

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **239033**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **426688**

(51) Int.Cl.

A61L 15/18 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **16.08.2018**

(54)

Sposób wytwarzania kompozycji bioaktywnej dla opatrunku

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

24.02.2020 BUP 05/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

02.11.2021 WUP 31/21

(73) Uprawniony z patentu:

**PRZEDSIĘBIORSTWO INNOWACYJNO
WDROŻENIOWE EKOMOTOR
SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ
ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MAREK KUŁAŻYŃSKI, Wrocław, PL
EWA BURCHACKA, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Bogusława Rzepecka-Reder

PL 239033 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kompozycji bioaktywnej dla opatrunku zawierającego w swoim składzie węgiel aktywny.

Znana jest z opisu wynalazku CN103182098 kompozycja, przeciwdrobnoustrojowa, która zawiera materiał węglowy, metale szlachetne niesione przez materiał węglowy i elastyczną warstwę podłoża wybraną zgodnie z wymaganiami, przy czym materiał węglowy ma kształty proszku, ziarna, włókna i/lub cienkiego arkusza i jest wybrany spośród następujących grup: węgiel aktywny, grafit, węgiel i jego związki, a metale szlachetne są wybrane z następujących grup: srebro, złoto, pallad, platyna, miedź, cynk i ich związki. Z kolei z opisu CN202605131 znany jest opatrunek medyczny, który składa się z warstwy sterylizacyjnej, warstwy adsorpcyjnej i medycznej taśmy samoprzylepnej, a warstwa adsorpcyjna składa się z włókien węgla aktywnego owiniętych włókninami. Medyczny nanometr srebrnego nanowłókna z włókna węglowego realizuje efekt sterylizacji nanometrami srebra i efekt adsorpcji włókien węglowych aktywnych. Z patentu JPH10155891 znany jest bandaż utworzony z warstwy węgla aktywnego, w której co najmniej 10% objętości porów węgla aktywnego jest zajęte przez mezopory. Bandaż wykonany z tkaniny ze sztucznego jedwabiu, która jest zanurzona w aq. Soln. contg. diwodorofosforan sodu, chlorek glinu, chlorek amonu i chlorek cynku, odpowiednio około 3% wag./obj. Nadmiernie nasycony roztwór jest następnie usuwany, a tkanina jest suszona i następnie poddawana obróbce karbonizacyjnej. Ponadto tkanina z włókien jest aktywowana w atmosferze dwutlenku węgla. W ten sposób uzyskuje się produkt, w którym około 80% objętości porów jest zajęte przez mezopory, adsorbując białko. W patencie PL219078 opisano niecytotoksyczny materiał opatrunkowy na trudno gojące się rany, który składa się z dwóch zespolonych ze sobą warstw, z których jedną stanowi warstwa aktywnej włókniny z włókien węglowych, o masie powierzchniowej nie mniejszej niż 20 g/m², zaś druga warstwa włókniny z włókien dibutyrylochitynowych zawierających substancję bioaktywną, o masie powierzchniowej nie mniejszej niż 0,2 g/m². Sposób wytwarzania tego materiału polega na tym, że najpierw wytwarza się warstwę włókniny z aktywnych włókien węglowych w drodze pirolizy materiału prekursorowego, korzystnie włókniny wiskozowej typu spunlace, w temperaturze nie niższej niż 400°C w atmosferze dwutlenku węgla i/lub wydzielających się parogazów, a następnie aktywacji dwutlenkiem węgla w temperaturze nie niższej niż 800°C. Na warstwie włókniny z aktywnych włókien węglowych wytwarza się warstwę włókniny z włókien dibutyrylochitynowych, w drodze elektroprzędzenia, z roztworu przędzalniczego w etanolu zawierającego substancję bioaktywną w ilości nie większej niż 10% wagowych. Również z opisu patentowego CN106075530 jest znany sposób wytwarzania węgla aktywnego zawierającego tlen. Tlen jest adsorbowany w otworach z węgla aktywnego dzięki charakterystyce dużej powierzchni i złożonej struktury porów oraz wysokiej wydajności adsorpcji węgla aktywnego; następnie tlen jest blokowany w węglu aktywnym, aby wytworzyć węgiel aktywowany zawierający tlen dzięki akryloamidowi, alginianowi i żelatynowym hydrofilowym materiałom o wysokiej zawartości polimeru; węgiel aktywny zawierający tlen może być bezpośrednio dodany do cieczy lub emulsji w celu przygotowania opatrunku naprawiającego skórę, może być dodany do powstałego roztworu w celu przygotowania żelu lub maści itp., a także może być mieszany z włóknami roślinnymi i chemicznymi w celu przygotowania opatrunku. W opisie patentowym PL 219083 opisano sposób wytwarzania węglowego materiału opatrunkowego charakteryzującego się tym, że korzystnie włókninę wiskozową spunlace, o masie powierzchniowej nie mniejszej niż 80 g/m² poddaje się procesowi pirolizy w temperaturze nie niższej niż 400°C w obecności dwutlenku węgla i/lub wydzielających się parogazów, po czym otrzymaną włókninę węglową poddaje się aktywacji w temperaturze nie niższej niż 800°C w obecności dwutlenku węgla lub pary wodnej, a następnie nasycy się związkiem srebra, korzystnie zakwaszonym wodnym roztworem azotanu srebra o stężeniu nie niższym niż 0,01 m, metodą próżniową „na pełno”, po czym zlewa się roztwór związku srebra umożliwiając jego grawitacyjne odcieknięcie z materiału, odsysa ciecz próżniowo z powierzchni włókien, sezonuje materiał przez 12 godzin, suszy wstępnie w suszarce w temperaturze nie przekraczającej 120°C, następnie wygrzewa pod próżnią do wysuszenia i w końcu redukuje azotan srebra do metalicznego srebra w atmosferze gazu inertnego w temperaturze nie niższej niż 470°C.

Znany jest z publikacji pt. „A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection” autorstwa Yoshihisa Suzuki, Masao Tanihara, Yoshihiko Nishimura, Kyoko Suzuki, Yoshimi Kakimaru, Yasuhiko Shimizu system dostarczania antybiotyku – gentamycyny związanej z hydrożelem polialkoholu winylowego przez linker peptydowy rozczepiany przez protezy bakterii *Pseudomonas aeruginosa*, J Biomed Mater Res. 1998 Oct; 42 (1): 112–6. Z kolei w publikacji „A novel

microbial infection responsive drug release system” autorzy Masao Tanihara, Yoshihisa Suzuki, „Yoshihiko Nishimura, Masao Tanihara, Yoshimi Kakimaru, Yoshiharu Fukunishi opisują działanie linkera peptydowego, który umożliwia kontrolowane uwalnianie leku związanego z linkerem i hydrożelem przez bakterie *Staphylococcus ureus*, J Pharm Sci. 1999 May; 88(5): 510–4.

Opisywany stan techniki wskazuje, iż znane są metody otrzymywania opatrunków, w których podłożem jest węgiel aktywny. Jednakże mają one jedynie możliwości adsorpcji komórek bakteryjnych. Publikacje naukowe opisują także sposób przyłączania i działania specyficznego linkera w bandażach okluzyjnych, w których podłożem jest hydrożel.

Celem rozwiązania jest opracowanie sposobu wytwarzania kompozycji bioaktywnej dla opatrunku zawierającego w swej kompozycji węgiel aktywny, który oprócz właściwości adsorpcyjnych komórek bakteryjnych będzie wykazywał właściwości lecznicze o wysokiej skuteczności.

Nieoczekiwanie problem ten rozwiązuje niniejszy wynalazek.

Sposób wytwarzania kompozycji bioaktywnej dla opatrunku na bazie węgla aktywnego pozyskanego z substancji węglonośnej poddanej obróbce termicznej i utlenianiu charakteryzuje się tym, że substancję węglonośną stanowiącą podłoże poddaje się obróbce termicznej, do uzyskania węgla aktywnego charakteryzującego się co najmniej powierzchnią $583 \text{ m}^2/\text{g}$ i liczbą jodową $515 \text{ gJ}_2/100 \text{ g}$, który przemywany jest wodą demineralizowaną, następnie poddaje się suszeniu, po którym powierzchnię węgla aktywnego poddaje się dodatkowej aktywacji poprzez utlenianie za pomocą reakcji chemicznej przy użyciu stężonego kwasu azotowego HNO_3 w ilości 69% wg. a powstałą mieszaninę miesza się do 10 godzin utrzymując ją w temperaturze wrzenia, a następnie suszy się ją pod próżnią do 12 godzin w temperaturze 70°C , lub podaje się dodatkowej aktywacji ozonem i do którego wprowadza się substancje o działaniu bakteriobójczym i/lub bakteriostatycznym, przy czym substancje o właściwościach bakteriobójczych i/lub bakteriostatycznych wprowadza się za pomocą:

- a) syntezy chemicznej poprzez utworzenia wiązania kowalencyjnego do powierzchni węgla aktywnego, lub
- b) reakcji kowalencyjnego przyłączenia linkera wraz z substancją przeciwbakteryjną przy użyciu odczynnika sprzęgającego, lub
- c) sorpcji przy aktywacji węgla aktywnego ozonem.

Korzystnie, gdy wytwarza się podłoże z mieszaniny substancji węglonośnej z węglem aktywnym.

Korzystnie, gdy na podłoże zawierające węgiel aktywny wprowadza się dodatki nanomateriałów węglowych, nanorurki, lub grafen, lub fulereny.

Korzystnie, gdy suszenie prowadzone jest w temperaturze 120°C przez 12 godz.

Przykład 1

Węgiel aktywny otrzymany z substancji węglonośnej w postaci z drewna bukowego charakteryzujący się powierzchnią $583 \text{ m}^2/\text{g}$ i liczbą jodową $515 \text{ gJ}_2/100 \text{ g}$ przemywany jest wodą demineralizowaną, a następnie suszony w temperaturze 120°C przez 12 godzin. Aby utlenić powierzchnię węgla aktywnego do 5 g węgla aktywnego dodaje się stężonego HNO_3 w ilości 69% wg. Mieszaninę miesza się przez 10 godzin utrzymując ją w temperaturze wrzenia. Tak utleniony węgiel przemywa się wodą do uzyskania odczynu obojętnego. Następnie suszy się go pod próżnią przez 12 godzin w temperaturze 70°C . W wyniku tego zabiegu uzyskuje się 4,5 g utlenionego węgla aktywnego (AC-COOH). Następnie prowadzi się reakcję grupy karboksylowej obecnej na powierzchni węgla aktywnego z chlorkiem tionylu. Reakcję prowadzi w temperaturze pokojowej przez 4 godz. wprowadzając 20 ml chlorku tionylu do 3 g węgla aktywnego. W wyniku takiego postępowania otrzymuje się na powierzchni węgla aktywnego chlorek kwasowy. Następnie do uzyskanego produktu dodaje się gentamycynę o działaniu przeciwbakteryjnym w ilości 2 g, która zostaje związana z powierzchnią węgla aktywnego – podłoża.

Przykład 2

Węgiel aktywny otrzymany z substancji węglonośnej w postaci z drewna bukowego charakteryzujący się powierzchnią $583 \text{ m}^2/\text{g}$ i liczbą jodową $515 \text{ gJ}_2/100 \text{ g}$ przemywany jest wodą demineralizowaną, a następnie suszony w temperaturze 120°C przez 12 godzin. Aby utlenić powierzchnię węgla aktywnego do 5 g węgla aktywnego dodaje się stężonego HNO_3 w ilości 69% wg. Mieszaninę miesza się przez 10 godzin utrzymując ją w temperaturze wrzenia. Tak utleniony węgiel przemywa się wodą do uzyskania odczynu obojętnego. Następnie suszy się go pod próżnią przez 12 godzin w temperaturze 70°C . W wyniku tego zabiegu uzyskuje się 4,5 g utlenionego węgla aktywnego (AC-COOH). Następnie prowadzi się reakcję kowalencyjnego przyłączenia linkera w następujący sposób: do 3 g węgla aktywnego (AC-COOH) dodaje się 1,5 g tripeptydu-Phe-Pro-Arg(t-Boc). Reakcję prowadzi się w acetonitrylu

przy udziale HBTU (Hexafluorophosphate Benzotriazole Tetramethyl Uronium) jako odczynnika sprzęgającego. Następnie grupy blokujące w linkerze usuwa się przez zakwaszenie przy użyciu roztworu TFA w CH_2Cl_2 po czym poddaje się reakcji z substancją przeciwbakteryjną w postaci estru difenyowego kwasu 1-aminoalknaofosfonowego przy użyciu HBTU jako czynnika sprzęgającego. Umożliwia to przyłączenie i kontrolowane uwalnianie substancji przeciwbakteryjnej lub/i bakteriostatycznej z powierzchni węgla aktywnego – podłoża.

Przykład 3

Proces przeprowadzono jak w przykładzie 2 z tym, że jako linker zastosowano tripeptyd Phe-Pro-Arg, co skutkuje tym, że substancja przeciwbakteryjna jest uwalniana w sposób kontrolowany hydrolizą specyficznego wiązania peptydowego poprzez peptydazy, enzymy wydzielane przez bakterie *P. auroginasa* podczas infekcji.

Przykład 4

Węgiel aktywny otrzymany z substancji węglonośnej w postaci drewna bukowego charakteryzujący się powierzchnią $583 \text{ m}^2/\text{g}$ i liczbą jodową $515 \text{ gJ}_2/100\text{g}$ przemywany jest wodą demineralizowaną, a następnie suszony w temperaturze 120°C przez 12 godzin. Do 5 g węgla aktywnego poddanego wcześniej dodatkowej obróbce aktywacyjnej polegającej na jego utlenieniu ozonem w ilości 30 ppm w azocie dodano 0,5 g soli sodowej ampicyliny rozpuszczonej w roztworze alkoholu etylowego i mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 godziny do całkowitej sorpcji. Następnie suszono w temperaturze pokojowej przez 24 godziny uzyskując podłoże o działaniu bakteriobójczym i/lub bakteriostatycznym z udziałem węgla aktywnego.

Przykład 5

Proces przeprowadzono jak w przykładzie 1 z tym, że węgiel aktywny został pozyskany z substancji węglonośnej – smoły węglowej, którą nanosi się znaną metodą natryskiwania na podkład opatrunkowy i poddaje się obróbce termicznej w procesie karbonizacji i aktywacji własnymi gazami, uzyskując podłoże z węgla aktywnego o powierzchni $680 \text{ m}^2/\text{g}$ i liczbie jodowej $590 \text{ gJ}_2/100 \text{ g}$.

Przykład 6

Proces przeprowadzono jak w przykładzie 5 z tym, że smołę węglową miesza się w proporcji 1/5 z frakcją od 0–1 mm węgla aktywnego uzyskanego z drewna bukowego.

Przykład 7

Proces przeprowadzono jak w przykładzie 1 lub 2, lub 4 z tym, że produkt jest mielony do postaci submikronowych cząstek i doprowadza się do wytworzenia aerozolu, w którym ośrodkiem rozpraszającym jest gaz.

Przykład 8

Proces przeprowadzono jak w przykładzie 5 z tym, że zmieszane składniki wyjściowe nanosi się na silikonowy podkład opatrunku.

Przykład 9

Proces przeprowadzono jak w przykładzie 2 z tym, że produkt po zmieleniu nakłada się równomiernie na lniane lub bawełniane powierzchnie podkładu opatrunku, po czym wprasowuje się go znanymi metodami w strukturę tkaniny. Jego nadmiar zostaje usunięty w sposób mechaniczny.

Przykład 10

Proces przeprowadzono jak w przykładzie 1 lub 2, lub 4 z tym, że produkt po zmieleniu doprowadza się do formułacji kremowej lub żelowej znanymi metodami.

Przykład 11

Proces przeprowadzono jak w przykładzie 1 z tym, że do węgla aktywnego otrzymanego z drewna bukowego wprowadza się 10 ppm fulerenów.

Wynalazek oczywiście nie ogranicza się tylko do opisanych przykładów wykonania, ale rozciąga się na dowolny przykład wykonania mieszczący się w zakresie ochrony, jaką zdefiniowano w zastrzeżeniach i w świetle opisu.

Sposób wytwarzania kompozycji bioaktywnej dla opatrunku umożliwia wykonanie opatrunku elastycznego, który dokładnie będzie przylegał do chorego miejsca. Z uwagi na to, że formuła produktu z zawartością węgla aktywnego podłoża może być umieszczana na powierzchni podkładu opatrunku

znanymi metodami, więc umożliwiła przez to łatwą wymianę opatrunku, a formuła produktu nie ma bezpośredniego kontaktu z chorym miejscem.

Istotną zaletą jest, że kompozycja bioaktywna dla opatrunku wytworzona zgodnie z wynalazkiem zapewnia efektywny system na przykład podawania antybiotyku poprzez jego kontrolowane uwalnianie z powierzchni węgla aktywnego – podłoża, a ponadto węgiel aktywny jest czynnikiem dodatkowo sorbującym bakterie, które pozostają na jego powierzchni. Z kolei antybiotyk skoncentrowany na powierzchni węgla aktywnego skutkuje tym, że wykazuje silne działanie bakteriobójcze i podawany jest w ilościach niezbędnych do wykazania maksymalnej bakteriobójczości. Pozostała część antybiotyku, która nie została wykorzystana na węglu aktywnym podłoża, jest na nim zdeponowana i w sposób trwały wydzielana z organizmu. Antybiotyk nie ulega rozprzestrzenieniu się w organizmie, ani w otoczeniu.

Istotną zaletą jest również to, że sposób wytwarzania jest bardzo prosty, koszty wytwarzania są stosunkowo niskie w porównaniu do innych produktów, zaś materiały do wytworzenia podłoża z węgla aktywnego są łatwo dostępne. Przy czym jakość i zalety kompozycji bioaktywnej dla opatrunku uzyskane według wynalazku są niespotykane w stosunku do znanych opatrunków na rynku.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kompozycji bioaktywnej dla opatrunku na bazie węgla aktywnego pozyskanego z substancji węglonośnej poddanej obróbce termicznej i utlenianiu, **znamienny tym**, że substancję węglonośną stanowiącą podłoże poddaje się obróbce termicznej, do uzyskania węgla aktywnego charakteryzującego się co najmniej powierzchnią $583 \text{ m}^2/\text{g}$ i liczbą jodową $515 \text{ gJ}_2/100 \text{ g}$, który przemywany jest wodą demineralizowaną, następnie poddaje się suszeniu, po którym powierzchnię węgla aktywnego poddaje się dodatkowej aktywacji poprzez utlenianie za pomocą reakcji chemicznej przy użyciu stężonego kwasu azotowego HNO_3 w ilości 69% wg. a powstałą mieszaninę miesza się do 10 godzin utrzymując ją w temperaturze wrzenia, a następnie suszy się ją pod próżnią do 12 godzin w temperaturze 70°C , lub podaje się dodatkowej aktywacji ozonem i do którego wprowadza się substancje o działaniu bakteriobójczym i/lub bakteriostatycznym, przy czym substancje o właściwościach bakteriobójczych i/lub bakteriostatycznych wprowadza się za pomocą:
 - a) syntezy chemicznej poprzez utworzenia wiązania kowalencyjnego do powierzchni węgla aktywnego, lub
 - b) reakcji kowalencyjnego przyłączenia linkera wraz z substancją przeciwbakteryjną przy użyciu odczynnika sprzęgającego, lub
 - c) sorpcji przy aktywacji węgla aktywnego ozonem.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wytwarza się podłoże z mieszaniny substancji węglonośnej z węglem aktywnym.
3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że na podłoże zawierające węgiel aktywny wprowadza się dodatki nanomateriałów węglowych, nanorurki, lub grafen, lub fulereny.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że suszenie prowadzone jest w temperaturze 120°C przez 12 godz.