



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 198 685** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁷ **A 61 L 15/60, 31/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001134048/14, 18.12.2001
(24) Дата начала действия патента: 18.12.2001
(46) Дата публикации: 20.02.2003
(56) Ссылки: RU 2157243 C1, 10.10.2000. EP 0055397 A, 07.07.1982. WO 96/33748 A, 31.10.1996.
(98) Адрес для переписки:
129344, Москва, ул. Печорская, 6, корп.1,
кв.151, И.И. Пашкину

(71) Заявитель:
Пашкин Игорь Иванович,
Богачев Вадим Юрьевич
(72) Изобретатель: Зубов В.П.,
Пашкин И.И., Богачев В.Ю., Богданец
Л.И., Кириенко А.И., Савельев В.С., Семенова
Г.К., Шевчук И.В., Бакеева И.В.
(73) Патентообладатель:
Пашкин Игорь Иванович,
Богачев Вадим Юрьевич

(54) МЕДИЦИНСКИЙ ПОЛИМЕРНЫЙ ГЕЛЕВЫЙ МАТЕРИАЛ И ЛЕЧЕБНЫЕ СРЕДСТВА НА ЕГО ОСНОВЕ

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине, а именно к синтетическому полимерному гелевому материалу медицинского назначения и к лечебным средствам из него, в частности к перевязочным средствам для лечения ран, повреждений кожи, включая термические (ожоги, отморожения); трофических язв различной этиологии (диабетических, венозных, посттравматических и др.); для нанесения аппликаций онкологическим больным после облучения; кроме того, к дренирующим материалам, полупроницаемым мембранам; также этот материал можно использовать в косметологии. Полимерный гелевый материал представляет собой органо-неорганический гибрид - продукт объединения кремнийсодержащего продукта и водорастворимого синтетического органического полимера в целостную структуру. Материал получается путем

структурно-химических превращений в водных растворах полимеров при добавлении к ним либо золь поликремневой кислоты и щелочных агентов (например, гидроокиси аммония), либо разнообразных эфиров ортосиликатов как в комбинации друг с другом, так и самостоятельно по аналогии с известными способами. Созданный материал в виде единой матрицы, как правило, абсолютно прозрачен, обладает хорошими эластическими свойствами. Матрица может быть мягкой, средней плотности и твердой. Материал нетоксичен, биосовместим, способен моделировать поверхность любой формы и выполнять всякую полость, а также может быть основой для иммобилизации биологически активных добавок, ферментов, лекарственных и клеточных форм. Гелевый материал может использоваться самостоятельно либо наноситься на любую подложку, например трикотажную или полимерную сетку, 8 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 1 9 8 6 8 5 C 1

RU 2 1 9 8 6 8 5 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 198 685** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 L 15/60, 31/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001134048/14, 18.12.2001
(24) Effective date for property rights: 18.12.2001
(46) Date of publication: 20.02.2003
(98) Mail address:
129344, Moskva, ul. Pechorskaja, 6, korp.1,
kv.151, I.I. Pashkinu

(71) Applicant:
Pashkin Igor' Ivanovich,
Bogachev Vadim Jur'evich
(72) Inventor: Zubov V.P.,
Pashkin I.I., Bogachev V.Ju., Bogdanets
L.I., Kirienko A.I., Savel'ev V.S., Semenova
G.K., Shevchuk I.V., Bakeeva I.V.
(73) Proprietor:
Pashkin Igor' Ivanovich,
Bogachev Vadim Jur'evich

(54) **MEDICINAL POLYMERIC GEL MATERIAL AND CURATIVE PREPARATIONS MADE UPON ITS BASIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: the innovation deals with synthetic polymeric gel material of medicinal indication and curative products based upon this material, particularly, binding means for treating wounds, skin lesions including thermal ones (burns, frostbites); trophic ulcers of different etiology (diabetic, venous, posttraumatic and others); for applications in oncological patients after irradiation; moreover, this material could be used in cosmetology. Polymeric gel material is an organoinorganic hybrid - product of combination of siliconcontaining product and water-soluble synthetic organic polymer into integrated structure. Material is obtained due to structurally-chemical transformations in aqueous polymeric solutions at addition

of either sols of polysilicic acid and alkaline agents (for example, ammonium hydroxide) or different ethers of orthosilicates both in combination with each other and individually similar to the well-known methods. Developed material as a single matrix, as a rule, is absolutely transparent and possesses high elastic properties. Matrix could be either soft, of average density or solid. Material is nontoxic, biocompatible, could modulate the surface of any shape and fill any cavity, it could, also, be the foundation to immobilize biologically active additives, enzymes, medicinal and cellular forms. Gel material suggested could be applied either individually or upon any foundation, for example, tricot or polymeric netting. EFFECT: higher efficiency. 8 cl, 3 ex, 2 tbl

RU 2 1 9 8 6 8 5 C 1

RU 2 1 9 8 6 8 5 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к синтетическим полимерным гелевым материалам медицинского назначения и к лечебным средствам на его основе, в частности к перевязочным средствам для лечения ран, повреждений кожи, включая термические (ожоги, отморожения); трофических язв различной этиологии (диабетических, венозных, посттравматических и др.); для нанесения аппликаций онкологическим больным после облучения; кроме того, к дренирующим материалам, полупроницаемым мембранам; также этот материал можно использовать в косметологии.

Существует целый класс комбинированных поражений, в том числе связанных с воздействием химических, механических, термических факторов, а также ионизирующего излучения. Особенности заживления раны определяются количественными, но не качественными различиями, и во всех случаях в раневом процессе принимают участие одни и те же клеточные элементы, определяющие динамику раневого процесса (воспаление, пролиферацию грануляционной ткани и эпителизацию). Выраженные нарушения местного гомеостаза, микроциркуляции, наличие некротических тканей и неизбежное бактериальное загрязнение ран обуславливают более выраженную воспалительную реакцию, развитие различных форм раневой инфекции, что приводит к затяжному течению раневого процесса. Заживление таких ран обычно растягивается на более длительное время, чем при механической травме и происходит по варианту вторичного натяжения.

В отличие от обычных сорбционных перевязочных средств (марлевых, ватно-марлевых, нетканых материалов, полимерных губок), у которых устанавливается динамическое равновесие концентрации микрофлоры на границе "повязка-рана", биологически активные гелевые повязки обеспечивают пластифицирующее воздействие на ткани раны, размягчают некротические образования, диффундируют под них, облегчая механическое удаление нежизнеспособных тканей, и предотвращают развитие инфекции на поверхности раны под струпом. Они создают на ране влажную среду, оптимальную для нормального течения процессов регенерации. За счет охлаждающего действия гелевых повязок и, соответственно, понижения местной температуры подлежащих тканей создаются условия, препятствующие развитию гнойной инфекции в ране. Гидрогель способствует элиминации экссудата, подавлению микрофлоры.

В настоящее время известны методы лечения поражений кожи, таких как ожоги и раны путем нанесения различных гелевых препаратов, обладающих терапевтической активностью (RU 2157243 С1, опубл. 10.10.2000 г., EP 0055397 А, опубл. 07.07.1982 г., WO 96/33748 А, опубл. 31.10.1996). Структурной основой (матрицей) этих препаратов чаще всего являются линейные водорастворимые полимеры (поли-N-винилпирролидон, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт,

полиакриламид) и/или природные (альгинаты, коллагены) полимеры. Они применяются либо в виде раствора, либо в виде химически сшитого геля (за счет образования ковалентных или ионных связей). Первые не обладают достаточной прочностью для использования их в качестве повязки без поддерживающей ткани или сетки, а получение других в виде гидрогелевых препаратов является достаточно сложной операцией с участием токсичных исходных компонентов, затрудняющих введение в матрицу гидрогеля физиологически активных субстанций. Эти препараты часто вызывают местную аллергическую реакцию или не обладают достаточной воздухо-паропроницаемостью, что усугубляет патологический процесс.

Задачей настоящего изобретения является создание универсального полимерного гелевого медицинского материала, позволяющего по способу его получения и по физико-химическим свойствам легко иммобилизовать в сетчатую структуру различные лекарственные субстанции. Синтетические пленки на основе предлагаемого материала предназначены для создания в ране оптимальной среды для заживления, а также для абсорбции экссудата в количестве, достаточном для предотвращения его накопления, но не настолько, чтобы рана высыхала.

Согласно настоящему изобретению предложен улучшенный биосовместимый полимерный гелевый материал, который может быть использован для лечения различных механических, химических, термических повреждений кожи, трофических язв различной этиологии, а также в комбинации с соответствующими гемостатическими средствами (например, тромбином) для остановки капиллярного кровотечения, а также для закрытия донорских участков кожи при дермопластике.

Полимерный гелевый материал представляет собой органо-неорганический гибрид - продукт объединения кремнийсодержащего продукта и водорастворимого синтетического органического полимера в целостную структуру. Материал получается путем структурно-химических превращений в водных растворах полимеров при добавлении к ним либо золь поликремневой кислоты и щелочных агентов (например, гидроксидов натрия или аммония), либо разнообразных эфиров ортосиликатов, как в комбинации друг с другом, так и самостоятельно по аналогии с известными способами (1,2), в отличие от которых настоящий материал имеет улучшенные физико-механические свойства.

Получению прозрачных гидрогелевых матриц с регулируемыми характеристиками способствуют множественные водородные связи между функциональными группами макромолекул органического полимера и кремнийсодержащего продукта, образующиеся в результате процессов структурообразования в мягких условиях. Гелеобразование не требует проведения химических реакций с участием токсичных сшивающих агентов, использования посторонних ионов (например, Ca^{2+}) и высоких значений pH, сильно отличающихся

от физиологических. Существенно, что введение необходимых лекарственных субстанций можно осуществлять непосредственно на стадии формирования геля либо абсорбировать их готовым материалом из раствора. Пролонгированное выделение лекарственных субстанций (диффузионные характеристики гелевого материала) регулируются изменением природы, концентрации, молекулярной массы полимера и соотношением между компонентами.

В качестве органической составляющей может быть использован, по крайней мере, один из синтетических водорастворимых полимеров, например поли-К-винилпирролидон (ПВП), поли-М-винилкапролактам (ПВКЛ), поливиниловый спирт (ПВС), оксипропилцеллюлоза (ОПЦ) и др. Кремнийсодержащими прекурсорами могут быть различные эфиры ортосиликатов, например тетраметоксисилан (ТМОС), или золи поликремневой кислоты, например Сиалит-30. В таблице 1 и 2 представлены конкретные примеры с указанием используемых ингредиентов и их соотношения.

Созданный материал в виде единой матрицы, как правило, абсолютно прозрачен, обладает хорошими эластическими свойствами. Матрица может быть мягкой, средней плотности и твердой в зависимости от количественной характеристики числа узлов геля, которые определяются природой компонентов и их концентрацией. Понятие гелевые узлы обещает области как физического переплетения макромолекул между собой, так и точки взаимодействия органического и неорганического полимеров по средствам образования водородных связей. В таблице 1 приведены количественные и качественные характеристики данного материала.

При этом эластические свойства гидрогеля обеспечивает органическая компонента, а неорганическая - придает прочность. Гидрогель может быть получен с содержанием воды от 40 до 90 мас. %. В зависимости от его состава и степени гидратации сорбционная способность изменяется от 5 до 15 г воды/г сухого композита, а паропроницаемость составляет от 4,5 до 7,0 мг/см²·ч. Гидрогель хорошо самофиксируется к коже вокруг раны, легко и безболезненно заменяется при перевязках.

Представляемый материал достаточно прочный (модуль упругости составляет величины 0,05±0,25 МПа), устойчив к щелочным (до pH=9,5), кислотным средам и кипящей воде. Медицинские тесты in vivo и in vitro показали, что данный гель не обладает антигенной активностью, не образует прочных соединений с белками крови, может поглощать большие количества раневого экссудата и гноя.

Полученный материал нетоксичен, биосовместим, способен моделировать поверхность любой формы и выполнять всякую полость, а также может быть основой для иммобилизации биологически активных добавок, ферментов, лекарственных и клеточных форм. Гелевый материал может использоваться самостоятельно либо наноситься на любую атрауматичную

сетчатую подложку, например трикотажную или полимерную сетку.

Данный медицинский гелевый материал не нарушает микроциркуляцию и кровоснабжение кожи. Не препятствует транспорту кислорода, способствует поддержанию оптимального водного и температурного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия. Обладает барьерной функцией в отношении известных микроорганизмов, обеспечивает быструю регенерацию кожи без образования гипертрофического или келоидного рубца. Обеспечивает доступность ран для осмотра, атрауматичен при смене. Описываемый материал может также служить покрытием для донорских участков, способствуя их быстрому заживлению.

С другой стороны гидрогель - это структура, позволяющая прорасти соединительным тканям, в том числе и нервам. И в зависимости от того, что включено в гель, можно препятствовать рубцеванию ткани, способствовать росту нервов. Например, добавив ламинин - белок внеклеточной матрицы, можно стимулировать рост определенных видов клеток и подавлять рост остальных.

ПРИМЕР 1. Пациент З. 47 лет в результате бытовой травмы получил ожог внутренней поверхности бедра площадью около 25 кв. см I-II-ой степени тяжести. После первичной хирургической обработки на ожоговую поверхность была наложена гидрогелевая пленка с наполнителем мирамистином. Контрольный осмотр и перевязки проводились амбулаторно 1 раз в 3 дня. На фоне проводимого лечения зафиксирована быстрая эпителизация ожоговой поверхности без образования рубца. Отмечено, что перевязки, часть из которых выполнял сам пациент, не сопровождались болевым синдромом.

ПРИМЕР 2. Пациент К. 56 лет по поводу обширной трофической язвы правой голени перенес аутодермопластику, при которой с наружной поверхности бедра был взят трансплантат. В результате образовался обширный кожный дефект площадью до 30 кв. см. Донорская зона была закрыта гидрогелевой пленкой с хлоргексидином. Отмечена быстрая эпителизация донорского участка без образования рубца. Пленка при перевязке легко снималась и процедура не сопровождалась повреждением неэпителия. Несмотря на высокую степень сенсбилизации пациента к другим раневым покрытиям и мазям, реакции на гидрогелевую пленку выявлено не было.

ПРИМЕР 3. Пациент - мужчина 65 лет, страдает сахарным диабетом, диабетической ангио- и полинейропатией. В результате на фоне хронической венозной недостаточности на голени образовалась обширная смешанная (венозная и диабетическая) трофическая язва размерами 6,5x8,5 см, глубиной до 1 см. Перевязки с обычными раневыми покрытиями вызывали выраженный болевой синдром. Была применена гелевая пленка, напитанная эпланом. Отмечена способность пленки к легкому моделированию профиля конечности и хорошее заполнение язвенного дефекта раневым покрытием. Повторные перевязки были безболезненными, и пациент мог выполнять

их самостоятельно.

Материал обладает хорошим контактом с раневой поверхностью, гемостатичностью, атравматичен, способствует регенерации, поддерживает оптимальный баланс влаги, газов и температуры, биосовместим, нетоксичен, гибкий и эластичный, прочный, удобный в употреблении. Существенными свойствами предложенного материала являются способность защитить рану от инфицирования извне, возможность длительного нахождения на ране, и в связи этим снижение необходимости частых смен повязки. Материал обеспечивает оптимальные условия для развития регенераторных процессов в ране.

Литература

1. И.А.Аверочкина, И.М. Паписов, В.Н. Матвиенко "Структурообразование в водных растворах золей поликремниевой кислоты и некоторых полимеров": ж. "Высокомолекулярные соединения". Сер. А, 1993, т.35, 12, с. 1986-1990.

2. Toki M, Chow T Y, Ohnaka T, Samura H, Saegusa T (1992) Polym. Bull 29: 653.

Формула изобретения:

1. Медицинский полимерный гелевый материал на основе водорастворимых синтетических полимеров и кремнийорганического вещества, полученный путем структурно-химических превращений в водных растворах полимеров при добавлении к ним либо золей поликремниевой кислоты и

щелочных агентов, либо разнообразных эфиров ортосиликатов, как в комбинации друг с другом, так и самостоятельно.

2. Медицинский полимерный гелевый материал по п.1, отличающийся тем, что он дополнительно содержит биологически активные вещества.

3. Медицинский полимерный гелевый материал по п.2, отличающийся тем, что в качестве биологически активного вещества он содержит антисептик и/или антибиотик, и/или антимикробные препараты.

4. Медицинский полимерный гелевый материал по пп.2 и 3, отличающийся тем, что в качестве биологически активного вещества он содержит гемостатическое средство.

5. Медицинский полимерный гелевый материал по пп.2-4, отличающийся тем, что в качестве биологически активного вещества он содержит протеолитические ферменты.

6. Медицинский полимерный гелевый материал по п.2, отличающийся тем, что в качестве биологически активного вещества он содержит мирамистин или эплан.

7. Медицинский полимерный гелевый материал по пп.1-6, отличающийся тем, что он имеет перфорацию.

8. Медицинский полимерный гелевый материал по пп.1-6, отличающийся тем, что он дополнительно содержит сетчатую подложку.

9. Медицинский полимерный гелевый материал по пп.1-8, отличающийся тем, что он является перевязочным средством.

35

40

45

50

55

60

Полимерный гелевый материал

название	Компоненты*		Характеристика гибридных гелей
	водорастворимый полимер	кремнийсодержащий прекурсор	
название	концентрация исходная, % мас.	название	концентрация в смеси, % мас.
Поли-N-винилпирролидон (ПВП)	2,5	Золь	7,0
	5		1,0
	7,5		4,5
	10		20,0
Поли-N-винилкапролактam (ПВКЛ)	4	Золь	8,5
	6		1,5
	8		4,0
	14		10,0
Оксипропилцеллолоза (ОПЦ)	8,0	ТМОС	7
Поливиниловый спирт (ПВС)	8,0		7
Гидроксэтил целлолоза (ГЭЦ)	8,0		7
Поли-N-винилпирролидон	8,0	ТМОС	6,0
	Поли-N-винилкапролактam		10
Оксипропилцеллолоза	8,0	ТМОС	3,5
	Поливиниловый спирт		13
Натриевая соль карбоксиметил целлолозы (НКМЦ)	2,5		1,0

- Концентрация щелочного агента не менее 0,4 %мас. в смеси;
- Температура может быть варьирована от 10 до 60 °С, что в свою очередь определяет время формирования от 90 минут до 36 часов.

Соотношения ингредиентов

Органический полимер			Кремнийсодержащий компонент, % мас. в смеси
название	молекулярная масса	исходная концентрация, % мас.	
ПВП	$0,5 \div 1,5 \cdot 10^6$	2,5	2,5÷20
		5,0	1,0÷20
		7,5	0,5÷20
		10,0	0,7÷20
ПВКЛ	$0,4 \div 2,0 \cdot 10^6$	2,0	1,5÷20
		4,0	1,0÷20
		6,0	1,5÷20
		8,0	1,5÷21
		10,0	2,0÷21
		14,0	2,5÷23
ОПЦ	$1,5 \div 6,0 \cdot 10^5$	8,0	1÷20
ПВС	$5,0 \div 10,0 \cdot 10^5$	5,0	2÷10
		13,0	0,5÷10
ГЭЦ	$0,4 \div 2,5 \cdot 10^5$	8,0	2÷20
НКМЦ	$0,6 \div 4,0 \cdot 10^5$	2,5	1÷5

RU 2198685 C1

RU 2198685 C1