



(21) Numer zgłoszenia: **395894**

(22) Data zgłoszenia: **08.08.2011**

(51) Int.Cl.

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

(54) **Zastosowanie polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych do zapobiegania bliznowaceniu po zabiegu neurochirurgicznym**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

18.02.2013 BUP 04/13

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.07.2017 WUP 07/17

(73) Uprawniony z patentu:

**INSTYTUT PODSTAWOWYCH PROBLEMÓW
TECHNIKI POLSKIEJ AKADEMII NAUK,
Warszawa, PL**

**INSTYTUT MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ
I KLINICZNEJ IM. MIROŚŁAWA
MOSSAKOWSKIEGO POLSKIEJ AKADEMII
NAUK, Warszawa, PL**

**WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

JAROSŁAW ANDRYCHOWSKI, Warszawa, PL

MAŁGORZATA MIROŚŁAWA

FRONTCZAK-BANIEWICZ, Sulejówek, PL

ZBIGNIEW MARIA CZERNICKI, Warszawa, PL

**DOROTA ANNA GOŁĄBEK-SULEJCZAK,
Warszawa, PL**

TOMASZ KOWALCZYK, Zielonka, PL

**TOMASZ ALEKSANDER KOWALEWSKI,
Warszawa, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Grzelak

Opis wynalazku

Dziedzina techniki

Przedmiotem wynalazku jest zastosowanie siatek z nanowłókien polimerowych otrzymywanych w polu elektrostatycznym jako materiału izolacyjnego po zabiegach neurochirurgicznych.

Stan techniki

Tworzenie blizny ma miejsce podczas większości operacji neurochirurgicznych bez zastosowania siatki izolacyjnej i jest przyczyną komplikacji pooperacyjnych, nierzadko wymagających wykonania powtórnego zabiegu. Proces bliznowacenia w obrębie kanału kręgowego może być przyczyną objawów neurologicznych uniemożliwiających normalne funkcjonowanie. Objawy neurologiczne wymagają długotrwałego leczenia farmakologicznego, powodują postępującą degradację stanu zdrowia, skutkującą dużymi kosztami społecznymi.

Znany jedynie z tytułu projekt badawczy, o numerze: NN 403 176 939 i tytule: „Zapobieganie bliznowaceniowi po przebytych leczeniu neurochirurgicznym z użyciem nanowłókien jako materiału izolacyjnego w modelu doświadczalnym – szczur”, opublikowany 27.06.2011 r. na stronie internetowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, wskazuje na prowadzoną analizę przydatności nanowłókien do zapobiegania bliznowacenia. Tytuł nie ujawnia jednak składu i metody wytwarzania nanowłókien, oraz nie wskazuje na zahamowanie bliznowacenia po operacji neurochirurgicznej przy zastosowaniu siatki z nanowłókien z kopolimeru kwasu mlekowego.

Znany jest z opisu patentowego PL386993 sposób wytwarzania bioaktywnych nanowłókien metodą elektroprzędzenia umożliwiającą uzyskanie materiału filtracyjnego w filtrach i półmaskach do indywidualnej ochrony układu oddechowego człowieka. PL386993 nie opisuje użycia polimerów na bazie poli(laktydu) lub poli(kaprolaktonu) lub ich kopolimerów, jak również brak jest wskazówek, iż wykonanie siatki filtracyjnej z polimerów na bazie poli(laktydu) lub poli(kaprolaktonu) lub ich kopolimerów pozwoli na hamowanie bliznowacenia po operacji neurochirurgicznej.

Znany jest również z opisu patentowego PL197 202 B1 sposób wytwarzania nanowłókien z wykorzystaniem metody elektroprzędzenia z roztworu przędzalniczego, w szczególności z celulozy lub poli(tlenku etylenu). W publikacji PL197 202 B1 brak wskazówek, iż zastosowaniu siatek z nanowłókien wytworzonych z polimerów opartych na kwasie mlekowym może być wykorzystane do zapobiegania bliznowaceniowi po operacjach neurochirurgicznych.

Znana jest z rozprawy doktorskiej Pauliny Ścisłowskiej pt. „Polimerowe układy hydrofilowe do rekonstrukcji tkanek miękkich”, Szczecin, 2009 technika elektroprzędzenia do otrzymywania nanowłókien. Publikacja nie wskazuje, iż siatka z nanowłókien polimerowych otrzymana metodą elektroprzędzenia i zawierająca kopoliestry kwasu mlekowego pozwoli na zahamowanie procesu bliznowacenia po operacji neurochirurgicznej.

Znane jest z rozprawy doktorskiej Agnieszki Piegat pt. „Synteza i właściwości nanostrukturalnych układów polimerowych dla inżynierii tkankowej”, Szczecin 2010, zastosowanie polimerów i kopolimerów kwasu mlekowego w nanostrukturalnych układach polimerowych, jednak publikacja nie wskazuje na hamowanie procesu bliznowacenia po operacji neurochirurgicznej z zastosowaniem nanowłókien wytworzonych z polimerów opartych na kwasie mlekowym jako materiału neuroprotektynowego.

Streszczenie wynalazku

W celu umożliwienia uniknięcia bliznowacenia tkanki twórcy wykazali nieoczekiwaną użyteczność zastosowania siatek z nanowłókien polimerowych wytworzonych z polimerów opartych na kwasie mlekowym do kontrolowanego izolowania otwartego w wyniku operacji neurochirurgicznej kanału kręgowego od otaczającej go tkanki łącznej i w ten sposób do zapobiegania bliznowaceniowi po zabiegu neurochirurgicznym.

Wynalazek przedstawia zastosowanie siatek izolacyjnych wykonanych w technologii elektroprzędzenia do operacji neurochirurgicznych z nanowłókien polimerowych otrzymywanych metodą elektroprzędzenia przez wykorzystanie degradowanych polimerów opartych na kwasie mlekowym. Takie zastosowanie elektroprzędzonych siatek jako materiału izolacyjnego w operacjach neurochirurgicznych charakteryzuje się tym, że:

Siatki są wykonane w technologii elektroprzędzenia.

Siatki są wykonane z bioresorbowalnych materiałów z kopoliestrów kwasu mlekowego zawierających 0–100% jednostek strukturalnych kwasu mlekowego i 0–50% jednostek strukturalnych innych hydroksykwasów, bardziej szczególnie 70% jednostek kwasu L-laktydu i 30% kaprolaktonu, poli(L-laktyd-co-kaprolakton) PLCL.

Siatki są używane jako materiał izolujący w operacjach neurochirurgicznych, szczególnie w obrębie rdzenia kręgowego, bardziej szczególnie podczas laminektomii.

Wynalazek dotyczy więc zastosowania polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych jako materiału izolacyjnego w operacjach neurochirurgicznych, w którym polimerowa nanosiatka izolacyjna wykonana jest w technologii elektroprzędzenia z bioresorbowalnych materiałów z kopoliestrów kwasu mlekowego zawierających 0–100% jednostek strukturalnych kwasu mlekowego i 0–50% jednostek strukturalnych innych hydroksykwasów, wybranych z poli(glikolidu) (PGLA) i Poli(kaprolaktonu) PLCL, do zapobiegania bliznowaceniu po zabiegu neurochirurgicznym.

W podanym korzystnym zastosowaniu polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych kopoliestry kwasu mlekowego są poli(L-laktyd-co-kaprolaktonem) (PLCL) zawierającym 70% jednostek kwasu L-laktydu i 30% kaprolaktonu.

W korzystnym zastosowaniu polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych, takie siatki izolacyjne z nanowłókien polimerowych stosowane są jako materiał izolacyjny w operacjach neurochirurgicznych w obrębie rdzenia kręgowego, korzystniejszą operacją neurochirurgiczną jest laminektomia.

Siatka izolacyjna z nanowłókien polimerowych do zastosowania według wynalazku otrzymywana jest metodą przędzenia elektrostatycznego, w której strugi roztworu polimeru zostają rozciągnięte w polu elektrycznym do wymiaru ułamków mikrometra. Osiadająca na kolektorze nanowłóknina tworzy strukturę wykorzystywaną do tworzenia wielowarstwowej siatki zabudowanej z odpowiednio ukierunkowanych nanowłókien.

Siatka jest wytwarzana z biodegradowalnych poliestrów posiadających atesty biomedyczne jak poli(L-laktyd) i jego kopolimery z poli(glikolidem) PGLA i poli(kaprolaktonem) PLCL. Typowa grubość stworzonej z nanowłókien siatki wynosi 0,100 mm, przy porowatości rzędu 90%. Fragmenty siatki o wymiarach 3x3 mm po zabiegu sterylizacji w atmosferze tlenu etylenu są wykorzystywane w zastosowaniu według wynalazku jako bariera wzrostu blizny pooperacyjnej.

Siatki izolacyjne z nanowłókien polimerowych są umieszczane w otwartym kanale kręgowym po operacji laminektomii kręgosłupa.

Twórcy nieoczekiwanie wykazali, że nanostruktura materiału siatki, wykonywanej jak tutaj opisano, stanowi izolację bakteryjną dla chronionego miejsca umożliwiając jednocześnie przechodzenie substancji odżywczych, tlenu i metabolitów, co dobrze wpływa na proces gojenia się rany pooperacyjnej. W badaniach twórców wykazano również, że uwalniający się podczas biodegradacji materiału izolacyjnego kwas mlekowy nie wpływa negatywnie na otaczające tkanki w tym na tkankę nerwową.

Jak wykazano, zastosowanie według wynalazku nie wywołuje odczynu zapalnego a fragmenty rdzenia kręgosłupa pokryte wytworzoną siatką izolacyjną ulegają zarastaniu bez tworzenia niebezpiecznej dla procesu regeneracji tkanki blizny łącznotkankowej.

Opis figur rysunku

Fig. 1 Obrazuje zastosowanie siatek izolacyjnych wytwarzanych z nanowłókien polimerowych do zapobiegania bliznowaceniu po zabiegu neurochirurgicznym i przedstawia odsłonięte przy laminektomii miejsce operacyjne rdzenia nerwowego kręgosłupa; po operacji neurochirurgicznej pnia kręgowego przygotowana jak tu opisano siatka izolacyjna z nanowłókien polimerowych jest umieszczana na otwartym fragmencie kanału kręgowego i zabezpiecza go przed zarastaniem tkanką łączną.

Przykłady

P r z y k ł a d 1

Opracowaną metodę zapobiegania bliznowaceniu w operacjach neurochirurgicznych sprawdzono dla mikrooperacji laminektomii u szczura. Laminektomia jest typową operacją neurochirurgiczną pnia kręgowego. Wymaga otwarcia kostnego z resekcją wyrostków stawowych z usunięciem dysku i łuku kręgu. Po zakończeniu operacji otwór kostny w kanale pozostaje i znajduje się w bezpośrednim sąsiedztwie tkanek około kręgosłupowych. Takie otwarcie kręgosłupa wiąże się nieuchronnie z powstaniem blizny, wnikaniem blizny w miejsce otwarcia oraz ze zrostami worka oponowego i tkanek otaczających, co daje niekorzystne przebiegi pooperacyjne z uwagi na objawy bólowe. Schemat otwarcia kanału kręgowego szczura przedstawiono na Fig. 1.

Jako materiału użyto poli(L-Laktyd-co-kaprolakton, 70% L-laktyd, 30% kaprolakton) PLLC (Purasorb 7015, Purac biochem bv, Gorinchem, Holandia). Jest to materiał o obniżonej szybkości biodegradacji (w porównaniu z niemodyfikowanym poli-L-laktydem). Materiał ten posiada dopuszczenia medyczne do systemów uwalniania leków i protez. Materiał był rozpuszczony w układzie chloro-

form (CH₂Cl₂/dimetyloformamid (DMF). Przykładowy masowy skład roztworu: PLLC – 500 mg, CHCl₃;4700 mg, DMF–300 mg.

Do tworzenia siatek wykorzystano zestaw do elektroprzędzenia składający się z zasilacza z regulowanym napięciem wyjścia DC 0–30kV, pompy strzykawkowej i zestawu hydraulicznego.

Roztwór materiału po rozpuszczeniu przechowywany był przynajmniej 12 godzin dla odseparowania i spęczenia łańcuchów polimeru. Używano napięcia 15 kV, a odległość kolektora target) 20 cm. Wydatek pompy wynosił 0,5 ml/h. Materiały przygotowywane były w temperaturze pokojowej (ok. 22–24°C).

Materiał zbierany był na kwadratową folię aluminiową o wymiarach 3 cm na 3 cm. Folia umieszczona była na walcu który poruszał się ruchem posuwistym zwrotnym. Dla uniknięcia kurczenia się i zwijania materiału pozostawiano go na bębnie przez przynajmniej 24 godziny. Przygotowana siatka poddawana była kontroli jakości z zastosowaniem mikroskopu elektronowego. Gotowa siatka była cięta na kwadraciki o wymiarach ok. 3 mm x 3 mm, które umieszczano w torebkach do sterylizacji, a następnie odkażano tlenkiem etylenu, Laminektomia została wykonana na dwóch poziomach. Po zakończeniu operacji na odsłoniętą powierzchnię rdzenia, pod oponę twardą, zaaplikowano nanosiatkę wytworzoną metodą elektroprzędzenia (przedmiot obecnych zastrzeżeń).

Materiał, uzyskany w różnym czasie po wykonaniu zabiegu laminektomii i aplikacji siatki, poddano analizie morfologicznej i immunohistochemicznej (mikroskopia świetlna, fluorescencyjna) oraz ultrastrukturalnej (transmisyjna mikroskopia elektronowa, TEM). Analiza elementów anatomicznych rdzenia kręgowego oraz mięśni wykazała brak cech uszkodzenia tkanek. Badania immunohistochemiczne wykazały brak reakcji zapalnej (nieobecne makrofagi). Wszystkie obserwowane komórki wykazywały cechy prawidłowe dla poszczególnych fenotypów komórkowych. Nie obserwowano komórek umierających.

Badania ultrastrukturalne potwierdziły te obserwacje. W obszarze tkanki przylegającej do miejsca aplikacji siatki nie obserwowano komórek immunologicznie kompetentnych. Komórki rdzenia kręgowego w ocenianym obszarze posiadały prawidłową budowę ultrastrukturalną. Nie obserwowano komórek umierających, ani tworzenia blizny glejowej. Fragmenty kości kręgosłupa ulegały zarastaniu.

Przedstawiony wynik stanowi podstawę do zastosowania polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych wykonanej w technologii elektroprzędzenia z bioresorbowalnych materiałów z kopoliestrów kwasu mlekowego jako materiału izolacyjnego w operacjach chirurgicznych człowieka. Przeprowadzone badania wskazują, że zastosowanie opisanych, będących, przedmiotem zastrzeżonego zastosowania siatek izolacyjnych wykonanych metodą elektroprzędzenia:

- nie uszkadza tkanki,
- nie wywołuje odczynu zapalnego ani śmierci komórek rdzenia kręgowego,
- jest skuteczną barierą uniemożliwiającą powstawanie blizny glejowej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Zastosowanie polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych jako materiału izolacyjnego w operacjach neurochirurgicznych, **znamiennie tym**, że polimerowa nanosiatka izolacyjna wykonana jest w technologii elektroprzędzenia z bioresorbowalnych materiałów z kopoliestrów kwasu mlekowego zawierających 0–100%, jednostek strukturalnych kwasu mlekowego i 0–50% jednostek strukturalnych innych hydroksykwasów, wybranych z poli(glikolidu) (PGLA) i poli(kaprolaktonu) PLCL, do zapobiegania bliznowaceniu po zabiegu neurochirurgicznym.
2. Zastosowanie, polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że kopoliestry kwasu mlekowego są poli(L-laktyd-co-kaprolaktonem) (PLCL) zawierającym 70% jednostek kwasu L-laktydu i 30% kaprolaktonu.
3. Zastosowanie polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych według zastrz. 1–2, **znamiennie tym**, że siatki izolacyjne, z nanowłókien polimerowych stosowane są jako materiał izolacyjny w operacjach neurochirurgicznych w obrębie rdzenia kręgowego.
4. Zastosowanie polimerowej siatki izolacyjnej z nanowłókien polimerowych według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że operacją neurochirurgiczną jest laminektomia

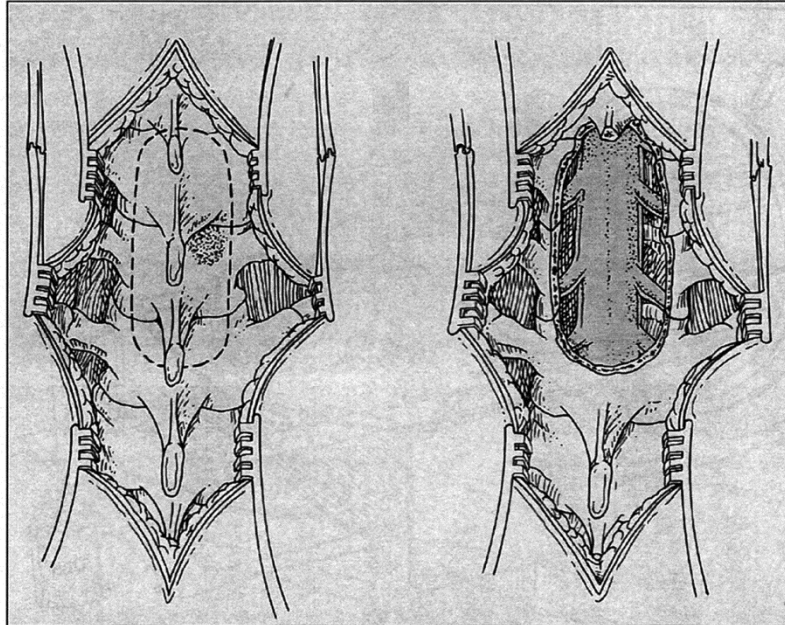
Rysunek

Figura 1: Laminektomia. Odślonięte miejsce operacyjne rdzenia nerwowego kręgosłupa. Po operacji neurochirurgicznej pnia kręgowego przygotowana według opisu nanosiatka izolacyjna jest umieszczana na otwartym fragmencie kanału kręgowego i zabezpiecza go przed zarastaniem tkanką łączną.

