

# UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

## 31 775

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61K 31/74* (2006.01)  
*A61K 31/78* (2006.01)  
*A61K 31/787* (2006.01)  
*A61K 31/765* (2006.01)  
*A61K 47/50* (2017.01)  
*A61K 9/70* (2006.01)  
*A61K 9/107* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/02* (2006.01)  
*A61K 9/06* (2006.01)  
*A61P 17/02* (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2018-34785**  
(22) Přihlášeno: **15.03.2018**  
(47) Zapsáno: **15.05.2018**

- (73) Majitel:  
Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i.,  
Praha 6, Břevnov, CZ
- (72) Původce:  
RNDr. Lenka Poláková, Praha 6, Veveslavín, CZ  
Ing. Zdeňka Sedláková, CSc., Horoměřice, CZ  
Ing. Rafal Poreba, Ph.D., Praha 6, Lysolaje, CZ  
RNDr. František Rypáček, CSc., Praha 9,  
Třeboradice, CZ
- (74) Zástupce:  
HARBER IP s.r.o., Na bělidle 64/3, 150 00 Praha 5,  
Smíchov

- (54) Název užitého vzoru:  
**Přípravek na bázi interpenetrujících  
polymerních sítí pro hojení ran**

CZ 31775 U1

## Přípravek na bázi interpenetrujících polymerních sítí pro hojení ran

### Oblast techniky

5

Předmětem technického řešení je přípravek na bázi interpenetrujících polymerních sítí, který upravuje prostředí ran tím, že efektivně odstraňuje mikroorganismy i zánětlivé procesy v ráně, čímž významně urychluje průběh hojení rány.

10

### Dosavadní stav techniky

V posledních desetiletích dochází k výraznému nárůstu počtu pacientů, kteří trpí chronickým poraněním kůže, nejčastěji bércovými vředy, proleženinami, dekubity. Neustále se navyšující míra prevalence v této oblasti je významnou měrou ovlivněna zejména vzrůstajícím podílem diabetických, obézních a stárnoucích jedinců v populaci, tedy především těmi skupinami pacientů, jejichž imunitní systém zpravidla bývá do určité míry narušen. Uvádí se například, že zhruba 2 % obyvatel České republiky – tedy každý padesátý – onemocní v průběhu svého života bércovým vředem. Statistika dále uvádí, že v současnosti trpí chronickým poraněním kůže (otevřené rány na nohou, proleženiny, diabetická noha) až 650 000 pacientů v Německu a až 18 % celkové populace ve Velké Británii. Odhaduje se, že v celé Evropě činí aktuální objem pacientů trpících tímto druhem chronického onemocnění kůže zhruba 3,5 milionu. Všechny druhy poranění významně limitují pacienty, snižují kvalitu jejich života a v krajních případech život i ohrožují.

25

Hojení ran je komplexní fyziologický proces, charakteristický svými čtyřmi rozdílnými, vzájemně se prolínajícími fázemi (exsudativní, proliferativní, diferenciací, remodelační). V průběhu první, zánětlivé fáze produkují buňky imunitního systému reaktivní kyslíkové sloučeniny (reactive oxygen species, ROS), které se uvolňují do extracelulární tekutiny, exsudátu. Mezi hlavní typy ROS se řadí nejen kyslíkové radikály (např. hydroxylové, peroxylové, hydroperoxylové radikály či superoxid anion radikály), ale i kyslíkové sloučeniny elektroneutrální povahy, které jsou za určitých podmínek schopny generovat reaktivní kyslíkové radikály v důsledku své chemické dekompozice (peroxid vodíku, kyselina dusičná, kyselina chloraná). Při nízké koncentraci plní ROS v exsudativní fázi hojení velmi důležitou roli, neboť přispívají k čištění rány, zejména od mikrobiálních kontaminantů. V zasažených buňkách jsou zároveň aktivovány enzymy (proteasy), jejichž činnost spočívá mimo jiné v odstraňování odumřelých buněk a tkáně. U rány, jejíž průběh hojení nevykazuje žádné abnormality, trvá tato zánětlivá fáze zhruba 2 až 3 dny, během nichž systém plynule přechází do dalších fází hojení. Vlivem nadměrné reakce imunitního systému však může dojít k porušení křehké rovnováhy mezi mírou stimulace prozánětlivých mediátorů odpovědných za tvorbu ROS a aktuální koncentrací ROS v místě poranění. V důsledku této nerovnováhy dochází k masivní produkci ROS, která dramaticky převyšuje antioxidační kapacitu okolních buněk, a tím dochází ke zhoršení hojení vlivem narůstajícího oxidativního stresu. Pro přiblížení na buněčnou a molekulární úroveň, reaktivní radikály ve svém nadbytku neselektivně atakují i zdravé buňky, u nichž jsou schopny peroxidovat fosfolipidickou dvojvrstvou, která je podstatou buněčné membrány. Toto oxidativní poškození vede až k závažnému porušení celistvosti obalu buňky, následované vytečením cytoplazmy a buněčnou smrtí. Některé radikály jsou rovněž schopny penetrovat do vnitřního prostoru buňky a nevratně poškodit její DNA. Nadměrná lokální koncentrace ROS má zásadní vliv i na mikroorganismy, které jsou přítomny v ráně, neboť ty v prostředí oxidativního stresu mohou vytvářet biofilm, který je velmi odolný proti oxidativnímu působení neustále se generujících dalších ROS. Hojení rány se tímto cyklem reakcí prakticky zastaví v první exsudativní fázi, a rána se tak stává chronickou.

50

Mezi nejčastější druhy patogenních mikroorganismů, schopných vytrvale kolonizovat prostředí chronických ran na kůži, patří zejména kmeny *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

55

*epidermidis* a *Pseudomonas aeruginosa*; infekce na sliznici potom bývají způsobeny zejména patogeny *Escherichia coli* a *Candida albicans*. Jedním z důvodů vysoké odolnosti těchto jednobuněčných organismů může být zejména jejich schopnost tvořit za vnějších podmínek, které jsou pro ně nepříznivé (např. zvýšená míra oxidativního stresu vyvolaná nepřiměřenou reakcí imunitního systému hostitele), rezistentní biofilm. Rezistence mikrobů v biofilmu vůči dosavadnímu způsobu léčby mikrobiální infekce bývá zpravidla jednou z hlavních příčin vleklých, chronických onemocnění kůže i sliznice.

K tradiční terapii chronických ran se řadí nejrůznější obklady s dezinfekčním účinkem, masti s antibiotiky, barevné tinktury, masti a pasty s obsahem kovů. Mnohé z těchto dermatologických prostředků mají značný senzibilizační potenciál, a mohou tak být příčinou alergických a toxických reakcí. Navíc dlouhodobá léčba chronických ran antibiotiky způsobuje, že se mikrobi stávají vůči daným antibiotikům rezistentní, a je tedy nezbytné je při léčbě nahradit novými, účinnějšími. Časté užívání antibiotik může vyvolávat závažné vedlejší systémové účinky na organismus, jakými jsou např. porušení střevní mikroflóry, kolitida, alergické reakce, útlum krvetvorby, poškození ledvin. Tradiční krytí mají navíc omezenou savost a neudržují optimální vlhkost rány, která pak často vysychá nebo naopak maceruje. Rovněž jsou nutné častější kontroly rány a převazy, čímž je rána vystavována riziku další infekce, její teplota se snižuje a hojení stagnuje. Výsledek léčby s pomocí těchto tradičních krytí je tak často nejistý, proces hojení zdoluhavý, v neposlední řadě i neekonomický.

Na základě současných znalostí o procesu hojení ran a z poznatků o působení dosud známých používaných prostředků lze formulovat obecné požadavky, které by měl optimální prostředek pro léčbu a hojení ran splňovat, aby svým působením co nejefektivněji pokrýval všechny uvedené fáze hojení rány.

a) V první fázi by prostředek měl tlumit rozvinutí počátečního zánětu, zejména schopností likvidovat nadměrné množství ROS, čímž omezí jejich toxické působení na buňky a tkáň, a tím předejde řetězové reakci imunitního systému doprovázené tvorbou dalších ROS.

b) Následně by prostředek měl zabránit rozvinutí zánětlivé fáze tím, že omezí možnost průniku bakteriální infekce do rány, a to jak fyzicky mechanickým krytím rány, k čemuž musí mít vhodné materiálové a fyzikální vlastnosti, tak omezením proliferace bakterií aktivně, působením baktericidních složek.

c) Prostředek by měl podporovat a urychlovat proces hojení tím, že zajistí optimální fyziologické podmínky pro vlastní biologické procesy hojení, zahrnující enzymatickou degradaci a resorpci složek poškozené tkáň, diferenciaci buněk nové tkáň a postupnou remodelaci rány. Prostředek – kryt by proto měl mít takové fyzikální vlastnosti, aby nedocházelo k hromadění tekutiny a maceraci rány, a současně, aby rána nevysychala, nevytvářel se strup, a v ráně byla udržována optimální vlhkost zajišťující vlhké hojení.

d) V neposlední řadě je nutné, aby jakékoliv biologicky aktivní složky případně obsažené v prostředku nepronikaly otevřenou ránou do vnitřního prostředí organismu, a nemohly tak vyvolat nežádoucí systémové účinky. To se týká jak složek určených k likvidaci ROS, tak zejména látek s baktericidním účinkem, např. antibiotik, jejichž nepříznivé dopady jsou diskutovány výše.

V odborné literatuře (L. C. Paslay, *et al.*; *Biomacromolecules* 2012, 13, 2472-2482) jsou popsány polymerní (meth)akrylamidy obsahující ve své struktuře kovalentně vázané primární a terciární aminy vykazující antibakteriální vlastnosti. Autoři uvádějí i mechanismus antibakteriálního účinku těchto polymerů, který vychází z interakce aminových skupin na polymeru s fosfolipidickou vrstvou bakteriální buňky, jež ve výsledku vede k narušení buněčné membrány a cytolýze. Autoři článku popisují ve vodném médiu rozpustné lineární polymery o molekulové hmotnosti ( $M_n < 7\ 200$  Da). Pro možnost použití takovýchto polymerů ke krytí otevřené rány je třeba brát v úvahu riziko pramenící z toho, že vodorozpustné polymery o takto nízké molekulové

hmotností budou nepochybně pronikat do rány a krevního oběhu, a mohou tak vykazovat nežádoucí systémové účinky mimo ránu.

5 Příprava hydrogelových krytí pro léčbu a prevenci při hojení ran je podstatou patentu CZ 293419 B6. Tento patent uvádí hydrofilní klasické (nikoliv interpenetrující) polymerní sítě ve formě gelu či krycí fólie, které při aplikaci na zánětlivé poranění pokožky urychlují proces hojení. Polymery tvořící síť obsahují kovalentně vázaný stericky stíněný amin, případně nitroxid či hydroxylamin, které jsou schopné vázat na sebe volné radikály a fungují v ráně jako lapače ROS (antioxidanty). Polymerní sítě mohou vedle složky s antioxidačním účinkem obsahovat i antimikrobiální složku ve formě kvarterní amoniové soli, kterou lze připravit dodatečnou reakcí alkylhalogenidu s terciárními aminoskupinami zabudovanými do struktury polymeru. Tato dodatečná kvarternizace s sebou přináší zřejmé nevýhody, mezi které patří zejména schopnost 10 alkylhalogenidů reagovat se stericky stíněnými aminy i jejich deriváty, čímž ve výsledné polymerní síti dochází ke snížení koncentrace aktivních skupin, které jsou schopny lapat ROS. Dále, uvedenou modifikační reakcí polymeru rovněž výraznou měrou narůstají náklady na výrobu polymeru, a to jak z hlediska ceny výchozích surovin, tak i z hlediska čištění polymeru po reakci, neboť odstraňování nezreagovaných alkylačních činidel z polymerní sítě je časově i ekonomicky náročný proces.

20 Kromě uvedeného, sloučeniny na bázi alkylhalogenidů vykazují značný senzibilizační potenciál, a jsou rizikové i z hlediska ekologického, neboť jsou pro organismus i životní prostředí toxické. Dalším nedostatkem polymerních přípravků dle patentu CZ 293419 B6 je i skutečnost, že rozsah, v němž lze variovat zastoupení antioxidačních/antimikrobiálních komponent polymerní sítě vzniklé jedinou radikálovou polymerizací, je výrazně omezen vzájemnou reaktivitou funkčních monomerů, tj. jejich kopolymeračními parametry.

30 Pro prevenci a urychlení hojení ran tak stále existuje potřeba moderního krytí zejména chronických ran, které kromě základní funkce bariéry plní i další funkce, jež se specificky uplatňují v různých fázích hojení. Ačkoliv v patentové literatuře i na trhu lze v současné době nalézt řadu moderních krytí ran přispívajících k urychlení procesu hojení chronických infikovaných ran, žádné z těchto krytí nespĺňuje všechny požadavky kladené na optimální krytí. Antimikrobiální a protizánětlivé látky samostatně či současně jsou do hydrogelových krytí přidávány jako nízkomolekulární sloučeniny nebo lineární polymery, případně dispergované malé částice, které se při aplikaci uvolňují do organismu, čímž dochází k postupnému snižování 35 efektivní koncentrace aktivní složky v místě účinku, a současně organismus je navíc vystaven nežádoucím vedlejším efektům těchto látek.

#### Podstata technického řešení

40 Zjistili jsme nyní, že výše uvedené nedostatky dosavadního stavu techniky lze odstranit vytvořením přípravku na bázi interpenetrujících sítí tvořených polymery s kovalentně navázanými biologicky aktivními funkčními jednotkami. Zjistili jsme rovněž, že další výše uvedené nevýhody dosavadního stavu techniky lze odstranit využitím strukturních jednotek 45 polymerní sítě nesoucích terciární aminoskupinu, čímž je podle technického řešení dosaženo vynikajících antimikrobiálních vlastností přípravku bez nutnosti kvarternizace.

Předmětem technického řešení je polymerní přípravek pro krytí ran na bázi interpenetrujících sítí, určený k prevenci a hojení ran. Přípravek zahrnuje kombinaci dvou nebo více biokompatibilních 50 polymerních sítí, které jsou interpenetrující, tj. jsou alespoň částečně propleteny, nejsou však vzájemně spojeny kovalentní vazbou. V předkládaném technickém řešení alespoň jedna polymerní síť obsahuje ve své struktuře funkční složku s antimikrobiálním účinkem a alespoň jedna polymerní síť obsahuje ve své struktuře funkční složku schopnou potlačovat zánětlivé procesy v ráně (protizánětlivá, antioxidační složka). Jednotlivé funkční složky jsou kovalentně 55 zabudované do polymerních sítí, čímž je efektivně zabráněno jejich uvolňování do organismu,

5 které by mohlo vést k nežádoucím systémovým účinkům. Zároveň při aplikaci na ránu nedochází ke snižování lokální koncentrace funkční antioxidační ani antimikrobiální složky v důsledku jejich vstřebávání do organismu, čímž se, oproti přípravkům s uvolňujícími se nízkomolekulárními složkami, které se používají v jiných prostředcích pro hojení ran, významně  
 10 prodlužuje doba, po kterou jsou obě funkční složky v kontaktu s chronickou ránou. Přístup využívající technologii interpenetrujících sítí umožňuje zavést antimikrobiální a protizánětlivé složky do jednotlivých polymerních sítí, přičemž koncentrace těchto složek v dílčích sítích může být kontrolována nezávisle, a může tedy být i relativně vysoká, čehož by nebylo možné dosáhnout například zabudováním všech komponent do jedné polymerní sítě, neboť obsah  
 15 monomerních jednotek a jejich vzájemný poměr je omezen kopolymeračními parametry a reaktivitou výchozích komonomerů. Vzájemná interpenetrace (prostoupení) obou polymerních sítí dále zajišťuje homogenní dispergaci funkčních složek ve výsledném polymerním produktu, což rovněž příznivě ovlivňuje antimikrobiální a protizánětlivou účinnost přípravku.

15 Interpenetrující sítě podle předloženého technického řešení umožňují kovalentní zabudování obou funkčních složek, tj. protizánětlivých i antimikrobiálních, do struktury jednotlivých polymerních sítí, aniž by tyto musely být spolu přímo kopolymerovány. Navíc, technologie interpenetrujících sítí umožňuje připravit funkční polymerní materiál z komonomerů, které by  
 20 jednou polymerační metodou vůbec kopolymerizovatelné nebyly, neboť při přípravě interpenetrujících sítí lze kombinovat i různé polymerační metody, např. lze jednu polymerní síť připravit radikálovou polymerací, a druhou polymerní síť polykondenzací/polyadící.

Polymerní sítě mohou být obecně tvořeny řetězci polymeru jednoho strukturního typu nebo řetězci dvou či více typů, vzájemně propojených kovalentními vazbami do jedné sítě.  
 25 Interpenetrující sítě (IPN) jsou systémy tvořené dvěma nebo více polymerními sítěmi, které jsou v makromolekulárním měřítku vzájemně propleteny, nejsou však vzájemně spojeny kovalentními vazbami, a není možno je od sebe oddělit bez porušení pevných chemických vazeb. Jsou-li polymerní sítě připraveny ve formě interpenetrujících sítí, vykazuje tato výsledná síť do určité míry vlastnosti obou či více jednotlivých sítí, případně může dojít až k synergickému účinku  
 30 daných vlastností. Interpenetrující sítě se svými vlastnostmi a kombinací vlastností jednotlivých propletených sítí odlišují od konvenčních polymerních produktů tvořených stejnými strukturními jednotkami.

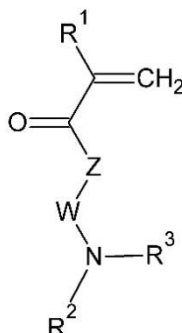
35 Jsou-li polymerní sítě tvořeny alespoň z části hydrofilními polymery, pak se takové sítě ve vodě nerozpouštějí, ale ve vodném prostředí přijímají mezi řetězce vodu a vodou bobtnají. Pro polymerní sítě (gely) bobtnající ve vodě se používá termín hydrogely.

40 Přípravek podle technického řešení obsahuje nejméně dva typy interpenetrujících polymerních sítí, vykazujících odlišné funkce v procesu hojení chronických ran. Tyto alespoň dvě polymerní sítě jsou zde označeny jako polymer typu A a polymer typu B.

45 Polymer typu A se vyznačuje schopností upravovat prostředí chronických ran tím, že účinně redukuje množství patogenních mikroorganismů kontaminujících ránu, zejména kmeny *Staphylococcus aureus*, methicilin-resistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

Polymer typu A obsahuje:

50 - alespoň jeden typ antimikrobiálních strukturních jednotek A-1 odvozených od monomerů obecného vzorce:



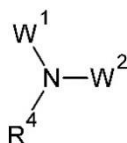
kde R<sup>1</sup> je –H nebo –CH<sub>3</sub>, Z je –O– nebo –NH–, W je –(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–, kde m=1 až 12, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> je –H nebo alkyl C<sub>1</sub> až C<sub>12</sub>; a s výhodou

- 5 - alespoň jeden typ strukturních jednotek vybraných ze skupiny zahrnující jednotky odvozené od kyseliny akrylové a methakrylové a jejich solí, akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylamidů a methakrylamidů, N-vinyl-2-pyrrolidonu, hydroxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, hydroxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylamidů a methakrylamidů,

a/nebo polymer typu A obsahuje:

- alespoň jeden typ antimikrobiálních strukturních jednotek A-2 odvozených od monomerů obecného vzorce:

15



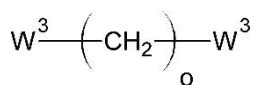
kde R<sup>4</sup> je alkyl C<sub>1</sub> až C<sub>12</sub>, W<sup>1</sup> a W<sup>2</sup> je –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–X<sup>1</sup> nebo –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–(OCH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–X<sup>2</sup>, kde n=1 až 20, X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> je –H, –OH, –NH<sub>2</sub>, –NCO a zároveň alespoň jedno z X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> je –OH, –NH<sub>2</sub>, –NCO, a s výhodou alespoň jeden typ strukturních jednotek vybraných ze skupiny zahrnující:

20

- strukturní jednotky odvozené od propan-1,2-diolu, 2,2-dimethylpropan-1,3-diolu, cyklohexan-1,4-diolu, 1,4-bis(hydroxymethyl)cyklohexanu, 2-(2-hydroxyethoxy)ethan-1-olu, 1,3-diaminopentanu, 2,2,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, 2,4,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, isoforon diisokyanátu, cyklohexan-1,4-diisokyanátu, dicyklohexylmethan-4,4'-diisokyanátu;

25

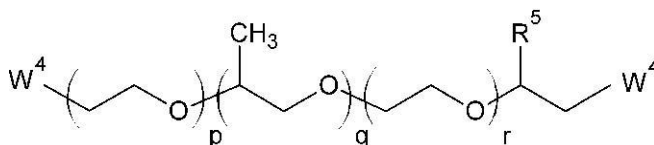
- a/nebo strukturní jednotky odvozené od monomerů obecného vzorce:



30

kde o=3 až 12 a W<sup>3</sup> je –OH, –NH<sub>2</sub> nebo –NCO;

- a/nebo strukturní jednotky odvozené od monomerů obecného vzorce:



35

kde p, q, r=0 až 100, W<sup>4</sup> je –OH, –NH<sub>2</sub> nebo –NCO a R<sup>5</sup> je –H nebo –CH<sub>3</sub>.

Soli zde zejména zahrnují soli alkalických kovů, není-li uvedeno jinak.

Strukturní jednotky A-1 v polymeru typu A jsou s výhodou odvozeny od *N*-[3-(dimethylamino)propyl]methakrylamidu nebo [2-(dimethylamino)ethyl]methakrylátu.

- 5 Obsah strukturních jednotek A-1 v polymeru typu A je 1 až 99 molárních %, s výhodou 2 až 30 molárních %.

S výhodou jsou strukturní jednotky A-1 elektroneutrální nebo ve formě solí.

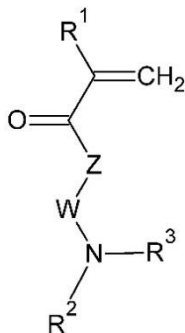
- 10 Strukturní jednotky A-2 v polymeru typu A jsou s výhodou odvozeny od *N,N*-bis(2-hydroxyethyl)methylaminu.

Obsah strukturních jednotek A-2 v polymeru typu A je 1 až 99 molárních %, s výhodou 1 až 50 molárních %.

15

Uvedený polymer typu A lze připravit:

a) radikálovou polymerizací monomerů obecného vzorce:



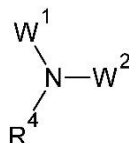
20

kde  $R^1$  je  $-H$  nebo  $-CH_3$ ,  $Z$  je  $-O-$  nebo  $-NH-$ ,  $W$  je  $-(CH_2)_m-$ , kde  $m=1$  až 12,  $R^2$  a  $R^3$  je  $-H$  nebo alkyl  $C_1$  až  $C_{12}$ , a s výhodou

- monomerů vybraných z kyseliny akrylové a methakrylové a jejich solí, akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylamidů a methakrylamidů, *N*-vinyl-2-pyrrolidonu, hydroxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylátů a methakrylátů, alkyloxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylátů a methakrylátů, hydroxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylamidů a methakrylamidů.
- 25

30 nebo

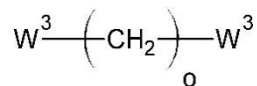
b) polyadici monomerů obecného vzorce:



35

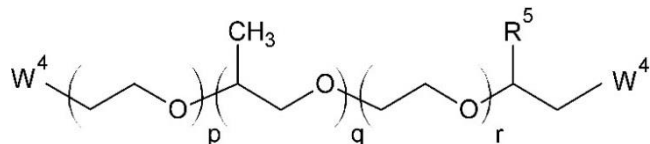
kde  $R^4$  je alkyl  $C_1$  až  $C_{12}$ ,  $W^1$  a  $W^2$  je  $-(CH_2)_n-X^1$  nebo  $-CH_2-CH_2-(OCH_2-CH_2)_n-X^2$ , kde  $n=1$  až 20,  $X^1$  a  $X^2$  je  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NCO$  a zároveň alespoň jedno z  $X^1$ ,  $X^2$  je  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NCO$ , a s výhodou

- monomerů vybraných z propan-1,2-diolu, 2,2-dimethylpropan-1,3-diolu, cyklohexan-1,4-diolu, 1,4-bis(hydroxymethyl)cyklohexanu, 2-(2-hydroxyethoxy)ethan-1-olu, 1,3-diaminopentanu, 2,2,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, 2,4,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, isoforon diisokyanátu, cyklohexan-1,4-diisokyanátu, dicyklohexylmethan-4,4'-diisokyanátu;
- 40 - a/nebo monomerů obecného vzorce:



kde  $o=3$  až  $12$  a  $W^3$  je  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NCO}$ ;

5 - a/nebo monomerů obecného vzorce:



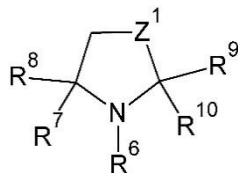
kde  $p, q, r=0$  až  $100$ ,  $W^4$  je  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NCO}$  a  $R^5$  je  $-\text{H}$  nebo  $-\text{CH}_3$ .

10

Polymer typu B je vyznačený schopností upravovat prostředí ran tím, že obsahuje chemické skupiny schopné vázat či inaktivovat látky nepříznivě ovlivňující zánětlivé procesy v ráně (antioxidační, protizánětlivé).

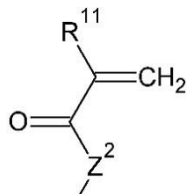
15 Uvedený polymer typu B obsahuje:

-alespoň jeden typ strukturních jednotek B-1 odvozených od monomerů obecného vzorce:



20

kde  $R^6$  je  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ , kyslíkový radikál nebo alkyl  $C_1$  až  $C_4$ ,  $R^7$  až  $R^{10}$  je alkyl  $C_1$  až  $C_4$ ,  $Z^1$  je  $-\text{CH}(Y^1)-$  nebo  $-\text{CH}(Y^1)\text{CH}_2-$ , kde  $Y^1$  je radikálově polymerizovatelná chemická skupina



25

kde  $R^{11}$  je  $-\text{H}$  nebo  $-\text{CH}_3$  a  $Z^2$  je  $-\text{O}-$  nebo  $-\text{NH}-$ , a s výhodou

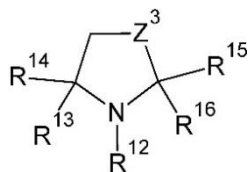
- alespoň jeden typ strukturních jednotek vybraných ze skupiny zahrnující jednotky odvozené od kyseliny akrylové a methakrylové a jejich solí, akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylamidů a methakrylamidů, *N*-vinyl-2-pyrrolidonu, hydroxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, hydroxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylamidů a methakrylamidů,

30

a/nebo polymer typu B obsahuje:

- alespoň jeden typ antioxidačních strukturních jednotek B-2 odvozených od monomerů obecného vzorce:

35



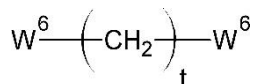


kde  $R^{12}$  je  $-H$ ,  $-OH$ , kyslíkový radikál nebo alkyl  $C_1$  až  $C_4$ ,  $R^{13}$  až  $R^{16}$  je alkyl  $C_1$  až  $C_4$ ,  $Z^3$  je  $-\text{CH}(Y^2)-$  nebo  $-\text{CH}(Y^2)\text{CH}_2-$ , kde  $Y^2$  je  $-OH$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_s-\text{W}^5$ , kde  $s=1$  až  $6$  a  $W^5$  je  $-OH$  nebo  $-\text{NH}_2$ , a s výhodou alespoň jeden typ strukturních jednotek vybraných ze skupiny zahrnující

- 5 - strukturní jednotky odvozené od propan-1,2-diolu, 2,2-dimethylpropan-1,3-diolu, cyklohexan-1,4-diolu, 1,4-bis(hydroxymethyl)cyklohexanu, 2-(2-hydroxyethoxy)ethan-1-olu, 1,3-diaminopentanu, 2,2,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, 2,4,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, isoforon diisokyanátu, cyklohexan-1,4-diisokyanátu, dicyklohexylmethan-4,4'-diisokyanátu;

10

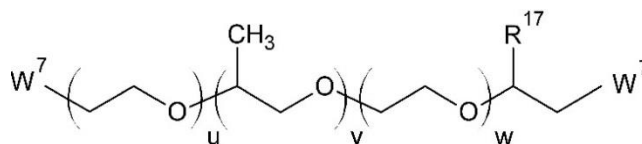
- a/nebo strukturní jednotky odvozené od monomerů obecného vzorce:



15

kde  $t=3$  až  $12$  a  $W^6$  je  $-OH$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NCO}$ ;

- a/nebo strukturní jednotky odvozené od monomerů obecného vzorce:



20

kde  $u, v, w=0$  až  $100$ ,  $R^{17}$  je  $-H$  nebo  $-\text{CH}_3$  a  $W^7$  je  $-OH$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NCO}$ .

Strukturní jednotky B-1 v polymeru B jsou s výhodou odvozeny od *N*-(2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl)methakrylamidu nebo 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylátu.

25

Obsah strukturních jednotek B-1 v polymeru B je  $1$  až  $45$  molárních %, s výhodou  $1,5$  až  $15$  molárních %.

Strukturní jednotky B-2 v polymeru B jsou s výhodou odvozeny od 4-amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidinu, 4-amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-oxylu, 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidinu nebo 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-oxylu.

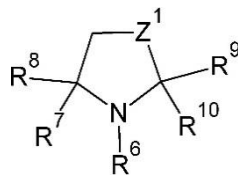
30

Obsah strukturních jednotek B-2 v polymeru B je  $0,1$  až  $20$  hmotnostních %.

Uvedený polymer typu B lze připravit:

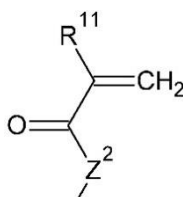
35

a) radikálovou polymerizací monomerů obecného vzorce:



40

kde  $R^6$  je  $-H$ ,  $-OH$ , kyslíkový radikál nebo alkyl  $C_1$  až  $C_4$ ,  $R^7$  až  $R^{10}$  je alkyl  $C_1$  až  $C_4$ ,  $Z^1$  je  $-\text{CH}(Y^1)-$  nebo  $-\text{CH}(Y^1)\text{CH}_2-$ , kde  $Y^1$  je radikálově polymerizovatelná chemická skupina

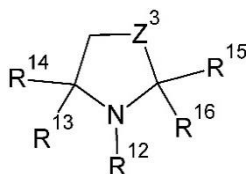


kde  $R^{11}$  je  $-H$  nebo  $-CH_3$  a  $Z^2$  je  $-O-$  nebo  $-NH-$ , a s výhodou

- monomerů vybraných z kyseliny akrylové a methakrylové a jejich solí, akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylamidů a methakrylamidů, *N*-vinyl-2-pyrrolidonu, hydroxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, hydroxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylamidů a methakrylamidů,

10 nebo

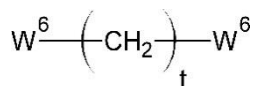
b) polyadici monomerů obecného vzorce:



15

kde  $R^{12}$  je  $-H$ ,  $-OH$ , kyslíkový radikál nebo alkyl  $C_1$  až  $C_4$ ,  $R^{13}$  až  $R^{16}$  je alkyl  $C_1$  až  $C_4$ ,  $Z^3$  je  $-CH(Y^2)-$  nebo  $-CH(Y^2)CH_2-$ , kde  $Y^2$  je  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_s-W^5$ , kde  $s=1$  až 6 a  $W^5$  je  $-OH$  nebo  $-NH_2$ , a s výhodou

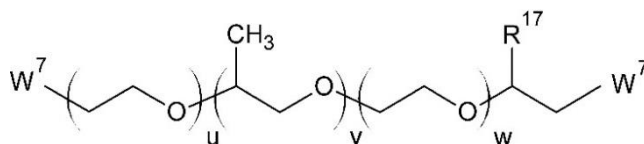
- monomerů vybraných z propan-1,2-diolu, 2,2-dimethylpropan-1,3-diolu, cyklohexan-1,4-diolu, 1,4-bis(hydroxymethyl)cyclohexanu, 2-(2-hydroxyethoxy)ethan-1-olu, 1,3-diaminopentanu, 2,2,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, 2,4,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, isoforon diiso-kyanátu, cyklohexan-1,4-diisokyanátu, dicyklohexylmethan-4,4'-diisokyanátu; - a/nebo monomerů obecného vzorce:



25

kde  $t=3$  až 12 a  $W^6$  je  $-OH$ ,  $-NH_2$  nebo  $-NCO$ ;

- a/nebo monomerů obecného vzorce:



30

kde  $u, v, w=0$  až 100,  $R^{17}$  je  $-H$  nebo  $-CH_3$  a  $W^7$  je  $-OH$ ,  $-NH_2$  nebo  $-NCO$ .

35 Hmotnostní poměr polymerů typu A: polymerů typu B v přípravku podle technického řešení se nachází v rozmezí 0,1 až 10, přičemž vhodným nastavením tohoto poměru v rámci uvedeného intervalu je umožněno optimalizovat rozsah vlastností, které jsou kladeny na výsledný polymerní přípravek pro hojení ran.

40 Polymery typu A a polymery typu B jsou ve formě interpenetrujících sítí, tedy nejsou vzájemně propojeny kovalentní vazbou, ale jsou propleteny tak, že bez porušení kovalentních vazeb v polymerech je nelze oddělit. Typicky se interpenetrující sítě získávají tak, že se nejprve vytvoří první polymerní síť, ta se následně impregnuje monomery pro tvorbu druhé polymerní sítě, které se pak podrobí polymeraci. Tento postup lze opakovat dále, je-li žádoucí vytvořit více interpenetrujících sítí.

45

IPN tak představují praktickou možnost přípravy, resp. výroby produktu s optimálními fyzikálně-

chemickými vlastnostmi, kterých zpravidla nelze docílit pouhou kopolymerací různých funkčních monomerů do jednoho polymerního řetězce, nebo směsí kopolymerů, kopolymerických a terpolymerických sítí, blokových kopolymerů či roubovaných polymerů.

- 5 Výhodou technologie IPN je možnost, v již existující polymerní síti připravené jedním polymerizačním procesem syntetizovat druhou nebo další polymerní síť odlišným polymerizačním procesem, využívajícím jiný mechanismus polymerace. Například v polymerní síti vytvořené z monomerů radikálovou polymerací lze připravit polymerní síť z monomerů polymerujících adiční polymerací nebo polykondenzací. To umožňuje vytvořit výslednou interpenetrující síť (IPN) obsahující strukturální jednotky odvozené od různých monomerů, které by jinak, vzhledem ke své chemické struktuře a reaktivitě, spolu polymer netvořily.

Podle předkládaného technického řešení tak lze nastavit obsah funkčních skupin aktivních při vázání ROS (antioxidačních, protizánětlivých) nezávisle na obsahu strukturálních jednotek s antimikrobiálním účinkem, a to v širokém rozsahu jejich koncentrací, přičemž obě tyto biologicky aktivní složky jsou kovalentně pevně vázány k polymerní síti, nemohou se vsřebávat do krevního oběhu a nežádoucím způsobem působit systémově, a jejich účinek je tak výhradně lokální na povrchu rány.

20 Antimikrobiálního či baktericidního účinku polymerního přípravku podle technického řešení může být dosaženo zabudováním strukturálních jednotek obsahujících terciární aminy, případně kvarterní amoniové sole. Tyto struktury jsou ionogenní a při fyziologickém pH nesou náboj. Přítomnost ionogenních skupin v jednoduché polymerní síti zvyšuje její bobtnání ve vodném prostředí, a tím může negativním způsobem ovlivnit i její mechanické vlastnosti. Podle předkládaného technického řešení lze tento vliv ionogenních skupin ve výsledném přípravku kompenzovat volbou struktury interpenetrující sítě tím, že další síť obsahuje strukturální jednotky příznivě podporující dobré mechanické vlastnosti, jako jsou pevnost, pružnost a houževnatost. To umožňuje dosáhnout příznivých mechanických vlastností přípravku i při vyšším obsahu ionogenních baktericidních složek. Polymerní přípravek dle předkládaného technického řešení určený k prevenci a hojení ran může být s výhodou aplikován na postižené místo ve formě krycí fólie, suspenze, emulze, gelu či masti. Vytvořené ochranné krytí rány je elastické, prodyšné, případně i průhledné, umožňující průběžnou vizuální kontrolu rány.

Přípravek je chemicky stabilní v mikroprostředí rány, nepodléhá chemické degradaci v přítomnosti sekretu z rány. Při kontaktu s exsudátem přípravek bobtná, a umožňuje tak odvádění exsudátu z rány. Interpenetrující polymerní síť, která je základem přípravku, obsahuje ve své struktuře funkční složky, které jsou schopny z exsudátu vázat škodliviny v něm obsažené, čímž pozitivně přispívá k procesu hojení.

40 Pro iniciaci radikálové kopolymerizace se použijí iniciátory, jejichž výběr nejlépe koresponduje se zvoleným polymerizačním postupem, a z něj vyplývajícími podmínkami polymerizace. Mezi nejběžnější druhy radikálových iniciátorů patří například iniciátory termické (azoiniciátory, diacylperoxydy a jiné typy peroxosloučenin), UV iniciátory, které generují radikály vlivem UV záření, nebo redoxní iniciátory, které generují radikály na základě oxidačně-redukčních reakcí. 45 Inicie se však nemusí omezovat jen na uvedené typy iniciátorů.

Termín „oligo“ označuje 2 až 20 opakujících se strukturálních jednotek.

50 Polymerní přípravek dle předloženého technického řešení může kromě interpenetrující polymerní sítě obsahovat další farmaceuticky přijatelné přídatné látky v závislosti na konečné formě přípravku, kterou podle konkrétní aplikace může být tekutina (suspenze, emulze), polotuhý přípravek (mast, krém, gel, pasta), tuhý jednodávkový přípravek (čípky, globule, tablety), krycí fólie (pro aplikaci v suchém stavu nebo ve zbotnalém stavu), součást multivrstevnatého krytí.

Takovými pomocnými látkami jsou například stabilizátory, emulgátory nebo látky zvyšující viskozitu, dále také parafíny, rostlinné oleje, živočišné tuky, syntetické acylglyceroly, 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. Typy pomocných látek vhodných pro příslušné aplikační formy jsou všeobecně známé v oboru farmaceutických přípravků. Dále může přípravek obsahovat plnivo, které absorbuje zápach z chronické rány, s výhodou aktivní uhlí.

IPN podle předkládaného technického řešení mohou být realizovány v různých aplikačních formách.

Jednou z vhodných forem jsou částice tvořené IPN, které ve vhodném médiu bobtnají a vytvářejí suspenzi měkkých mikrogelů. Vhodným médiem pro tvorbu takových suspenzí jsou voda, vodné roztoky solí a ve vodě rozpustné, nebo s vodou mísitelné fyziologicky kompatibilní látky. Podle obsahu a bobtnavosti částic IPN se může konzistence suspenzí měnit v široké škále od volně tekoucích tekutin, aplikovatelných např. stříkáním, přes roztíratelné gely až po polotuhé pasty. Velikost částic IPN v těchto suspenzích může být v rozmezí od mikrometrů až po několik milimetrů. Částice IPN pro tyto účely mohou být připraveny již v procesu polymerace sítě, např. postupy disperzní nebo srážecí polymerace, nebo mohou být získány mechanickou dezintegrací vysušeného gelu mletím či drcením.

Jinou vhodnou aplikační formou IPN jsou plošné polymerní kryty, např. filmy nebo fólie. Fólie mohou být připraveny polymerací sítě v tenké vrstvě, která může být vytvořena například litím, nebo polymerací ve formě o vhodné geometrii. Dílčí polymerní sítě tvořící IPN ve fólii mohou být bi-kontinuální, nebo jedna z dílčích sítí může tvořit diskrétní domény v další kontinuální síti. Fólie IPN tvořená bi-kontinuálními sítěmi může být například připravena prosycením fólie tvořené polymerem A polymerizační směsí pro polymer B a následnou polymerací směsi. Fólie IPN obsahující diskrétní domény jedné z dílčích sítí může být například vytvořena dispergací a zbobtnáním částic sítě polymeru A v polymerizační směsí pro polymer B a následnou polymerací směsi ve vhodné formě.

Různé alternativní technologie přípravy aplikačních forem jsou známé v oboru přípravy krytů pro rány, a jejich přiměřené použití je v souladu s podstatou předkládaného technického řešení.

Přípravky podle technického řešení mohou dále obsahovat další farmaceuticky účinné složky, například složky určené pro lokální uvolnění z polymerní matrice. Může se jednat například o analgetika, látky urychlující hojení rány, růstové faktory, vitamíny (zejména C a E), kosmetika apod. Tyto látky mohou být do polymerní matrice tvořené interpenetrovanou sítí alespoň jednoho polymeru typu A a alespoň jednoho polymeru typu B vneseny známými způsoby, například impregnací či adsorpcí, a mohou být v matrici vázány nekovalentními interakcemi, nebo vazbami závislými na pH či vlhkosti, což usnadní jejich žádoucí lokální uvolnění v místě aplikace přípravku.

Průmyslová využitelnost předkládaného technického řešení se odvíjí od klíčových vlastností produktu. Antimikrobiální funkční skupiny likvidující bakterie, anebo chránící ránu před bakteriální infekcí, a protizánětlivé funkční skupiny potlačující rozvoj zánětlivých procesů v ráně jsou pevně zabudované do polymerního materiálu přípravku, čímž je účinně zabráněno jejich uvolňování do krevního oběhu a případným nežádoucím systémovým účinkům. Tohoto zabudování se docílí kovalentní vazbou.

Interpenetrující síť ve formě nejméně dvou kovalentně síťovaných polymerů specifikovaných v popisu technického řešení není vstřebávána kůží ani sliznicí, nevstupuje do krevního oběhu, ani nepodléhá rozkladu na nízkomolekulární látky, které by mohly být organismem vstřebávány. Polymery jsou chemicky neutrální a nepodléhají degradaci v prostředí rány.

Struktura interpenetrujících sítí umožňuje, aby polymerní přípravek vykazoval vysokou bobtnavost v exsudátu chronických ran. Při aplikaci přípravku na ránu tak při kontaktu s exsudátem nedochází k vysychání rány, a zároveň, biologicky aktivní strukturální jednotky A-1 a B-1 zabudované do struktury IPN zůstávají v přímém kontaktu s činiteli ovlivňujícími průběh hojení, zejména ROS a infikujícími mikroorganismy.

### Objasnění výkresů

Obr. 1 Časová závislost relativní intenzity fluorescence fluoresceinu v přítomnosti *in situ* generovaných peroxylových radikálů a různé koncentrace IPN připravené podle Příkladu 1 (○ 1 mg, ○ 2 mg, ● 5 mg; ■ slepý vzorek).

Obr. 2 Fotodokumentace antimikrobiálního účinku IPN dle Příkladu 4 proti *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis* (A, C). Polyurethanová matrice byla zvolena jako reference (B, D).

Obr. 3 Viabilita lidských fibroblastů po 24 h inkubaci při 37 °C s extraktem z IPN dle Příkladu 4 při různých stupních ředění.

Obr. 4 Scavenging aktivita IPN ve formě fólie dle Příkladu 7 proti *in situ* generovaným superoxid anion radikálům v závislosti na koncentraci vzorku v reakční směsi.

Obr. 5 Scavenging aktivita IPN, terpolymeru a směsi dvou sítí proti *in situ* generovaným peroxylovým radikálům po 60 min reakce v závislosti na koncentraci vzorků v reakční směsi.

### Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1

Směs 16,0 g 2-hydroxyethyl-methakrylátu, 1,0 g *N*-(2,2,6,6-tetramethylazinan-4yl)methakrylamidu, 120 mg ethylenglykol-dimethakrylátu a 100 mg 2,2'-azobis(2-methylpropionitril)u byla rozpuštěna ve 200 ml toluenu. Polymerizační reakce probíhala po dobu 24 h při 70 °C. Výsledný polymer ve formě částic polymerní sítě byl poté odfiltrován, opakovaně extrahován horkým toluenem a vakuově vysušen. 10,0 g polymerní sítě bylo nabobtnáno ve směsi 45 g toluenu, 1,2 g *N*-[3-(dimethylamino)propyl]methakrylamidu, 3,8 g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 54 mg ethylenglykol-dimethakrylátu a 148 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u. Polymerizace probíhala 24 h při 70 °C. Vzniklá IPN byla za horka odfiltrována, promývána směsí toluen: aceton (2:1) při 50 °C a vakuově vysušena.

Příklad 2

Antioxidační aktivita IPN z Příkladu 1 byla testována proti peroxylovým radikálům. Generace těchto reaktivních kyslíkových radikálů probíhala termickým rozpadem 2,2'-azobis(2-methyl-propionamidin) dihydrochloridu (AAPH), přičemž *in situ* vznikající peroxylové radikály jsou schopny oxidovat fluorescein, což vede k poklesu intenzity jeho fluorescence v měřeném roztoku. Přítomnost peroxylových radikálů i antioxidantu lze tedy detekovat fluorimetricky. Experiment byl proveden dle následujícího postupu. Do šesti zkumavek s příslušným množstvím polymeru bylo nadávkováno 1,4 ml fosfátového pufru (PBS, 20 mM; pH = 6,8) a 300 µl roztoku fluoresceinu v PBS ( $2,4 \times 10^{-5}$  M). Vzorky byly temperovány v termobloku 60 min při 37 °C.

Generace peroxylových radikálů byla odstartována přidávkem 100 µl roztoku 2,2'-azobis(2-methyl-propionamidin) dihydrochloridu v PBS (0,46 M). V určených časových intervalech byla, po odfiltrování polymeru, změřena intenzita fluorescence filtrátu. Pro každý vzorek bylo měření

opakováno dvakrát. Z výsledků je zřejmé (Obr. 1) že IPN vykazuje vysokou, koncentračně závislou efektivitu proti *in situ* generovaným peroxylovým radikálům.

### Příklad 3

5

Protimikrobní účinnost IPN připravené podle Příkladu 1 byla testována následujícím způsobem. 10,0 g IPN bylo nabobtnáno ve směsi 55 ml poly(ethylenglykol)u (průměrná  $M_n = 300$ ) a 45 ml vody. Mikrobiální kmeny *Staphylococcus aureus* MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* a *Candida albicans* byly sterilně zaočkovány přímo do gelu, a metodou počítání živých zárodků na pevných půdách (colony forming units, cfu) v daných časových intervalech byla následně stanovena účinnost gelu proti jednotlivým kmenům. Z výsledků uvedených v Tabulce 1 je zřejmé, že IPN vykazovala vysokou efektivitu proti uvedeným mikrobiálním kmenům.

10

Tabulka 1 Protimikrobní účinnost gelu obsahujícího IPN z Příkladu 1.

15

Očkováný druh mikroorganismů	Aplikovaná dávka cfu/1 ml	Nález počtu kolonií v 1 ml přípravku				
		0.den	6. hod	12. hod	24. hod	36. hod
<i>S. aureus</i> MRSA	$4,6 \times 10^6$	$5,5 \times 10^4$	$5,6 \times 10^3$	$1,1 \times 10^3$	$3 \times 10^2$	$<1 \times 10^1$
<i>P. aeruginosa</i> CCM 1961	$2,5 \times 10^6$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$
<i>C. albicans</i> CCM 8215	$5,6 \times 10^5$	$7,6 \times 10^3$	$8,0 \times 10^2$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$

### Příklad 4

Směs 1,3 g [2-(dimethylamino)ethyl]methakrylátu, 0,9 g poly(ethylenglykol)-methylether-methakrylátu (průměrná  $M_n = 500$ ), 54 mg ethylenglykol-dimethakrylátu a 120 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u byla rozpuštěna ve 29 ml toluenu. Polymerizace probíhala 24 h při 70 °C. Po ukončení reakce byl výsledný polymer (polymer A) izolován filtrací, promýván toluenem za horka a vakuově vysušen. 25,0 g polymerní sítě A bylo homogenně dispergováno ve směsi 150 g poly(ethylenglykol)u ( $M_n = 600$ ) a 50 g acetonu. Poté bylo přidáno 0,9 g propan-1,2,3-triolu, 9,0 g *N,N,N',N'*-tetramethyl-2,2'-oxybis(ethylamin)u a 56,8 g *n*-hexan-1,6-diisokyanátu ve 200 g acetonu. Směs byla probublána dusíkem a ponechána reagovat 1 h při 50 °C. K prepolymeru bylo následně přidáno 30,0 g roztoku 2,2,6,6-tetramethyl-4-aminopiperidinu v acetonu, a reakce pokračovala další 2 h při 50 °C. Takto připravená směs byla nalita na teflonovou podložku; po úplném odpaření rozpouštědla vznikl homogenní, průhledný, flexibilní film tvořený IPN polymeru A v polyuretanové síti (polymer B).

20

25

30

### Příklad 5

IPN dle Příkladu 4 byla testována na antimikrobiální účinek proti kmenům *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis*. Bakteriální kultury byly sterilně dispergovány v kapalném médiu, přičemž 100 μl této suspenze bylo rovnoměrně vyseto na kolečko z krevního agaru o průměru 2 cm. Kolečko bylo ihned překryto testovací fólií. Pro srovnání byla analogickým způsobem testována také samotná polyuretanová matrice (B), neobsahující polymerní síť A se zabudovanou antimikrobiální složkou. Po 24 h inkubace při 37 °C byl fotograficky dokumentován růst bakteriálních kolonií. Z výsledků je zřejmé, že zatímco samotná matrice polymeru B neobsahující polymer A je podrostlá v obou případech bakteriálními kulturami (Obr. 2B, D), pod krytem IPN z Příkladu 4 k bakteriální kolonizaci nedochází (Obr. 2A, C).

35

40

## Příklad 6

5 Cytotoxicita IPN ve formě fólie dle Příkladu 4 byla stanovena na buněčné linii lidských fibroblastů postupem vycházejícím z normy ISO 10993-5:2009 (Testy *in vitro* cytotoxicity). Viabilita buněk po 24 h inkubaci s extrakty obou vzorků při 37 °C byla vyhodnocena pomocí testu Alamar Blue™ Cytotoxicity Assay, který je standardní procedurou doporučovanou EURL-ECVAM databází (The European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing). Střední hodnota fluorescence negativní kontroly reprezentující 100 % viability byla použita pro  
10 výpočet míry viability buněčných kultur po inkubaci s testovaným vzorkem. Experiment byl opakován třikrát. Výsledky jsou přehledně shrnuty v Obr. 3. Z výsledků je zřejmé, že extrakty z IPN jsou při koncentracích, daných uvedenou ISO normou, pro buňky lidských fibroblastů netoxické.

## 15 Příklad 7

Směs 1,0 g 1-methyl-2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylátu, 10,5 g 2-methoxyethyl-methakrylátu, 64 mg ethylenglykol-dimethakrylátu a 151 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u byla rozpuštěna v 72 ml toluenu. Polymerizace probíhala 24 h při 70 °C. Po ukončení reakce byl  
20 polymer izolován filtrací, opakovaně promýván toluenem a vysušen. 43,0 g připravené polymerní sítě a 106 g poly(ethylenglykol)u ( $M_n = 600$ ) bylo mícháno 2 h za laboratorní teploty. Poté bylo přidáno 9,9 g *N*-methyl-diethanolaminu, 0,9 g propan-1,2,3-triolu, 42,0 g poly(propylenglykol)u  $\alpha,\omega$ -terminovaného tolylen-diisokyanátem ( $M_n = 2\ 300$ ) a 60,0 g *n*-hexan-1,6-diisokyanátu. Směs byla evakuována z důvodu odstranění vzduchových bublin. Po vytemperování na 40 °C byla  
25 nalita na několik teflonových forem. Vytvrzovací reakce probíhaly v inertní atmosféře 8 h při 60 °C. Po skončení reakce vznikly průhledné flexibilní fólie o různé tloušťce.

## Příklad 8

30 IPN ve formě fólie připravená dle Příkladu 7 byla testována na antioxidační aktivitu proti *in situ* generovaným superoxid anion radikálům. Do vialek na 5 ml bylo odváženo příslušné množství fólie, přidáno 800  $\mu$ l Tris-HCl pufru, 200  $\mu$ l roztoku hypoxanthinu a 2 ml roztoku tetrazolium nitroblue. Reakce byla odstartována přidávkem 20  $\mu$ l suspenze enzymu xanthin oxidasy. Reakční  
35 směsi byly míchány po dobu 20 minut za laboratorní teploty. Byla změřena hodnota absorbance roztoků při vlnové délce 572 nm. Všechny koncentrace vzorku byly proměřeny třikrát pro zajištění reprodukovatelnosti experimentu. Z výsledků je zřejmé (Obr. 4), že za daných podmínek měření IPN vykazuje již při relativně nízkých koncentracích vysoké hodnoty scavenging aktivity proti *in situ* generovaným superoxid anion radikálům.

## 40 Příklad 9

Směs 150 g poly(ethylenglykol)u ( $M_n = 600$ ), 0,9 g propan-1,2,3-triolu, 9,0 g *N,N,N',N'*-tetramethyl-2,2'-oxybis(ethylamin)u, 56,8 g *n*-hexan-1,6-diisokyanátu a 250 g acetonu byla probublána dusíkem a ponechána reagovat 1 h při 50 °C. K prepolymeru bylo následně přidáno  
45 30,0 g roztoku 1-ethyl-2,2,6,6-tetramethyl-4-aminopiperidinu v acetonu, a reakce pokračovala další 2 h při 50 °C. Takto připravená směs byla nalita na teflonovou podložku; po úplném odpaření rozpouštědla vznikl průhledný, flexibilní film. 10,0 g této fólie bylo následně 5 h homogenně a v inertní atmosféře bobtnáno v roztoku [2-(dimethylamino)ethyl]methakrylátu, poly(ethylenglykol)-methakrylátu (průměrná  $M_n = 360$ ), 2-hydroxypropyl-methakrylamidu,  
50 ethylenglykol-dimethakrylátu a kyseliny 4,4'-azobis(4-kyanovalekové) ve vodě. Polymerace probíhala UV ozáření reakční směsi při 350 nm po dobu 30 minut. Vzniklá IPN byla poté důkladně promývána vodou pro odstranění nezreagovaných komponent a rozpustných oligomerních podílů. Po vysušení vznikl transparentní, flexibilní film.

55

## Příklad 10

Směs 5,8 g 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylátu, 1,8 g 2-hydroxyethyl-methakrylamidu a 144 mg ethylenglykol-dimethakrylátu byla rozpuštěna ve 45 ml cyklohexanu. Po přidavku 112 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u byla směs zahřívána 18 h při 60 °C. Vzniklá polymerní síť byla poté odfiltrována, extrahována opakovaně cyklohexanem za horka a vakuově vysušena. 8,0 g připravené polymerní sítě bylo nabobtnáno ve směsi 45 ml ethanolu, 15 ml heptanu, 1,2 g [2(dimethylamino)ethyl]methakrylátu, 10,0 g poly(ethylenglykol)-methakrylátu (průměrná  $M_n = 360$ ), 13,6 g 2-hydroxyethyl-methakrylátu, 327 mg ethylenglykol-dimethakrylátu a 0,41 g 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u. Polymerizace probíhala 24 h při 70 °C. Vzniklá IPN byla po odfiltrování opakovaně promývána heptanem za horka. Po vysušení byla následně extrahována destilovanou vodou za laboratorní teploty, odfiltrována a zlyofilizována. 10,0 g této IPN s vysokým obsahem antioxidační složky bylo nabobtnáno ve směsi 55 ml poly(ethylenglykol)u (průměrná  $M_n = 300$ ) a 45 ml vody. Vzniklým hydrogelem byl ošetřován dekubit na patě, který byl kontaminován žluto-zeleným biofilmem (převážně *Pseudomonas aeruginosa*). Po 24 dnech léčby došlo k eliminaci infekce a tvorbě nové granulační tkáně, přerůstající lůžko rány.

## 20 Příklad 11

Směs 1,6 g 2-hydroxypropyl-methakrylamidu, 10,2 g *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-methakrylamidu, 120 mg *N,N'*-metylen-bisakrylamidu a 100 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u byla rozpuštěna ve 200 ml toluenu. Polymerizační reakce probíhala po dobu 24 h při 70 °C. Výsledný polymer byl poté odfiltrován, opakovaně extrahován horkým toluenem a vakuově vysušen. 10,0 g polymerní sítě bylo nabobtnáno ve směsi 45 g heptanu, 1,5 g *N*-(2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl)methakrylátu, 8,6 g 2-hydroxyethyl-methakrylátu, 54 mg ethylenglykoldimethakrylátu a 148 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u. Polymerizace probíhala 24 h při 70 °C. Vzniklá IPN s vysokým obsahem antimikrobiální složky byla za horka odfiltrována, promývána heptanem při 50 °C a vakuově vysušena. IPN byla dispergována v mast'ovém základu obsahujícího 20 % vody, makrogol 300 a cetylpalmitát. Vzniklý krém byl aplikován na zevní oblast genitálu zasaženého kvasinkovou infekcí (*Candida albicans*). Snížení rozsahu zánětu bylo patrné již po dvou aplikacích.

## 35 Příklad 12

Směs 10,0 g 1-methyl-2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylátu, 2,5 g 2-methoxyethyl-methakrylátu, 48 mg ethylenglykol-dimethakrylátu a 151 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u byla rozpuštěna v 53 ml toluenu. Polymerizace probíhala 24 h při 70 °C. Po ukončení reakce byl polymer izolován filtrací, opakovaně promýván toluenem a vysušen. 5,0 g připravené polymerní sítě bylo nabobtnáno ve směsi 45 ml ethanolu, 5,2 g [2-(dimethylamino)ethyl]akrylátu, 1,0 g 4hydroxybutyl-akrylátu, 19 mg ethylenglykol-diakrylátu a 85 mg 2,2'-azobis(2-methyl-propionitril)u. Polymerizace probíhala 24 h při 70 °C. Vzniklá IPN s vysokým obsahem antioxidační i antimikrobiální složky byla po odfiltrování promývána ethanolom za horka. IPN byla zneutralizována zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a následně suspendována ve vodě. Tato suspenze byla opakovaně aplikována na kožní zánět na chodidlech a prstech, který byl převážně kolonizovaný kvasinkou *Candida albicans*. Za tři až čtyři aplikace výrazné zlepšení stavu.

50

## Příklad 13

Antioxidační aktivita proti peroxylovým radikálům vzorku IPN z Příkladu 1 byla porovnána s antioxidační aktivitou jiných typů polymerních sítí, majících stejný obsah antioxidační antimikrobiální složky, konkrétně se vzorkem ve formě jednoduché terpolymerní sítě (obsahující



antioxidační i antimikrobiální složku v jedné síti) a vzorkem, který vznikl pouhým smícháním kopolymerní sítě obsahující antioxidant s kopolymerní sítí obsahující zabudovanou antimikrobiální složku. Polymerní sítě byly testovány na antioxidační aktivitu proti *in situ* generovaným peroxylovým radikálům. Experiment byl proveden dle postupu uvedeného v Příkladu 2. Výsledky experimentu jsou shrnuty v Obr. 5, který znázorňuje závislost scavenging aktivity testovaného vzorku na jeho koncentraci v reakční směsi obsahující peroxylové radikály. Z výsledků je zřejmé, že IPN vykazuje vyšší scavenging aktivitu proti *in situ* generovaným peroxylovým radikálům, než terpolymerní síť i než směs dvou kopolymerních sítí.

#### 10 Příklad 14

Antimikrobiální účinnost vzorku IPN z Příkladu 1 byla rovněž porovnána s antimikrobiální účinností terpolymerní sítě a směsí dvou polymerních sítí, vykazujících analogický obsah zabudované antioxidační a antimikrobiální složky. Polymery byly nabobtnány ve směsi poly(ethylenglykol)u (průměrná  $M_n = 300$ ) a 45 ml vody. Antimikrobiální aktivita připravených hydrogelů byla testována proti kmenu Gram-pozitivní bakterie *Staphylococcus aureus* MRSA, Gram-negativní bakterie *Pseudomonas aeruginosa* a kvasince *Candida albicans*. Do 10 ml gelu bylo za sterilních podmínek naočkováno 0,1 ml inokula obsahujícího daný počet cfu (colony forming units). Naočkováný přípravek byl 12 hodin uchováván při teplotě 32 °C (pro bakterie) resp. 22 °C (pro kvasinky). Antimikrobiální efekt (v %) je pro jednotlivé gely přehledně uveden v Tabulce 2. Z výsledků je zřejmé, že IPN vykazuje nejvyšší účinnost proti testovaným mikrobiálním kulturám.

25 Tabulka 2 Antimikrobiální efekt testovaných hydrogelů proti *Staphylococcus aureus* MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* a *Candida albicans* po 12 hodinách inkubace.

Typ polymeru	Mikrobiální kmen	Antimikrobiální efekt (%)
terpolymer	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	94,8
směs sítí		96,1
IPN		99,9
terpolymer	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CCM 1961)	96,4
směs sítí		95,3
IPN		99,9
terpolymer	<i>Candida albicans</i> (CCM 8215)	91,1
směs sítí		94,6
IPN		99,9

#### 50 Průmyslová využitelnost

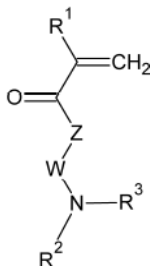
Antimikrobiální, antioxidační i ostatní zmíněné složky přípravku se řadí mezi komerčně běžně dostupné materiály. Navrhované postupy přípravy interpenetrujících sítí využívají metody v průmyslu značně rozšířených radikálových kopolymerizací a krokových polymerizací, což významně zjednodušuje výrobu přípravku v průmyslovém měřítku, a tím i zvyšuje využitelnost

technického řešení v praxi. Polymerní přípravek pro úpravu prostředí a urychlení hojení ran lze použít pro lékařské účely při ošetřování ran, s výhodou chronických infikovaných ran, např. bércových vředů, proleženin, popálenin, kde umožní zajištění optimálního procesu hojení a snadné a bezbolestné sledování hojícího procesu. Přípravek může být rovněž určen pro prevenci a léčbu antimikrobiálně kontaminované sliznice a mykotických onemocnění nehtů. Polymerní přípravek podle tohoto technického řešení může být také vhodný pro řešení v aktuálních krizových situacích vyžadujících rychlou první pomoc při ošetření zraněných osob. Možné jsou též některé aplikace ve veterinárním lékařství.

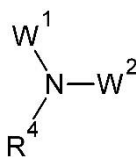
10

## NÁROKY NA OCHRANU

- 15 **1.** Polymerní přípravek pro krytí ran, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň dvě interpenetrující polymerní sítě, přičemž alespoň jedna polymerní síť obsahuje ve své struktuře kovalentně vázanou antimikrobiální funkční složku, a alespoň jedna jiná polymerní síť obsahuje ve své struktuře kovalentně vázanou protizánětlivou a/nebo antioxidační funkční složku.
- 20 **2.** Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že antimikrobiální funkční složkou je alespoň jedna strukturální jednotka A-1 polymeru odvozená od monomeru obecného vzorce



- 25 kde  $R^1$  je  $-H$  nebo  $-CH_3$ ,  $Z$  je  $-O-$  nebo  $-NH-$ ,  $W$  je  $-(CH_2)_m-$ , kde  $m=1$  až 12,  $R^2$  a  $R^3$  je  $-H$  nebo alkyl  $C_1$  až  $C_{12}$ ;  
a/nebo alespoň jedna strukturální jednotka A-2 polymeru odvozená od monomeru obecného vzorce



30

kde  $R^4$  je alkyl  $C_1$  až  $C_{12}$ ,  $W^1$  a  $W^2$  je  $-(CH_2)_n-X^1$  nebo  $-CH_2-CH_2-(OCH_2-CH_2)_n-X^2$ , kde  $n=1$  až 20,  $X^1$  a  $X^2$  je  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NCO$  a zároveň alespoň jedno z  $X^1$ ,  $X^2$  je  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NCO$ .

- 35 **3.** Přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že polymerní síť obsahující antimikrobiální funkční složku A-1 dále obsahuje alespoň jeden typ strukturálních jednotek vybraných ze skupiny zahrnující jednotky odvozené od kyseliny akrylové a methakrylové a jejich solí, akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylamidů a methakrylamidů, *N*-vinyl-2-pyrrolidonu, hydroxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylátů a methakrylátů, alkyloxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylátů a methakrylátů, hydroxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylamidů a methakrylamidů;

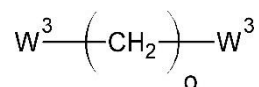
40

a/nebo polymerní síť obsahující antimikrobiální funkční složku A-2 dále obsahuje alespoň jeden typ strukturálních jednotek vybraných ze strukturálních jednotek:

- odvozených od propan-1,2-diolu, 2,2-dimethylpropan-1,3-diolu, cyklohexan-1,4-diolu, 1,4-

bis(hydroxymethyl)cyklohexanu, 2-(2-hydroxyethoxy)ethan-1-olu, 1,3-diaminopentanu, 2,2,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, 2,4,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, isoforon diisokyanátu, cyklohexan-1,4-diisokyanátu, dicyklohexylmethan-4,4'-diisokyanátu;  
- a/nebo odvozených od monomerů obecného vzorce:

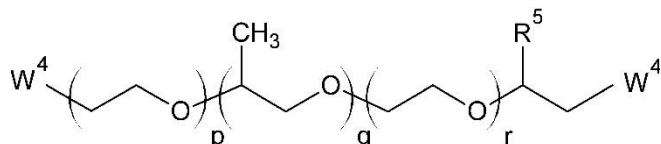
5



kde  $o=3$  až 12 a  $W^3$  je  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NCO}$ ;

- a/nebo odvozených od monomerů obecného vzorce:

10



kde  $p, q, r=0$  až 100,  $R^5$  je  $-\text{H}$  nebo  $-\text{CH}_3$  a  $W^4$  je  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NCO}$ .

15

**4.** Přípravek podle nároku 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že strukturní jednotky A-1 jsou odvozeny od *N*-[3-(dimethylamino)propyl]methakrylamidu nebo [2-(dimethylamino)ethyl]-methakrylátu, a/nebo strukturní jednotky A-2 jsou odvozeny od *N,N*-bis(2-hydroxyethyl)-methylaminu.

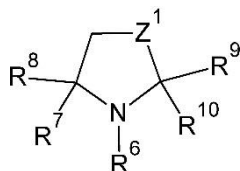
20

**5.** Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4, **vyznačující se tím**, že obsah strukturních jednotek A-1 v polymerní síti je 1 až 99 molárních %, s výhodou 2 až 30 molárních %, a/nebo obsah strukturních jednotek A-2 v polymerní síti je 1 až 99 molárních %, s výhodou 1 až 50 molárních %.

25

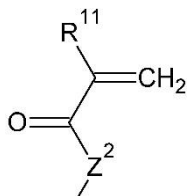
**6.** Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že protizánětlivou a/nebo antioxidační funkční složkou je alespoň jedna strukturní jednotka B-1 polymeru, odvozená od monomeru obecného vzorce

30



kde  $R^6$  je  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ , kyslíkový radikál nebo alkyl  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_4$ ,  $R^7$  až  $R^{10}$  je alkyl  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_4$ ,  $Z^1$  je  $-\text{CH}(\text{Y}^1)-$  nebo  $-\text{CH}(\text{Y}^1)\text{CH}_2-$ , kde  $\text{Y}^1$  je radikálově polymerizovatelná chemická skupina

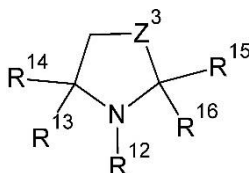
35



kde  $R^{11}$  je  $-\text{H}$  nebo  $-\text{CH}_3$  a  $Z^2$  je  $-\text{O}-$  nebo  $-\text{NH}-$ ,

a/nebo alespoň jedna strukturní jednotka B-2 polymeru, odvozená od monomeru obecného vzorce

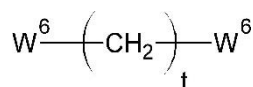
40



kde R<sup>12</sup> je –H, –OH, kyslíkový radikál nebo alkyl C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub>, R<sup>13</sup> až R<sup>16</sup> je alkyl C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub>, Z<sup>3</sup> je –CH(Y<sup>2</sup>)– nebo –CH(Y<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>–, kde Y<sup>2</sup> je –OH, –NH<sub>2</sub>, –NHC(=O)NH<sub>2</sub>, –(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>–W<sup>5</sup>, kde s=1 až 6 a W<sup>5</sup> je –OH nebo –NH<sub>2</sub>.

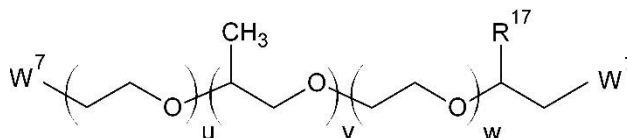
7. Přípravek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že polymerní síť obsahující protizánětlivou a/nebo antioxidační funkční složku B-1 dále obsahuje alespoň jeden typ strukturních jednotek vybraných ze skupiny zahrnující jednotky odvozené od kyseliny akrylové a methakrylové a jejich solí, akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylátů a methakrylátů, hydroxyalkyl akrylamidů a methakrylamidů, N-vinyl-2-pyrrolidonu, hydroxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylátů a methakrylátů, alkyloxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylátů a methakrylátů, hydroxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyethylen) akrylamidů a methakrylamidů, a/nebo polymerní síť obsahující protizánětlivou a/nebo antioxidační funkční složku B-2 dále obsahuje alespoň jeden typ strukturních jednotek vybraných ze skupiny zahrnující strukturní jednotky

- strukturní jednotky odvozené od propan-1,2-diolu, 2,2-dimethylpropan-1,3-diolu, cyklohexan-1,4-diolu, 1,4-bis(hydroxymethyl)cyklohexanu, 2-(2-hydroxyethoxy)-ethan-1-olu, 1,3-diaminopentanu, 2,2,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, 2,4,4-trimethylhexan-1,6-diisokyanátu, isofofon diisokyanátu, cyklohexan-1,4-diisokyanátu, dicyklohexyl-methan-4,4'-diisokyanátu;
- a/nebo strukturní jednotky odvozené od monomerů obecného vzorce:



kde t=3 až 12 a W<sup>6</sup> je –OH, –NH<sub>2</sub> nebo –NCO;

- a/nebo strukturní jednotky odvozené od monomerů obecného vzorce:



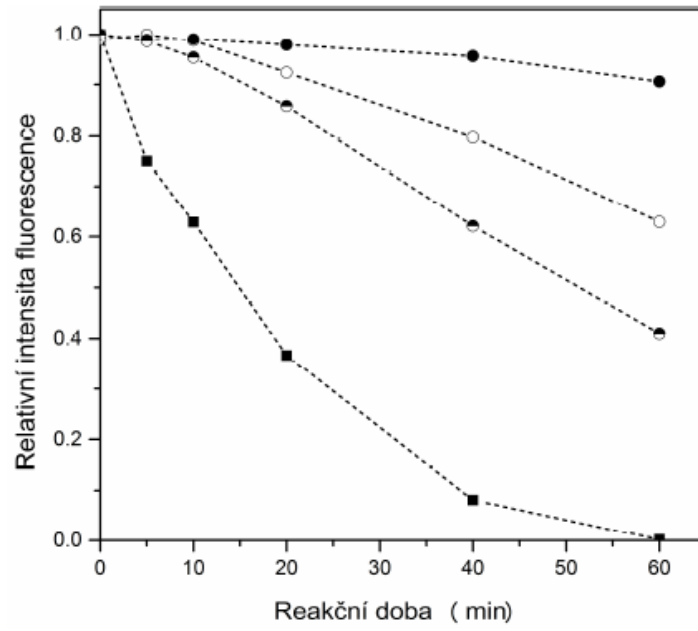
kde u, v, w=0 až 100, R<sup>17</sup> je –H nebo –CH<sub>3</sub> a W<sup>7</sup> je –OH, –NH<sub>2</sub> nebo –NCO.

8. Přípravek podle nároku 6 nebo 7, **vyznačující se tím**, že strukturní jednotky B-1 jsou odvozeny od N-(2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl)methakrylamidu nebo 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylátu, a/nebo strukturní jednotky B-2 jsou odvozeny od 4-amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidinu, 4-amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-oxylu, 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidinu nebo 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-oxylu.

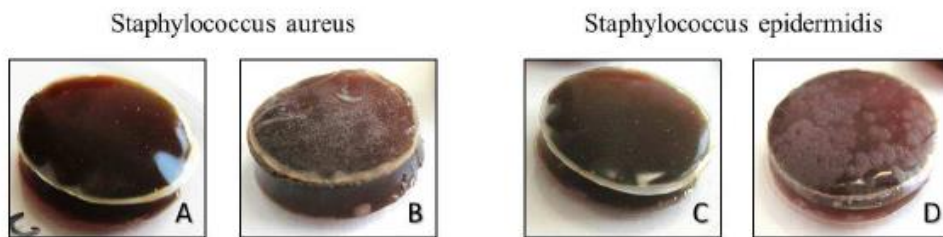
9. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 8, **vyznačující se tím**, že obsah strukturních jednotek B-1 v polymerní síti je 1 až 45 molárních %, s výhodou 1,5 až 15 molárních %, a/nebo obsah strukturních jednotek B-2 v polymerní síti je 0,1 až 20 hmotnostních %.

10. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr polymerní sítě nesoucí antimikrobiální funkční složku: polymerní síti nesoucí protizánětlivou a/nebo antioxidační funkční složku je v rozmezí 0,1 až 10.

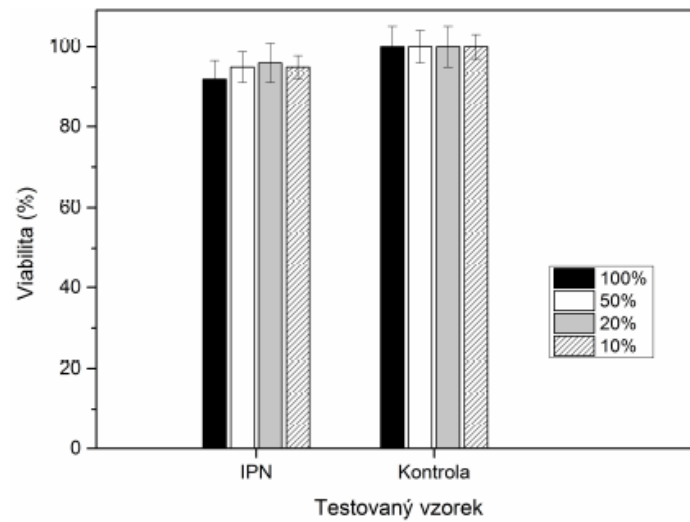
- 5 **11.** Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje polymerní přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, a dále pomocné látky vybrané ze skupiny zahrnující stabilizátory, emulgátory, látky zvyšující viskozitu, parafíny, rostlinné oleje, živočišné tuky, syntetické acylglyceroly, vosky, polyalkylsiloxany, mastné oleje s koloidním oxidem křemičitým, škrob, deriváty celulózy, karbomery a křemičitany hořečnato-hlinité, želatinu, povrchově aktivní látky, kluzné látky, látky s adsorpčními vlastnostmi, vodu, glycerol, aktivní uhlí; s výhodou je farmaceutický přípravek ve formě vybrané ze suspenze, emulze, masti, krému, gelu, pasty, čípků, globulí, tablet, multivrstevnatého krytí, krycích fólií.



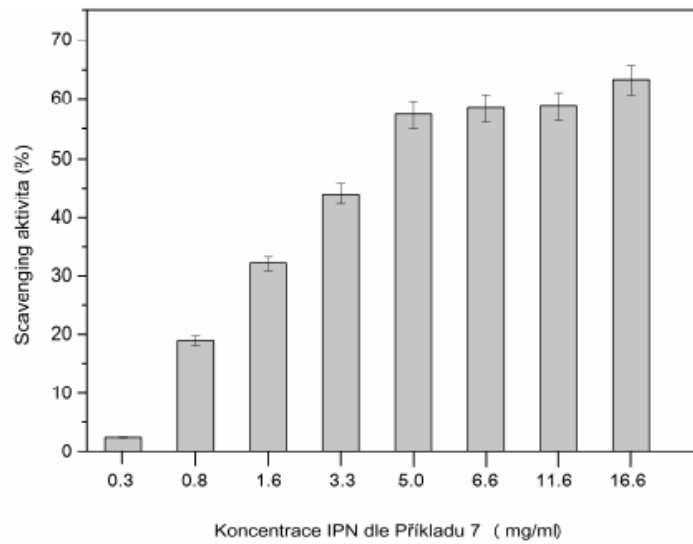
Obr. 1



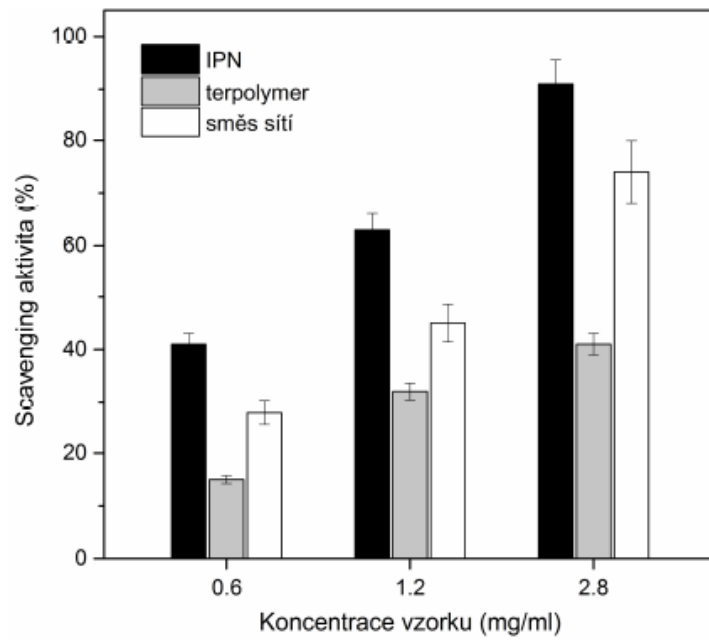
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5

---

Konec dokumentu

---