



قوه قضائیه

سازمان ثبت اسناد و املاک کشور

گواهی نامه ثبت اختراع



۰۲۹۸۳۳ الف/۸۹

شخصات مالک:

پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، خروجی شماره ۱۵، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران

شخصات مخترع:

مریم صحرا رو به شماره ملی ۳۳۲۰۰۰۲۰۴۱ به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، خروجی شماره ۱۵، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
حمید یگانه اولاد آدم به شماره ملی ۲۶۴۹۱۸۷۵۵۷ به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، خروجی شماره ۱۵، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران

عنوان اختراع: تهیه و شناسایی زخم پوش های جاذب پلی یورتانی ضدباکتری حاوی گروه های گوانیدینیوم هیدروکلرید

طبقه بندی بین المللی:

حق تقدم:

شماره و تاریخ اظهارنامه اصلی:

عل ثبت:

شماره و تاریخ ثبت اختراع: ۱۳۹۲/۱۰/۱۸ - ۸۱۶۵۷	شماره و تاریخ ثبت اختراع: ۱۳۹۲/۰۶/۰۳	شماره و تاریخ ثبت اختراع: ۱۳۹۲/۰۶/۰۳ - ۱۳۹۲/۰۶/۰۳	۲۰ سال از تاریخ تاسیس سازمان تا ۱۴۱۲/۰۶/۰۳
--	--------------------------------------	---	---

مهرداد الیاسی

اداره کل مالکیت صنعتی
رئیس اداره ثبت اختراعات

امضاء:

تاریخ: ۱۳۹۲/۱۱/۲۱

* تمام گواهی نامه: توصیف ادعا، خلاصه توصیف و نقشه

* * در صورت تعدد مخترعین، مالکین و یا تغییرات مراتب شرح مذکور در گواهی نامه می باشد.



پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

عنوان:

تهیه و شناسایی زخم پوش های جاذب پلی یورتانی ضدباکتری
حاوی گروه های گوانیدینیوم هیدروکلرید

اسامی پدیدآوردگان:

حمید یگانه

مریم صحرارو

و پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

محل کار:

پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

۱- زمینه فنی اختراع:

کنترل آلودگی های میکروبی مساله بسیار مهمی در جوامع پیشرفته است. پلیمرهای ضد میکروب به عنوان یکی از مهم ترین منابع جهت کنترل آلودگی های میکروبی در نظر گرفته می شوند و در بسیاری از موارد جایگزین آنتی بیوتیک ها شده اند و بسیاری از آن ها پتانسیل کمی در ایجاد مقاومت میکروبی دارند. در دهه های اخیر تولید مواد ضد میکروب از طریق سنتز ساختارهای جدید و اصلاح پلیمرهای پیشین، پیشرفت های بسیاری داشته است. از زمینه های پر کاربرد برای پلیمرهای ضد میکروب، تولید تجهیزات و ادوات پزشکی است، زیرا پلیمرهای ضد میکروب می توانند نقش مهمی در کاهش آلودگی های میکروبی تجهیزات پزشکی ایفا نمایند. از کاربردهای مهم دیگر پلیمرهای ضد میکروب در تهیه زخم پوش هاست. برای تهیه این زخم پوش ها پلی یورتان ها به علت دارا بودن خواص ویژه ای چون استحکام مکانیکی، زیست سازگاری بسیار مورد توجه هستند. هم چنین از میان عوامل ضد میکروب، ساختارهای گوانیدینی به علت گستره وسیع فعالیت ضد میکروبی، سمیت پایین برای سلول های انسانی و انحلال پذیری بالادراب مورد توجه قرار گرفته اند. در اختراع حاضر پتانسیل های مواد پلی یورتانی و عوامل گوانیدینی برای کاربرد به عنوان زخم پوش مورد استفاده قرار گرفته است.

۲- مشکلات فنی و بیان اهداف اختراع:

تا اواسط دهه هفتاد زخم پوش های خشک برای درمان زخم ها مورد استفاده قرار می گرفتند. تا اینکه وینتر (Winter) در مشاهدات بالینی خود به این نتیجه رسید که در اکثر زخم هایی که به صورت بازو در معرض هوای آزاد قرار گیرند، پوسته ای در اطراف زخم ایجاد می شود که زخم را می پوشاند و از تولید سلول های اپیدرمی جلوگیری می کند و این موضوع باعث تعویق بهبود زخم می شود. مطالعات بعدی ثابت نمود که ترمیم زخم در محیط مرطوب سریع تر از محیط خشک رخ می دهد. اما این موضوع می تواند باعث مشکلاتی نیز شود. به عنوان مثال می تواند سبب افزایش احتمال عفونت باکتریایی و هم چنین افزایش هزینه درمان به دلیل تعویض مکرر زخم پوش شود. از طرف دیگر برخی از زخم ها دارای ترشحات بالایی بوده که تجمع این ترشحات در زیر پانسمان سبب افزایش درد و افزایش احتمال عفونت باکتریایی می شود. حذف ترشحات اضافی اطراف زخم می تواند یا از طریق جذب این ترشحات در بدنه زخم پوش انجام شود و یا اینکه زخم پوش با قابلیت تراوایی به بخار آب تهیه شود تا از این طریق امکان تبخیر بخار آب تجمع یافته در محل زخم فراهم شود. در حال حاضر به عنوان اولین تلاش برای محافظت از زخم از پانسمان های گاز استریل و محلول های ضد عفونی کننده و انواع پمادها استفاده می شود. اگرچه این روش اولیه می تواند وظایفی هم چون خشک نگه داشتن زخم و اجازه خروج ترشحات زخم را فراهم می کند اما توانایی ایجاد و حفظ محیط مرطوب که برای سرعت بخشیدن به فرایند بهبود زخم بسیار موثر است را ندارند. هم چنین این سیستم کلاسیک محافظت از زخم نیازمند تعویض مکرر بوده که سبب بالا رفتن هزینه درمان می شود. از دیگر معایب

این پانسمان‌ها امکان چسبیدن آن به بستر زخم پس از حذف ترشحات است که سبب ایجاد درد و آسیب مجدد بافتی به هنگام برداشتن پانسمان می‌شود. بنابراین برای تسریع و تکمیل فرایند ترمیم بافت آسیب‌دیده باید زخم‌پوش‌های با خواص ویژه متناسب با نوع زخم تولید و طراحی شود که ضمن سهولت استفاده برای بیمار، مدت زمان لازم برای بهبود زخم را نیز به حداقل برساند. با توجه به موارد فوق تهیه زخم‌پوش‌های که قابلیت جذب ترشحات زخم را داشته، محیط اطراف زخم را مرطوب نگه می‌دارند، از خواص مکانیکی مناسب بر خوردار بوده و نهایتاً بتوانند با ویژگی ضد میکروبی خود از رشد و نمو میکروب‌ها در محل زخم جلوگیری کنند، هدف اصلی این اختراع می‌باشد.

۳- وضعیت دانش پیشین

امروزه با توجه به تنوع در زخم‌ها انواع گوناگونی از زخم‌پوش‌ها وجود دارد. زخم‌پوش‌ها را معمولاً بر اساس عملکرد آن‌ها در محل آسیب‌دیده (دبریدکننده، ضد میکروب، جاذب، چسبنده و...)، منشأ ساخت (سنتزی، طبیعی، ترکیب)، شکل فیزیکی (پماد، فیلم، فوم، ژل) دسته‌بندی می‌کنند. که از این میان دسته‌بندی زخم‌پوش‌ها بر اساس منشأ ساخت آن‌ها اهمیت بیشتری دارد. پلیمرها به عنوان یکی از مهم‌ترین منابع جهت تولید زخم‌پوش‌ها در نظر گرفته می‌شوند. معمولاً زخم‌پوش‌های پلیمری را از نظر منشأ ساخت به پلیمرهای سنتزی، پلیمرهای طبیعی و یا تلفیقی از این دو دسته‌بندی می‌کنند. زخم‌پوش‌های سنتزی شامل فیلم‌های تراوا به بخار آب، هیدروژل‌ها، هیدروکلوئیدها، آلژینات‌ها و زخم‌پوش‌های ضدباکتری می‌باشند. فیلم‌هایی که به عنوان پانسمان به کار می‌روند دارای توانایی پایینی در جذب ترشحات زخم بوده و بنابراین تجمع ترشحات در زیر زخم‌پوش رخ می‌دهد. بنابراین برای زخم‌های با ترشحات بالا مناسب نمی‌باشند. زخم‌پوش‌های بر پایه هیدروژل‌ها، آلژینات‌ها و هیدروکلوئیدها توانایی جذب ترشحات زخم را داشته با این حال زخم‌پوش‌های هیدروژلی مرسوم دارای استحکام مکانیکی پایینی می‌باشند و حفاظت لازم را برای زخم‌های تحت تنش‌های مکانیکی فراهم نمی‌نمایند. هیدروکلوئیدها دارای نفوذ پذیری پایینی نسبت به بخار آب بوده و بنابراین فاقد یکی از ویژگی‌های لازم برای زخم‌پوش ایده‌آل می‌باشند. همچنین هیدروکلوئیدها به علت اجزاء تشکیل دهنده ممکن است موجب ایجاد حساسیت پوستی شوند. زخم‌پوش‌های آلژیناتی برای زخم‌های با ترشحات متوسط به بالا مناسب هستند با این حال فاقد خاصیت ضد میکروب ذاتی می‌باشند. از جمله پلیمرهای طبیعی مورد استفاده در تهیه زخم‌پوش‌ها کلاژن و کیتوسان است. مزیت پلیمرهای طبیعی تسریع در بهبود فرایند ترمیم می‌باشد با این حال یکی از مشکلات این ساختارها بالا بودن هزینه تمام شده به علت محدودیت در منابع می‌باشد بنابراین تلفیق آن‌ها با پلیمرهای سنتزی به عنوان راهکاری برای کاهش هزینه‌ها در نظر گرفته می‌شوند. زخم‌پوش‌های با خاصیت ضدباکتری از جمله ساختارهای جدیدی باشند که با استفاده از آن‌ها نیاز به استریل کردن و تعویض مکرر زخم‌پوش از بین می‌رود بنابراین در هزینه‌های درمان صرفه‌جویی می‌شود.

امروزه برای جلوگیری از عفونت‌های باکتریایی در محل زخم از روش‌های گوناگونی استفاده می‌شود. یکی از راه‌های که در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است استفاده از ساختارهای پلیمری ضد میکروب است. اصولاً برای تولید ساختارهای پلیمری ضد میکروب از روش‌های متفاوت مانند پلیمرهای با خاصیت ضد میکروب ذاتی، اصلاح پلیمر برای دستیابی به این ویژگی و یا ورود مواد آلی یا معدنی دارای خاصیت ضد میکروب استفاده می‌شود. در این میان پلی‌یورتان‌ها با داشتن ویژگی‌های مانند زیست‌سازگاری و استحکام مکانیکی، تنوع در خواص متناسب با کاربرد بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. با انتخاب مناسب اجزاء تشکیل دهنده یک پلی‌یورتانی (پلی‌ال، دی‌ایزوسیانات و...) می‌توان به خواص متناسب با کاربرد مورد نظر دست یافت. هم‌چنین پلی‌یورتان رامی‌توان به شکل‌های مختلف از جمله فیلم، هیدروژل، هیدروکلونیدو فوم تهیه نمود بنابراین می‌توان به درجات مختلفی از قدرت نفوذ بخار آب، استحکام مکانیکی، زیست‌سازگاری و سایر خواص مورد نظر در طراحی یک زخم‌پوش دست یافت. از طرف دیگر کارهای بسیاری در زمینه ورود مواد ضد میکروب مانند نمک‌های چهارتایی آمونیوم، یون‌های فلزی مانند نقره و... به بدنه پلی‌یورتان‌ها انجام شده است.

در این اختراع از پلی‌(اتیلن گلیکول) به عنوان یک پلی‌ال آب‌دوست و زیست‌سازگار و ارزان قیمت و هم‌چنین از پلیمرهای گوانیدینی به علت گستره وسیع فعالیت ضد میکروبی و سمیت پایین برای سلول‌های انسانی و انحلال‌پذیری بالا به عنوان اجزا اولیه به منظور دستیابی به خواص جذب آب، خواص ضد باکتری و استحکام مکانیکی لازم برای تهیه زخم‌پوش‌ها استفاده شد.

۴- ارائه راه حل:

فیلم‌های پلی‌یورتانی مورد ادعا در این اختراع از طریق واکنش پیش‌پلیمرهای یورتانی مختوم به گروه‌های اپوکسی و عامل پخت پلی‌(هگزامتیلن گوانیدین هیدروکلرید) به ترتیب زیر تهیه شدند.

مرحله اول:

در سنتز پلی‌یورتان‌ها به دلیل حساس بودن گروه ایزوسیانات به رطوبت، مواد اولیه باید خشک باشند. بنابراین پلی‌(اتیلن گلیکول) پیش از استفاده در آن خلا نگهداری می‌شود، سپس برای تکمیل فرایند آب‌گیری، آن را با تولوئن خشک تحت فرایند تقطیر آزنوتروپ قرار داده تا باقی مانده رطوبت آن نیز خارج شود. و ۶۱- هگزامتیلن دی‌ایزوسیانات از طریق تقطیر در فشار کاهش یافته خالص‌سازی می‌شود.

ابتدای پلیمر یورتانی دارای گروه‌انتهایی ایزوسیانات از واکنش پلی‌(اتیلن گلیکول) و ۶۱- هگزامتیلن دی‌ایزوسیانات تهیه شد. واکنش تا رسیدن به مقدار نظری درصد ایزوسیانات، که از طریق تیتراسیون با استفاده از دی‌بوتیل آمین اندازه‌گیری می‌شود، ادامه یافت. مخلوط واکنش تا دمای محیط سرد شد. سپس واکنش عامل دار کردن این پیش ماده با گروه‌های اپوکسی از طریق اضافه نمودن گلیسیدول یا گلیسرول دی‌گلیسیدیل اتر انجام می‌شود. این مرحله از طریق بررسی طیف

های مادون قرمز نمونه های برداشت شده از مخلوط واکنش تا حذف کامل پیک گروه ایزوسیانات در 2270 cm^{-1} ادامه یافت.

در جدول (۱) مواد مورد استفاده جهت سنتز پیش پلیمرهای پلی یورتانی و مقادیر آنها ذکر شده است. ساختار پیش پلیمرهای تهیه شده باتکنیک های اسپکتروسکوپی IR و NMR مورد تایید قرار گرفت.

جدول (۱) مواد مورد استفاده جهت سنتز پیش پلیمرهای پلی یورتانی مختوم به اپوکسی.

پیش پلیمر	PEG (g)	HDI (g)	گلیسیدول (g)	گلیسرول دی گلیسیدیل اتر (g)	عدد اپوکسی تئوری (mol/Kg)	عدد اپوکسی تجربی (mol/Kg)
GEPU	۵۰	۱۶/۸۲	۷/۸۶	-	۱/۳۵	۱
GDEPU	۵۰	۱۶/۸۲	-	۲۱/۵	۲/۶۶	۲
GDE	-	-	-	۱۰	۹/۷۹	۷/۳
HGDE	-	۱۰	-	۲۹/۱۳	۶/۹	۶/۲

GEPU: Glycidol terminated polyurethane

GDEPU: GDE terminated polyurethane

HGDE: HDI terminated polyurethane

مرحله دوم:

برای سنتز پلی (هگزامتیلن گوانیدین هیدروکلرید) ، گوانیدینیوم هیدروکلرید و ۱ و ۶-هگزامتیلن دی آمین به یک بالون یک دهانه اضافه شد. واکنش پلیمریزاسیون تراکمی بدون استفاده از حلال در دو مرحله در دماهای متفاوت انجام شد، توقف در خروج گاز آمونیاک (محصول جانبی واکنش) نشان دهنده اتمام فرایند است.

مرحله سوم: تهیه زخم پوش

برای تهیه زخم پوش به شکل ورقه های نازک، مقادیر مشخصی از پیش ماده های حاوی گروه های اپوکسی با مقدار لازم از عامل پخت پلی (هگزامتیلن گوانیدین هیدروکلرید) در مخلوط حلال های DMF/H₂O حل می شود. مخلوط حاصل به داخل قالب های تفلونی ریخته می شود، سپس واکنش پخت در دمای های متفاوت در آن انجام شده و فیلم های شبکه ای نهایی حاصل می شود.

۵- مزایای و ویژگیهای مواد اولیه استفاده شده و غشاهای تهیه شده

استفاده از پیش‌پلیمرهای یورتانی منتهی به گروه اپوکسی موجب حذف اثرات منفی حضور گروه‌های سمی ایزوسیانات در سیستم‌های بیولوژیکی و افزایش زیست‌سازگاری زخم‌پوش‌های تهیه‌شده و افزایش مدت‌زمان انبارداری پیش‌پلیمرهای مذکور می‌شود. همچنین افزایش استحکام مکانیکی به واسطه فرایند پخت و ایجاد گروه‌های هیدروکسیل در فاز سخت در نتیجه بازشدن گروه انتهایی اپوکسی و افزایش نیروهای جاذبه بین‌مولکولی ناشی از اثرات متقابل گروه‌های یورتانی و هیدروکسیلی از مزایای اصلی این سیستم‌هاست. همچنین استفاده از پلیمر گوانیدینی مختوم به گروه‌های آمین که نقش دوگانه‌ای را ایفا می‌نمایند یعنی هم باعث شبکه‌ای‌شدن پیش‌پلیمرهای اپوکس-یورتانی شده و هم خاصیت ضدباکتریایی ایجاد می‌کنند از نوآوری‌های دیگر این اختراع می‌باشد. لازم به تأکید است که گستره وسیع فعالیت ضد میکروبی و همچنین سمیت پایین ساختارهای گوانیدینی برای سلول‌های انسانی از جنبه‌های بارز و بسیار مهم دیگر این اختراع می‌باشد.

حفظ خواص مکانیکی این زخم‌پوش‌ها حتی در زمانی که مقدار قابل ملاحظه‌ای از ترشحات زخم در آن جذب شده از ویژگی‌های زخم‌پوش‌های تهیه‌شده است که باعث تمایز آن نسبت به انواع زخم‌پوش‌هایی که برای زخم‌های با ترشحات زیاد استفاده می‌شوند، می‌گردد. جهت اثبات کارایی و ارزیابی غشاهای تهیه‌شده انواع آزمون‌های مرسوم مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از آزمون‌های جذب محلول بافر فسفات سالین، نفوذپذیری نسبت به بخار آب، آزمون استحکام مکانیکی، بررسی زیست‌سازگاری و مطالعه خواص ضدباکتری، کلیه غشاهای تهیه‌شده مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصل از آزمون‌های ذکر شده به شرح زیر است. نتایج حاصل از تست جذب آب نشان داد غشاهای تهیه‌شده دارای محدوده جذب آب ۲۵۰-۱۹۰ درصد هستند.

نتایج نفوذپذیری نسبت به بخار آب برای غشاهای تهیه‌شده بیانگر محدوده $1300 - 1100 \text{ gr/m}^2 \text{ day}$ که با توجه به داده‌های جذب آب شرایط بسیار مطلوبی را برای زخم‌های با ترشحات متوسط به بالا ایجاد می‌کند.

محدوده داده‌های استحکام مکانیکی برای نمونه‌ها در حالت خشک در گستره ۱۵-۱ MPa و هیدراته $0.6/2 - 0/2$ MPa اثبات‌کننده توانایی این زخم‌پوش‌ها برای پوشش زخم‌هایی که تحت تنش مکانیکی هستند می‌باشد.

بررسی زیست‌سازگاری زخم‌پوش‌های تهیه‌شده توسط مشاهده مستقیم سلول‌های فیبروبلاست نشان دهنده درجه زیست‌سازگاری مطلوب زخم‌پوش‌های تهیه‌شده بود. همچنین بررسی خواص ضد میکروبی زخم‌پوش‌های تهیه‌شده بر علیه باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس آئوروس و باکتری گرم منفی ای کولای نشان دهنده درجه بالایی از قدرت باکتری‌کشی بوده است. لذا زخم‌پوش‌های تهیه‌شده برای سلول‌های انسانی سمی نبوده اما سبب از بین رفتن باکتری‌ها می‌شوند.

۶- روشهای اجرایی بکارگیری اختراع:

برای استفاده از غشاهای پلیمری تهیه شده به عنوان زخم‌پوش، این مواد در داخل یک ورق کاغدی آغشته به چسب حساس به فشار قرار داده شده و در محل زخم تعبیه می‌شود.

۷- کاربرد صنعتی

غشاهای تهیه‌شده را می‌توان به عنوان زخم‌پوش ضدباکتری برای زخم‌های با ترشحات متوسط به بالا مانند زخم‌های سوختگی نوع دوم به کار برد.

خلاصه اختراع:

یکی از مهم‌ترین شرایط در تسریع بهبود زخم حفظ محیط مرطوب اطراف زخم است. هم‌چنین جذب ترشحات زخم به منظور جلوگیری از تعویض مکرر زخم‌پوش و جلوگیری از عفونت‌های باکتریایی باید مورد توجه قرار گیرد. در حال حاضر زخم‌پوش‌های مانند گازاستریل در بازار موجود بوده که توانایی تامین شرایط مذکور را ندارد. در این میان پلی‌یورتان‌ها با خواص ویژه ای مانند زیست-سازگاری، استحکام مکانیکی و پلیمرهای گوانیدینی با خواصی مانند گستره وسیع فعالیت ضد میکروبی، انحلال‌پذیری بالا در آب و زیست‌سازگاری مناسب به کار گرفته شد تا فیلم‌های گرماسخت پلیمری با کاربرد زخم‌پوش تهیه گردد. پیش‌پلیمرهای پلی‌یورتانی منتهی به گروه اپوکسی با استفاده از گروه‌های آمین در عامل پخت گوانیدینی پخت و فیلم‌های گرماسخت تولید شد. بررسی خواص جذب آب، عبور بخار آب، استحکام مکانیکی در حالت خشک و هیدراته، زیست-سازگاری و خواص ضد میکروب کاربرد فیلم‌های مذکور را به عنوان زخم‌پوش‌های جاذب ضد باکتری تایید می‌نماید.