PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-306**
(22) Přihlášeno: **16.05.2008**
(40) Zveřejněno: **25.11.2009**
(Věstník č. 47/2009)
(47) Uděleno: **23.03.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **04.05.2011**
(Věstník č. 18/2011)

(11) Číslo dokumentu:
302 405
(13) Druh dokumentu: **B6**
(51) Int. Cl.:

A61F 13/531	(2006.01)
A61L 15/60	(2006.01)
A61L 15/32	(2006.01)
A61L 15/28	(2006.01)
A61L 15/24	(2006.01)
A61K 31/765	(2006.01)
A61K 33/22	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01)
A61P 31/02	(2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
KR 20070080823; US 5 306 504; WO 02/02079; US 4 871 490.

(73) Majitel patentu:
UNIVERZITA TOMÁŠE BATI VE ZLÍNĚ, Zlín, CZ

(72) Původce:
Sáha Petr Ing. CSc., Zlín, CZ
Saha Nabanita MSc. Ph.D., 721101 Midnapore (West) - West Bengal, IN
Nilandri Roy, 721101 Midnapore (West) - West Bengal, IN

(74) Zástupce:
UTB ve Zlíně, Univerzitní institut, Ing. Dana Kreizlová, Nám. T. G. Masaryka 5555, Zlín, 76001

(54) Název vynálezu:
Hydrogel pro krytí ran a způsob jeho přípravy

(57) Anotace:
Hydrogel pro krytí ran obsahuje 0,2 až 0,8 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu o molekulové hmotnosti 30 až 50 000 Dalton, 0,8 až 0,2 % hmotn. karboxymetylcelulózy nebo kolagenu, 1,5 až 2,5 % hmotn. agaru, 0,5 až 1,5 % hmotn. polyetylenglykolu o molekulové hmotnosti 200 až 20 000 Dalton, 0,5 až 1,5 % hmotn. glycerínu a případně obsahuje nejméně jedno antibakteriální a/nebo antiseptické činidlo, s výhodou kyselinu boritou, v množství 1 až 5 % hmotn., přičemž všechny uvedené složky dohromady tvoří 6 až 10 % hmotn. hydrogelu a zbývající část do 100 % hmotnosti tvoří voda. Způsob přípravy tohoto hydrogelu zahrnuje krok přípravy výchozího polymerního vodného roztoku obsahujícího všechny uvedené složky včetně vody v jejich koncentračních rozmezích a navíc 10 až 30 hmotnostních dílů přidané vody, dále zahřátí takto získaného polymerního roztoku ve skleněné nádobě v autoklávu při teplotě 115 až 125 °C za působení páry pod tlakem 15 až 20 psi (103,5 až 138 kPa) po dobu 35 až 15 min, dále umístění sterilizovaného polymerního roztoku za aseptických podmínek do ploché nádoby, kde želatinuje po dobu 5 až 10 min, dále zrání získaného hydrogelu při pokračujícím spontánním síťování za pokojové teploty po dobu 10 až 30 min, přičemž během zrání a síťování dojde ke ztrátě 10 až 30 % hmotn. vody.

CZ 302405 B6

Hydrogel pro krytí ran a způsob jeho přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká hydrogelu pro krytí ran použitelného na živých tělech, zejména lidských. Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy tohoto hydrogelu pro krytí ran.

Stav techniky

Dosud jsou známé různé hydrogely pro krytí ran ze syntetických a přírodních polymerů, stejně jako způsoby jejich přípravy. Jsou zaměřeny na získání produktu s nejlepšími mechanickými, botnacími a dalšími důležitými fyzikálními vlastnostmi, jako i s antibakteriálními a hnojivými vlastnostmi.

Na hydrogely pro krytí ran je kladeno více různých požadavků. Tyto hydrogely by měly být měkké a příjemné zraněnému tělu a současně by měly odolávat manipulacím během přiložení a celé aplikace. Tyto požadavky jsou poněkud protichůdné a je obtížné jim v dostatečné míře vyhovět.

Jedna ze známých metod výroby hydrogelu pro krytí ran je uvedena v dokumentu WO 03/034900, který popisuje intradermální záplatu s propustným nosičem s nánosem gelu na bázi polyvinylpyrrolidonu s určitou průměrnou molekulovou hmotností (nejlépe 900 000 až 1 500 000 Dalton) v množství opt. 15 až 20 % hmotn. Záplaty mohou obsahovat jednu nebo více přísad, jako je činidlo pro hojení ran, léčiva, modifikátory, viskozity a zvlhčující přísady. Hydrogelový materiál je umístěn na podkladu vytvořeném z materiálu s dostačujícími mechanickými vlastnostmi a proto nejsou na hydrogel kladeny z tohoto hlediska žádné zvláštní požadavky.

Další postup spojení polymerního hydrogelu a substrátu je popsán v patentu US 5 480 717. Tento proces spojuje polymerní hydrogel se substrátem, aby byl získán hydrogelový laminát se značně zvýšenou odolností proti delaminaci. Podle tohoto patentu je jako syntetický polymer pro hydrogel preferován síťovaný polyvinylpyrrolidon o určité molekulové hmotnosti (opt. 200 000 až 300 000 Dalton) v množství nejlépe 40 až 50 % hmotn. ve vodném roztoku. Síťování hydrogelu je důležité vzhledem k výsledné hodnotě adheze, ale nesouvisí s minimem mechanických vlastností, které jsou od materiálu vyžadovány, neboť tyto jsou zajištěny nosným substrátem. Je zde uvedeno, že pokud je molekulová hmotnost polyvinylpyrrolidonu příliš vysoká, není možno získat roztok o dostatečně vysoké koncentraci polyvinylpyrrolidonu, a proto adheze k polymerním adhezívním vrstvám po ozáření není vyhovující. Navíc koncentrace polyvinylpyrrolidonu předpokládané v tomto patentu jsou relativně vysoké, a to může vést k citelnému růstu ceny takových hydrogelů.

Polyvinylpyrrolidon je vhodným syntetickým polymerem pro přípravu hydrogelů pro krytí ran, jak může být zřejmé z dalšího patentu US 4 871 490. Postup podle tohoto patentu je založen na lití vodného roztoku syntetického polymeru, například polyvinylpyrrolidonu, přírodního polymeru, například agaru, a takzvaného změkčujícího činidla, například polyethylenglykolu, do formy udělující tvar tomuto hydrogelu. Po ozáření je získán hydrogel pro krytí ran podle uvedeného patentu. Na rozdíl od dříve uvedených hydrogelů je to samonosný materiál a jako takový vyžaduje určité mechanické vlastnosti. Komerční receptury obsahují kolem 7 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu a takové množství může být stále považováno za příliš vysoké vzhledem k ceně výrobku. Navíc tyto receptury jsou považovány za dobré pokud jde o krytí spálenin, zatímco jejich mechanické vlastnosti, chování při botnání a sušení poněkud zaostávají za současnými požadavky.

S cílem odstranění některých nevýhod již uvedených postupů a směsí přicházejí další metody a receptury, jako je směs podle patentu US 5 306 504. Toto řešení je založeno na síťovaném polyvinylpyrrolidonu, který je míchán s vodorozpustným multifunkčním amin obsahujícím poly-

merem. Polyvinylpyrrolidon má kyselé skupiny otevírající cyklus, které mohou reagovat se zásaditými aminovými skupinami multifunkčního amin–obsahujícího polymeru za vzniku nerozpustné, ale ve vodě botnající síťované amfolytické soli. Příprava probíhá ve vodném prostředí s obsahem vody 40 až 80 % hmotn. Změkčovadlo – například polyethylenglykol – může být použito pro získání potřebné lepivosti. Změkčovadlo může zvyšovat lepivost, přitom však snižuje pevnost gelu.

Aby se dosáhlo účinnějšího průběhu procesu spojením dvou operací do jednoho kroku, byla vyvinuta technologie popsaná v patentu US 5 540 033, týkající se výroby sterilně baleného adhezívního hydrogelu. Směs obsahující radiačně síťovatelný polymer a současně inhibitor síťování je podle tohoto patentu obvyklým způsobem tvarována do požadovaného tvaru, následně je tvarovaná směs uzavřena do těsného obalu a vystavena dávce záření postačující k současnému síťování a sterilizaci směsi, čímž se získá finální hydrogelový výrobek. Polymery použité v této metodě jsou především polyethylenoxid, polyvinylpyrrolidon a/nebo jejich směs (opt. 15 až –25 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu). Inhibitor síťování je s výhodou antioxidant, jako je kyselina askorbová. Pokud jde o další přísady, může být použito zvlhčující činidlo, jako je polyethylenglykol, aby se zlepšily fyzikální vlastnosti hydrogelu. Také může být přítomen urychlovač síťování, jako je ethylenglykoldimetakrylát. Touto metodou lze připravit hydrogel s nejméně 80% podílem gelu a absorpční kapacitou (měřeno podílem gelu) nejméně 5. Tato sofistikovaná směs umožňuje dosáhnout dalšího zlepšení vlastností hydrogelu a dovoluje provádět síťování a sterilizaci v jednom kroku. Nicméně obsah syntetického polymeru a počet aditiv může vést k vyšší ceně získaného produktu.

Želatinující systém podle patentu US 5 678 661 se skládá z vodné směsi nejméně tří polymerních komponent. První z nich je vodorozpustný polymer, například polyvinylpyrrolidon, v množství 3 až 35 % hmotn. Tato složka může být míchána s polyethylenoxidem v hmotnostním poměru 10: 1 až 25: 1. Druhá polymerní složka je kyselé skupiny obsahující polymer a třetí složkou je polymer obsahující aminoskupiny, například heparin a agar. Směs může také zahrnovat přídavné složky jako baktericidní látky a antibiotika pro léčebné účinky a také zvlhčující přísady pro zvýšení rozpustnosti třetí nebo druhé složky ve směsi. Jako zvlhčující přísada je preferován polyethylenglykol. Pokud jde o obsah polyvinylpyrrolidonu v příkladech, je zde uváděno kolem 10 % z celkové hmotnosti směsi. Želatinační poměr jako měřítko absorpční kapacity hydrogelu může překročit 5. Tento gelotvorný systém obsahuje velký podíl polymerních složek a množství dalších přísad a tak může být stejně jako předchozí systém poněkud nákladný.

Po vzoru již uvedených hydrogelových systémů byl s cílem dalšího zlepšení fyzikálních vlastností získaných hydrogelových materiálů v aplikacích pro krytí ran, zvláště mechanických vlastností a chování při botnání a sušení, vyvinut materiál podle patentové přihlášky US 2008/0033064. Tento způsob přípravy hydrogelu pro krytí ran zahrnuje krok přípravy výchozího vodného roztoku obsahujícího nejméně 15 % syntetického polymeru síťovatelného zářením (vztaženo na hmotnost směsi), dále nejméně jedno zvlhčující činidlo, přírodní polymer a vodu, nalití tohoto vodného roztoku do formy pro tvarování, ponechání vodného roztoku ve formě ke zrání po dobu postačující k získání polotovaru o obsahu nejméně 35 % syntetického polymeru, dále odstranění takto tvarovaného polotovaru z formy a podrobení účinku záření, aby byl polotovar síťován a sterilizován. Vodný roztok obsahuje nejméně 15 % syntetického polymeru, který je radiačně síťovatelný. Tento hydrogelový systém, tak jak je popsán, umožňuje dosažení ještě lepších vlastností finálního produktu – hydrogelu pro krytí ran – a navíc metoda výhodně spojuje dva kroky – síťování a sterilizaci. Nicméně účinnost tohoto systému – stejně jako předchozího – závisí na obsahu radiačně síťovatelného polymeru – polyvinylpyrrolidonu. Aby byly splněny tyto požadavky závislé na obsahu polyvinylpyrrolidonu, jsou tím zároveň sníženy jiné charakteristiky hydrogelu, které musí být proto dodatečně zlepšovány dodáním dalších složek do tohoto systému. Tím výsledná cena hydrogelu roste. To je hlavní nevýhoda dosavadních metod přípravy hydrogelů pro krytí ran, kterou však není možno překonat bez podstatné změny v sestavě těchto hydrogelů a v technologickém procesu.

Podstata vynálezu

Uvedené nevýhody a nedostatky dosud známých hydrogelů pro krytí ran a způsobů jejich přípravy jsou do značné míry odstraněny u hydrogelu pro krytí ran podle vynálezu. Podstata vynálezu spočívá v tom, že hydrogel obsahuje 0,2 až 0,8 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu o molekulové hmotnosti 30 až 50 000 Dalton, 0,8 až 0,2 % hmotn. karboxymethylcelulózy nebo kolagenu, 1,5 až 2,5 % hmotn. agaru, 0,5 až 1,5 % hmotn. polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 200 až 20 000 Dalton, 0,5 až 1,5 % hmotn. glycerínu a případně obsahuje nejméně jedno antibakteriální a/nebo antiseptické činidlo, s výhodou kyselinu boritou, v množství 1 až 5 % hmotn., přičemž všechny uvedené složky dohromady tvoří 6 až 10 % hmotnosti hydrogelu a zbývající část do 100 % hmotnosti tvoří voda.

Hydrogel pro krytí ran podle vynálezu má s výhodou kruhový nebo čtvercový tvar, tloušťku 2 až 3 mm a plochu 500 až 6 000 mm^2. Tento hydrogel má obsah vlhkosti mezi 90 až 94 % hmotn.

Podstata vynálezu spočívá dále v tom, že způsob přípravy hydrogelu pro krytí ran zahrnuje krok přípravy výchozího polymerního vodného roztoku obsahujícího všechny uvedené složky včetně vody v jejich koncentračních rozmezích, dále zahřátí takto získaného polymerního roztoku ve skleněné nádobě v autoklávu při teplotě 115 až 125 °C za působení páry pod tlakem 15 až 20 psi (103,5 až 138 kPa) po dobu 35 až 15 min., dále umístění sterilizovaného polymerního roztoku za aseptických podmínek do ploché nádoby, kde želatinuje po dobu 5 až 10 min., dále zrání získaného hydrogelu při pokračujícím spontánním síťování za teploty místnosti po dobu 10 až 30 min., přičemž během zrání a síťování dojde ke ztrátě 10 až 30 % hmotn. vody.

Významnou výhodou hydrogelu pro krytí ran podle vynálezu je jeho dobrá cenová dostupnost. Tento hydrogel je přátelský k životnímu prostředí a umožňuje snadné skladování a manipulaci. Pokud jde o jeho aplikační přednosti, tento hydrogel pro krytí ran nevyžaduje zabudovanou mřížku nebo jiný heterogenní nosný materiál, a tak díky svému semitransparentnímu charakteru umožňuje okamžité monitorování hojícího procesu, což je velmi důležitá výhoda. Navíc hydrogel o složení podle vynálezu zlepšuje podmínky hojícího procesu díky své velmi dobré absorpční schopnosti. Kromě toho tento hydrogel není příliš lepivý k pokožce a poskytuje příjemný chladicí pocit.

Způsob přípravy hydrogelu pro krytí ran podle vynálezu je výhodný také tím, že je jednoduchý a snadno proveditelný. Navíc je přátelský k lidem zacházejícím s hydrogelem, což je velmi důležitou předností vynálezu. V neposlední řadě tato metoda nabízí velkou škálu výrobků, která může být realizována bez investičních nákladů.

Úbytek hmotnosti v konečném výrobku (hydrogelu) oproti původní hmotnosti roztoku daný ztrátou vody je mezi 10 až 30 hmotnostními díly. Pokud jde o základní polymery, polyvinylpyrrolidon se doplňuje buď karboxymethylcelulózou, nebo kolagenem při dosažení víceméně podobného výsledku.

Z ostatních uvedených složek je agar přítomen jako želatinační činidlo, polyethylenglykol působí jako hojivá složka a glycerín představuje zvlhčující činidlo. Kyselina boritá – pokud je použita – působí jako antiseptické a antibakteriální činidlo. Přítomnost kyseliny borité činí hydrogel pro krytí ran odolným mikrobiálním infekcím na menších spáleninách a řezných ranách na kůži a kromě toho vyvolává chladivý pocit.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je blíže objasněn pomocí následujících příkladů konkrétního provedení.

Příklad 1

Byl připraven výchozí polymerní roztok obsahující 0,2 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu o molekulové hmotnosti 40 000 Dalton, 0,8 % hmotn. karboxymethylcelulózy, 2,0 % hmotn. agaru, 1,0 % hmotn. polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 3000 Dalton, 1,0 % hmotn. glycerínu a zbývající podíl vody. Tento roztok byl ve skleněné nádobě umístěn do autoklávu, kde byl zahříván při teplotě 121 °C působením páry pod tlakem 15 psi (103,5 kPa) po dobu 20 min. Sterilizovaný polymerní roztok byl za aseptických podmínek umístěn do Petriho misky o průměru 85 mm a želatinován 10 min., pak proběhlo zrání získaného hydrogelu pokračujícím spontánním síťováním při teplotě místnosti po dobu 30 min.

Tloušťka výsledného hydrogelu pro krytí ran je 3,0 mm, plocha hydrogelu je 5677 mm^2.

Příklad 2

Byl připraven výchozí polymerní roztok obsahující 0,5 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu o molekulové hmotnosti 40 000 Dalton, 0,5 % hmotn. kolagenu, 1,5 % hmotn. agaru, 1,0 % hmotn. polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 3000 Dalton, 1,0 % hmotn. glycerínu, 1 % hmotn. kyseliny borité a zbývající podíl vody. Tento roztok byl ve skleněné nádobě umístěn do autoklávu, kde byl zahříván při teplotě 115 °C působením páry pod tlakem 17 psi (117,3 kPa) po dobu 35 min. Sterilizovaný polymerní roztok byl za aseptických podmínek umístěn do ploché kruhové nádoby o průměru 70 mm a želatinován 8 min., pak proběhlo zrání získaného hydrogelu pokračujícím spontánním síťováním při teplotě místnosti po dobu 25 min.

Tloušťka výsledného hydrogelu pro krytí ran je 2,2 mm, plocha hydrogelu je 3850 mm^2. Tento hydrogel pro krytí ran odolává mikrobiálním infekcím na menších spáleninách a řezných ranách a kromě toho vyvolává chladivý pocit.

Příklad 3

Byl připraven výchozí polymerní roztok obsahující 0,8 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu o molekulové hmotnosti 40 000 Dalton, 0,2 % hmotn. karboxymethylcelulózy, 2,5 % hmotn. agaru, 1,0 % hmotn. polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 3000 Dalton, 1,0 % hmotn. glycerínu, 5 % hmotn. kyseliny borité a zbývající podíl vody. Tento roztok byl ve skleněné nádobě umístěn do autoklávu, kde byl zahříván při teplotě 125 °C působením páry pod tlakem 20 psi (138 kPa) po dobu 15 min. Sterilizovaný polymerní roztok byl za aseptických podmínek umístěn do ploché kruhové nádoby 25 x 25 mm a želatinován 5 min., pak proběhlo zrání získaného hydrogelu pokračujícím spontánním síťováním při teplotě místnosti po dobu 10 min.

Tloušťka výsledného hydrogelu pro krytí ran je 2,4 mm, plocha hydrogelu je 625 mm^2. Tento hydrogel pro krytí ran účinněji než předchozí odolává mikrobiálním infekcím na menších spáleninách a řezných ranách a kromě toho vyvolává chladivý pocit.

Průmyslová využitelnost

Hydrogel pro krytí ran podle vynálezu bude používán pro lékařské účely při ošetřování spálenin a velkých ran. Může být použit v chirurgii pro pooperační péči, kde umožní snadné a bezbolestné sledování hojicího procesu. Díky svým absorpčním schopnostem najde užití také ve speciálních aplikacích pro krytí pomalu se hojících nebo velmi poškozených tkání. Hydrogel pro krytí ran podle tohoto vynálezu může pomoci také v aktuálních krizových situacích pro rychlou první pomoc a ošetření zraněných osob. Možné jsou rovněž některé aplikace ve veterinárním lékařství.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Hydrogel pro krytí ran připravený ze syntetických a přírodních polymerů, **vyznačující se tím**, že obsahuje 0,2 až 0,8 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu o molekulové hmotnosti 30 až 50 000 Dalton, 0,8 až 0,2 % hmotn. karboxymethylcelulózy nebo kolagenu, 1,5 až 2,5 % hmotn. agaru, 0,5 až 1,5 % hmotn. polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 200 až 20 000 Dalton, 0,5 až 1,5 % hmotn. glycerínu, a případně obsahuje nejméně jedno antibakteriální a/nebo antiseptické činidlo, přičemž všechny uvedené složky dohromady tvoří 6 až 10 % hmotn. hydrogelu a zbývající část do 100 % hmotn. tvoří voda.

2. Hydrogel pro krytí ran podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje antibakteriální a/nebo antiseptického činidlo, s výhodou kyselinu boritou, v množství 1 až 5 % hmotn.

3. Hydrogel pro krytí ran podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že má kruhový tvar, tloušťku 2 až 3 mm a plochu 500 až 6000 mm^2.

4. Způsob přípravy hydrogelu pro krytí ran podle nároku 1, případně nároků 2 a/nebo 3, **vyznačující se tím**, že zahrnuje krok přípravy výchozího polymerního roztoku obsahujícího všechny zmíněné součásti včetně vody v jejich koncentračních rozmezích a navíc 10 až 30 % hmotn. přidané vody, dále zahřátí takto získaného polymerního roztoku ve skleněné nádobě v autoklávu na teplotu 115 až 125 °C za působení páry o tlaku 15 až 20 psi (103,5 až 138 kPa) po dobu 35 až 15 min., umístění sterilizovaného polymerního roztoku za aseptických podmínek do ploché nádoby a želatinaci po dobu 5 až 10 min., zrání získaného hydrogelu pokračujícím spontánním síťováním při teplotě místnosti po dobu 10 až 30 min., přičemž během zrání a síťování dojde ke ztrátě 10 až 30 % hmotn. vody.

Konec dokumentu