na trhu, majú mnohé nedostatky.

Predovšetkým sú tieto lepidlá všeobecne tekuté a tým že sú aplikovateľné výlučne na povrchu tela majú tendenciu zatekať i mimo oblasť ich požadovaného použitia.

Ďalej je možné uviesť, že tieto lepidlá sú všeobecne potenciálne alergénne a veľmi problémovo sa odbúravajú v organizme za tvorby produktov, ktoré sú všeobecne považované za produkty toxické pre organizmus, čo výraznou mierou obmedzuje ich využitie.

Za týchto okolností je cieľom vynálezu vyriešiť technický problém spočívajúci v poskytnutí nového materiálu na zošitie rán v podstate syntetického charakteru, ktorý by mal rovnaké prednosti ako vyššie uvedené syntetické lepidlá, ktorý by bol ľahko použiteľný, ktorý by sa relatívne ľahko odbúravával v organizme bez tvorby toxických produktov a ktorý by mohol byť aplikovateľný vo vnútri rany vo všetkých poranených kožných vrstvách.

Cieľom vynálezu je tiež vyriešiť vyššie uvedený problém spôsobom použiteľným v priemyselnom meradle

Podstata vynálezu

Teraz bolo zistené a toto zistenie tvorí podstatu vynálezu, že niektoré kompozície na báze monomérov alebo /a oligomérov alebo/a polymérov na báze metylidenmalonátu majú všetky vyššie uvedené požadované vlastnosti, najmä bio-adhéziu a viskozitu pred alebo/a po aplikácii, na realizáciu nových materiálov na zošitie rán

Takto je v rámci prvej formy uskutočnenia vynálezu predmetom vynálezu materiál na zošitie rán, ktorého podstata spočíva v tom, že je tvorený bio-

adhezívnu biokompatibilnú zmesou obsahujúcou aspoň 50 % hmotnosti, výhodne aspoň 80 % hmotnosti, kompozícia na báze metylidenmalonátu obsahujúca:

- 40 až 100 % hmotnosti, výhodne 50 až 100 hmotnosti, jedného alebo niekoľkých metylidenmalonátov všeobecného vzorca I

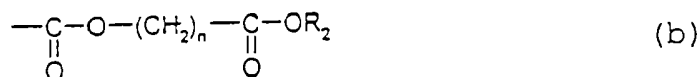


v ktorom

A a B znamenajú nezávisle jeden na druhom skupinu všeobecného vzorca a



alebo skupinu všeobecného vzorca b



pričom vo všeobecných vzorcoch a a b R_1 a R_2 znamenajú nezávisle jeden na druhom prítomnú alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov a n znamená celé číslo 1 až 5,

alebo/a jedného alebo niekoľkých oligomérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu alebo rovnú 6 000 a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II



v ktorých A a B majú vyššie uvedené významy, a

- 0 až 60 % hmotnosti, výhodne 0 až 50 % hmotnosti, jedného alebo niekoľkých polymérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť vyššiu ako 6 000 a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II.

V rámci špecifickej formy uskutočnenia vynálezu vo vyššie uvedených vzorkách I a II.

A znamená skupinu a, v ktorej R_1 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov, výhodne etylovú skupinu, a

B znamená skupinu b, v ktorej R_2 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov, výhodne etylovú skupinu, a n znamená celé číslo rovné 1.

V rámci výhodnej formy uskutočnenia vynálezu vyššie uvedená kompozícia na báze metylidenmalonátu obsahuje:

- 50 až 90 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých oligomérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu alebo rovnú 6 000, výhodne nižšiu alebo rovnú 3 000, a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II a

- 10 až 50 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých polymérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť vyššiu ako 6 000,

pričom vyššie uvedený materiál má teplotu prechodu do skleneného stavu nižšiu alebo rovnú 0°C , výhodne medzi -10 až -35°C a výhodnejšie medzi -20 a -30°C .

Táto kompozícia je nová ako taká a prihláška vynálezu je zameraná na jej ochranu ako nového materiálu.

V rámci výhodnejšej formy uskutočnenia vynálezu vyššie uvedená kompozícia na báze metylidenmalonátu obsahuje:

- 55 až 65 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých oligomérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu alebo rovnú 3 000, výhodne medzi 300 a 1 000, a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II a

- 35 až 45 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých polymérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť vyššiu ako 6 000, výhodne vyššiu ako 9 000 a výhodnejšie medzi 12 000 a 25 000.

Takto je materiál na zošívanie rán podľa vynálezu v podstate charakterizovaný tým, že je prevažne tvorený kompozíciou na báze metylidenmalonátu, ktorá je zase prevažne tvorená monomérom alebo monomérmi alebo/a oligomérom alebo oligomérmi metylidenmalonátu s molekulovou hmotnosťou nižšou alebo rovnou 6 000, výhodne nižšou alebo rovnou 3 000.

Taká kompozícia má viskozitné a bioadhezívne (alebo lepiace) vlastnosti umožňujúce jej použitie pri ošetrovaní dermo-epidermálnych rán, pričom táto kompozícia môže byť za týmto účelom použitá sama alebo v zmesi s ďalšími biokompatibilnými zložkami.

Bolo najmä pozorované, že takáto kompozícia môže byť aplikovaná do vnútra rany, bez toho, že by dochádzalo k ďalšiemu krvácaniu počas lepenia rany a bez toho, že by bola zistená 10 dní po zlepení rany akákoľvek zápalová reakcia.

Okrem toho sú kompozície na báze metylidenmalonátu použiteľné v rámci vynálezu odbúrateľné bio-eróziou za uvoľňovania etanolu a kyseliny glykolovej, ktoré sú všeobecne považované za netoxické pre organizmus, pričom sa dokonca zdá, že kyseliny glykolová stimuluje rast buniek.

Tieto kompozície na báze metylidenmalonátu budú môcť byť ľahko pripravené odborníkom v danom odbore, prípadne len zmiešaním vo vhodnom rozpúšťadle (monomérnych, oligomérnych, polymérnych) zložiek uvedenej kompozície pripravených oddelene a následným odparením rozpúšťadla

Monoméry metylidenmalonátu budú môcť byť pripravené spôsobom, ktorý je popísaný v patentovom dokumente EP 0 283 346, ktorého obsah zodpovedá

obsahu patentov US 4.931.584 a US 5.142.098 po odplynení za vákua dosiahnutého lopatkovým čerpadlom až k dosiahnutiu konštantnej hmotnosti s cieľom eliminovať inhibítor polymerizácie (SO_2).

Oligoméry a polyméry metylidenmalonátu budú môcť byť syntetizované aniónovým alebo radikálovým mechanizmom z vyššie uvedených monomérov.

V prípade výhodných kompozícií na báze metylidenmalonátu, ktoré sú tvorené zmesou oligoméru alebo oligomérov alebo/a polyméru alebo polymérov, je možné túto kompozíciu rovnako získať v jedinom reakčnom stupni; relatívne množstvo zložiek môže byť nastavené menením koncentrácie aniónového alebo radikálového iniciátora v polymeračnej zmesi.

Fyzikálno-chemické charakteristiky vyššie uvedených kompozícií na báze metylidenmalonátu budú môcť byť nastavené odborníkom v danom odbore s cieľom získať materiál na zošitie rán majúci požadované bio-adhezívne a viskozitné charakteristiky

Je treba to chápať tak, že tieto fyzikálno-chemické charakteristiky budú musieť byť nastavené v závislosti na charaktere súhrnu zložiek materiálu na zošitie rán, pričom cieľom bude získať bio-adhezívny materiál majúci požadovanú viskozitu.

Všeobecne môžu ostatné zložky materiálu na zošitie rán podľa vynálezu, ktoré sú odlišné od vyššie uvedenej kompozície na báze metylidenmalonátu, tvoriť až 50 % hmotnosti tohto materiálu.

Tieto zložky budú samozrejme zvolené tak, aby tvorili spoločne s vyššie uvedenou kompozíciou na báze metylidenmalonátu homogénne zmesi majúce požadované bio-adhezívne a viskozitné charakteristiky.

V prípade, že tieto ostatné zložky budú prítomné, potom budú výhodne prítomné len v množstve 1 až 20 % hmotnosti, ešte výhodnejšie v množstve 1 až 10 % hmotnosti, vzťahujúc na celkovú hmotnosť materiálu na zošitie rán.

Tieto ostatné zložky môžu mať rôznu povahu a môžu byť prírodného alebo syntetického pôvodu

Ako príklady týchto zložiek je možné najmä uviesť:

- funkcionalizované substituované rozpustné alebo nerozpustné dextransy, ktoré sú najmä popísané v patentových dokumentoch FR 2 555 589 a FR 2 461 724,
- alkylpolymetakryláty,
- biokompatibilné polyuretány,
- polyoxyalkylény,
- polyamínokyseliny,
- polylaktáty,
- polylaktát-ko-glykoláty a
- polyvinylalkoholy.

Výhodnými dodatočnými zložkami sú napríklad polyetylén glykol, čo je hydrofilná prísada patriaca do skupiny polyoxyalkylénov schopná plniť úlohu zmäkčovadla v uvedenej zmesi, alebo tiež poly(laktid-ko-glikolid), čo je biologicky odbúrateľná prísada patriaca do skupiny polylaktát-ko-glykolátov schopná umožniť zlepšenie biologickej odbúrateľnosti uvedenej zmesi.

Všeobecne budú tieto zložky prítomné v zmesi na zošitie rán vo forme zmesí s vyššie uvedenými kompozíciami na báze metylidenmalonátu.

Je treba uviesť, že, bez toho, že by to vybočovalo z rámca vynálezu, tieto zložky budú môcť byť rovnako prítomné v materiáli na zošitie rán vo forme monomérnych jednotiek v kopolyméroch obsahujúcich metylidenmalonátové jednotky vyššie definovaného všeobecného vzorca II.

Tieto kopolyméry na báze metylidenmalonátu budú môcť byť pripravené klasickými polymeračnými technikami, ktoré sú dobre známe odborníkom v danom odbore a z ktorých je možné napríklad uviesť aniónovú polymerizáciu, radikálovú polymerizáciu alebo tiež techniku kopulácie prekurzorových sekvencií kopolyméru, pričom tieto sekvencie boli predbežne funkcionalizované adekvátnym spôsobom na konci reťazca.

Všeobecne budú monoméne jednotky tvoriace vyššie uvedené zložky zvolené z množiny zahrňujúcej konštitučné monoméne jednotky polyakrylátov, polysacharidov, polyoxyalkylénov, polylaktátov a polylaktát-ko-glykolátov.

Z konštitučných monomérnych jednotiek polysacharidov schopných použitia v rámci vynálezu je možné uviesť najmä konštitučné monoméne

jednotky funkcionalizovaných substituovaných rozpustných alebo nerozpustných dextránov, ktoré sú najmä popísané v patentových dokumentoch FR 2 555 589 a FR 2 461 724.

Z konštitučných monomérnych jednotiek polyakrylátov schopných použitia v rámci vynálezu je možné uviesť alkylykanoakryláty, alkylmetakryláty a itakonáty.

Všeobecne budú kopolyméry na báze metylidenmalonátu použité v rámci vynálezu tvorené aspoň z 50 % ich monomérnych jednotiek metylidenmalonátovými jednotkami.

Tieto kopolyméry budú môcť byť statickými kopolymérmi alebo budú mať blokovú alebo očkovanú štruktúru.

Materiál na zošitie rán podľa vynálezu môže ako uvedené zložky obsahovať biokompatibilné produkty schopné nastaviť viskozitu, akými sú napríklad zmäkčovadlá, alebo tiež biokompatibilné produkty umožňujúce zlepšenie adhézie, ako napríklad tzv „lepivé“ živice.

Ako zmäkčovadlá, ktoré sú vhodné na použitie v rámci vynálezu, je možné uviesť napríklad estery, odvodené od kyseliny adipovej, kyseliny azelainovej, kyseliny citrónovej, kyseliny olejovej, kyseliny stearovej a kyseliny sebakovej, a polyetylénglykol.

Ako príklady lepivých živíc vhodných na použitie v rámci vynálezu je možné uviesť modifikované terpénové alebo polyterpénové živice, uhľovodíkové živice a zmesi aromatických a alifatických živíc.

Materiál na zošitie rán podľa vynálezu môže medzi svojimi zložkami okrem toho obsahovať jednu alebo niekoľko účinných látok zvolených najmä z množiny zahrňujúcej lokálne anestetiká, ako napríklad lidokain, bakteriostatické a antibiotické činidlá, ako napríklad streptomycín, a analgetiká, ako napríklad ketoprofén.

V rámci ďalšej formy uskutočnenia vynálezu je predmetom vynálezu spôsob ošetrovania epidermálnych, dermo-epidermálnych alebo hypo-dermo-epidermálnych rán, ktorého podstata spočíva v tom, že sa do vnútra uvedených rán aplikuje dostatočné množstvo vyššie definovaného materiálu na zošitie rán,

ktorý bol prípadne predbežne zahriaty na teplotu vyššiu, ako je jeho teplota mäknutia.

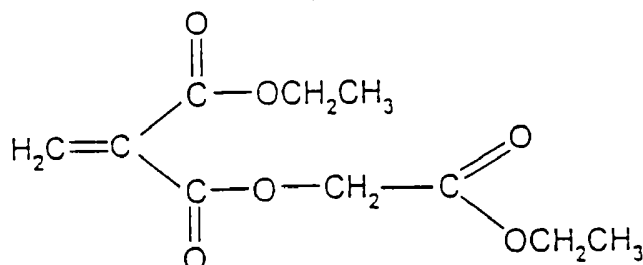
V prípade výhodných materiálov na zošitie rán podľa vynálezu, tvorených v podstate kompozíciou na báze metyldenmalonátu, tvorené zmesou oligomérov a polymérov majúcih teplotu prechodu do skleneného stavu medzi 0 a -50°C , predstavuje teplota uvedeného predbežného zahriatia materiálu asi 35 až 47°C .

Je samozrejmé, že materiál na zošitie rán podľa vynálezu bude formulovaný do formy umožňujúcej jeho aplikáciu, napríklad bude zavedený do vnútra injekcie s autoohrievaním.

V nasledujúcej časti opisu bude vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú len ilustračný charakter a v žiadnom prípade neobmedzujú vlastný rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený definíciou patentových nárokov a obsahom opisnej časti.

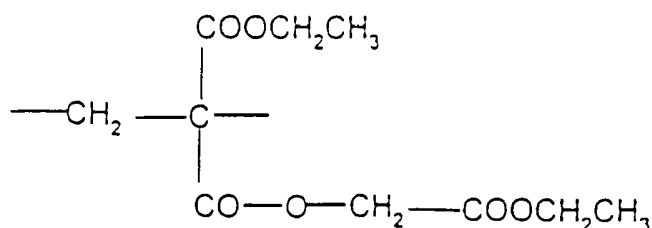
V týchto príkladoch majú ďalej uvedené skratky nižšie uvedené významy:

MM 2 1.2: metyldenmalonát zodpovedajúci vzorcu:



a tiež uvádzaný ako: 1-etoxykarbonyl-1-etoxykarbonylmetylénoxykarbonyletén;

PMM 2.1.2: oligomér alebo polymér tvorený opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami vzorca:



PEG: poly(etylénglykol);
PLGA: poly(laktid-ko-glykolid);
POE: poly(oxyetylén);
P ϵ CL: poly(ϵ -kaprolakton) a
DCC: dicyklohexylkarbodiimid.

Rovnako tak sa v nasledujúcich príkladoch, ako i v popisnej časti „molekulovou hmotnosťou“ rozumie hmotnostná stredná molárna hmotnosť označovaná ako M_w , vyjadrená v g/mol.ekvivalent polystyrénu (PS) a meraná metódou permeačnej gélovej chromatografie (CPG) v chromatografickom zariadení kalibrovanom za použitia polymérnych etalónov polystyrénu.

Pokiaľ ide o teplotu prechodu do skleného stavu (T_g), bola táto teplota stanovená diferenčnou entalpickou analýzou pri rýchlosti posunu 10° C za minútu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava materiálu na zošitie rán podľa vynálezu

A) Experimentálny protokol

Aniónovou polymerizáciou (0,1N NaOH) v prostredí rozpúšťadla (acetón) boli z monoméru ďalej uvedeným spôsobom pripravené rôzne kompozície na báze metylidenmalonátu, tvorené zmesami oligomérov a polymérov:

- v banke s obsahom 250 ml sa množstvo m (vyjadrené v gramoch) monoméru udržuje za primárneho vákua po dobu 5 hodín za účelom eliminácie inhibítora polymerizácie (oxid siričitý), na čo sa toto množstvo rozpustí v objeme V (vyjadrenom v mililitroch) acetónu a získaný roztok sa mieša magnetickým miešadlom po dobu 10 minút,

- na čo sa k uvedenému roztoku naraz a stále za miešania magnetickým miešadlom pridá V' (vyjadrený v ml) 0,1N NaOH.

Miešanie sa udržuje približne po dobu 15 minút, na čo sa polymerizácia prípadne zastaví (pokiaľ už nie je sama ukončená) pridaním decimolárnej kyseliny chlorovodíkovej, pričom objem tejto kyseliny je v podstate identický s objemom roztoku NaOH, a acetón sa odparí a takto získaný polymér sa premyje destilovanou vodou a potom vysuší na silikagéli.

Alternatívne je možné pripraviť tieto kompozície pridaním roztoku monomérov v acetóne k roztoku hydroxidu sodného rovnako v acetóne.

B) Charakteristiky pripravených kompozícií

V ďalej uvedenej tabuľke I sa uvádzajú experimentálne podmienky použité na prípravu piatich kompozícií na báze metyldenmalonátu, ako i teploty prechodu do skleného stavu (T_g) týchto kompozícií.

Tabuľka I

Kompozícia	m(g)	V (ml)	V' (ml)	T _g (°C)
	MM2.1.2	acetón	NaOH	
1	1	50	10	-22
2	3	150	30	-20
3	1	50	2,6	-13
4	1	50	2,6	-11
5	3	150	3	-10

Kompozícia č. 1 je tvorená asi 80 % hmotnosti oligomérov s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 3 000 (M_w = asi 600) a asi 20 % hmotnosti polymérov, ktorých väčšinový zástupca má molekulovú hmotnosť 10 500.

Kompozícia č. 2 je tvorená asi 78 % hmotnosti oligomérov majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu ako 3 100 a asi 22 % hmotnosti polymérov, ktorých väčšinový zástupca má molekulovú hmotnosť 13 000.

Kompozícia č. 5 je tvorená asi 78 % hmotnosti oligomérov majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu ako 5 100 a asi 22 % hmotnosti polymérov, ktorých väčšinový zástupca má molekulovú hmotnosť asi 18 000.

Štúdiá vykonaná na zdrapoch ľudskej kože pochádzajúcich z operačného odpadu po abdominoplastike umožnila potvrdiť, že všetky tieto kompozície majú súhrn všetkých požadovaných vlastností, najmä pokiaľ ide o bio-adhéziu a viskozitu, na to, aby mohli byť použité ako materiál na zošitie rán, pričom tieto kompozície môžu byť použité samostatne alebo v kombinácii s dodatočnými biokompatibilnými zložkami, ktoré už boli definované vyššie.

Najmä bolo pozorované, že lepiaca schopnosť uvedených piatich kompozícií je stabilná po dobu 24 hodín, pričom nebol pozorovaný žiaden rozdiel medzi zlepenými ranami a ranami scelenými adhezívnymi páskami.

Okrem toho bolo pozorované, že na dosiahnutie uspokojivej lepiacej schopnosti stačí malé množstvo kompozície v prípade, že sa po aplikácii uvedenej kompozície uskutoční ručné pritláčanie okrajov rán k sebe.

Najlepšie výsledky boli dosiahnuté za použitia kompozície č. 1.

V prípade, že sú uvedené kompozície použité samotné, je nevyhnutné, aby ich teplota prechodu do skleného stavu bola nižšia ako 0° C vzhľadom na to, aby sa zabránilo príliš rýchlemu tuhnutiu ešte predtým, ako je kompozícia aplikovaná do rany

Výhodne táto teplota prechodu do skleného stavu bude predstavovať -10 až -35° C, výhodne -20 až -30° C.

Príprava ďalších materiálov na zošitie rán podľa vynálezu

A) Experimentálny protokol

Zmiešaním vo vhodnom rozpúšťadle boli pripravené rôzne kompozície na báze metyldenmalonátu, ktoré sú tvorené zmesou oligomérov a polymérov a v

ktorých je prípadne zabudovaná jedna alebo niekoľko ďalších dodatočných zložiek.

Oligoméry metylidenmalonátu, polyméry metylidenmalonátu a prípadne dodatočná zložka bola odvážená vo vopred stanovených množstvách a rozpustené v spoločnom rozpúšťadle (obvykle acetón) za miešania magnetickým miešadlom, na čo sa rozpúšťadlo odparí v rotačnej odparke a získaná zmes sa vysuší v exikátore za primárneho vákua.

B) Charakteristika pripravených kompozícií

Základné charakteristiky takto pripravených kompozícií sú uvedené v nasledujúcej tabuľke IA.

Tabuľka IA

Kompozícia	M_w^* oligomérov MM212 (g/mol)	M_w PMM212 (g/mol)	Povaha prísady	Hmotnostné zloženie oligoméry/ PMM212/ prísady	TG zmesi (° C)
6	1950	29300		91/9	-26,9
7	700	15000		60/40	-15
8	1950	-	PEG750	95/0/5	-22,3
9	1950	34700	PEG550	80/16/4	-31,3
10	2200	-	PLGA	95/0/5	-34,2
11	1450	60500	MM212/PLGA	60/30/5/5	-41,7
12	2200	-	POE-PMM212	95/0/5	-45,1
13	1450	60500	MM212/POE- PMM212	60/30/5/5	-44,4
14	1450	-	P ϵ CL- PMM212	91/9	-22,7

* ekvivalent polystyrénu

Kompozície č. 6 a č. 7 sú výlučne tvorené oligomérmi a polymérmi metyldenmalonátu 2.1.2.

Kompozície č. 8 a č. 9 obsahujú navyše hydrofilnú prísadu typu PEG s nízkou molárnou hmotnosťou, ktorá môže byť použitá v zmesi ako zmäkčovadlo.

Kompozície č. 10 a č. 11 obsahujú navyše biologicky odbúrateľnú prísadu typu PLGA, ktorá môže byť v zmesi použitá ako modulátor biologickej odbúrateľnosti zmesi.

Použitý PLGA má nasledujúce charakteristiky: $M_w = 50\ 000-70\ 000$; $T_g = 45-50^\circ\text{C}$; (Aldrich 43, 044-7).

Kompozícia č. 11 navyše obsahuje zložku tvorenú monomérom metyldenmalonátu 2.1.2, pričom tento monomér bol pridaný za chladu ku zmesi v acetóne tvorenej ostatnými tromi zložkami.

Kompozície č. 12 a č. 13 obsahujú navyše amfifilnú prísadu, ktorá je tiež na báze metyldenmalonátu 2.1.2 a ktorá má dobrú afinitu k ostatným trom zložkám a umožňuje takto zlepšiť chovanie lepidla v rane.

Táto amfifilná prísada je blokovaným kopolymérom majúcim 250 štruktúrnych jednotiek etylénoxidu a 43 štruktúrnych jednotiek MM 2.1.2 a pripraveným následnými aniónovými polymerizáciami najskôr etylenoxidu a potom MM 2.1.2.

Kompozícia č. 14 navyše obsahuje biologicky odbúrateľnú prísadu na báze MM 2.1.2, ktorá je kopolymérom PMM 2.1 2-P ϵ CL, ktorý má dobrú afinitu ku zmesi a biologicky odbúrateľnú sekvenciu umožňujúcu modulovať kineticky celkové biologické odbúrateľnosti uvedenej zmesi.

Táto prísada je blokovaným kopolymérom obsahujúcim sekvenciu PMM 2.1.2 so zastúpením 5 800 g/mol a sekvenciou P ϵ CL, so zastúpením 2 000 g/mol a pripraveným chemickou kopuláciou obidvoch homopolymérov, t.j. alfa-hydroxy-funkcionalizovaného PMM 2.1.2 a alfakarboxy-funkcionalizovaného P ϵ CL, v prítomnosti DDC v dichlórmetáne.

Príklad 2

Demonštrovanie významu kompozícií na báze metyldenmalonátu vo funkcii základnej zložky materiálu na zošitie rán

Lepiaca schopnosť kompozícií na báze metyldenmalonátu bola potvrdená uskutočnením štúdie in vivo na dermoepidermálnych jazvách u morčat'a.

Táto štúdia bola uskutočnená použitím vyššie uvedenej kompozície č. 1, ktorá má teplotu prechodu do skleneného stavu -22°C , pričom bol súbežne testovaný referenčný systém (zošitie rany neresorbovateľnou niťou).

Bol použitý nasledujúci protokol.

Pokusnými zvieratami sú samčekovia morčat'a Hartley ($n = 10$) s telesnou hmotnosťou 250 až 300 g (Charles Rivers, Francie), ktorí sú bez akejkoľvek virálnej, bakteriálnej, fungálnej alebo parazitnej patológie.

Všetky pokusné zvieratá boli predbežne po aklimatizačnej perióde trvajúcej tri dni v králičích klietkach P3 000 (Iffa Credo, Francúzsko) nakrátko ostrihané.

Náhodne sa vyberie päť z desiatich pokusných zvierat a tieto zvieratá podstúpia:

- a) dezinfekciu použitím peny Betadine za účelom oholenia (finálne vyholenie zostávajúcich chlupov);
- b) celkovú anestéziu po dobu 3 minút produktom Halothane (3 %) pri prietoku kyslíka 3 litre za minútu (Acoma Vaporizer, Japonsko);
- c) druhú doplnkovú dezinfekciu žltým Betadinom;
- d) paravertebrálny dermo-epidermálny rez o dĺžke asi 1 cm uskutočnený sterilným skalpelom s čepeľou č. 15 (Swann-Morton, Anglicko); kožný sval slúži ako značka pre anatomické roviny;
- e) bezprostredná aplikácia do vnútra vzniknutej rany jediným pomalým pohybom od jedného konca rany ku druhému testovanej kompozície,

pričom táto kompozícia bola predtým ohriata v sklenej miske na vyhrievanej doske s teplotou regulovanou na 47° C; teplota je meraná v kontrolnej banke obsahujúcej vodu; po ukončení rezu sa vzorka testovanej kompozície odoberie z uvedenej misky pomocou chemickej špachtle (dĺžka 3 mm a hrúbka 1 mm) za účelom aplikácie;

- f) priblíženie pomocou prstov obidvoch okrajov rany k sebe a držanie okrajov rany v tejto polohe po dobu 30 sekúnd a otrenie povrchového prebytku kompozície pomocou obväzu; a
- g) prelepenie rany tromi adhezívnymi páskami (Steri-Strip).

Zvyšným piatim zvieratám zo skupiny je uskutočnený rez, ktorý je následne zošitý niťou.

Použitý protokol je rovnaký ako vyššie popísaný protokol až do operácie d) a mení sa od operácie e), v rámci ktorej je každému morčat'u rana zošitá pomocou nite Prolen Bleu 4/0 za použitia ihly so zakrivením P3 a sekciou 13 mm.

Spôsob zošitia rezu u jednotlivých morčiat je nasledujúci:

- morča č. 6: 2 stehy,
- morča č. 7: 2 stehy,
- morča č. 8: 3 stehy,
- morča č. 9: 2 stehy,
- morča č. 10: 3 stehy

Po ukončení zákroku je každé morča vrátené do svojej klietky, prebudí sa počas menej ako 5 minút po zákroku a môže sa voľne pohybovať.

Rany sú lokálne a denne dezinfikované žltým Betadīnom. Rany sa fotografujú v časoch T = 1 deň, T = 3 dni a T = 10 dni.

Po šiestich dňoch sa uskutoční pod anestéziou odstránenie stehov. Vyhodnotenie estetickej kvality jaziev sa uskutoční poslepiačky lekárom skúseným v oblasti šitia rán pomocou analógovej stupnice. Výsledky získané

pre obidve skupiny sú porovnávané pomocou neparametrického jednosmerného testu podľa Mann-a a Whitney-a v dobe $T = 10$ dní (významový prah je stanovený na 5 %).

Morčatá sú usmrtené intraperitoneálne injekciou roztoku fenobarbitalu po jedenástich dňoch v prípade skupiny „lepidlo“ a po dvanástich dňoch v prípade skupiny „šitie niťou“.

U každého morčat'a sa uskutočnia dve exerezné biopsie: kontrolná vzorka zdravej kože a vzorka zaberajúca celú jazvu.

Odoberané vzorky kože sa uložia do 10 % formolu, kde sa uchovávajú až do okamžiku uskutočnenia anatomicko-patologickej analýzy.

Získajú sa nasledujúce výsledky.

Celková doba operácií bola jedna hodina medzi prvým a posledným morčatom v každej skupine

Bolo uskutočnených niekoľko konštatovaní:

- a) v čase $T = 1$ deň morča č. 6 stratilo spontánne svoje tri nite a morčatá č. 8 a č. 10 stratili spontánne jednu niť v čase $T = 5$ dní; adhezívne pásky všetkých morčiat skupiny „lepidlo“ (kompozícia č. 1) odpadli spontánne po 24 hodinách;
- b) nedošlo k žiadnej lokálnej ani celkovej infekcii;
- c) pri pohmate poslepiacky sa jazvy po zlepení javia mäkké a nehrboľaté na rozdiel od jaziev po zošití niťou;
- d) estetická kvalita každej rany v čase $T = 10$ dní bola vyhodnotená poslepiacky pomocou analógovej stupnice (0 až 200), pričom získané výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke II

Tabuľka II

Morča n=5	Kompozícia č. 1 (stav)	Morča n=5	Šitie niťou (stav)
1	125	6	14
2	190	7	121
3	196	8	180
4	168	9	90
5	179	10	80
Stred	179	p=0,0476	121
Minimum	125		80
Maximum	196		180

Štatistická analýza estetickej kvality jaziev (analógová stupnica) po odstránení švíkov desiateho dňa preukazuje štatisticky významný rozdiel ($p = 0,0476$) v prospech kompozície na báze metylidenmalonátu oproti zošitiu rán niťou.

U oboch skupín pokusných zvierat nedošlo v priebehu uvedenej štúdie k žiadnej infekcii.

Rovnaká štúdia in vivo bola uskutočnená za použitia kompozícií č. 6, č. 8, č. 9, č. 10, č. 11, č. 12, č. 13 a č. 14.

Použitý protokol bol rovnaký ako protokol, ktorý bol popísaný vyššie, pričom spôsob zošitia rany niťou zahrňoval vo všetkých prípadoch kontrolnej skupiny 3 stehy.

V nasledujúcej tabuľke III sú uvedené výsledky vzťahujúce sa k estetickej kvalite každej rany v čase $T = 21$ dní, vyhodnotenú poslepiacky pomocou analógovej stupnice (0 až 200).

Štatistická analýza týchto výsledkov preukázala štatisticky významný rozdiel ($p = 0,0005$) v prospech kompozícií na báze metylidenmalonátu oproti zošitiu rán niťou.

Jazvy po zošití rán niťou sú opäť vyhodnotenú ako „rebríkové priečky“.

T a b u l k a III

Kompozícia č.	Estetická kvalita slepej rany (stav/200)	Estetická kvalita rany zošitej niťou (stav/200)
6	192	175
8	189	168
9	184	155
10	183	162
11	175	172
12	178	155
13	183	169
14	169	160

Bola rovnako uskutočnená anatomicko-patologická štúdia:

- jednak s cieľom overiť prípadné zápalové riziká spôsobené produktmi odbúrania polymetylidenmalonátu; a
- jednak s cieľom regulovať bioresorbovateľný charakter kompozície na báze použitého metylidenmalonátu.

Získané výsledky ukazujú, že kompozície na báze metylidenmalonátu majú v histologickej rovine celkom uspokojivé chovanie.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Materiál na zoštie rán, **vyznačujúci sa tým, že** je tvorený bioadhezívnou biokompatibilnou zmesou obsahujúcou aspoň 50 % hmotnosti, výhodne aspoň 80 % hmotnosti, kompozície na báze metyldenmalonátu obsahujúci:

- 40 až 100 % hmotnosti, výhodne 50 až 100 % hmotnosti, jedného alebo niekoľkých metyldenmalonátov všeobecného vzorca I

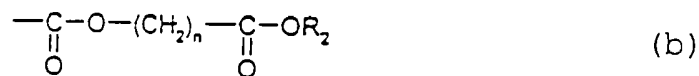


v ktorom

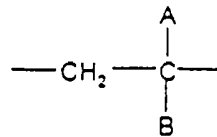
A a B znamenajú nezávisle jeden na druhom skupinu všeobecného vzorca a



alebo skupinu všeobecného vzorca b



pričom vo všeobecných vzorcoch a a b R_1 a R_2 znamenajú nezávisle jeden na druhom priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov a n znamená celé číslo 1 až 5, pričom aspoň jeden z A a B znamená skupinu vzorca b, alebo/a jedného alebo niekoľkých oligomérov metyldenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu alebo rovnú 6 000 a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II



(II)

v ktorých A a B majú vyššie uvedené významy, a

- 0 až 60 % hmotnosti, výhodne 0 až 50 % hmotnosti, jedného alebo niekoľkých polymérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť vyššiu ako 6 000 a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II.

2. Materiál podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že** vo všeobecných vzorcoch I a II

A znamená skupinu a, v ktorej R₁ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov, výhodne etylovú skupinu, a

B znamená skupinu b, v ktorej R₂ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov, výhodne etylovú skupinu, a n znamená číslo 1.

3. Materiál podľa nároku 2, **vyznačujúci sa tým, že** vo všeobecných vzorcoch I a II

A znamená skupinu a, v ktorej R₁ znamená etylovú skupinu a

B znamená skupinu b, v ktorej R₂ znamená etylovú skupinu a n znamená číslo rovné 1.

4. Materiál podľa niektorého z nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým, že** kompozícia na báze metylidenmalonátu obsahuje

- 50 až 90 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých oligomérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu alebo rovnú 6 000, výhodne nižšiu alebo rovnú 3 000 a obsahujúcich opakujúcu sa štruktúrnú jednotku všeobecného vzorca II, a

- 10 až 50 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých polymérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť vyššiu ako 6 000,

niekoľkých zložiek iných, ako je kompozícia na báze metyldenmalonátu, pričom tieto zložky sú zvolené z množiny zahrňujúcej:

polykyanoakryláty, výhodne polyalkylkyanoakryláty,
alkylpolymetakryláty,
biokompatibilné polyuretány,
polyoxyalkylény,
polyaminokyseliny,
polylaktáty,
polylaktát-ko-glykoláty a
polyvinylalkoholy.

9. Materiál podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým, že** uvedená zložka alebo uvedené zložky sú aspoň sčasti prítomné vo forme monomérnych jednotiek zlúčených v kopolyméroch s metyldenmalonátovými jednotkami všeobecného vzorca II a najmä vo forme konštitučných monomérnych jednotiek polyakrylátov, polysacharidov, polyoxyalkylénov, polylaktátov a polylaktát-ko-glykolátov.

10. Nový materiál, **vyznačujúci sa tým, že** je tvorený aspoň 90 % hmotnosti, výhodne z aspoň 95 % hmotnosti, kompozícií na báze metyldenmalonátu obsahujúci

- 50 až 90 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých oligomérov metyldenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu alebo rovnú 6 000, výhodne nižšiu alebo rovnú 3 000, a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II a
- 10 až 50 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých polymérov metyldenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť vyššiu ako 6 000, pričom materiál má teplotu prechodu do skleneného stavu nižšiu alebo rovnú 0° C, výhodne v rozpätí od -10 do 35° C.

11. Materiál podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým, že** kompozícia na báze metylidenmalonátu obsahuje

- 55 až 65 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých oligomérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť nižšiu alebo rovnú 3 000 a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II,
- 35 až 45 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých polymérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť vyššiu ako 6 000, výhodne vyššiu ako 9 000.

12. Materiál podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým, že** kompozícia na báze metylidenmalonátu obsahuje

- 55 až 65 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých oligomérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť medzi 300 a 1 000 a tvorených opakujúcimi sa štruktúrnymi jednotkami všeobecného vzorca II a
- 35 až 45 % hmotnosti jedného alebo niekoľkých polymérov metylidenmalonátu majúcich molekulovú hmotnosť medzi 12 000 a 25 000.