

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ (19) **ВУ** (11) **5988**



(13) **C1**

(51)⁷ А 61L 15/22, 15/58

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(54)

АДГЕЗИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(21) Номер заявки: а 20000322

(22) 2000.04.04

(46) 2004.03.30

(71) Заявитель: Государственное научное учреждение "Институт механики металлополимерных систем имени В.А. Белого Национальной академии наук Беларуси" (ВУ)

(72) Авторы: Сементовская Елена Аркадьевна; Ухарцева Ирина Юрьевна; Цветкова Елена Александровна; Пинчук Леонид Семенович; Гольдаде Виктор Антонович; Кадолич Жанна Владимировна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Государственное научное учреждение "Институт механики металлополимерных систем имени В.А. Белого Национальной академии наук Беларуси" (ВУ)

(57)

Чувствительная к давлению адгезионная композиция медицинского назначения, содержащая полимерную основу, агент липкости, пластификатор и гидроколлоид, **отличающаяся** тем, что в качестве пластификатора содержит вазелин, в качестве гидроколлоида - крахмал или его смесь с карбоксиметилцеллюлозой или ее натриевой солью, и дополнительно содержит дезодорант, антигистаминный препарат и биологически активное вещество, представляющее собой токоферола ацетат, ретинола ацетат или их смесь, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

полимерная основа	17,0-22,5
агент липкости	26,5-34,0
вазелин	13,0-22,0
гидроколлоид	17,5-41,0
дезодорант	0,5-1,0
антигистаминный препарат	0,1-1,0
биологически активное вещество	0,5-1,0.

(56)

RU 2005494 C1, 1994.

US 5827528 A, 1998.

EP 0927051 A1, 1997.

US 5492943 A, 1996.

US 4427737, 1984.

JP 1106820 A, 1989.

EP 0319963 B1, 1989.

ВУ 5988 С1

Изобретение относится к области создания липких полимерных составов медицинского назначения, предназначенных преимущественно для долговременного (7-14 суток) закрепления на коже коло-, илео- и уростомических мешков, а также может быть использовано для контролируемого трансдермального введения в живые организмы лекарственных препаратов.

Известны адгезионные композиции, состоящие из полимерной основы, агента липкости и пластификатора [1-3], в состав которых могут входить биологически активные вещества (БАВ) [4-7].

Недостатком этих композиций является значительное снижение адгезионных характеристик при длительном (более 3 суток) нахождении их на коже.

Наиболее близкой по технической сущности и достигаемому результату к заявляемому изобретению является адгезионная композиция [1] на основе сополимера бутилметакрилата с метакриловой кислотой (БМК-5), пластифицированного касторовым маслом (КМ) или его смесью с диоктилфталатом, содержащая агент липкости (эфир канифоли (ЭК), абиетиновая кислота или их смесь) и гидроколлоид (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, альгинат натрия, пектин, хитозан или их смеси). Данная композиция выбрана авторами за прототип.

Адгезионные материалы, изготовленные с ее применением, обладают недостаточно высокой адгезией к коже человека. Более того, при длительном (более 7 суток) контакте с кожей адгезия снижается на 50 % и более.

Задачей настоящего изобретения является разработка адгезионной композиции медицинского назначения, не вызывающей аллергических реакций, способствующей регенерации кожи и мягких тканей и обладающей высокими адгезионными характеристиками, которые сохраняются при контакте с кожей в течение 10-14 суток. Композиция должна обеспечивать трансдермальное введение в организм медицинских препаратов и/или БАВ, а также использование традиционных защитных антиадгезионных материалов.

Поставленная задача решается тем, что принятая за прототип чувствительная к давлению адгезионная композиция, содержащая полимерную основу, агент липкости, пластификатор, гидроколлоид, антигистаминный препарат, дезодорант и растворитель, дополнена новыми компонентами многофункционального назначения. С целью сохранения липкости композиции при длительном хранении из ее состава исключен растворитель, а для придания композиции регенеративных свойств в нее введены биологически активные вещества - ретинола ацетат и/или токоферола ацетат. Соотношение компонентов следующее, мас. %:

полимерная основа	17,0-22,5
агент липкости	26,5-34,0
вазелин	13,0-22,0
гидроколлоид	17,5-41,0
дезодорант	0,5-1,0
антигистаминный препарат	0,1-1,0
биологически активное вещество	0,5-1,0.

Сущность изобретения состоит в том, что БАВ кроме своего основного назначения в сочетании с остальными компонентами композиции выполняют функции пластификатора, что позволяет избежать применения растворителя полимерной основы.

Для приготовления адгезионной композиции в качестве полимерной основы использовали промышленно выпускаемые материалы: дивинилстирольный термоэластопласт ДСТ-30 (ТУ 38-103267-80) и полиизобутилен П-118.

В качестве агентов липкости использовали воск пчелиный натуральный, канифоль сосновую (ГОСТ 19113-84), ее сложный эфир (ЭК) или их смеси.

ВУ 5988 С1

В качестве пластификатора применяли вазелин (ФС 42Б-173-98), который одновременно выполняет в композиции вторую функцию ускорителя адсорбции кожей и мягкими тканями лекарственных препаратов.

В композицию вводили гидроколлоиды: крахмал (ГОСТ 7699-78) либо его смесь с карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ-400) или ее натриевой солью. Гидроколлоиды обеспечивают водопоглощение и способствуют увеличению липкости композиции к коже человека. Дополнительное введение крахмала позволяет создать в связующем макронаполненную структуру, обеспечить оптимальную жесткость и стабильность адгезии липкого слоя, улучшить эргономические показатели (облегчить отделение липкой пленки от протекторного антиадгезионного слоя) и снизить стоимость композиции.

Для исключения кожных аллергических реакций в состав адгезионной композиции входил порошкообразный антигистаминный препарат - кетотифен (4,9-дигидро-4-(1-метил-4-пиперидинилиден-10-п-бензо-(4,5)-циклогепта-(1,2-β)-тиофен-10-он(гидрофумарат) (ВФС 42-2443-94). Помимо основного назначения он обеспечивал оптимальную вязкость липкого слоя.

В качестве дезодорантов использовали эфирные масла: мятное (ММ), кориандровое (МК), гвоздичное (МГ). Дезодорирующий эффект достигается при их испарении. Кроме того, в сочетании с другими компонентами выбранные дезодоранты обеспечивают синергетическое повышение адгезионных характеристик композиции.

Для регенерации тканей в адгезионную композицию вводили токоферола ацетат (ТА) (ФС 42Б-1642-95) или ретинола ацетат (РА) в виде масляных растворов. При введении последних в указанной концентрации в полимерное связующее образуется студнеобразная структура полимер-масло, что обуславливает пролонгированное выделение масел из полимерной матрицы в зону контакта с кожей. Это приводит к повышению адгезии и регенерации поврежденных участков кожного покрова.

Примеры приготовления адгезионной композиции.

Пример 1.

В смеситель, нагретый до температуры 110 °С, загружают вазелин, полимер - ДСТ-30, канифоль и пчелиный воск. Компоненты перемешивают до получения гомогенной смеси в течение 1-4 часов. Затем смеситель охлаждают до температуры 90 °С и при перемешивании добавляют крахмал и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы. После получения однородной композиции смеситель охлаждают до температуры 50 °С и добавляют кетотифен, мятное масло и токоферола ацетат. При той же температуре перемешивание продолжают в течение 30 мин до получения гомогенной массы. Полученную композицию наносят, например, на подложку. В качестве подложки используют пленочные или нетканые материалы.

Пример 2.

Аналогично примеру 1 в смеситель загружают вазелин, сложный эфир канифоли, пчелиный воск, полиизобутилен П-118. Компоненты перемешивают 2-5 часов. Затем добавляют в смесь крахмал и карбоксиметилцеллюлозу. После гомогенизации добавляют кетотифен, гвоздичное масло и токоферола ацетат. Перемешивание осуществляют аналогично примеру 1.

Составы адгезионной композиции, согласно примерам 1 и 2, приведены в табл. 1. Составы 1,5-17 соответствуют выходу за пределы оптимальных соотношений компонентов, состав 21 - адгезионной композиции, выбранной за прототип.

Адгезионные характеристики композиции "in vivo" оценивали путем испытаний на коже добровольцев по следующей методике. Полоску нетканого материала с нанесенной композицией размером 20×100 мм наклеивали на кожу предплечья, выдерживали 1 час, затем отслаивали с помощью разрывной машины IP-20 модель 2038P-005 УХЛ 4.2 под углом 180° при скорости перемещения подвижного зажима 300 мм/мин. Регистрировали два значения

ВУ 5988 С1

усилия отслаивания: A_1 - при измерениях, проведенных не позднее 30 сут. после изготовления образцов, A_{12} - когда время от изготовления до испытания образцов, хранившихся в лабораторных условиях, составляло 12 мес.

Одновременно регистрировали аллергическую реакцию (АР) испытуемых по трехбалльной системе: реакция отсутствует (-), отек (о), воспаление (в).

Водопоглощение (В) композиций определяли гравиметрическим методом, оценивая количество воды, поглощенной единицей площади образца за единицу времени. Испытания проводили в дистиллированной воде на образцах размером $20 \times 20 \times 2$ мм в течение 24 часов при 25°C .

Влияние адгезионной композиции на регенерацию тканей оценивали по скорости заживления ран планиметрическим методом. Испытания проводили на беспородных крысах-самцах массой 180-200 г, измеряя размер ран на 7, 10, 14-е сутки и отмечали срок окончательного заживления кожного дефекта. Индекс ускорения заживления раны $I = t/t_0$, где t и t_0 - время заживления дефекта, контактирующего с композицией, и контрольное (в обычных условиях).

Дезодорирующий эффект (ДЭ) определяли органолептически, оценивая запах образцов в баллах по ГОСТ 22648-77. Результаты испытаний приведены в табл. 2. Их анализ приводит к следующим заключениям.

1. Композиции оптимального состава (№ № 2-4, 18-20) превосходят прототип и другие исследованные композиции по всем регистрируемым параметрам.

2. Композиции неоптимального состава (1,5-17) уступают оптимальным по комплексу эксплуатационных характеристик либо введение компонентов в количествах, превышающих верхние оптимальные значения, практически не влияет на показатели.

3. Табл. 2 содержит экспериментальные данные, свидетельствующие об оптимальности состава заявляемой адгезионной композиции.

Косвенным подтверждением возможности трансдермального введения лекарственных препаратов с помощью предложенной композиции является запах одорантов (1-2 балла), сохраняющийся на коже в течение 3 сут. после снятия образца.

Композиции оптимального состава устойчивы к воздействию γ -стерилизации (доза $0,3 \mu$ рад) и сохраняют свои свойства в процессе длительного хранения. Условия последнего моделировали путем ускоренных испытаний на старение, выдерживая образцы в камере с температурой 45°C и относительной влажностью 70 % в течение 60 суток. Испытания композиции после γ -стерилизации и ускоренных испытаний показали, что ее адгезия к коже и водопоглощение снижаются по сравнению с исходными значениями не более чем на 10 %.

Настоящее изобретение может быть использовано в производстве адгезионных элементов для коло-, илео- и уростомических мешков, клейких лент для закрепления мочеприемников, дренажных устройств и катетеров, а также для трансдермального введения в живые организмы лекарственных средств и биологически активных веществ.

Источники информации:

1. Патент РФ 2005494, МПК А 61К 15/22, 15/58, 1994.
2. Патент РФ 2052997, МПК А 61К 15/16, 1996.
3. Патент США 4551490, МПК С 08L 1/26, С 08L 3/4, 1985.
4. Заявка Японии 1-106820, МПК А 61К 31/445, А 61К 9/70, 1989.
5. Заявка Японии 59-55825, МПК А 61К 9/70, 1984.
6. Заявка Японии 59-55821, МПК А 61К 9/70, 1984.
7. Заявка Японии 1-151516, МПК А 61К 31/355, 1989.

Таблица 1

Компоненты	Содержание компонентов (мас. %) для составов																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 (про- тотип)
Полимерная основа	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
БМК-5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21,7
ДСТ-30	16,0	17,0	20,0	22,5	24,0	22,5	17,0	17,0	21,0	17,0	20,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	-	-	-	-
П-118	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21,0	21,0	21,0	-
Агент липкости	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
воск	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,0	5,0	3,0	-
канифоль	34,0	33,0	30,4	26,5	30,0	24,0	36,0	26,5	26,5	34,0	26,5	34,0	26,5	34,0	34,0	34,0	34,0	-	23,0	25,0	-
ЭК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23,0	-	-	6,6
Пластификатор	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
КМ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19,5
вазелин	18,0	22,0	17,5	22,0	13,0	22,0	17,5	12,0	23,0	22,0	22,0	22,0	13,0	15,0	15,0	15,0	15,2	17,5	17,5	17,5	-
Гидроколлоид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
АН	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25,0
соль КМЦ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25,0
КМЦ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,5	15,0	20,0	-
крахмал	29,0	25,0	31,4	26,0	30,0	28,5	26,5	42,0	26,5	24,0	28,0	24,0	42,0	33,0	30,5	32,3	32,5	20,0	15,5	10,5	-
Растворитель	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДОФ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,2
Антигистаминный препарат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
кетотифен	1,0	1,0	0,1	1,0	1,0	1,0	1,0	-	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	-	1,5	0,7	0,5	1,0	1,0	1,0	-
Дезодорант	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ММ	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	0,5	0,7	0,3	-	-	-	-
МК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	0,5	-
МГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,5	-
Биологически активное вещество	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
РА	1,0	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,0	0,5	-	1,5	0,3	0,5	1,0	-	0,5	-
ТА	-	0,5	0,5	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,5	-

Таблица 2

Характеристика	Средние значения характеристик для составов																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 (прототип)
А, кН/см																					
А ₁	140	300	400	350	190	250	300	300	300	200	350	300	350	300	350	360	355	350	350	355	125
А ₁₂	120	300	380	350	150	120	280	250	280	130	330	250	320	210	330	320	330	320	310	320	91
В, %	350	300	300	350	400	300	400	350	450	350	400	300	450	450	400	370	380	350	350	350	350
АР	-	-	-	-	-	-	-	в	-	-	-	-	о	в	-	-	-	-	-	-	в
ДЭ, баллов	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2,5	3	2,5	3	1	3	3	3	0
Индекс ускорения заживления раны, %	27	28	8	27	28	21	26	28	27	28	30	28	25	0	28	14	25	26	27	28	0