

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033853**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>(45)</b> Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2019.12.02</b></p> <p><b>(21)</b> Номер заявки<br/><b>201800396</b></p> <p><b>(22)</b> Дата подачи заявки<br/><b>2018.05.04</b></p> | <p><b>(51)</b> Int. Cl. <i>A61K 31/732</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/745</i> (2006.01)<br/><i>A61K 36/09</i> (2006.01)<br/><i>A61K 47/44</i> (2017.01)<br/><i>A61P 17/02</i> (2006.01)<br/><i>A61L 15/22</i> (2006.01)<br/><i>A61L 15/58</i> (2006.01)</p> |
|--|---|

**(54) АДГЕЗИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ**

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>(43)</b> 2019.11.29</p> <p><b>(96)</b> 2018/EA/0033 (BY) 2018.05.04</p> <p><b>(71)</b> Заявитель:<br/><b>УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ<br/>"ГОМЕЛЬСКИЙ<br/>ГОСУДАРСТВЕННЫЙ<br/>УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ<br/>ФРАНЦИСКА СКОРИНЫ" (BY);<br/>ФЕДЕРАЛЬНОЕ<br/>ГОСУДАРСТВЕННОЕ<br/>АВТОНОМНОЕ<br/>ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ<br/>УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО<br/>ОБРАЗОВАНИЯ "СЕВЕРО-<br/>ВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ<br/>УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.К.<br/>АММОСОВА" (RU)</b></p> | <p><b>(72)</b> Изобретатель:<br/><b>Цветкова Елена Александровна,<br/>Гольдаде Виктор Антонович,<br/>Храмченкова Ольга Викторовна (BY),<br/>Охлопкова Айталина Алексеевна,<br/>Местникова Наталья Николаевна,<br/>Стручкова Татьяна Семеновна (RU)</b></p> <p><b>(74)</b> Представитель:<br/><b>Учреждение образования<br/>"Гомельский государственный<br/>университет имени Франциска<br/>Скорины" (BY)</b></p> <p><b>(56)</b> BY-C1-15008<br/>BY-C1-14240<br/>BY-C1-5988<br/>RU-C1-2355428<br/>RU-C1-2005494<br/>CN-A-106189954<br/>US-A1-20150094259</p> |
|---|---|

**(57)** Изобретение относится к области липких полимерных составов медицинского назначения, предназначенных преимущественно для покрытий на раны, долговременного (до нескольких суток) закрепления на коже дренажных устройств, катетеров, коло-, илео-, уростомических мешков и других изделий медицинского назначения, а также может быть использовано для контролируемого трансдермального введения в организм лекарственных препаратов. Технический результат, заключающийся в повышении сорбционных свойств композиции, уменьшении содержания компонентов, вызывающих аллергические реакции, достигается тем, что содержит функциональную добавку - лишайник (*Hypogymnia physodes*), в качестве полимерной основы - смесь полиизобутилена и натурального каучука (1:4), в качестве агента липкости - глицериновый эфир талловой канифоли и/или канифоль, в качестве пластификатора - воск пчелиный, в качестве гидроколлоидов - пектин при следующем соотношении, в мас. %: смесь полиизобутилен/натуральный каучук (1:4) - 41-42; глицериновый эфир талловой канифоли и/или канифоль - 16-20; воск пчелиный - 2-3; лишайник (*Hypogymnia physodes*) - 0,01-0,3; пектин - остальное.

**B1**

**033853**

**033853**

**B1**

Изобретение относится к области липких полимерных составов медицинского назначения, предназначенных преимущественно для покрытий на раны, долговременного (до нескольких суток) закрепления на коже дренажных устройств, катетеров, кало-, илео-, уростомических мешков и других изделий медицинского назначения, а также может быть использовано для контролируемого трансдермального введения в организм лекарственных препаратов.

Основные требования, предъявляемые к адгезионной композиции постоянной липкости, используемой в контакте с кожным покровом - безопасность для кожных покровов, нетоксичность, герметичность, прочность прикрепления к коже, ускорение регенерации кожных тканей. Поэтому для создания адгезивов используют огромное количество материалов различных составов и соотношений компонентов.

В большинстве используемых для этих целей компонентов композиций используют полимерную основу, агенты липкости и входящие в них биологически активные вещества.

Известен состав адгезионной композиции медицинского назначения, состоящий из полимерной основы, агента липкости, гидроколлоида и пластификатора [1].

В состав композиции входят в качестве полимерной основы - сополимер бутилметакрилата с метакриловой кислотой, гидроколлоиды - натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, альгинат натрия, пектин, хитозан или их смеси, в качестве пластификатора - касторовое масло, различные фталаты и адипинаты, полифурид или их смеси. Для повышения когезионной прочности в состав вводят бентонит, аэросил, диатомит, белая глина.

Основной недостаток композиции заключается в содержании акрилатов, которые, с одной стороны, обеспечивают хорошие физико-механические свойства клеям, но при этом длительное их использование в контакте с кожей неизбежно приводит к ее мацерации (мокнущая кожа), а также в высокой стоимости этих компонентов. Введение таких пластификаторов, как касторовое масло или диоктилфталат, способствует снижению адгезионных свойств всей композиции, и к концу вторых суток удержать на коже изделие (например, мешок калоприемника) очень сложно - изделие под нагрузкой постепенно начинает сползать с кожи.

Известна чувствительная к давлению адгезионная композиция медицинского назначения, содержащая в качестве полимерной основы дивинилстирольный термоэластопласт ДСТ-30 и полиизобутилен П-118, в качестве агентов липкости - воск пчелиный натуральный, канифоль сосновую, ее сложный эфир или их смеси, в качестве пластификатора - вазелин, а в качестве гидроколлоидов - крахмал либо его смесь с карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ) [2].

Однако длительное применение ДСТ-30 в качестве полимерной основы, как и в предыдущей композиции, вызывает мацерацию кожи, после чего усложняется использование пациентом любых адгезивов. Применение КМЦ, несмотря на достаточную липкость и хорошее водопоглощение этого компонента в композиции, в большинстве случаев вызывает аллергическую реакцию.

Наиболее близкой по технической сущности и достигаемому результату к заявляемому изобретению является адгезионная композиция медицинского назначения, содержащая полимерную основу, агенты липкости, пластификатор, гидроколлоиды [3].

В качестве полимерной основы композиция содержит полиизобутилен, в качестве агента липкости - глицериновый эфир канифоли, в качестве пластификатора - смесь парафина и биологически активного воска пчелиного и в качестве гидроколлоидов - натриевую соль КМЦ и желатин.

Наряду с хорошей термодинамической совместимостью применяемых компонентов, композиция имеет ряд недостатков:

- невысокая сорбционная способность материала при эксплуатации более двух-трех дней, по видимому, из-за недостаточного содержания гидроколлоида, отвечающего в первую очередь за водопоглощение;

- содержание желатина снижает срок годности изделия;

- наличие натриевой соли КМЦ в большинстве случаев вызывает раздражение кожных покровов при эксплуатации;

- введение достаточно большого количества воска пчелиного (биологически активного вещества) может спровоцировать аллергию.

Задачей, на решение которой направлено изобретение, является создание чувствительной к давлению комфортной в эксплуатации адгезионной композиции медицинского назначения, не вызывающей раздражения кожных покровов.

Технический результат, достигаемый заявляемым изобретением, заключается

- в повышении сорбционных свойств композиции, т.е. в обеспечении оптимального водопоглощения;

- в уменьшении содержания компонентов, вызывающих аллергические реакции;

- в использовании преимущественно отечественного сырья.

Заявляемый технический результат достигается тем, что адгезионная композиция медицинского назначения, содержащая полимерную основу, агент липкости, пластификатор, гидроколлоиды, согласно изобретению дополнительно содержит функциональную добавку - лишайник (*Hypogymnia physodes*), в качестве полимерной основы - смесь полиизобутилена и натурального каучука, взятых в соотношении

1:4, в качестве агента липкости - глицериновый эфир талловой канифоли и/или канифоль, в качестве пластификатора - воск пчелиный, в качестве гидроколлоидов - пектин, при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

смесь полиизобутилена и натурального каучука (1:4)	41-42
глицериновый эфир талловой канифоли и/или канифоль	16-20
воск пчелиный	2-3
лишайник ( <i>Hypogymnia physodes</i> )	0,01-0,3
пектин	остальное

Сущность изобретения состоит в следующем.

Смесь термодинамически совместимых полиизобутилена и натурального каучука образует чувствительную к давлению липкую матрицу, введение в которую методом вальцевания дополнительных агентов липкости (глицеринового эфира талловой канифоли и/или канифоли, а также незначительного количества пластификатора смеси) вместе составляют эластичную основу композиции.

Кроме того, глицериновый эфир талловой канифоли и/или канифоль являются биологически активными веществами, подавляющими патогенную микрофлору, а также придают блеск поверхностному слою, улучшающему эстетический вид.

Введение пектина в качестве гидроколлоида позволяет обеспечить не только сорбционные свойства композиции, но и дополнительную липкость во время эксплуатации адгезива при выделении пота кожей, а также он является ранозаживляющим компонентом.

Дополнительное введение частичек лишайника обеспечивает композиции оптимальные физико-механические свойства, не допускающие когезионного расслаивания при эксплуатации, и дополнительно придают асептические свойства и приятный запах всему материалу (поскольку известно, что лишайник (*Hypogymnia physodes*) может служить сырьем для получения веществ, обладающих антибиотической, противовирусной, фунгицидной, инсектицидной, противоопухолевой, антимутагенной и цитотоксической активностью). Отмечено также подавление этими веществами деятельности некоторых ферментов. Имеются данные, подтверждающие влияние лишайниковых веществ на развитие раковых опухолей человека.

Процентное соотношение входящих в заявляемую композицию компонентов установлено экспериментально.

Совместное использование предлагаемых компонентов позволяет получить липкий асептический композиционный материал повышенной комфортности по отношению к воздействию на кожу и решить поставленную задачу.

По отношению к прототипу заявляемая адгезионная композиция медицинского назначения является новой и соответствует условию патентоспособности "новизна", поскольку содержит отличительные признаки: дополнительный существенный признак - функциональную добавку - лишайник (*Hypogymnia physodes*), при этом входящие в композицию компоненты взяты в ином процентном соотношении.

Анализ научно-технической и патентной информации не выявил в известных технических решениях заявляемых отличительных существенных признаков, и заявляемая совокупность существенных признаков не является суммой известных признаков. Кроме того, заявляемое изобретение явным образом не следует из уровня техники, что позволяет сделать вывод, что заявляемая адгезионная композиция медицинского назначения соответствует условию патентоспособности "изобретательский уровень".

Заявляемая адгезионная композиция медицинского назначения является промышленно применимой, так как в случае ее получения промышленным способом возможна реализация указанной области назначения, решение указанной технической задачи и достижение указанного технического результата.

Пример получения адгезионной композиции медицинского назначения.

В качестве полимерной основы заявляемой композиции используют смесь полиизобутилена (ПИБ) высокомолекулярной марки П-85 (ГОСТ 13303) с натуральным каучуком (НК) в соотношении 1:4 соответственно.

Смесь раскатывают на вальцах до гомогенного состояния (зазор между вальцами 0,2-0,3 мм, частота вращения "медленного" вала 80 об/мин, коэффициент трения 1,75) при температуре 20°C. Глицериновый эфир талловой канифоли (ГЭТК)/канифоль сосновую (ГОСТ 19113) измельчают до порошкообразного состояния, смешивают с пектином, лишайником и тщательно перемешивают и в подготовленную смесь ПИБ-НК при вальцевании вводят небольшими порциями, доводя смесь до гомогенного состояния. В последнюю очередь очень небольшими порциями в полученную смесь вводят воск пчелиный натуральный (ГОСТ Р 52098). После каждой новой порции введенного вещества композицию (клеевую массу) вальцуют до гомогенного состояния. Готовую клеевую массу снимают с вальцов и помещают в термостат и прогревают при температуре (85±5)°C в течение 2 ч. Для получения образцов заданной толщины и площади заготовки помещают на подложку, в качестве которой используют пленочные или нетканые волокнистые материалы (спанбонд) и антиадгезионную бумагу, и прокатывают между валками с установленным зазором.

Изложенная сущность заявляемой адгезионной композиции медицинского назначения поясняется таблицами.

В табл. 1 показаны номера составов и содержание компонентов.

Таблица 1

Номера составов и содержание компонентов, мас. %

Компоненты	Содержание компонентов (% масс.) для составов																
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17 (прототип)	
Полимерная основа: - смесь ПИБ+НК - ПИБ	36,0	39,0	40,0	41,0	41,0	42,0	42,0	42,0	42,0	43,0	44,0	45,0	45,0	46,0	47,0	- 32	
Агент липкости: - ГЭТК	15,5	16,0	17,0	19,5	20,0	19,0	18,0	18,0	17,0	16,0	16,0	15,0	14,5	-	16,0	17,0	18
Пластификатор: - Парафин - Воск	- 0,8	- 1,5	- 1,0	- 0,5	- 2,0	- 2,0	- 2,5	- 2,5	- 2,5	- 3,0	- 4,0	- 4,0	- 5,0	- 10,0	- 3,6	- 2,0	10 10
Структурирующая добавка: - лишайник	0,7	0,5	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,03	0,05	0,2	0,3	0,3	0,2	-	0,4	0,5	-
Гидроколлоид: - Na-КМЦ - Желатин - Пектин	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	- остальное	16 16 -

Адгезионная композиция медицинского назначения - прототип имеет следующий состав: полиизобутилен, парафин, воск пчелиный, натриевая соль КМЦ, желатин, глицериновый эфир канифоли.

Компоненты перемешивали с помощью вальцевого смесителя в порядке, указанном в примере 1 патента [3].

Оценивали следующие служебные характеристики адгезионной композиции медицинского назначения (см. табл. 2).

Таблица 2

Свойства адгезионных композиций различного состава

Показатели свойств АК	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17 (прототип)
	ПАС, кН/см	3,2	3,2	3,5	3,5	3,9	3,8	3,7	3,8	3,6	3,7	3,6	3,0	3,5	3,4	2,5	2,0
Водопоглощение (В), %	400	400	350	350	300	300	300	300	300	300	280	250	250	400	250	250	250
Срок службы (СС), сут	2	2	2	4	7	6	6	7	5	6	3	2	2	1	1	1	7
ДЭ, баллы	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4	5	3
Следы АК	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-

Прочность адгезионного соединения (ПАС) слоя адгезионной композиции медицинского назначения с кожей человека определяли путем испытаний на добровольцах. Полоску (100×10 мм) полиэтиленовой пленки с предварительно нанесенным на нее слоем адгезионной композиции медицинского назначения наклеивают на кожу предплечья и спустя 1 ч отслаивают с помощью разрывной машины (IP-20, модель 2038P-005 УХЛ 4.2) под углом 180° при скорости перемещения подвижного зажима 55 мм/мин. Регистрируют усилие отслаивания, отнесенное к ширине полосы.

Водопоглощение (В) образцов клея-адгезива определяли следующим образом. Подготовленные образцы отделяют от антиадгезионной бумаги, взвешивают, погружают в химические стаканы с дистиллированной водой клеевым слоем вверх и выдерживают при температуре  $T=23\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. При этом необходимо исключить попадание в воду загрязняющих агентов и исключить прилипание адгезива к дну и стенкам стакана, накрыть стаканы плотным материалом и разместить вдали от попадания прямых солнечных лучей. После экспозиции в течение 24 ч образцы пинцетом извлекают из воды, вытирают (со стороны гибкой пленки) и "промокают" (со стороны клеевого слоя) фильтровальной бумагой и не позднее чем через 1 мин взвешивают. За результат испытания принимают среднее арифметическое значение не менее чем трех параллельных измерений, допускаемые отклонения между которыми не должны превышать 10%. Результат округляют до первого десятичного знака (0,1%).

После статистической обработки результатов измерений усилия отслаивания и водопоглощения образцов сопоставляют полученные данные с допустимыми значениями этих показателей для клея-адгезива.

Границы допустимых значений прочности при отслаивании и водопоглощения клея-адгезива медицинского лежат в пределах:

ПАС:  $3,5\pm 0,2$  кН/см,

В:  $250\pm 50\%$ .

Дезодорирующий эффект (ДЭ) определяют органолептически, оценивая запах образцов по 5-бальной системе (ГОСТ 22648).

Срок службы (СС) соответствовал длительности промежутка времени с момента наклеивания полоски полиэтиленовой пленки, несущей слой АК, на кожу предплечья добровольцев до момента ее самопроизвольного отслаивания. После отслаивания регистрировали наличие или отсутствие следов АК на коже: "+" - есть следы клея, "-" - нет следов клея.

Стабильность эксплуатационных свойств адгезионной композиции медицинского назначения оценивают, моделируя условия длительного хранения путем ускоренных испытаний (10 ч) образцов на старение в климатической камере при  $T = 45^{\circ}\text{C}$  и относительной влажности 98%.

Анализ результатов показателей свойств приводит к следующим выводам.

По критериям ПАС и СС оптимальная концентрация смеси ПИБ-НК находится в диапазоне 41-42 мас.%, это составы 5-10. При меньшей концентрации (составы 1, 2) адгезия и длительность эксплуатации падают, а при большем содержании увеличивается адгезия, которая не должна быть высокой (оптимально для клеев постоянной липкости 3,3-3,7 кН/см), чтобы избежать травмирования кожи пациента; также могут оставаться следы АК на коже.

По критериям ПАС, СС и В оптимальная концентрация пектина для составов находится в диапазоне 37-38 мас.%, это опять составы 5-10. При повышении содержания пектина (составы 1, 2, 14) наблюдается достаточная липкость материала и образец может находиться на коже пациента до двух недель и служить как носитель биологически активного материала, однако при повышенных нагрузках (например, при удержании мочевого пузыря) такие составы работают лишь 1-3 суток, поскольку при размягчении адгезива может происходить сползание изделия с кожи.

Оптимальная концентрация лишайника достаточна мала, так как при его увеличении пропорционально падает адгезия (составы 1, 2, 15, 16), хотя наличие этого компонента повышает критерий ДЭ, поэтому оптимальное наполнение им композиций не должно превышать 0,3 мас.%, и этого достаточно для повышения комфортности клея при эксплуатации.

Таким образом, композиции (5-10) оптимального состава превосходят прототип или не уступают ему по представленным критериям.

Заявляемая адгезионная композиция медицинского назначения по стоимости аналогична прототипу, содержит недефицитные компоненты, технология производства проста, низкоэнергоемка, но превосходит по качеству и комфортности (тактильная чувствительность, визуальное восприятие и ненавязчивый терпкий аромат).

Таким образом, задачи, поставленные при создании изобретения, решены.

Адгезионная композиция медицинского назначения найдет применение в производстве изделий медицинской техники, временно закрепляемых на коже. Композиция не вызывает аллергических реакций.

Она может быть использована при производстве адгезионных элементов, применяемых для закрепления на коже изделий медицинской техники (мочеприемников, дренажных устройств, катетеров и т.п.), а также для трансдермального введения медицинских препаратов и биологически активных веществ.

Источники информации.

1. Патент РФ 2005494, МПК А61L 15/22, 15/58, 1994.
2. Патент ВУ 5988, МКИ А61L 15/22, 15/58, 2004.
3. Патент ВУ 14240, МПК (2009) А61L 15/00, 2011 - прототип.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Адгезионная композиция медицинского назначения, содержащая полимерную основу, агент липкости, пластификатор, гидроколлоиды, отличающаяся тем, что дополнительно содержит функциональную добавку - лишайник (*Hypogymnia physodes*), в качестве полимерной основы - смесь полиизобутилена и натурального каучука, взятых в соотношении 1:4, в качестве агента липкости - глицериновый эфир талловой канифоли и/или канифоль, в качестве пластификатора - воск пчелиный, в качестве гидроколлоидов - пектин при следующем соотношении компонентов, в мас. %: смесь полиизобутилен/натуральный каучук (1:4) - 41-42; глицериновый эфир талловой канифоли и/или канифоль - 16-20; воск пчелиный - 2-3; лишайник (*Hypogymnia physodes*) - 0,01-0,3; пектин - остальное.

