

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

307 056

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 31/7036 (2006.01)
A61K 38/14 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 31/12 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2016-684**
(22) Přihlášeno: **02.11.2016**
(40) Zveřejněno: **20.12.2017**
(Věstník č. 51/2017)
(47) Uděleno: **08.11.2017**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **20.12.2017**
(Věstník č. 51/2017)

(56) Relevantní dokumenty:

MOHAMMADI NAFCHI, Abdorreza, et al. Thermoplastic starches: Properties, challenges, and prospects. Starch-Stärke, 2013, 65.1-2: 61-72.; TEO, Erin Yiling, et al. Polycaprolactone-based fused deposition modeled mesh for delivery of antibacterial agents to infected wounds. Biomaterials, 2011, 32.1: 279-287.; GUNATILLAKE, Pathiraja A.; ADHIKARI, Raju. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. Eur Cell Mater, 2003, 5.1: 1-16.
US 2011059162 A1.

(73) Majitel patentu:

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i.,
Praha 6 - Břevnov, CZ
Univerzita Karlova v Praze, Praha 1, CZ

(72) Původce:

doc. RNDr. Miroslav Šlouf, Ph.D., Praha 10, CZ
Ing. Zdeněk Kruliš, CSc., Praha 13, CZ
Ing. Mgr. Aleksandra Ostafinska, Kałków 48-364,
PL
Ing. Martina Nevoralová, Ph.D., Brandýsek, CZ
RNDr. Sabina Krejčíková, CSc., Praha 4, CZ
Ing. Pavel Horák, Praha 4 - Nusle, CZ
prof. MUDr. David Pokorný, CSc., Praha 4 - Nusle,
CZ
prof. MUDr. David Jahoda, CSc., Praha 4 - Háje,
CZ
MUDr. Petr Fulín, Ph.D., Čelákovice, CZ

(74) Zástupce:

INVENTIA s.r.o., RNDr. Kateřina Hartvichová, Na
Bělidle 3, 150 00 Praha 5

(54) Název vynálezu:

**Polymerní termoplastická
biodegradovatelná kompozice pro výrobu
vloček k léčení a prevenci lokálních infekcí
a způsob její přípravy**

(57) Anotace:

Předkládané řešení poskytuje polymerní termoplastickou biodegradovatelnou kompozici s inkorporovaným antibiotikem pro výrobu vloček k léčení a prevenci lokálních infekcí, která sestává z:
(a) plastifikované polysacharidické složky, kterou je škrob nebo směs škrobu a maltodextrinu nebo esterifikovaný škrob nebo směs esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu, kde maltodextrin je

směsí oligosacharidů o dextrózovém ekvivalentu nejvýše 25, přičemž polysacharidická složka dále obsahuje antibiotikum, a
(b) polyesterové složky, kterou je poly-ε-kaprolakton a/nebo poly[(ε-kaprolaktam)-co-(ε-kaprolakton)] s obsahem krystalické fáze nejméně 10 % a teplotou tání krystalické fáze nižší než 65 °C,
v hmotnostním poměru (a):(b) rovném 4:1 až 1:9.
Řešení také popisuje postup přípravy této kompozice.

CZ 307056 B6

Polymerní termoplastická biodegradovatelná kompozice pro výrobu vložek k léčení a prevenci lokálních infekcí a způsob její přípravy

5 Oblast techniky

Vynález se týká polymerní termoplastické biodegradovatelná kompozice pro výrobu temporérních vložek k léčení a prevenci lokálních infekcí v humánní i veterinární medicíně.

10

Dosavadní stav techniky

15 Systémy s řízeným a současně lokálním uvolňováním léčiva představují moderní trend v současné humánní a veterinární medicíně. Důvodem jsou jejich četné výhody ve srovnání s formami klasickými, především možnost podávat léčivo v nižších dávkách přímo na místo určení. S tím souvisí redukce výkyvů plazmatické hladiny léčiva, redukce nežádoucích vedlejších účinků a celková nižší zátěž pro pacienta. Proto je v současné době do medicínské praxe zaváděna řada systémů pro lokální uvolňování hormonů, protizánětlivých prostředků, antibiotik i cytostatik. V souladu s tímto trendem jsou i termoplastické kompozice podle vynálezu.

20

V současné klinické praxi existují nejméně tři oblasti, ve kterých by termoplastické kompozice podle vynálezu našly uplatnění: (i) léčba a prevence infekcí kloubních náhrad, (ii) léčba infekcí v oblasti skeletu (osteomyelitida všech známých etiologií, pyogenní záněty kloubů a měkkých tkání) a (iii) léčba lokálních infekcí ve všech dalších anatomických lokalitách organismu.

25

Pokud jde o první oblast (léčba a prevence infekcí kloubních náhrad), je soudobá léčba hlubokých infekcí aloplastiky založena na dvoudobé reimplantaci, kdy prvním krokem je extrakce endoprotézy a druhým krokem je reimplantace po době nutné ke zhojení infekce. K překlenutí doby mezi prvním a druhým krokem je aplikována temporární artikulační vložka, tzv. spacer, vyrobená z kostního cementu. Hlavním úkolem spaceru je zajištění prostoru v oblasti původního anatomického kloubu pro budoucí reimplantaci kloubní náhrady a zlepšení funkce končetiny po dobu léčby infekcí. Při užití antibiotikem impregnovaného cementu slouží spacer též jako systém lokálně uvolňující antibiotikum. Pro impregnaci materiálu kostního cementu je obvykle používán vankomycin, gentamycin, klindamycin nebo jejich kombinace. Antibiotiky impregnované spacery jsou zhotovovány z cementů buď přímo při operaci, nebo jsou továrně vyráběné. Časový průběh uvolňování antibiotik z kostního cementu, což je kompozit na bázi polymethylmethakrylátu (PMMA), často není v souladu s nároky léčby infekce. V prvním relativně krátkém období po aplikaci spaceru se rychle uvolní antibiotikum z povrchové vrstvy materiálu a následně se uvolňování antibiotika výrazně zpomalí, téměř zastaví. Pro léčbu infekce je však žádoucí, aby se dostávalo do tkání v okolí spaceru antibiotikum v dostatečné koncentraci po celé období mezi prvním a druhým krokem dvoudobé reimplantace. Závažným nedostatkem doposud používaných materiálů spaceru bázi PMMA i fibrinových pěn je nedostatečná možnost řízení uvolňování antibiotika.

45

Pokud jde o druhou oblast (léčba infekcí v oblasti skeletu, jako osteomyelitida všech známých etiologií, pyogenní záněty kloubů a měkkých tkání), pooperační infekce pohybového aparátu představují problém, kvůli kterému je nutné zpravidla odstranit nekrotizující tkáň, vzniklý tzv. mrtvý prostor vyplnit a infekci adekvátně залéčit lokálně i celkově. K vyplnění mrtvého prostoru lze použít výše zmíněný kompozit na bázi PMMA se všemi jeho nevýhodami nebo fibrinové pěny, které jsou však příliš měkké a navíc se z nich případné léčivo kvůli velkému povrchu uvolní příliš rychle. Většinou tedy léčba infekcí spočívá v podávání značných dávek antibiotik, a to často v kombinaci, v maximální ještě možné dávce, kterou organismus pacienta je schopný tolerovat. Další komplikací je skutečnost, že distribuce antibiotika do tkání je za patologických podmínek omezená.

55

Podobná situace je i u třetí oblasti – tedy obecně léčby lokálních infekcí ve všech dalších anatomických lokalitách organismu. Materiály na bázi PMMA i fibrinových pěn se vyznačují jednak nevhodnými mechanickými vlastnostmi, jednak nemožností řídit rychlost uvolňování léčiva.

5 Jeden z možných výchozích materiálů pro všechny výše uvedené aplikace je poly-ε-kaprolakton, jehož tolerance živými tkáněmi v kombinaci se schopností biodegradace je prvním předpokladem k jeho medicínskému využití. Známé jsou aplikace poly-ε-kaprolaktonu jako scaffoldu v tkáňovém inženýrství (průměrná doba resorpce poly-ε-kaprolaktonu činí 24 měsíců [Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. Eur Cells Mater 2003;5:1–16]), ale i jako nosiče různých léčiv. Řada postupů přípravy nosiče léčiv ve formě sférických mikro- a nanočástic byla v posledních letech publikována. Léčby infekcí ve tkáních se však dotýká jen malá část publikovaných výsledků výzkumu. Je to především práce E.Y. Teo a jeho spolupracovníků [E.Y. Teo, S.Y. Ong, M.S. Chong, Z. Zhang, J. Lu, S. Moochhala, B. Ho, S.H. Teoh, Polycaprolactone-based fused deposition modeled mesh for delivery of antibacterial agents to infected wounds, Biomaterials 32 (1) (2011) 279–287], kde byl na myších studován účinek scaffoldu na bázi kompozitu poly-ε-kaprolakton/fosforečnan vápenatý s inkorporovaným sulfátem gentamycin na eliminaci bakterií a hojení rány.

20 Podstata vynálezu

Nevhodné vlastnosti doposud užívaných materiálů aplikovaných v léčení lokálních infekcí (tj. zejména kostního cementu na bázi PMMA nebo fibrinových pěn) jsou odstraněny termoplastickou kompozicí podle vynálezu. Stejně jako u PMMA a fibrinových pěn je termoplastická kompozice určena k přímému vložení na místo infekcí, ale rychlost uvolňování antibiotika lze řídit vhodným složením a morfologií kompozice. V souhrnu lze říci, že antibiotika běžně užívaná v klinické praxi mohou být mimořádně účinná v léčbě infekce, pokud je dosaženo dostatečně vysoké lokální koncentrace, která je ovšem v celkovém podání nereálná. Výhodou termoplastické kompozice podle vynálezu je skutečnost, že antibiotikum se uvolňuje lokálně, takže vysoké koncentrace je v příslušném místě dosaženo, zatímco celková intoxikace nehrozí.

Vynález je založen na překvapivém experimentálním poznatku, že z termoplastické heterogenní směsi škrobu nebo esteru škrobu a poly-ε-kaprolaktonu se uvolňuje antibiotikum obsažené ve škrobové složce, i když tato je diskrétní nebo jen částečně kontinuální fází směsi a není tedy v přímém kontaktu s okolním médiem. Dále bylo zjištěno, že rychlost uvolňování antibiotika do okolí je možné efektivně řídit změnou poměru složek ve směsi, její morfologií a esterifikací škrobové složky. Tato skutečnost umožňuje připravit z heterogenní směsi plastifikovaného škrobu, nebo esterifikovaného škrobu a polyesterové složky na bázi ε-kaprolaktonu prostředek pro dlouhodobé dávkování antibiotika do okolních živých tkání v různých anatomických lokalitách organismu.

Předmětem vynálezu je tedy polymerní termoplastická biodegradovatelná kompozice s inkorporovaným antibiotikem, která sestává z

- 45 (a) plastifikované polysacharidické složky, kterou je škrob nebo směs škrobu a maltodextrinu nebo esterifikovaný škrob nebo směs esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu, kde maltodextrin je směsí oligosacharidů o dextrózovém ekvivalentu nejvýše 25, přičemž polysacharidická složka dále obsahuje antibiotikum, a
- 50 (b) polyesterové složky, kterou je poly-ε-kaprolakton a/nebo poly[(ε-kaprolaktam)-co-(ε-kaprolakton)] s obsahem krystalické fáze nejméně 10 % a teplotou tání krystalické fáze nižší než 65 °C,

v hmotnostním poměru (a):(b) rovném 4:1 až 1:9.

Směs složek (a) a (b) je heterogenní. Složka (b) je vždy spojitá. Složka (a) může být ve formě diskretních částic, které jsou dispergovány v matici složky (b). Alternativně může složka (a) být spojitá, a celková morfologie materiálu pak odpovídá interpenetrovaným maticím složek (a) a (b), tj. nepravidelně se střídajícím oblastem složky (a) a složky (b).

Spojitou fází kompozice podle vynálezu je poly- ϵ -kaprolakton a/nebo poly[(ϵ -kaprolaktam)-co-(ϵ -kaprolakton)] s teplotou tání krystalické fáze nižší než 65 °C. Nízká teplota tání krystalické fáze polyesterové složky kompozice je nezbytná pro tvarování materiálu podle individuální aplikace přímo při operaci.

U škrobové složky dochází k za podmínek jejího zpracování k plastifikaci. Plastifikací je míněn proces, kdy se zrna nativního škrobu v důsledku působení zvýšené teploty, smykového namáhání a absorbované vzdušné vlhkosti, případně i přidaného plastifikátoru rozpadnou, krystalická fáze amylozy se roztaví a vytvoří se homogenní amorfni směs amylozy a amylopektinu. Estery škrobu a maltodextrinu jsou termoplastické a amorfni a jsou tedy plastifikovány vždy, když projdou procesem zpracování za teploty nad teplotou skelného přechodu T_g . Teploty T_g lze najít v literatuře nebo stanovit známými metodami kalorimetricky (DSC).

Reologické vlastnosti plastifikovaného škrobu jsou dány jeho molekulárními parametry. Inkorporací maltodextrinu, což je oligomer škrobu, lze efektivně řídit reologické vlastnosti polysacharidické složky směsi ve velmi širokém rozsahu. Kromě tohoto je možné řídit reologické vlastnosti polysacharidické fáze směsi inkorporací dalších plastifikátorů, např. pro vytvoření jemnější struktury heterogenní směsi s větším mezifázovým povrchem. Výhodným plastifikátorem škrobu je glycerol, který může být případně kombinován i s polyvinylalkoholem. Pro estery škrobu jsou výhodnými plastifikátory acetáty nebo propionáty glycerolu nebo ethylestery kyseliny citrónové. Hmotnostní poměr plastifikátoru k celkovému obsahu škrobu, maltodextrinu, esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu v kompozici podle vynálezu je s výhodou mezi 1:20 a 1:1,5. Interakce mezi antibiotikem a škrobovou složkou kompozice je dána především chemickou povahou škrobové složky. Výhodná je esterifikace škrobu kyselinou octovou, propionovou nebo máselnou. Pro převedení některých typů antibiotik do tuhé fáze škrobové složky kompozitu podle vynálezu je nezbytné využít účinku jejich společných rozpouštědel se škrobem případně estery škrobu. Nutnou podmínkou je však vysoká teplota varu těchto společných rozpouštědel, jedná se tedy o plastifikátory neboli změkčovadla škrobu.

Řízením reologických vlastností škrobové fáze směsi pak je možné nastavit morfologii směsi a tedy i mezifázovou plochu směsi tak, aby antibiotikum migrovalo ze škrobové fáze kompozice do jejího okolí požadovanou rychlostí. V neposlední řadě je možno přidat do kompozice biokompatibilní nanočástice na bázi TiO_2 , které mohou mírně ovlivnit nejen mechanické vlastnosti, ale i reologické vlastnosti komponent, morfologii a tím ovlivnit rychlost uvolňování antibiotika. Biokompatibilní částice na bázi TiO_2 , které ovlivňují mechanické vlastnosti, reologii komponent, morfologii směsi a tím i rychlost uvolňování antibiotika ze systému, mohou být buď izometrické mikro-, nebo nanočástice oxidu titaničitého o velikosti 0,01 až 10 μm , případně i titanátové nanotrubky (TiNT) o středním průměru nejvýše 40 nm a aspektním poměru šířka:délka nejméně 10 podle dokumentu CZ 302299 B6. Biokompatibilita TiNT v kostních implantátech byla prokázána (T. Kasuga, Thin Solid Films 2006, 496, 141–145; Oh S., Daraio C, Chen LH., Pisanic TR., Finones R., Jin S. J Biomed Mater Res Pt A 2006, 78, 97–103). Hmotnostní poměr nanočástic na bázi TiO_2 a/nebo titanátových nanotrubek vzhledem k celkovému obsahu škrobu, maltodextrinu, esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu je 1:20 až 1:2.

S výhodou je antibiotikum vybráno ze skupiny zahrnující cykliny, aminoglykosidická a glykopeptidová antibiotika a je přítomno v množství 2 až 20 hmotn. %, vztaženo na celkovou hmotnost směsi; s výhodou je antibiotikum vybráno z tetracyklinu, gentamycinu a vankomycinu.

Předmětem vynálezu je také způsob přípravy termoplastické biodegradovatelné kompozice, při němž se v prvním kroku škrob nebo směs škrobu a maltodextrinu nebo esterifikovaný škrob nebo směs esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu smísí s antibiotikem za podmínek plastifikace, a v druhém kroku se tato směs smísí v tavenině s poly- ϵ -kaprolakton a/nebo poly- $[(\epsilon\text{-kaprolaktam})\text{-co-}(\epsilon\text{-kaprolakton})]$ s obsahem krystalické fáze nejméně 10 % a teplotou tání krystalické fáze nižší než 65 °C.

Podmínky plastifikace zahrnují míchání (tj. smykové tření) a zahřátí nad 60 °C nebo nad T_g polysacharidického materiálu.

S výhodou se v prvním kroku za podmínek plastifikace škrob nebo směs škrobu a maltodextrinu nebo esterifikovaný škrob nebo směs esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu smísí s antibiotikem a s plastifikátorem vybraným ze skupiny zahrnující polyvinylalkohol, glycerol, acetáty glycerolu, propionáty glycerolu, ethylestery kyseliny citronové.

Objasnění výkresů

Obrázek 1. SEM mikrofotografie polymerních kompozic TPS/PCL/ATB podle vynálezu, kde TPS = termoplastifikovaný škrob, PCL = poly(ϵ -kaprolakton) a ATB je vankomycin. Vzorky pro SEM byly připraveny řezáním a vyhlazením v kapalném dusíku, po kterém následovalo odleptání škrobové fáze. Mikrofotografie ukazují, jak lze složením řídit morfologii, přičemž struktura TPS fáze se mění z kontinuální (a), na částečně kontinuální (b) a částicovou neboli diskretní (c).

Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1

Byla připravena termoplastická kompozice termoplastického škrobu (TPS) s poly(ϵ -kaprolaktonem) (PCL) a antibiotikem vankomycinem (ATB) v hmotnostních poměrech složek TPS/PCL/ATB = 63/27/10. K přípravě byl použit pšeničný škrob typu A (Soltex NP1; výrobce: Amylon a.s., ČR) a poly(ϵ -kaprolakton) (Capa 6800; výrobce: Perstorp, Švédsko) a antibiotikum vankomycin (Vancomycin Mylan; výrobce: Biologici Italia). V prvním kroku byla připravena směs plastifikovaného škrobu s vankomycinem: škrob byl předmíchán za laboratorní teploty s glycerolem v hmotnostním poměru 7:3 a následně smíchán s vodným roztokem vankomycinu. Tato směs byla plastifikována při 85 °C a poté byla vysušena. Ve výsledné směsi byl hmotnostní poměr TPS a vankomycinu 63:10. Ve druhém kroku byla připravena finální kompozice TPS/PCL/ATB míšením v tavenině v dvoušnekovém mikroextruderu při otáčkách šneků 120 min⁻¹ a teplotě taveniny 110 °C. Ve výsledné kompozici TPS/PCL/ATB byly složky v hmotnostním poměru 63/27/10. Morfologie výsledné kompozice byla určena pomocí rastovací elektronové mikroskopie, která ukázala, že dvě hlavní složky (TPS/ATB a PCL) vytváří ko-kontinuální strukturu. Rychlost uvolňování vankomycinu byla určena pomocí UV/VIS spektroskopie z experimentu, v němž bylo 10 mg termoplastické kompozice ve tvaru malé krychličky, ponořeno v 30 mL simulované tělní tekutiny (SBF; složení SBF bylo nastaveno podle literatury [P.N. Chavan, M. M. Bahir, R. U. Mene, M. P. Mahabole, R. S. Khairnar: Study of nanobio-material hydroxyapatite in simulated body fluid: Formation and growth of apatite. Materials Science and Engineering B 168 (2010) 224–230]). Rychlost uvolňování antibiotika v čase měla logaritmický průběh. Zjištěné doby pro uvolnění 25 %, 50 % a 75 % vankomycinu jsou uvedeny v tabulce 1. Při ukončení experimentu po 5 dnech bylo uvolněno 95 % vankomycinu.

Příklad 2

5 Termoplastická kompozice sestávající z termoplastického škrobu (TPS), poly(ϵ -kaprolaktonu (PCL) a antibiotika vankomycinu (ATB) v hmotnostních poměrech složek TPS/PCL/ATB = 45/45/10 byla připravena stejným způsobem jako v příkladu 1. Morfologie směsi je pomocí SEM mikroskopie znázorněna na obr. 1b a je zřejmé, že škrobová složka tvoří částečně kontinuální fázi směsi. Rychlost uvolňování antibiotika byla určována stejným způsobem jako v příkladu 1, měla opět logaritmický průběh, avšak byla výrazně pomalejší než v případě kompozice uvedené v příkladu 1. Zjištěné doby pro uvolnění 25 %, 50 % a 75 % vankomycinu jsou uvedeny v tabulce 1. Při ukončení experimentu po 30 dnech bylo uvolněno 67 % vankomycinu.

Příklad 3

15 Termoplastická kompozice sestávající z termoplastického škrobu (TPS), poly(ϵ -kaprolaktonu (PCL) a antibiotika vankomycinu (ATB) v hmotnostních poměrech složek TPS/PCL/ATB = 27/63/10 byla připravena stejným způsobem jako v příkladu 1. Morfologie směsi je pomocí SEM mikroskopie znázorněna na obr. 1c a je zřejmé, že škrobová složka tvoří částice v matrici PCL. Rychlost uvolňování antibiotika byla určována stejným způsobem jako v příkladech 1 a 2, měla opět logaritmický průběh, avšak byla výrazně pomalejší než v případě kompozice uvedené v příkladu 2. Zjištěné doby pro uvolnění 25 %, 50 % a 75 % vankomycinu jsou uvedeny v tabulce 1. Při ukončení experimentu po 30 dnech bylo uvolněno 43 % vankomycinu.

Příklad 4

25 Byla připravena termoplastická kompozice sestávající z acetylovaného termoplastického škrobu (ATPS1), poly(ϵ -kaprolaktonu) (PCL) a antibiotika vankomycinu (ATB) v hmotnostních poměrech složek ATPS1/PCL/ATB = 45/45/10. K přípravě byl použit pšeničný škrob typu A (Soltex NP1; výrobce: Amylon a.s., ČR) acetylovaný do stupně substituce 2,8 a poly(ϵ -kaprolakton) (Capa 6800; výrobce: Perstorp, Švédsko) a antibiotikum vankomycin (Vancomycin Mylan; výrobce: Biologici Italia). V prvním kroku byla připravena směs acetylovaného škrobu s vankomycinem. Acetylovaný škrob ve formě prášku byl předmíchán za laboratorní teploty s triethylcitrátem v hmotnostním poměru 7:3 a poté smíchán s roztokem vankomycinu v acetonu. Směs byla následně vysušením zbavena acetonu a plastifikována v laboratorním hnětiči při 110 °C po dobu 7 minut. Ve druhém kroku byla z plastifikované směsi acetylovaného škrobu s vankomycinem a poly- ϵ -kaprolaktonu připravena finální kompozice ATPS1/PCL/ATB míšením v tavenině v dvoušnekovém mikroextruderu při otáčkách šneků 120 min⁻¹ a teplotě taveniny 110 °C. Rychlost uvolňování antibiotika byla určována stejným způsobem jako v příkladech 1 až 3, měla logaritmický průběh a byla pomalejší než v případě obdobné kompozice uvedené příkladu 2. Zjištěné doby pro uvolnění 25 %, 50 % a 75 % vankomycinu jsou uvedeny v tabulce 2. Při ukončení experimentu po 30 dnech bylo uvolněno 58 % vankomycinu.

Příklad 5

45 Termoplastická kompozice sestávající z acetylované směsi termoplastického škrobu a maltodextrinu o dextrózovém ekvivalentu hodnoty 22 v hmotnostním poměru škrob:maltodextrin rovném 7:3 (ATPS2), poly(ϵ -kaprolaktonu) (PCL) a antibiotika vankomycinu (ATB) v hmotnostních poměrech složek ATPS2/PCL/ATB = 45/45/10 byla připravena stejným způsobem jako v příkladu 4. Rychlost uvolňování antibiotika byla určována stejným způsobem jako v příkladech 1 až 4, měla logaritmický průběh a byla pomalejší než v případě obdobné kompozice uvedené

příkladu 2. Zjištěné doby pro uvolnění 25 %, 50 % a 75 % vankomycinu jsou uvedeny v tabulce 2. Při ukončení experimentu po 30 dnech bylo uvolněno 62 % vankomycinu.

5 Příklad 6

Termoplastická kompozice sestávající z termoplastického škrobu (TPS), poly(ϵ -kaprolaktonu) (PCL), titanátových nanotrubeček (TiNT) a antibiotika vankomycinu (ATB1) v hmotnostních poměrech složek TPS/PCL/TiNT/ATB1 = 56/24/10/10 byla připravena stejným postupem jako v příkladu 1 s tou odlišností, že ve vodném roztoku vankomycinu byly dispergovány titanátové nanotrubečky o středním průměru 20 nm a aspektním poměru šířka:délka rovném 60. Vlivem TiNT docházelo ve srovnání s analogickým systémem dle příkladu 1 k rychlejšímu uvolňování vankomycinu z kompozice do roztoku, jak bylo zjištěno pomocí UV/VIS spektroskopie (experimenty byly provedeny stejně jako u příkladů 1 až 5). Doby nutné pro uvolnění 25 %, 50 % a 75 % vankomycinu jsou uvedeny v tabulce 3. Při ukončení experimentu po 5 dnech bylo uvolněno 100 % vankomycinu.

20 Příklad 7

Termoplastická kompozice sestávající z termoplastického škrobu (TPS), poly(ϵ -kaprolaktonu) (PCL), titanátových nanotrubeček (TiNT) a antibiotika tetracyklinu (ATB2) v hmotnostních poměrech složek TPS/PCL/TiNT/ATB2 = 56/24/10/10 byla připravena stejným postupem a kromě antibiotika i ze stejných složek jako v příkladu 6. Doby nutné pro uvolnění 25 %, 50 % a 75 % tetracyklinu jsou uvedeny v tabulce 3. Při ukončení experimentu po 5 dnech bylo uvolněno 100 % tetracyklinu.

30 Příklad 8

Rychlost uvolňování antibiotika v závislosti na složení polymerních kompozic TPS/PCL/ATB podle vynálezu, kde TPS = termoplastifikovaný škrob, PCL = poly(ϵ -kaprolakton) a ATB je vankomycin. Antibiotikum se uvolňovalo do roztoku SBF (simulovaná tělní tekutina obsahující zejména ionty Na^+ a Cl^- spolu s dalšími solemi ve fyziologické koncentraci, které jsou rozpuštěny ve vodě [P.N. Chavan, M. M. Bahir, R. U. Mene, M. P. Mahabole, R. S. Khairnar: Study of nanobiomaterial hydroxyapatite in simulated body fluid: Formation and growth of apatite. Materials Science and Engineering B 168 (2010) 224–230]). Koncentrace uvolněného antibiotika byla určována pomocí UV/vis spektroskopie na základě předem proměřené kalibrační křivky. Naměřené hodnoty uvolňování ATB do roztoku SBF byly proloženy funkcí ve tvaru $y = a \cdot \ln(t) + b$, kde y = množství uvolněného antibiotika (v procentech) a t = čas. Pokud doba uvolnění ATB přesáhla dobu měření, byly hodnoty získány aproximací z proložené závislosti; aproximované hodnoty jsou v tabulce vždy označeny hvězdičkou.

Tabulka 1. Rychlost uvolňování antibiotika v závislosti na složení polymerních kompozic TPS/PCL/ATB podle vynálezu, kde TPS je termoplastický škrob, PCL je poly(ϵ -kaprolakton) a ATB je vankomycin. Jednotlivé řádky v tabulce odpovídají příkladům provedení vynálezu 1, 2 a 3.

5

Složení systému	Příklad	Doba do uvolnění daného podílu ATB			Celková doba měření	Podíl uvolněného ATB na konci měření
		25 %	50 %	75 %		
TPS/PCL/ATB (63/27/10)	1	1,2 h	6,3 h	32,6 h	5 dní	95 %
TPS/PCL/ATB (45/45/10)	2	0,3 d	4,6 d	>50 d *	30 dní	68 %
TPS/PCL/ATB (27/63/10)	3	1,3 d	84 d *	>200 d *	30 dní	43 %

10 Tabulka 2. Rychlost uvolňování antibiotika v závislosti na složení typu acetylované škrobu u polymerních kompozic ATPS/PCL/ATB podle vynálezu, kde ATPS je acetylovaný termoplastifikovaný škrob, PCL je poly(ϵ -kaprolakton) a ATB je vankomycin. Jednotlivé řádky v tabulce odpovídají příkladům provedení vynálezu 4 a 5.

Složení systému	Příklad	Doba do uvolnění daného podílu ATB			Celková doba měření	Podíl uvolněného ATB na konci měření
		25 %	50 %	75 %		
ATPS1/PCL/ATB (45/45/10)	4	0,5 d	10,8 d	>100 d *	30 dní	58 %
ATPS2/PCL/ATB (45/45/10)	5	0,4 d	4,6 d	>100 d *	30 dní	62 %

15

5 Tabulka 3. Rychlost uvolňování antibiotika u polymerních kompozic TPS/PCL/ATB/TiNT podle vynálezu, kde TPS je termoplastifikovaný škrob, PCL je poly(ϵ -kaprolakton), ATB je vankomycin (ATB1; příklad 6) nebo tetracyklin (ATB2; příklad 7) a TiNT jsou titanátové nanotrubičky o průměru 20 nm a aspektním poměru (šířka:délka) vyšším než 50. Jednotlivé řádky v tabulce odpovídají příkladům provedení vynálezu 6 a 7.

Složení systému	Příklad	Za jak dlouho se uvolní dané množství ATB?			Celková doba měření	Uvolněné ATB na konci měření
		25 %	50 %	75 %		
TPS/PCL/ATB1/TiNT (56/24/10/10)	6	0,5 h	2,7 h	13,6 h	5 dní	100 %
TPS/PCL/ATB2/TiNT (56/24/10/10)	7	0,5 h	2,5 h	14,2 h	5 dní	100 %

10

Průmyslová využitelnost

15 Termoplastická biodegradovatelná polymerní kompozice pro výrobu temporárních vložek určených k léčbě a prevenci lokálních infekcí v oblasti skeletu či dalších anatomických struktur v humánní a veterinární medicíně.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Polymerní termoplastická biodegradovatelná kompozice s inkorporovaným antibiotikem pro výrobu vložek k léčbě a prevenci lokálních infekcí, **vyznačena tím**, že sestává z:

25

(a) plastifikované polysacharidické složky, kterou je škrob nebo směs škrobu a maltodextrinu nebo esterifikovaný škrob nebo směs esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu, kde maltodextrin je směsí oligosacharidů o dextrózovém ekvivalentu nejvýše 25, přičemž polysacharidická složka dále obsahuje antibiotikum, a

30

(b) polyesterové složky, kterou je poly- ϵ -kaprolakton a/nebo poly[(ϵ -kaprolaktam)-co-(ϵ -kaprolakton)] s obsahem krystalické fáze nejméně 10 % a teplotou tání krystalické fáze nižší než 65 °C,

35

v hmotnostním poměru (a):(b) rovném 4:1 až 1:9.

2. Polymerní termoplastická biodegradovatelná kompozice s inkorporovaným antibiotikem podle nároku 1, **vyznačena tím**, že esterifikovaný škrob a/nebo esterifikovaný maltodextrin v polysacharidické složce (a) jsou acetáty a/nebo propionáty a/nebo butyráty škrobu a/nebo maltodextrinu.

40

3. Polymerní termoplastická biodegradovatelná kompozice s inkorporovaným antibiotikem podle nároku 1, **vyznačena tím**, že antibiotikum je vybráno ze skupiny zahrnující cykliny, aminoglykosidická a glykopeptidová antibiotika a je přítomno v množství 2 až 20 hmotn. %,

vztaženo na celkovou hmotnost směsi; s výhodou je antibiotikum vybráno z gentamycinu, tetracyklinu a vankomycinu.

5 4. Polymerní termoplastická biodegradovatelná kompozice s inkorporovaným antibiotikem podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že polysacharidická složka (a) dále obsahuje plastifikátory vybrané ze skupiny zahrnující polyvinylalkohol, glycerol, acetáty glycerolu, propionáty glycerolu, ethylestery kyseliny citrónové, přičemž celkový obsah těchto plastifikátorů v polysacharidické složce (a) je v hmotnostním poměru k celkovému obsahu škrobu, maltodextrinu, esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu 1:20 až 1:1,5.

10

5. Polymerní termoplastická biodegradovatelná kompozice s inkorporovaným antibiotikem podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že polysacharidická složka (a) dále obsahuje titanátové nanotrubičky o středním průměru nejvýše 40 nm a aspektním poměru šířka:délka nejméně 10, nebo izometrické částice TiO_2 o velikosti 0,01 až 10 μm , které jsou v hmotnostním poměru k celkovému obsahu škrobu, maltodextrinu, esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu 1:20 až 1:2.

15

6. Použití termoplastické biodegradovatelné kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků pro výrobu temporárních vložek určených k léčbě a prevenci lokálních infekcí v oblasti anatomických struktur, zejména v oblasti skeletu, v humánní a veterinární medicíně.

20

7. Způsob přípravy termoplastické biodegradovatelné kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se v prvním kroku škrob nebo směs škrobu a maltodextrinu nebo esterifikovaný škrob nebo směs esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu smísí s antibiotikem za podmínek plastifikace, a v druhém kroku se tato směs smísí v tavenině s poly- ϵ -kaprolakton a/nebo poly[(ϵ -kaprolaktam)-co-(ϵ -kaprolakton)] s obsahem krystalické fáze nejméně 10 % a teplotou tání krystalické fáze nižší než 65 °C.

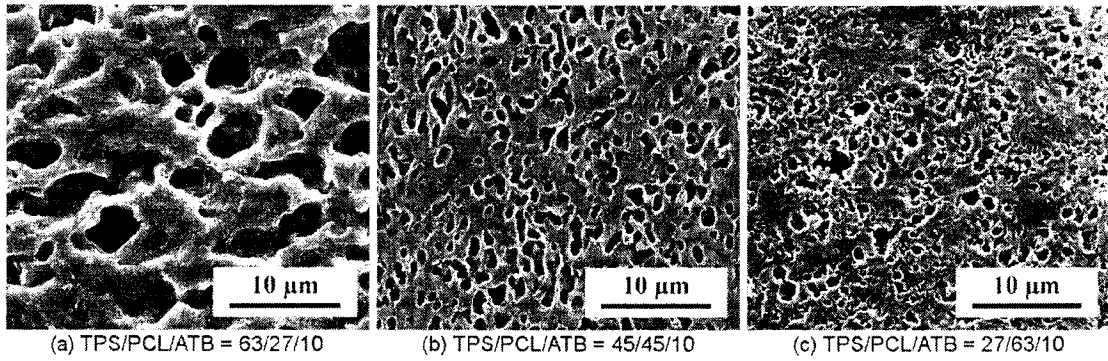
25

8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a ě n ý t í m**, že se v prvním kroku za podmínek plastifikace škrob nebo směs škrobu a maltodextrinu nebo esterifikovaný škrob nebo směs esterifikovaného škrobu a esterifikovaného maltodextrinu smísí s antibiotikem a s plastifikátorem vybraným ze skupiny zahrnující polyvinylalkohol, glycerol, acetáty glycerolu, propionáty glycerolu, ethylestery kyseliny citrónové.

30

35

I výkres



Obrázek 1.

Konec dokumentu
