

# UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

# 36 370

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

*A61K 47/69* (2017.01)

*A61K 9/52* (2006.01)

*A61K 8/02* (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2022-39776**

(22) Přihlášeno: **31.03.2022**

(47) Zapsáno: **21.09.2022**

(73) Majitel:  
ING MEDICAL s.r.o., Praha 5, Lahovice, CZ  
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.,  
Praha 4, Krč, CZ  
České vysoké učení technické v Praze, Praha 6,  
Dejvice, CZ  
KAR BioTech s.r.o., Praha 4, Krč, CZ

(72) Původce:  
Mgr. Ing. Hana Havlová, Praha 5, Hlubočepy, CZ  
Ing. et Ing. Taťána Fenclová, Ph.D., Ostrava,  
Michálkovice, CZ  
Ing. Petr Bratka, Praha 4, Krč, CZ  
Mgr. Eva Filová, Ph.D., Praha 4, Modřany, CZ  
prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., Praha 6,  
Břevnov, CZ  
JUDr. Jan Kavalírek, Praha 5, Hlubočepy, CZ  
Mgr. Jana Hlinková, Ph.D., Velký Šariš, SK  
Mgr. Radmila Žižková, Jílové u Prahy, CZ  
Mgr. Veronika Blahnová, Praha 5, Hlubočepy, CZ  
Mgr. Viktorie Sedláčková, Praha 2, Vinohrady, CZ  
Mgr. Eva Šebová, Tekovská Breznica, SK  
Mgr. Věra Sovková, Praha 8, Bohnice, CZ

(74) Zástupce:  
Ing. Milan Škoda, Nahořanská 308, 549 01 Nové  
Město nad Metují, Krčín

(54) Název užitého vzoru:  
**Prostředek pro aplikaci na kůži s  
antioxidačními účinky**

## Prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky

### Oblast techniky

5

Technické řešení se týká prostředku pro aplikaci na kůži s řízeným uvolňováním antioxidantu, zejména pro aplikaci na kůži porušenou, především ránu, a to v medicíně, kosmetice případně veterinárním lékařství.

10

### Dosavadní stav techniky

Klinická praxe indikuje aktuálně několik souvisejících potřeb, pro které nejsou k dispozici vhodné prostředky. Nové přístupy k léčbě ran adoptovaly koncept personalizace zdravotní péče, což generuje požadavek na možnost efektivnějšího přizpůsobení parametrů používaných krytů ran a dalších používaných prostředků potřebám pacienta. Tento trend je dále umocněn rostoucími regulatorními požadavky, které kladou stále větší nároky na výrobce sériově vyráběných zdravotnických prostředků, což vede v konečném důsledku mj. ke značnému prodloužení doby, než může být sériově vyráběný zdravotnický prostředek uveden na trh, a tedy do klinické praxe. Konečně z hlediska používaných účinných látek, typicky léčiv, lze indikovat tendenci k širšímu využívání podpůrných terapií, zejména využívání antioxidantů, které prokazatelným způsobem přispívají k lepšímu hojení ran a zkrácení celkové doby nutné zdravotní péče. Popsané trendy tvoří silnou poptávku po moderních zdravotnických prostředcích pro personalizovanou medicínu využívající antioxidační látky.

25

Ze současného stavu techniky jsou známa řešení, specificky krytů ran, která do určité míry umožňují užití v souladu s popsaným účelem, tedy péči o ránu s využitím uvolňování antioxidačních látek.

30

Příhláška vynálezu CZ 2015-404 pak popisuje kryt kůže nebo rány, který obsahuje kanabidiol, resp. biokompatibilní polymerní nanovlákná nebo mikrovlákná obsahující kanabidiol uložený na povrchu a/nebo v materiálu nanovláken a/nebo mikrovláken, když kanabidiol je jedním z kanabinoidů s určitým dokumentovaným antioxidačním účinkem. Tento vynález předpokládá uložení účinné látky na povrchu vláken, což opět vede k jejímu relativně rychlému uvolnění bez možnosti zásadnějšího ovlivnění, a/nebo uložení ve hmotě vláken, která pak ovšem musí být z degradovatelného polymeru, což jednak vede naopak z hlediska aplikace k relativně dlouhé době uvolnění, ale také vnáší do místa aplikace produkty degradace zvoleného polymeru v objemu zásadně přesahujícím objem uvolněné účinné látky.

35

40

V přihlášce vynálezu CZ PV 2014-818 je popsán kryt rány tvořený aktivní vrstvou připojenou k nosné vrstvě konvenční textilie. Aktivní vrstva je tvořena modifikovanou nanostrukturou na bázi nanovláken z biodegradovatelných a/nebo biokompatibilních polymerů přírodního a/nebo syntetického původu, která je schopna, po předchozí fyzikální úpravě plazmatem, chemickou funkcionalizací s převahou karboxylových skupin vázat iontovou vazbou aminoderivát  $\beta$ -cyklodextrinu. Zásadní nevýhodou tohoto řešení je, vedle celkové složitosti zpracování (zejména plazmatická úprava) to, že neumožňuje změnu parametrů řízeného uvolnění účinné látky a také omezený okruh použitelných léčiv, včetně antioxidantů, který je dán jejich různou afinitou k  $\beta$ -cyklodextrinu.

45

50

Užitný vzor CZ 20346 popisuje řešení sítky jako nosiče s nanovláknou, která mohou být obohacena liposomy. Obdobně přihláška vynálezu CZ 2019-796 popisuje kryt rány s nanovláknou vrstvou pro dopravu léčiva, zejména kryt rány s nanovláknou vrstvou s obsahem účinné látky pro hojení ran kůže, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že nanovlákná vrstva obsahuje nanovláknou textilií opatřenou liposomy s obsahem účinné látky. Účinnou látkou je s výhodou léčivo, kterým je antibiotikum k eliminaci bakterií v ráně. Hlavní nevýhodou těchto řešení, která

55

vyplývá z podstaty enkapsulace do částic ve formě liposomů, je značně limitovaná maximální doba prodlouženého uvolnění účinné látky a kolísající kinetika uvolnění účinné látky v podmínkách reálné aplikace.

5

#### Podstata technického řešení

Uvedené nedostatky do značné míry odstraňuje a cíle technického řešení naplňuje dále popsany prostředek pro aplikaci na kůži s prodlouženým uvolňováním antioxidantu, zejména pro aplikaci na kůži porušenou, především ránu, a to v medicíně, kosmetice případně veterinárním lékařství, který je tvořen vlákněným nosičem a enkapsulemi imobilizovanými na a/nebo ve vlákněném nosiči, přičemž enkapsule obsahují, vztaženo ke hmotnosti enkapsule, od 0,5 do 14 % hmotn. antioxidantů, s výhodou mentolu a/nebo edaravone, 83,0 až 99,4 % hmotn. kyseliny stearové, 0,1 až 3,0 % hmotn. ostatních látek, které zahrnují surfaktant, s výhodou sorbitan monooleát, polyetylen glykol sorbitan monolaurát, polyetylen glykol nebo jejich směs, a další látky užité při syntéze enkapsulí, které tvoří citrát sodný a/nebo ethanol a/nebo vodu. Enkapsule jsou imobilizovány na a/nebo ve vlákněném nosiči, a který je možné připravit i ambulantně.

Enkapsulí se přitom rozumí takový prostředek, resp. hmotný útvar, kdy je jedna látka obalena druhou tak, že dochází k její imobilizaci v útvaru, a to zcela nebo převážně zapouzdřením uvnitř útvaru.

Výhodou prostředku pro aplikaci na kůži podle technického řešení je především, že umožňuje efektivní nastavení celkové dávky antioxidantu i ovlivnění parametrů jeho řízeného uvolňování, kterého je dosaženo zejména kombinací celkového aplikovaného množství antioxidantu, poměru antioxidantu vůči látkám pomocným, zajišťujícím jeho řízené uvolňování z enkapsulí, a případně vrstvením vlákněného nosiče.

Prostředek tedy sestává z vlákněného nosiče a imobilizované suspenze případně emulze, enkapsulí, v závislosti na teplotě.

Vlákněným nosičem je sterilizovaný substrát z nanovláken nebo mikrovláken nebo směsi nanovláken a mikrovláken.

Ve výhodném provedení je substrát o plošné hmotnosti od 0,01 do 0,2 g / cm<sup>2</sup>. Jelikož prostředek není určen sám o sobě ke krytí ran, není obvykle třeba vyšších plošných hmotností, která je obvyklá u stávajících technických řešení a nese s sebou zvýšené náklady na výrobu vlákněného nosiče i často ne zcela ideální mechanické vlastnosti (např. tuhost, kvůli které nosič nekopíruje ideálně profil rány).

Dále je výhodné, pokud nanovlákná a/nebo mikrovlákná mají střední hodnotu průměru vláken od 100 nm do 500 μm a velikost pórů, reprezentovaná střední hodnotou nejdelšího rozměru póru při průmětu na rovinu rovnoběžnou se stranou vlákněného nosiče určenou pro styk s kůží, je od 150 nm do 300 μm. Velikost pórů je podstatná pro účinnost imobilizace enkapsulí.

Dále je výhodné, když jsou nanovlákná a/nebo mikrovlákná připravena z polykaprolaktonu nebo kopolymeru polykaprolaktonu (např. poly(L-laktid-ko-ε-kaprolakton) resp. PLCL), které prokazují dokumentovanou biokompatibilitu a vhodné povrchové vlastnosti vláken pro imobilizaci enkapsulí.

Obzvláště výhodné je, pokud je substrát připraven metodou elektrostatického zvlákňování.

Vlákněný nosič tvořený substrátem je uspořádán jako v zásadě rovinný, plocha jeho dvou protilehlých největších stran, z nichž jedna je určena pro styk s kůží, je stejná (s možnou odchylkou do 5 %) a tvoří v součtu nejméně 90 % jeho celkového povrchu.

Rozměr a tvar vláknenného nosiče, resp. jeho dvou protilehlých největších stran, je z výchozího, zpravidla pravouhlého, tvaru upraven podle potřeb aplikace, například stříhem nebo výsekem.

- 5 Enkapsule jsou tvořeny převážně kyselinou stearovou, dále surfaktantem, užitým ke stabilizaci enkapsulí v suspenzi, a enkapsulovaným antioxidantem. Enkapsule mohou dále obsahovat další látky, zejména užitá při jejich syntéze, zejména citrát sodný a/nebo ethanol a/nebo vodu.

10 Enkapsule mají nepravidelný tvar a velikost, reprezentovanou nejdelším rozměrem, 200 nm až 1000  $\mu\text{m}$ .

15 Surfaktantem, užitým ke stabilizaci enkapsulí v emulzi během syntézy, je s výhodou sorbitan monooleát (např. pod obchodním názvem Span 80), polyetylen glykol sorbitan monolaurát (např. pod obchodním názvem Tween 20), polyetylen glykol (též ve zkratce PEG) nebo jejich směs.

15 Antioxidantem je s výhodou mentol a/nebo edaravone (1-fenyl-3-methyl-5-pyrazolon), empirický vzorec  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ ; např. pod obchodním názvem Radicut), tedy látky s dokumentovaným antioxidačním účinkem v biologických systémech.

- 20 Enkapsule jsou imobilizovány na povrchu vláken vláknenného nosiče adhezí a/nebo v pórech substrátu, a to převážně působením mechanických sil.

25 K uvolnění antioxidantu dochází postupnou degradací enkapsulí (rozpuštěním, rozpadem) a/nebo difúzí antioxidantu z enkapsule po aplikaci prostředku. K degradaci enkapsule po aplikaci vláknenného nosiče dochází působením fyzikálně-chemických procesů (včetně působení tepelné energie, mechanických sil, biologických procesů). Obecně větší enkapsule začínají degradovat po delší době a jejich úplná degradace trvá delší dobu. Menší enkapsule analogicky začínají degradovat již po kratší době a jejich úplná degradace trvá dobu kratší. Konkrétnímu charakteru polydisperzního systému enkapsulí na/ve vláknenném nosiči odpovídá typická kinetika uvolnění antioxidantu, tedy varianta prostředku.

30 Celková dávka enkapsulí aplikovaných na vláknenný nosič je taková, aby se vypočtený celkový obsah antioxidantu na 1  $\text{cm}^2$  plochy strany prostředku, která je ve styku s kůží, pohyboval mezi 0,01 a 0,5 mg, v provedení jednotlivého prostředku s možnou odchylkou, danou možnostmi výrobního procesu, až  $\pm 15\%$ . Plošná distribuce částic, tedy distribuce při porovnání stejně velkých dílů vláknenného nosiče o velikosti alespoň 20 % jeho celkové plochy, vzniklých rozdělením kolmo k rovině povrchu strany, určené pro styk s kůží, je přitom v zásadě homogenní, s odchylkou do  $\pm 10\%$ . Stejně tak je v zásadě homogenní distribuce enkapsulí ve vláknenném nosiči z hlediska jejich vzdálenosti od povrchu strany prostředku, která je ve styku s kůží, a to při odpočtení nejvýš 20 % částic, které jsou na nebo nejbliže tohoto povrchu.

45 Prostředek připravený podle popsaného technického řešení tak umožňuje efektivní ovlivnění parametrů řízeného uvolňování antioxidantu podle potřeb aplikace resp. požadavků personalizované péče, zejména v krajních případech vykazuje rychlé uvolnění antioxidantu, tedy s krátkodobým vysokým potenciálem eliminace volných radikálů, nebo naopak prodloužené uvolnění antioxidantu, tedy s účinkem dlouhodobým, zejména pro užití v kombinaci s aplikací antibakteriální terapie, při které se z odumřelých zbytků bakterií tvoří nežádoucí látky postupně, nebo pro užití v rámci léčebné kosmetiky či kosmetiky pro účely estetické.

Příklady uskutečnění technického řešení

## Příklad 1

- 5 Prostředek pro úpravu prostředí v ráně v rámci personalizované péče v medicíně, případně v léčebné kosmetice nebo kosmetice, která spočívá v prodlouženém uvolnění antioxidantu, který přispívá k urychlení a podpoře hojení rány.

10 Zároveň prostředek s doplňkovým účinkem na zvýšení komfortu pacienta, které spočívá v prodlouženém uvolnění takového antioxidantu, který navozuje chladivé pocity a/nebo přispívá k mírnění iritace rány.

15 Prostředek sestává z vláknenného nosiče a imobilizované suspenze případně emulze, enkapsulí, v závislosti na teplotě.

15 Vlákenným nosičem je substrát z polykaprolaktonu o plošné hmotnosti  $0,2 \text{ g/cm}^2$  s odchylkou  $\pm 10 \%$ . Vlákenný nosič je uspořádán jako v zásadě rovinný. Rozměr a tvar vláknenného nosiče, resp. jeho dvou protilehlých největších stran, je upraven podle potřeb aplikace, například stříhem.

20 Morfologie substrátu je charakterizována tak, že střední hodnota průměru vláken je  $500 \mu\text{m}$  s odchylkou  $\pm 25 \%$  a póry vykazují střední hodnotu velikosti  $300 \mu\text{m}$ .

25 Enkapsule jsou tvořeny kyselinou stearovou a surfaktantem, užitým k jejich stabilizaci, kterým je PEG (polyetylenglykol) a enkapsulovaným antioxidantem, kterým je mentol. Enkapsule dále obsahují stopová množství dalších látek, zejména užitých při jejich syntéze, a to zejména citrát sodný a/nebo ethanol a/nebo vodu. Před aplikací prostředku, tedy v suchém stavu, je hmotnostní podíl antioxidantu na celkové hmotnosti enkapsule od 6 do 14 % hmotn. Hmotnostní podíl kyseliny stearové na celkové hmotnosti enkapsule je od 83 do 92 % hmotn. Hmotnostní podíl ostatních obsažených látek na celkové hmotnosti enkapsule je od 2 do 3 % hmotn. Enkapsule mají velikost 30  $800 \text{ nm}$  až  $1000 \mu\text{m}$ .

35 Enkapsule jsou imobilizovány na povrchu vláken vláknenného nosiče a/nebo v jeho pórech. Plošná distribuce částic je v zásadě homogenní, s odchylkou do  $\pm 10 \%$ . Obsah enkapsulí na  $1 \text{ cm}^2$  plochy strany vláknenného nosiče, určené pro styk s kůží, je takový, aby odpovídal obsahu mentolu  $0,5 \text{ mg}$  s možnou odchylkou do  $\pm 15 \%$ .

Prostředek je určen k aplikaci na ránu s využitím fixace sekundárním krytím.

40 Připravený prostředek vykazuje rychlé uvolnění mentolu, za modelových podmínek prostředí rány 60 % do 2 hodin. U prostředku je ověřena biokompatibilita jednak samotného vláknenného nosiče, ale také roztoku výluhu za modelových podmínek prostředí rány po 1, 2 a 5 hodinách aplikace.

## Příklad 2

45 Prostředek pro úpravu prostředí v ráně v rámci personalizované péče v medicíně, případně pro úpravu prostředí kůže v léčebné kosmetice nebo kosmetice, která spočívá v prodlouženém uvolnění antioxidantu, který přispívá k urychlení a podpoře hojení rány, zejména jako podpůrná aplikace k antibakteriální terapii.

50 Prostředek sestává z vláknenného nosiče a imobilizované suspenze případně emulze, enkapsulí, v závislosti na teplotě.

55 Vlákenným nosičem je nanovláknenný substrát z PLCL o plošné hmotnost  $0,01 \text{ g/cm}^2$  s odchylkou  $\pm 10 \%$ . Vlákenný nosič je uspořádán jako v zásadě rovinný. Rozměr a tvar vláknenného nosiče, resp. jeho dvou protilehlých největších stran, je upraven podle potřeb aplikace, například výsekem,

a to zejména podle tvaru prostředku uloženého na ránu primárně, tedy mezi prostředek a ránu v případě medicínálního užití. Morfologie substrátu je charakterizována tak, že střední hodnota průměru vláken je 100 nm s odchylkou  $\pm 25$  % a póry vykazují střední hodnotu velikosti 150 nm.

- 5 Enkapsule jsou tvořeny kyselinou stearovou a sufraktantem, užitým k jejich stabilizaci, kterým je SPAN 80 a enkapsulovaným antioxidantem, kterým je edaravone. Enkapsule dále obsahují stopová množství dalších látek, zejména užitých při jejich syntéze, a to zejména citrát sodný a/nebo ethanol a/nebo vodu. Před aplikací prostředku, tedy v suchém stavu, je hmotnostní podíl antioxidantu na celkové hmotnosti enkapsule od 0,5 do 4,0 % hmotn. Hmotnostní podíl kyseliny stearové na celkové hmotnosti enkapsule je od 94,0 do 99,4 % hmotn. Hmotnostní podíl ostatních obsažených látek na celkové hmotnosti enkapsule je od 0,1 do 2,0 % hmotn. Enkapsule mají střední hodnotu nejdelšího rozměru 200 nm.

- 15 Enkapsule jsou imobilizovány na povrchu vláken vlákenného nosiče a/nebo v jeho pórech. Plošná distribuce částic je v zásadě homogenní, s odchylkou do  $\pm 10$  %. Obsah enkapsulí na 1 cm<sup>2</sup> plochy strany vlákenného nosiče, určené pro styk s kůží, je takový, aby odpovídal obsahu edaravone 0,01 mg s možnou odchylkou do  $\pm 15$  %.

- 20 Prostředek je určen k aplikaci s využitím fixace sekundárním krytím.

- Prostředek vykazuje prodloužené uvolnění edaravone, za modelových podmínek aplikace v jedné vrstvě přímo do prostředí rány 40 % do 2 hodin. U prostředku je ověřena biokompatibilita jednak samotného vlákenného nosiče, ale také roztoku výluhu za modelových podmínek prostředí rány po 1, 2 a 5 hodinách aplikace.

- 25 Prostředek je ovšem také, v případě medicínální aplikace, možné aplikovat spolu resp. po primární aplikaci vhodného antibakteriálního krytu rány nebo vhodného prostředku s antibakteriálním účinkem, tedy zpravidla krytu či prostředku k tomu určeného, kdy vrstva prostředku s antioxidačním účinkem, určená pro styk s kůží, je přiložena shora na dříve aplikovaný prostředek s účinkem antibakteriálním, tedy na jeho stranu, která není v kontaktu s kůží.

- 35 Prostředek je ovšem také, v případě aplikace v léčebné kosmetice nebo kosmetice, možné aplikovat podle potřeby terapie ve více vrstvách, kdy vrstva, určená pro styk s kůží druhého a každého dalšího aplikovaného prostředku, je přiložena shora na předchozí aplikovaný prostředek, tedy na jeho stranu, která není určena pro kontakt s kůží.

#### Průmyslová využitelnost

- 40 Prostředek podle technického řešení lze využít v humánní nebo veterinární medicíně jako prostředek pro léčbu rány, zejména prostředek s antioxidačním účinkem pro rány dlouhodobě se nehojící nebo se souběžnou antibakteriální terapií, ale i v medicíně, léčebné kosmetice nebo kosmetice jako prostředek pro léčbu nebo podpůrnou terapii kožního defektu nebo lokálního podráždění pokožky nebo úpravy prostředí pokožky, kde integrita kůže porušena není, a to i s doplňkovým účinkem zejména pro léčebně-kosmetické případně kosmetické aplikace.

## NÁROKY NA OCHRANU

- 5 1. Prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky, zejména medicínský, nebo kosmetický, nebo veterinární prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky, a s prodlouženým uvolňováním antioxidační látky, **vyznačující se tím**, že je tvořen vlákněným nosičem a enkapsulemi imobilizovanými na a/nebo ve vlákněném nosiči, přičemž enkapsule obsahují, vztaženo ke hmotnosti enkapsule, od 0,5 do 14 % hmotn. antioxidantů, s výhodou mentolu a/nebo edaravonu, 83,0 až 99,4 % hmotn. kyseliny stearové, 0,1 až 3,0 % hmotn. ostatních látek, které zahrnují surfaktant, s výhodou sorbitan monooleát, polyetylglykolsorbitan monolaurát, polyetylglykol 10 nebo jejich směs, a další látky užití při syntéze enkapsulí, které tvoří citrát sodný a/nebo ethanol a/nebo voda.
2. Prostředek pro aplikaci na kůži s antimikrobiálními účinky podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že enkapsule mají střední hodnotu velikosti 200 nm až 1000  $\mu\text{m}$ .
- 15 3. Prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky podle některého z nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje antioxidant nebo směs antioxidantů.
4. Prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že vlákněným nosičem je sterilizovaný substrát z nanovláken nebo mikrovláken nebo směsi nanovláken a mikrovláken.
- 20 5. Prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že sterilizovaný substrát má plošnou hmotnost od 0,01 do 0,2  $\text{g}/\text{cm}^2$ .
6. Prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky podle některého z nároků 4 a 5, **vyznačující se tím**, že nanovlákná a/nebo mikrovlákná sestávají z polykaprolaktonu nebo kopolymeru polykaprolaktonu.
- 25 7. Prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky podle některého z nároků 4 až 6, **vyznačující se tím**, že nanovlákná a/nebo mikrovlákná mají střední hodnotu průměru 100 nm až 500  $\mu\text{m}$ .
8. Prostředek pro aplikaci na kůži s antioxidačními účinky podle některého z nároků 4 až 7, **vyznačující se tím**, že sterilizovaný substrát má střední hodnotu velikosti pórů 150 nm až 300  $\mu\text{m}$ .
- 30 9. Prostředek pro aplikaci na kůži s antimikrobiálními účinky podle některého z nároků 4 až 8, **vyznačující se tím**, že enkapsule jsou imobilizovány na povrchu vláken substrátu adhezí a/nebo v pórech substrátu, a to převážně působením mechanických sil.