

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

32 226

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 33/06 (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01)
A61K 31/787 (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)
A61F 13/02 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2018-35185**
(22) Přihlášeno: **17.07.2018**
(47) Zapsáno: **29.10.2018**

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

- (54) Název užitého vzoru:
Tekutý krycí přípravek pro ošetření ran

CZ 32226 U1

Tekutý krycí přípravek pro ošetření ran

Oblast techniky

5

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

10

Dosavadní stav techniky

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

20 Hojení ran je komplexní fyziologický proces, charakteristický svými třemi rozdílnými, vzájemně se prolínajícími fázemi (zánětlivá, proliferativní a epitelizační).

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

35

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

40

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

45

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

50

Vhodným typem krytí akutních ran jsou pak krycí přípravky v tekuté formě s obsahem polymeru, které po aplikaci a následném rychlém odpaření rozpouštědla vytvoří na pokožce přilnavou,

55

prodyšnou a ochrannou vrstvu, tzv. bariérový film. Tento typ krytí je pacienty preferován, neboť při aplikaci je významně omezeno riziko spojené s kontaminací rány, a snadno se aplikuje na poranění i v místech, jejichž ošetření konvenčními krycími prostředky bývají zpravidla obtížná (např. mezi prsty, na kloubech).

5

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

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

Podstata technického řešení

35

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

45

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

55

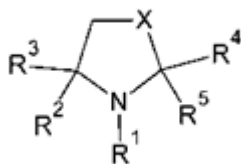
pálení.

Polydimethylsiloxany vhodné pro použití v tomto technickém řešení mají výhodně 2 až 10, výhodněji 2 až 5 dimethylsiloxanových jednotek, a mohou být lineární, rozvětvené (obsahující na koncích řetězce methylové skupiny) či cyklické. Polydimethylsiloxany jsou s výhodou vybrány ze skupiny zahrnující oktamethylcyklotetrasiloxan, dekamethylcyklopentasiloxan, oktamethyltrisiloxan, hexamethyldisiloxan (HMDS).

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

Polymerní síť, která je základem přípravku dle předloženého technického řešení, obsahuje tři typy strukturních jednotek A, B, C, majících odlišné funkce ve struktuře polymeru a při funkci přípravku. Polymerní síť obsahuje jednu nebo více různých jednotek každého typu.

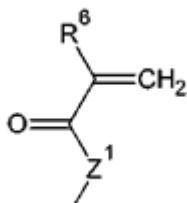
Strukturní jednotky A obsahují chemické skupiny, které jsou schopné vázat či inaktivovat látky toxické nebo nepříznivě ovlivňující zánětlivé procesy a které katalyzují hydrolytické reakce alkyloxysilanů. Strukturní jednotky A jsou odvozené od derivátů stericky stíněných aminů obecného vzorce:



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

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

X je $-CH(X^1)-$ nebo $-CH(X^1)CH_2-$, kde X^1 je radikálově polymerizovatelná chemická skupina



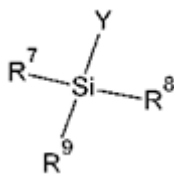
kde R^6 je $-H$ nebo $-CH_3$ a Z^1 je $-O-$ nebo $-NH-$.

Obsah strukturních jednotek A v polymeru je s výhodou v rozmezí 0,01 až 20 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost polymerní sítě.

Strukturní jednotky A jsou s výhodou odvozeny od 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylátu a/nebo A-(2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl)methakrylamidu.

Strukturní jednotky B obsahují chemické skupiny, které podléhají hydrolyze a následným kondenzačním reakcím vedoucím k zesíťování polymeru, čímž podporují jeho nevstřebatelnost do organismu. Strukturní jednotky B jsou odvozené od alkyloxysilanů obecného vzorce:

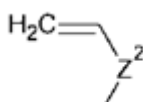
45



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

5

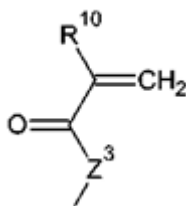
R^8 a R^9 jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 nebo $-\text{O}(\text{X}^3)$, kde X^3 je alkyl C_1 až C_4 , a Y je radikálově polymerizovatelná chemická skupina



10

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

nebo



15

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

Obsah strukturních jednotek B v polymeru je s výhodou $0,1$ až 15% hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost polymerní sítě.

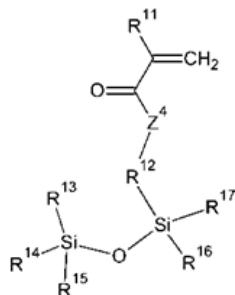
20

Strukturní jednotky B jsou s výhodou odvozeny od 3-(triethoxysilyl)propyl-methakrylátu, 3-(dimethoxymethylsilyl)propyl-methakrylátu, (triethoxysilyl)ethylenu a/nebo (trimethoxysilyl)ethylenu.

25

Strukturní jednotky C obsahují alkylsiloxanové skupiny, které zlepšují filmotvornost polymerní sítě, podporují její adhezivitu k pokožce a sliznici a zajišťují botnavost polymerní sítě v kapalně složce, která po aplikaci na poraněnou kůži nepálí a nedráždí. Strukturní jednotky C jsou odvozené od alkylsiloxanů obecného vzorce:

30



kde R¹¹ je –H nebo –CH₃,

Z⁴ je –O– nebo –NH–,

5

R¹² je –(CH₂)_o–, kde o=1 až 6,

R¹³ až R¹⁵ jsou nezávisle vybrány z alkylů C₁ až C₄ nebo –OSi(X⁴)₃, kde X⁴ je alkyl C₁ až C₄, přičemž X⁴ jsou stejné nebo různé,

10

R¹⁶ a R¹⁷ jsou nezávisle vybrány z alkylů C₁ až C₄ nebo –OSi(X⁵)₃, a X⁵ je alkyl C₁ až C₄ nebo –OSi(X⁶)₃, kde X⁶ je alkyl C₁ až C₄, přičemž X⁵ jsou stejné nebo různé.

Obsah strukturních jednotek C v polymeru je s výhodou 30 až 80 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost polymeru.

15

Strukturní jednotky C jsou s výhodou odvozeny od 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propylmethakrylátu a/nebo 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propylakrylátu.

Další strukturní jednotky D mohou být volitelně navázány do struktury polymerní sítě k výslednému ovlivnění její adheze, koheze, elasticity, flexibility, transparentnosti, permeability pro kyslík a vodní páru, případně kombinace těchto vlastností. Vhodnými strukturními jednotkami jsou strukturní jednotky odvozené od monomerů akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, alkyl akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, *N,N*-dialkylaminoalkyl akrylátů a methakrylátů, *N,N*-dialkylaminoalkyl akrylamidů a methakrylamidů, *N*-vinyl-2-pyrrolidonu; přičemž alkyly v těchto substituentech jsou C₁-C₁₄ alkyly, s výhodou C₁-C₁₂ alkyly nebo C₁-C₈ alkyly. Příklady takových monomerů jsou methylmethakrylát, methylakrylát, ethylmethakrylát, ethylakrylát, isopropylmethakrylát, isopropylakrylát, *n*-butylmethakrylát, *n*-butylakrylát, isobutylmethakrylát, isobutylakrylát, *n*-hexylmethakrylát, *n*-hexylakrylát, cyklohexylmethakrylát, cyklohexylakrylát, 2-methyl-1-butylmethakrylát, 2-methyl-1-butylakrylát, 2-ethylhexylmethakrylát, 2-ethylhexylakrylát, laurylmethakrylát, laurylakrylát, isooktylmethakrylát, isooktylakrylát, a jejich kombinace.

25

30

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

35

Strukturní jednotky odvozené od monomerů uváděných obecných vzorců jsou strukturní jednotky vzniklé polymerizací těchto monomerů, tedy jejich zapojením do polymerního řetězce tvorbou vazeb k dalším strukturním jednotkám.

40

Farmaceutický přípravek podle předkládaného technického řešení lze připravit postupem, který zahrnuje kroky radikálové kopolymerizace monomerních prekurzorů strukturních jednotek A, B a C, a popřípadě i D, zde uvedených vzorců a kondenzační reakci probíhající souběžně s radikálovou kopolymerizací nebo následně po radikálové kopolymerizaci, a krok následného dispergování vzniklé polymerní sítě v kapalné složce obsahující polydimethylsiloxan.

45

Pro iniciaci radikálové kopolymerizace lze použít iniciátory, jejichž výběr nejlépe koresponduje se zvoleným polymerizačním postupem, a z něj vyplývajících podmínek polymerizace. Mezi nejběžnější druhy radikálových iniciátorů patří například iniciátory termické (azoiniciátory, diacylperoxydy a jiné typy peroxosloučenin), UV iniciátory, které generují radikály vlivem UV záření, nebo redoxní iniciátory, které generují radikály na základě oxidačně-redukčních reakcí.

50

Iniciace se však nemusí omezovat jen na uvedené typy iniciátorů. Iniciátory radikálové kopolymerizace jsou odborníkovi v oboru obecně známé, například z učebnice G. Odian:

55

Principles of Polymerization, Fouth Edition, John Wiley & Sons, 2004.

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

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

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

25 Polymerní síť, která je základem tekutého krycího přípravku, obsahuje jednotky odvozené od monomerů s polymerizovatelnými dvojnými vazbami, které jsou odvozené od derivátů stericky stíněných aminů, alkyloxysilanů a alkylsiloxanů. Současně s radikálovou polymerizací monomerů s dvojnými vazbami probíhá v reakční směsi hydrolyza přítomných
30 alkyloxysilanových monomerů a jejich následná kondenzace. Výsledkem je unikátní struktura polymerní sítě, která je tvořena polymerními řetězci vzniklými radikálovou polymerizací, jež jsou kovalentní vazbou propojené se siloxanovými řetězci, vzniklými kondenzačními reakcemi. Výsledné polymerní síť si zachovávají botnavost v kapalných, nízkomolekulárních polydimethylsiloxanech. Dispergováním polymerní sítě v uvedeném médiu se po nanesení na
35 pokožku nebo sliznici a odpaření kapalně složky vytvoří silně adhezující polymerní film.

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

Polymerní síť v kapalných složkách navržených v tomto technickém řešení botná a suspense vytvořených gelových částic tvoří nízkoviskózní kapalinu, podobnou roztoku, kterou lze snadno
50 nanášet na ránu. Po aplikaci na ránu a odpaření kapalně složky přípravek vytváří film, který svými vlastnostmi přispívá k hojení rány během všech fází hojení. Protizánětlivá funkční složka je schopna efektivně potlačovat zánětlivé procesy v ráně, současně ochranná vrstva polymeru zajišťuje udržení vlhkosti v ráně, čímž podporuje adhezi a růst buněk a epitelizaci povrchu rány, a zároveň poskytuje ochranu nově vznikající tkáň před mechanickým poškozením. Polymerní
55 film je biokompatibilní, chemicky, mechanicky a tepelně stabilní, adhezuje k pokožce i sliznici,

čímž se snadno přizpůsobí spodně rány ve všech konturách, a nevytváří tak tzv. „mrtvý prostor“ mezi pokožkou a krytím. Ochranná vrstva polymerního filmu slouží jako bariéra proti kontaminaci mikroorganismy, nezachycuje špínu a prach, nepropouští vodu a je prodyšná pro vodní páru a kyslík. Film je transparentní po celou dobu hojení, čímž se zajistí snadné sledování rány včetně barevných změn na spodně rány.

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

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

Tekutý krycí přípravek, který je předmětem technického řešení, překryje po aplikaci na ránu exponovaná nervová zakončení, čímž okamžitě snižuje bolestivost i pocit pálení v místě poranění. Obvaz na ráně zůstává adherentní k povrchu kůže nebo sliznice, a to po dobu až deseti dnů od aplikace. Postupně se odlupuje s odumřelými buňkami pokožky, aniž by došlo k poškození nebo dalšímu dráždění pokožky. U poškozené pokožky nebo sliznice je hojení významně urychleno, je-li aplikován tekutý přípravek dle technického řešení.

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

Objasnění výkresů

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

Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1

Směs 36,6 g 3-[tris(trimethylsilyloxy)silyl]propylmethakrylátu (strukturní jednotka C), 950 mg 3-(triethoxysilyl)propyl-methakrylátu (strukturní jednotka B), 21,3 g methylmethakrylátu (strukturní jednotka D), 177 mg 2-ethylhexylakrylát (strukturní jednotka D), 3,6 g N-(2,2,6,6-tetramethylazan-4-yl)methakrylamidu (strukturní jednotka A) a 212 mg 2,2'-azobis(2-methylpropionitril)u byla rozpuštěna v 71 ml ethylacetátu a 200 µl vody. Polymerizace probíhala 24 h

při 65 °C. Po ukončení reakce byl polymer vysrážen v methanolu, izolován a vysušen do konstantní hmotnosti. Byla připravena disperze polymeru v HMDS, a to až do koncentrace 10 % hmotn. Disperze byla aplikována na pokožku, kde se po rychlém odpaření HMDS vytvořil průhledný, přilnavý film, který z vrchní strany nelepí a který se vodou neodmývá.

5

Příklad 2

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

15 Příklad 3

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

20

Příklad 4

25 Polymer z Příkladu 1 byl oxidován peroxidem vodíku dle následujícího postupu. Ve vialce bylo rozpuštěno 4,8 mg $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 2 ml vody. Do roztoku bylo přidáno 40 mg polymeru. Po přidávku 10 ml 30% roztoku H_2O_2 byla směs ponechána 72 hodin reagovat za laboratorní teploty. Poté byl polymer z roztoku odfiltrován, důkladně promyt vodou a vysušen při 50 °C do konstantní hmotnosti. Typické ESR spektrum oxidovaného polymeru je uvedeno na Obr. 1 a prokazuje přítomnost nitroxidu, který vznikl oxidací kovalentně vázaného stericky stíněného aminu peroxidem vodíku a produkty jeho rozkladu.

30

Příklad 5

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

40

45 Příklad 6

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

50

55

Příklad 7

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

15

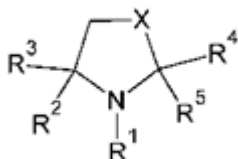
NÁROKY NA OCHRANU

20 **1.** Tekutý farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje

- polymerní síť obsahující

- strukturní jednotky A odvozené od stericky stíněných aminů obecného vzorce:

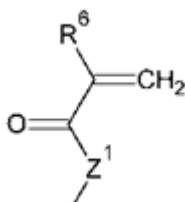
25



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

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

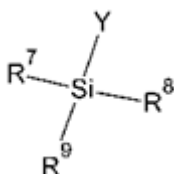
X je –CH(X¹)– nebo –CH(X¹)CH₂–, kde X¹ je radikálově polymerizovatelná chemická skupina



35

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

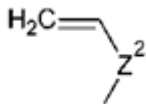
- strukturní jednotky B odvozené od alkyloxysilanů obecného vzorce:



40

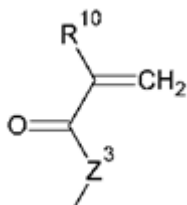
kde R^7 je $-O(X^2)$, kde X^2 je alkyl C_1 až C_4 ,

5 R^8 a R^9 jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 nebo $-O(X)$, kde X je alkyl C_1 až C_4 , a Y je radikálově polymerizovatelná chemická skupina



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

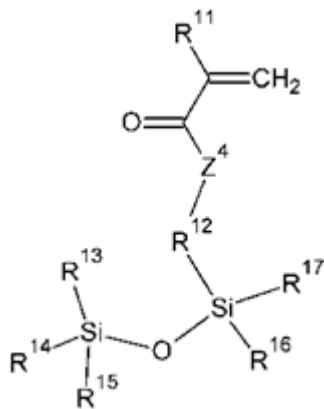
nebo



15

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

20 - strukturální jednotky C odvozené od alkylsiloxanů obecného vzorce:



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

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

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

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

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

35 - a volitelně i strukturální jednotky D odvozené od monomerů vybraných z akrylamidu

a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, alkyl akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, *N,N*-dialkylaminoalkyl akrylátů a methakrylátů, *N,N*-dialkylaminoalkyl akrylamidů a methakrylamidů, *N*-vinyl-2-pyrrolidonu; přičemž alkyly v těchto substituentech jsou C₁-C₁₄ alkyly, s výhodou C₁-C₁₂ alkyly nebo C₁-C₈ alkyly;

- a dále obsahuje kapalnou složku obsahující polydimethylsiloxan.

2. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsah strukturních jednotek A v polymeru je v rozmezí 0,01 až 20 % hmotn., obsah strukturních jednotek B v polymeru je 0,1 až 15 % hmotn., obsah strukturních jednotek C v polymeru je 30 až 80 % hmotn., a obsah strukturních jednotek D v polymeru je do 50 % hmotn.

3. Přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že

- strukturní jednotky A jsou odvozeny od 2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl-methakrylátu a/nebo A-(2,2,6,6-tetramethylazinan-4-yl)methakrylamidu; a/nebo

- strukturní jednotky B jsou odvozeny od 3-(triethoxysilyl)propyl-methakrylátu, 3-(dimethoxymethylsilyl)propyl-methakrylátu, (triethoxysilyl)ethylenu a/nebo (trimethoxysilyl)ethylenu; a/nebo

- strukturní jednotky C jsou odvozeny od 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl-methakrylátu a/nebo 3-[tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl-akrylátu.

4. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že strukturní jednotky D jsou přítomny a jsou odvozené od monomerů vybraných ze skupiny zahrnující methylmethakrylát, methylakrylát, ethylmethakrylát, ethylakrylát, isopropylmethakrylát, isopropylakrylát, *n*-butylmethakrylát, *n*-butylakrylát, isobutylmethakrylát, isobutylakrylát, *n*-hexylmethakrylát, *n*-hexylakrylát, cyklohexylmethakrylát, cyklohexylakrylát, 2-methyl-1-butylmethakrylát, 2-methyl-1-butylakrylát, 2-ethylhexylmethakrylát, 2-ethylhexylakrylát, laurylmethakrylát, laurylakrylát, isooktylmethakrylát, isooktylakrylát, a jejich kombinace.

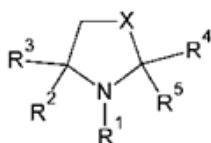
5. Přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že kapalná složka obsahuje alespoň jeden polydimethylsiloxan mající 2 až 10, výhodněji 2 až 5 dimethylsiloxanových jednotek, který je lineární, rozvětvený či cyklický, s výhodou jsou polydimethylsiloxany vybrány ze skupiny zahrnující oktamethylcyklotetrasiloxan, dekamethylcyklopentasiloxan, oktamethyltrisiloxan, hexamethyldisiloxan (HMDS).

6. Přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že je ve formě suspenze, emulze nebo gelu.

7. Přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků pro použití pro prevenci nebo krytí ran.

8. Polymer, **vyznačující se tím**, že obsahuje

- strukturní jednotky A odvozené od stericky stíněných aminů obecného vzorce:

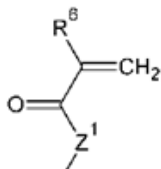


kde R^1 je $-H$, $-OH$ nebo alkyl C_1 až C_4 ,

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

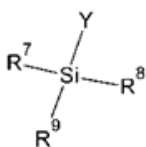
5

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



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

- strukturální jednotky B odvozené od alkyloxysilanů obecného vzorce:

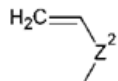


15

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

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

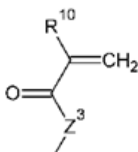
20



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

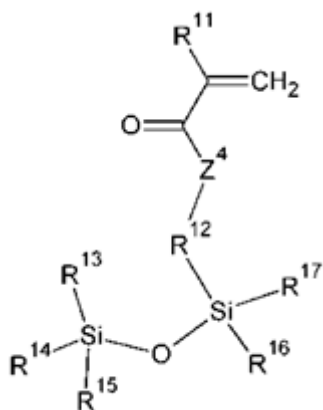
25

nebo



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

- strukturální jednotky C odvozené od alkylsiloxanů obecného vzorce:



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

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

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

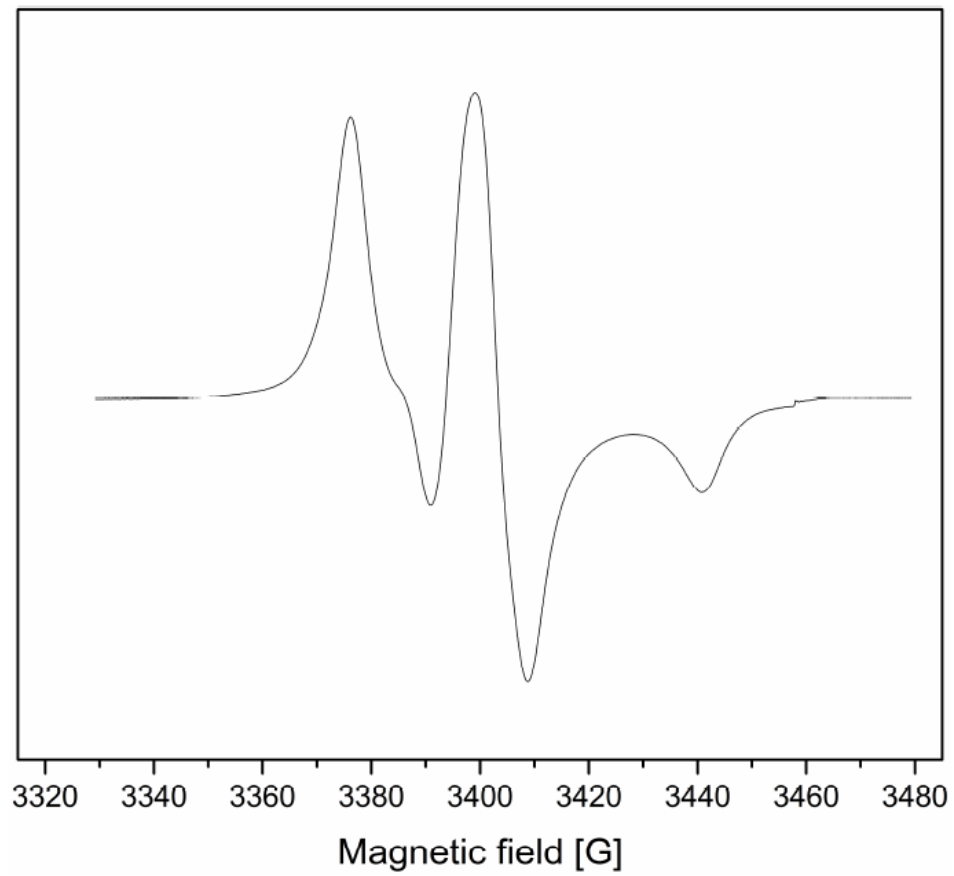
10 R^{13} až R^{15} jsou nezávisle vybrány z alkylů C_1 až C_4 nebo $-OSi(X^4)_3$, kde X^4 je alkyl C_1 až C_4 , přičemž X^4 jsou stejné nebo různé,

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

15 - a volitelně i strukturální jednotky D odvozené od monomerů vybraných z akrylamidu a methakrylamidu, alkyl akrylátů a methakrylátů, alkyl akrylamidů a methakrylamidů, alkyloxy terminovaných (polyoxyetylen) akrylátů a methakrylátů, *N,N*-dialkylaminoalkyl akrylátů a methakrylátů, *N,N*-dialkylaminoalkyl akrylamidů a methakrylamidů, *N*-vinyl-2-pyrrolidonu; přičemž alkyly v těchto substituentech jsou C_1 - C_{14} alkyly, s výhodou C_1 - C_{12} alkyly nebo C_1 - C_8 alkyly.
20

25 **9.** Polymer podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že obsah strukturálních jednotek A v polymeru je v rozmezí 0,01 až 20 % hmotn., obsah strukturálních jednotek B v polymeru je 0,1 až 15 % hmotn., obsah strukturálních jednotek C v polymeru je 30 až 80 % hmotn., a obsah strukturálních jednotek D v polymeru je do 50 % hmotn.

1 výkres



Obr. 1