

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
11 октября 2007 (11.10.2007)

PCT

(10) Номер международной публикации
WO 2007/114726 A1

(51) Международная патентная классификация:
A61L 26/00 (2006.01) A61L 15/30 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)

EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2006/000166

(22) Дата международной подачи:
6 апреля 2006 (06.04.2006)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: ГАВРИЛЮК Борис Карпович
(GAVRILYUK, Boris Karpovich) [RU/RU]; м-н В, 31,
кв. 35, г. Пушкино, Московская обл., 142290, Puschino
(RU). ГАВРИЛЮК Вадим Борисович (GAVRI-
LYUK, Vadim Borisovich) [RU/RU]; ул. Бакулева, 2,
кв. 430, Москва, 117513, Moscow (RU).

(74) Агент: САДОВНИКОВА Людмила Георгиевна
(SADOVNIKOVA, Lyudmila Georgievna); м-н В, 32,
кв. 50, г. Пушкино, Московская обл., 142290, Puschino
(RU).

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

- касающаяся установления личности изобретателя
(правило 4.17 (i))
- касающаяся права заявителя подавать заявку на
патент и получать его (правило 4.17 (ii))
- об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске

В отношении двубуквенных кодов, кодов языков и других
сокращений см. "Пояснения к кодам и сокращениям",
публикуемые в начале каждого очередного выпуска
Бюллетеня РСТ.

(54) Title: MONOLAYER WOUND COATING AND A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Название изобретения: МОНОСЛОЙНОЕ ПОКРЫТИЕ ДЛЯ РАН И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Abstract: The invention can be used in medicine, in particular for treating wounds, burns and trophic ulcers. The inventive monolayer coating is embodied in the form of a film or gel and consists of rubber latex in a quantity of 25-98 mass% and at least one type of water-soluble ethyl alcohol-treated vegetable polysaccharide in a quantity of 2-75 mass%. The inventive method for producing said coating consists in mixing a rubber latex and a saccharide aqueous solution pre-treated by ethyl alcohol in such a way that a homogeneous state thereof is attainable, distributing the thus obtained matter along a flat surface and in drying it until a gel or film is obtained. The coating is well adhesive to a wound and is easily removable therefrom along with wound epithelisation and can be used directly in the form of a coating, for transferring skin fibroblasts to a traumatic surface or for the cultivation thereof.

(57) Реферат: Использование: в медицине, а именно при лечении ран, ожогов, трофических язв. Сущность изобретения: монослойное покрытие представляет собой пленку или гель, выполненные из латекса каучука, взятого в количестве 25-98 мас. %, и, по меньшей мере, одного обработанного этиловым спиртом водорастворимого полисахарида растительного происхождения, взятого в количестве 2-75 мас.%. Покрытие получают путем смешивания до гомогенного состояния латекса каучука и водного раствора полисахарида, предварительно обработанного этиловым спиртом, распределения полученной массы по плоской поверхности и высушивания до состояния геля или пленки. Покрытие хорошо адгезирует к ране, легко отслаивается от нее по мере эпителизации раны и может быть использовано непосредственно в качестве покрытия, а также для переноса фибробластов кожи на раневую поверхность или их культивирования.

WO 2007/114726 A1

МОНОСЛОЙНОЕ ПОКРЫТИЕ ДЛЯ РАН И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

5

Область техники

Изобретение относится к медицине и предназначено для использования в лечебной практике для закрытия и лечения ран, ожогов, трофических язв. Кроме того, оно может быть использовано в качестве подложек для культивирования клеток и их переноса на раны.

10

Предшествующий уровень техники

В медицине давно стоит проблема получения искусственных материалов в виде пленок или листов, которые можно использовать в качестве временных раневых покрытий, достаточно дешевых и простых в изготовлении, обладающих необходимыми физико-химическими свойствами, близкими к свойствам кожи, и приближающихся по своим биологическим свойствам к таким биологическим покрытиям, как кожа человека или свиньи без присущих им нежелательных качеств, в частности таких, как дороговизна, биологическая несовместимость, сложность стерилизации и обеспечения длительного хранения, невозможность создания стратегических запасов.

В настоящее время наиболее удачно решают эту проблему покрытия, выполненные в виде листов или пленок из смеси синтетических полимеров и полимеров биологического происхождения, поскольку покрытия, выполненные только из синтетических полимеров монокомпонентные, например полиуретановые (патент US 2871218), или многокомпонентные, например, из смеси полиуретана и полиаллилового эфира (патент DE 34098558) обладают хорошими физико-механическими свойствами, достаточно прочные, водо- и

паропроницаемые, но выполняют только защитную функцию и не пригодны для культивирования клеток. С другой стороны, покрытия, выполненные только из биополимеров, монокомпонентные, например, выполненные из коллагена (патент US 4578067), или
5 многокомпонентные, выполненные, например, из смеси желатины и хитозана (патент US 4572906), смеси коллагена, хитозана и гликозоаминогликанов (заявка WO 88/10123) хорошо стимулируют регенерационные процессы, пригодны для культивирования клеток, но обладают низкими физико-механическими свойствами: хрупкие в сухом
10 и непрочные во влажном состоянии, быстро разрушаются под действием ферментов, находящихся в биологических жидкостях в ране и перестают выполнять как защитные функции, так и стимулирование регенерации.

Предлагаемое изобретение относится к композиционным покрытиям для ран, содержащим полимеры и полисахариды.

15 Известно покрытие для ран (патент US 4524064) в виде сетки (пористой пластины) из водонерастворимого гидрогеля, содержащего поливиниловый спирт в количестве 1,5-8% многоатомный C_2-C_{20} спирт в количестве 10 - 85% и высоковязкое водорастворимое вещество в количестве 0,2 - 15% в качестве которого могут брать один из
20 полисахаридов, например альгиновую кислоту, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, каррагинан, декстрин и др.

Это покрытие готовят путем смешивания водных растворов исходных компонентов до однородного состояния, распределения смеси на плоской поверхности, имеющей выступы в количестве 30- 200
25 тыс./м², замораживания смеси для затвердевания с последующим высушиванием под вакуумом до обезвоживания на 5 - 95%.

Однако такие гидрогели на воздухе быстро высыхают и становятся ломкими. Они не пригодны для длительного хранения. Через

сквозные поры возможно проникновение микробов к ране, зато при набухании полисахаридного компонента поры перекрываются и нарушается паро - и влагорегуляция раны. Из-за сильного влагопоглощения в первые часы после наложения гидрогеля на рану
5 происходит образование струпа. Кроме того, такое покрытие не пригодно для культивирования клеток.

Известно покрытие для ран (патент СН 655662) в виде упрочненной строчным или сеточным материалом пленки из сшитого гидрофильного полимера амида акриловой или метакриловой кислоты или эфира
10 акриловой или метакриловой кислоты и многоатомного C_2-C_{20} спирта со свободными и гидроксильными группами, взятых в количестве 50 - 90% и желатинизирующего высокомолекулярного вещества, взятого в количестве 10 - 50% в качестве которого могут брать, например, полисахарид-агарозу.

15 Эти пленки получают следующим образом: готовят смесь исходного материала (например, амида акриловой кислоты) со спиртом, которую смешивают с водным раствором желатинизирующего высокомолекулярного вещества, формируют слой этой смеси для желаемой толщины пленки, вводят инициаторы полимеризации и
20 проводят реакцию образования пленки, которую упрочняют строчным или сеточным материалом и высушивают.

Необходимость упрочнения строчным или сеточным материалом обусловлена недостаточной механической прочностью таких пленок. Кроме того, существует опасность врастания регенерирующей ткани в
25 пленку за счет большой адгезии гидрофильного синтетического полимера к влажной ране и адгезии гидрофильного биополимера к пролиферирующим клеткам.

Известна пленка, выполненная из смеси коллагена и латекса натурального каучука (авторское свидетельство SU 1251528) и предназначенная для культивирования животных клеток. Эта пленка является монослойной и гомогенной по структуре. Однако она не обладает необходимой степенью адгезии особенно к свежим и мокнущим ранам и не может быть использована в качестве покрытия для ран. Кроме того, наличие белкового компонента - коллагена увеличивает возможность аллергических реакций.

Известна пленка, выполненная из латекса натурального каучука (авторское свидетельство SU 1691391) и предназначенная для культивирования животных клеток. Эта пленка гомогенная по структуре. Однако она является совершенно паронепроницаемой, не обладает необходимой степенью адгезии особенно к свежим и мокнущим ранам и не может быть использована в качестве покрытия для ран.

Известно покрытие для ран в виде монослойной, гомогенной пленки, выполненное из смеси латекса фторкаучука и полисахаридов растительного происхождения (патент RU 2091082).

Способ получения такой пленки (патент RU 2091082) заключается в приготовление смеси латекса фторсодержащего полимера и водного раствора полисахарида, которую распределяют на плоской поверхности и высушивают.

Такая пленка является эластичной, достаточно хорошо адгезирует к поверхности раны, однако помещенные на неё фибробласты не прикрепляются к ней, и соответственно не могут размножаться, так как физическое состояние поверхности такой пленки не позволяет фибробластам адгезироваться к ней.

Известно покрытие для ран в виде монослойной, гомогенной пленки, выполненное из смеси латекса каучука, полисахарида растительного происхождения, коллагена и хитозана, которое позволяет лечить раны, ожоги, трофические язвы, а также может использоваться в качестве подложки для культивирования клеток (патент RU 2193895).
Способ получения такой пленки (патент RU 2193895) заключается в приготовлении смеси латекса каучука, водного раствора полисахарида, раствора хитозана и подкисленного раствора коллагена, которую распределяют в виде монослоя на плоской поверхности и высушивают.

Однако, присутствие в пленке полисахарида животного происхождения — хитозана и белкового компонента — коллагена увеличивает возможность аллергических реакций.

Раскрытие изобретения

Основная техническая задача, на решение которой направлено предлагаемое изобретение, состоит в создании монослойного покрытия для ран в виде пленки или геля, простого в изготовлении и пригодного для использования в качестве подложки для переноса фибробластов кожи на рану или для культивирования клеток.

Другая задача состоит в снижении возможности аллергического воздействия.

Поставленные задачи решаются тем, что предлагается монослойное покрытие для ран, включающее каучук, взятый в виде латекса, и полисахарид растительного происхождения, которое, согласно изобретения, в качестве полисахаридного компонента содержит полисахарид, предварительно обработанный этиловым спиртом, при следующем соотношении компонентов в пересчете на сухое вещество покрытия, мас. %

каучук 25 – 98,

полисахарид 02 – 75,

и выполнено в виде пленки или геля при содержании сухого вещества 1,5 – 98,0 мас. %.

5 В качестве каучука покрытие содержит натуральный каучук, или фторкаучук, или силиконовый (силоксановый) каучук, или бутилкаучук, или стирольный каучук, или полиизобутилен, или другой каучук, пригодный для медицинского или пищевого использования, нетоксичный по отношению к животным клеткам, который может
10 находиться в виде латекса.

В качестве фторкаучука покрытие содержит сополимер винилденфторида с гексафторпропиленом или трифторхлорэтиленом.

В качестве полисахарида растительного происхождения покрытие содержит, по меньшей мере, один полисахарид, выбранный из группы,
15 включающей водорастворимые производные целлюлозы, пектины, агарозу, альгиновую кислоту и ее производные, каррагинан.

Предпочтительно в качестве полисахарида растительного происхождения покрытие содержит водорастворимые производные целлюлозы, например, метилцеллюлозу или карбоксиметилцеллюлозу
20 или их смесь.

Преимущественно в качестве полисахаридного компонента покрытие содержит смесь, по меньшей мере, из двух полисахаридов, выбранных из группы, содержащей, метилцеллюлозу, альгиновую кислоту и ее производные, и пектин в любых сочетаниях и
25 соотношениях.

В качестве дополнительного полисахаридного компонента покрытие может содержать гелеобразующую растительную смолу,

например, гуммиарабик (GUM ARABIC), или ксантангам (GUM XANTHAN), или трагакант (TRAGACANTH).

Поставленная задача решается также тем, что предложен способ получения монослойного покрытия для ран, включающий
5 приготовление смеси латекса каучука и водного раствора полисахарида, формирование из нее слоя и высушивание этого слоя на воздухе в котором, согласно изобретению, для приготовления смеси берут полисахарид, предварительно обработанный этиловым спиртом, а высушивание проводят до образования пленки или геля.

10 В предпочтительном варианте обработку полисахарида ведут этиловым спиртом, взятым в концентрации 32-96%, в течение 5-50 мин., при комнатной температуре.

Преимущественно обработку ведут этиловым спиртом в концентрации 70% в течение 30 мин.

15 При этом в качестве каучука берут фторкаучук, или силиконовый (силоксановый) каучук, или бутилкаучук, или натуральный каучук, или стирольный каучук, или полиизобутилен, или другой каучук, пригодный для медицинского или пищевого использования, нетоксичный по отношению к животным клеткам, который может находиться в виде
20 латекса и образовывать гидрофобную пленку.

В качестве фторкаучука преимущественно берут сополимер винилденфторида с гексафторпропиленом или трифторхлорэтиленом.

В качестве полисахарида растительного происхождения берут, по меньшей мере, один полисахарид, выбранный из группы, включающей
25 водорастворимые производные целлюлозы, пектины, агарозу, альгиновую кислоту и ее производные, каррагинан.

Предпочтительно в качестве полисахарида растительного происхождения берут водорастворимые производные целлюлозы, например, метилцеллюлозу или карбоксиметилцеллюлозу или их смесь.

В качестве полисахаридного компонента берут также смесь, по меньшей мере, из двух полисахаридов, выбранных из группы, содержащей, метилцеллюлозу, альгиновую кислоту и ее производные, и пектин в любых сочетаниях и соотношениях.

В качестве дополнительного полисахаридного компонента берут гелеобразующую растительную смолу, например, гуммиарабик (GUM ARABIC), или ксантангам (GUM XANTHAN), или трагакант (TRAGACANTH).

Экспериментальным путем было установлено, что монослойное покрытие для ран, выполненное в виде пленки или геля, изготовленных из латекса каучука и обработанного этиловым спиртом полисахарида растительного происхождения, становится пригодным для адгезии к нему фибробластов кожи и соответственно может быть использовано в качестве подложки для культивирования животных клеток, в частности фибробластов кожи. Одним из объяснений этого явления может быть то, что при обработке полисахаридов этиловым спиртом в указанных концентрациях значительно увеличивается степень дисперсности полученного затем водного раствора полисахаридов, что улучшает физические свойства поверхности покрытия, делая его пригодным для адгезии клеток фибробластов кожи. При этом покрытие сохраняет хорошую паропроницаемость и адгезию к ране, остается прозрачным. Покрытие, выполненное в виде пленки, сохраняет гибкость и не ломается при сгибании. Такое покрытие может быть использовано при

лечении ран, ожогов, трофических язв, а также для переноса клеток при пересадках кожи.

Использование спирта в концентрации меньше 32% неоправданно увеличивает время обработки полисахаридов, а в концентрации больше
5 96% может привести к нежелательной дегидратации полисахаридов.

Для лучшего понимания изобретения ниже приведены примеры конкретного получения предлагаемого покрытия.

Варианты осуществления изобретения.

- 10 Для получения предлагаемых раневых покрытий используют:
- Латекс натурального каучука, например типа Revertex T - "Справочник резинщика", М., "Химия", 1971, с.21, 200;
 - Латекс полиизобутилена - "Справочник резинщика", М., "Химия", 1971, с. 186, 190;
 - 15 - Латекс силоксанового каучука СКТ - "Справочник резинщика", М., "Химия", 1971, с.137;
 - Латекс сополимера гексафторпропилена и винилиденфторида (торговая марка в России "СКФ-26" аналог "Viton", США, "Справочник резинщика", М. Химия, 1971, с. 150 246) производства Кирово-Чепецкого химкомбината (ТУ 6-05-04-352-83 изм. 1) далее СКФ-26;
 - 20 - Латекс сополимера трифторхлорэтилена с винилиденфторидом (торговая марка в России "СКФ-32", в США "Kel-F", "Справочник резинщика", М. Химия, 1971, с. 150 46) производства Кирово-Чепецкого химкомбината (ТУ 6-05-65-137)-далее СКФ-32, которые являются
 - 25 каучуками медицинского назначения;
 - Метилцеллюлозу водорастворимую, М0262 - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 1999, с.694;

- Метилцеллюлозу водоростворимую марки МЦ-100, выпускаемую Производственным объединением "Химпром", г. Усолье-Сибирское (ТУ 6-01-717-72 изм. 1,2,3);
- Карбоксиметилцеллюлозу, C5672 - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 1999, с.22;
- Альгиновую кислоту, A7003 - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 2004-2005, с.116;
- 10 - Альгинат натрия, медицинский (ВФС 42-1680-87) или альгинат натрия, пищевой (ТУ 6-09-10-535), получаемые из бурых водорослей на Архангельском водорослевом комбинате;
- Альгинат натрия, A2033 - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 2004-2005, с.116;
- 15 - Каррагинан, C1263 - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 2004-2005, с.388;
- Пектин, P9135 (из цитрусовых) - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 1999, с.790;
- 20 - Гуммиарабик (GUM ARABIC), G9752 - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 1999, с.526;
- 25 - Ксантангам (GUM XANTHAN), G1253 - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 1999, с.526;

- Трагакант (TRAGACANTH), G1128 - Справочник "Реактивы для биохимии и исследования в области естественных наук" SIGMA, 1999, с.526.

5 Предлагаемое покрытие получают следующим образом:
Сухой полисахарид растительного происхождения заливают 32-96% раствором этилового спирта, выдерживают 5-50 мин при комнатной температуре, отстаивают и надосадочную жидкость сливают.

Из обработанного таким образом полисахарида готовят водный
10 раствор в который вводят рассчитанное количество латекса каучука (с концентрацией сухого вещества 15-60%), предварительно освобожденный от свернувшихся частиц последовательным процеживанием через нейлоновые фильтры с ячейками 1,0, 0,5, 0,2 и 0,1 мм., и тщательно перемешивают до получения гомогенной массы. Смесь
15 выливают в чашки или на стеклянные пластины, слоем, толщину которого рассчитывают в зависимости от концентрации сухого вещества в покрытии и высушивают при комнатной температуре до получения геля с заданным содержанием сухого вещества или сухой пленки.

Покрытие разрезают на листы нужного размера и формы, герметично
20 упаковывают и стерилизуют гамма-излучением дозой 2,5 Мрад.

Приводим примеры конкретного получения и применения покрытия для ран:

Пример 1.

25 Для получения предлагаемого покрытия брали 20г метилцеллюлозы, которую обрабатывали 70% этиловым спиртом в течение 30 мин, отстаивали, надосадочную жидкость сливали. Из обработанной этиловым спиртом метилцеллюлозы готовили 1 л водного 2%-ного

раствора, к которому добавляли 0,4л предварительно процеженного латекса фторкаучука (марка СКФ-26), содержащего 360 г/л полимера в пересчете на сухое вещество.

Все компоненты тщательно перемешивали до получения однородной
5 гомогенной массы, которую процеживали через нейлоновый фильтр с ячейками 0,2 и 0,1 мм. Смесь выливали на стеклянные пластины и высушивали на воздухе при комнатной температуре до получения эластичной пленки. Затем пленку герметично упаковывали и стерилизовали гамма-излучением дозой 2,5 Мрад.

10 **Пример 2.**

10г карбоксиметилцеллюлозы обрабатывали 50% этиловым спиртом в течение 45мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 3%-ный водный раствор, который смешивали с 0,4 л предварительно
15 процеженного латекса силоксанового каучука, содержащего 300 г/л полимера.

Далее пленку готовили, как описано в Примере 1.

Пример 3.

10г пектина и 10г метилцеллюлозы обрабатывали 90% этиловым спиртом в течение 10мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость
20 и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0,5л предварительно процеженного латекса сополимера гексафторпропилена и винилиденфторида, содержащего 300 г/л полимера.

Далее пленку готовили, как описано в Примере 1.

25 **Пример 4.**

5г альгината натрия, 5г каррагинана и 10г метилцеллюлозы обрабатывали 50% этиловым спиртом в течение 40мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор

полисахаридов, который смешивали с 0,5 л предварительно процеженного латекса натурального каучука, содержащего 200 г/л сухого вещества.

Далее пленку готовили, как описано в Примере 1.

5 Пример 5.

0,2г гуммиарабика, 0,3г ксантангама, 5г пектина и 10г карбоксиметилцеллюлозы обрабатывали 90% этиловым спиртом в течение 7мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов который смешивали с 0,5л
10 предварительно процеженного латекса акрилового каучука, содержащего 200 г/л полимера.

Далее пленку готовили, как описано в Примере 1.

Пример 6.

15 20г карбоксиметилцеллюлозы, 0,2г гуммиарабика, 0,2г ксантангама,, обрабатывали 70% этиловым спиртом в течение 30мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0,5л предварительно
процеженного латекса полиизобутилена, содержащего 300 г/л полимера.

20 Далее пленку готовили, как описано в Примере 1.

Пример 7.

20г метилцеллюлозы, 10г пектина и 5г агарозы обрабатывали 50% этиловым спиртом в течение 40мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который
25 смешивали с 0,5л предварительно процеженного латекса натурального каучука, содержащего 300г/л полимера.

Далее пленку готовили, как описано в Примере 1.

Пример 8.

5г каррагинана, 10г альгината натрия и 10г метилцеллюлозы обрабатывали 70% этиловым спиртом в течение 30мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0,5л предварительно процеженного латекса фторкаучука (марка СКФ-32), содержащего 300г/л сухого вещества.

Далее пленку готовили, как описано в Примере 1.

Пример 9.

10г метилцеллюлозы, 10г альгината натрия, 2г пектина, 2г каррагинана и 0,2г ксантангама обрабатывали 96% этиловым спиртом в течение 15мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0,5л предварительно процеженного латекса сополимера гексафторпропилена и винилиденфторида, содержащего 300 г/л полимера.

Далее пленку готовили, как описано в Примере 1.

Пример 10.

Для получения предлагаемого покрытия брали 20г метилцеллюлозы, которую обрабатывали 70% этиловым спиртом в течение 30 мин, отстаивали, надосадочную жидкость сливали. Из обработанной этиловым спиртом метилцеллюлозы готовили 0,4 л водного 2%-ного раствора, к которому добавляли 1л предварительно процеженного латекса фторкаучука (марка СКФ-26), содержащего 360 г/л полимера в пересчете на сухое вещество.

Все компоненты тщательно перемешивали до получения однородной гомогенной массы, которую процеживали через нейлоновый фильтр с ячейками 0,2 и 0,1 мм. Смесь выливали на стеклянные пластины и

высушивали на воздухе при комнатной температуре до получения геля с содержанием 70 мас.% сухого вещества. Затем гель герметично упаковывали и стерилизовали гамма-излучением дозой 2,5 Мрад.

5 **Пример 11.**

10г карбоксиметилцеллюлозы обрабатывали 50% этиловым спиртом в течение 45мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 3%-ный водный раствор, который смешивали с 0,4 л предварительно процеженного латекса силоксанового каучука, содержащего 300 г/л полимера.

Далее готовили гель, как описано в Примере 10, с содержанием 75 мас.% сухого вещества.

Пример 12.

10г пектина и 10г метилцеллюлозы обрабатывали 90% этиловым спиртом в течение 10мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0.4 л предварительно процеженного латекса сополимера гексафторпропилена и винилиденфторида, содержащего 300 г/л полимера.

20 Далее готовили гель, как описано в Примере 10, с содержанием 65 мас.% сухого вещества

Пример 13.

5г альгината натрия, 5г каррагинана и 10г метилцеллюлозы обрабатывали 50% этиловым спиртом в течение 40мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0,5 л предварительно процеженного латекса натурального каучука, содержащего 200 г/л сухого вещества.

Далее готовили гель, как описано в Примере 10, с содержанием 65 мас.% сухого вещества.

Пример 14.

0,2г гуммиарабика, 0,3г ксантангама, 5г пектина и 10г карбоксиметилцеллюлозы обрабатывали 90% этиловым спиртом в течение 7мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов который смешивали с 0,5л предварительно процеженного латекса акрилового каучука, содержащего 200 г/л полимера.

Далее готовили гель, как описано в Примере 10, с содержанием 70 мас.% сухого вещества.

Пример 15.

20г карбоксиметилцеллюлозы, 0,2г гуммиарабика, 0,2г ксантангама обрабатывали 70% этиловым спиртом в течение 30мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0,5 л предварительно процеженного латекса полиизобутилена, содержащего 300 г/л полимера.

Далее готовили гель, как описано в Примере 10, с содержанием 85 мас.% сухого вещества.

20

Пример 16.

20г метилцеллюлозы, 10г пектина и 5г агарозы обрабатывали 50% этиловым спиртом в течение 40мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0,5 л предварительно процеженного латекса натурального каучука, содержащего 300г/л полимера.

Далее готовили гель, как описано в Примере 10, с содержанием 65 мас.% сухого вещества.

Пример 17.

5г каррагинана, 10г альгината натрия и 10г метилцеллюлозы обрабатывали 70% этиловым спиртом в течение 30мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 1л предварительно процеженного латекса фторкаучука (марка СКФ-32), содержащего 300г/л сухого вещества.

Далее готовили гель, как описано в Примере 10, с содержанием 75 мас.% сухого вещества.

10 Пример 18.

10г метилцеллюлозы, 10г альгината натрия, 2г пектина, 2г каррагинана и 0,2г ксантангама обрабатывали 96% этиловым спиртом в течение 15мин., отстаивали, сливали надосадочную жидкость и готовили 2%-ный водный раствор полисахаридов, который смешивали с 0,5л предварительно процеженного латекса сополимера гексафторпропилена и винилиденфторида, содержащего 300 г/л полимера.

Далее готовили гель, как описано в Примере 10, с содержанием 50 мас.% сухого вещества.

20 Исследовали физико-механические и биологические свойства предлагаемого покрытия в сравнении с прототипом (патент RU 2193895), аналогом (патент RU 2091082) и культуральным пластиком, как материалом, традиционно используемым для культивирования животных клеток, в том числе и фибробластов кожи человека. В 25 качестве культурального пластика использовали чашки Петри Ø 3,5 см типа Nunclon Surface, фирмы Nunc, Дания (Denmark).

Паропроницаемость исследовали по ГОСТ 838.17.

Адгезию определяли в процентах от адгезии к марле по ГОСТ Р 15013.

Биологические свойства покрытия исследовали, используя его в качестве подложки при культивировании клеток фибробластов кожи человека в среде "Игла" по методике, описанной в монографии Б.К. Гаврилюк и др. "Культура клеток и реконструкция ткани (на примере 5 кожи)", АН СССР, НЦБИ, ИБФ, Пущино, 1988, с.104.

Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблицы 1, полученное покрытие, выполненное в виде пленки, имеет паропроницаемость $2,5-5,0 \text{ мг/см}^2/\text{час}$.

10 Покрытие, выполненное в виде геля, имеет паропроницаемость $4,0-5,0 \text{ мг/см}^2/\text{час}$ (см. таблицу 2).

Адгезию к поверхности раны 35-45 % от адгезии к марле (см. таблицу 1, 2).

При использовании предлагаемого покрытия в качестве подложки для переноса клеток фибробластов кожи человека в среде "Игла" 15 приживляемость клеток через сутки после посева составила 80-95%, а выход клеток на 2-ый день культивирования составил 100-120% от посевного количества для покрытия, выполненного в виде пленки (см. Таблицу 1).

20 Для покрытия, выполненного в виде геля, приживляемость клеток через сутки после посева составила 90-100%, а выход клеток на 2-ый день культивирования составил 105-120% от посевного количества (см. Таблицу 2).

Таким образом, предлагаемое покрытие для ран обладает хорошей паропроницаемостью и адгезией, а также может быть использовано в 25 качестве подложки для культивирования клеток кожи, например, фибробластов.

ТАБЛИЦА 1

примеры	Физико-механические и биологические показатели				
Покрытие в виде пленки	паропрони- цаемость мг/см ² /час	адгезия к поверхности раны (в % от адгезии к марле)	посевное число фибробластов (в тыс/см ²)	Приживляемость клеток через сутки (в тыс/см ²)	Выход клеток на 2-ые сутки (в тыс/см ²)
Пример 1	3,5	45	100	90	110
Пример 2	2,5	40	100	85	115
Пример 3	4,5	40	100	90	110
Пример 4	5,0	35	100	80	105
Пример 5	4,5	45	100	95	120
Пример 6	3,5	45	100	95	105
Пример 7	5,0	40	100	92	105
Пример 8	5,0	45	100	95	115
Пример 9	4,5	40	100	95	105
Прототип RU 2193895	2,0 – 5,0	25-45	200	50-100	150-200 на 10-е сутки
Аналог RU 2091082	2,0 – 5,0	25-45	200	40-50	20-25 на 10-е сутки
Культуральный пластик	-	-	100	95	120

ТАБЛИЦА 2

примеры	Физико-механические и биологические показатели				
Покрытие в виде геля	паропрони- цаемость мг/см ² /час	адгезия к поверхности раны (в % от адгезии к марле)	посевное число фибробластов (в тыс/см ²)	Приживляемость клеток через сутки (в тыс/см ²)	Выход клеток на 2-ые сутки (в тыс/см ²)
Пример 10	4,5	50	100	95	120
Пример 11	4,0	45	100	98	115
Пример 12	5,0	45	100	100	115
Пример 13	5,0	40	100	98	110
Пример 14	4,5	45	100	95	110
Пример 15	4,0	45	100	95	120
Пример 16	5,0	45	100	100	110
Пример 17	5,0	45	100	100	115
Пример 18	5,0	45	100	95	105
Прототип RU 2193895	2,0 – 5,0	25-45	200	50-100	150-200 на 10-е сутки
Аналог RU 2091082	2,0 – 5,0	25-45	200	40-50	20-25 на 10-е сутки
Культуральный пластик	-	-	100	95	120

Промышленная применимость

Приведенные примеры конкретного выполнения подтверждают, что предлагаемое монослойное покрытие для ран в виде пленки или геля
5 может быть получено с помощью предлагаемого способа.

По сравнению с аналогом (патент RU 2091082) предлагаемое покрытие может быть использовано как для лечения ран, так и как пленка-подложка для культивирования клеток.

По сравнению с прототипом (патент RU 2193895) предлагаемое
10 покрытие не содержит компонентов животного происхождения и, следовательно, не несет аллергизирующего воздействия, обусловленного влиянием этих компонентов.

Кроме того, полисахаридная часть покрытия, которая является гидрофильной, взаимодействует с поликатионами раневой поверхности
15 и/или экссудата раны и частично растворяется в нем. С одной стороны, это приводит к увеличению сродства фибробластов, находящихся на покрытии, как на подложке, к раневой поверхности и их перемещению на раневую поверхность. С другой стороны, это же приводит к более легкому отслоению остающейся гидрофобной части покрытия,
20 представленной молекулами каучука, что повышает атравматичность снятия покрытия с раневой поверхности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Монослойное покрытие для ран, содержащее латекс каучука, и водорастворимый полисахарид растительного происхождения, отличающееся тем, что в качестве полисахаридного компонента
5 содержит полисахарид, предварительно обработанный этиловым спиртом, при следующем соотношении компонентов в пересчете на сухое вещество, мас. %:

каучук	25 – 98,
10 полисахарид	2 – 75,

и выполнено в виде пленки или геля при содержании сухого вещества 2,0 – 98,0 мас. %.

2. Монослойное покрытие по п.1, отличающееся тем, что в качестве каучука содержит фторкаучук, или силиконовый каучук, или
15 натуральный каучук, или бутилкаучук, или стирольный каучук, или полиизобутилен, или другой каучук, пригодный для медицинского или пищевого использования, нетоксичный по отношению к животным клеткам, который может находиться в виде латекса.

3. Монослойное покрытие по п.2, отличающееся тем, что в качестве
20 фторкаучука содержит сополимер винилденфторида с гексафторпропиленом или трифторхлорэтиленом.

4. Монослойное покрытие по п.1, отличающееся тем, что в качестве полисахаридного компонента содержит, по меньшей мере, один полисахарид, выбранный из группы, включающей водорастворимые
25 производные целлюлозы, пектины, агарозу, альгиновую кислоту и ее производные, каррагинан.

5. Монослойное покрытие по п.1, отличающееся тем, что в качестве полисахаридного компонента содержит водорастворимые производные

целлюлозы, например, метилцеллюлозу или карбоксиметилцеллюлозу или их смесь.

6. Монослойное покрытие по п.1, отличающееся тем, что в качестве полисахаридного компонента содержит смесь, по меньшей мере, из двух полисахаридов, выбранных из группы, содержащей, метилцеллюлозу, альгиновую кислоту и ее производные, и пектин в любых сочетаниях и соотношениях.

7. Монослойное покрытие по п.4, отличающееся тем, что содержит дополнительный полисахаридный компонент - гелеобразующую растительную смолу, например, гуммиарабик, или ксантангам, или трагакант.

8. Способ получения монослойного покрытия для ран, включающий приготовление смеси латекса каучука и водного раствора полисахарида растительного происхождения, формирование из нее слоя и высушивание его на воздухе, отличающийся тем, что для приготовления смеси берут полисахарид, предварительно обработанный этиловым спиртом, а высушивание проводят до образования пленки или геля.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что обработку ведут этиловым спиртом в концентрации 32-96% в течение 5-50 мин.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что в качестве каучука берут фторкаучук, или силиконовый каучук, или натуральный каучук, или бутилкаучук, или стирольный каучук, или полиизобутилен, или другой каучук, пригодный для медицинского или пищевого использования, нетоксичный по отношению к животным клеткам, который может находиться в виде латекса.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что в качестве фторкаучука преимущественно берут сополимер винилденфторида с гексафторпропиленом или трифторхлорэтиленом.

12. Способ по п.8, отличающийся тем, что в качестве полисахарида растительного происхождения берут, по меньшей мере, один полисахарид, выбранный из группы, включающей водорастворимые производные целлюлозы, пектины, агарозу, альгиновую кислоту и ее производные, пектин.

13. Способ по п.8, отличающийся тем, что в качестве полисахарида растительного происхождения берут водорастворимые производные целлюлозы, например, метилцеллюлозу или карбоксиметилцеллюлозу или их смесь.

14. Способ по п.8, отличающийся тем, что в качестве полисахарида растительного происхождения берут смесь, по меньшей мере, из двух полисахаридов, выбранных из группы, содержащей, метилцеллюлозу, альгиновую кислоту и ее производные, и пектин в любых сочетаниях и соотношениях.

15. Способ по п.12, отличающийся тем, что в качестве полисахарида растительного происхождения дополнительно берут гелеобразующую растительную смолу, например, гуммиарабик, или ксантангам, или трагакант.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2006/000166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61L 26/00 (2006.01)**A61L 15/28 (2006.01)*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

A61L 15/30 (2006.01)

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L 15/00, A61L 15/16, A61L 15/22, A61L 15/28, A61L 15/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Esp@cenet, Enterez PubMed, JOPAL, EAPO, DEPATISnet, USPTO, PAJ, RUPAT, ChemIDplus

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2091082 C1 (GAVRILYUK Boris Karpovich et al.) 27.09.1997	1-15
A	RU 2193895 C2 (GAVRILYUK Boris Karpovich et al.) 10.12.2002	1-15
A	AU 9720669 B2 (LEATHERITE PTY LIMITED) 22.09.1997	1-15
A	GB 2274650 A (ALCARE CO LTD) 03.08.1994	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 November 2006 (30.11.2006)

Date of mailing of the international search report

07 December 2006 (07.12.2006)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 2006/000166

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61L 26/00 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/30 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК:

A61L 15/00, A61L 15/16, A61L 15/22, A61L 15/28, A61L 15/30

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

Esp@cenet, Enterez PubMed, JOPAL, EAPO, DEPATISnet, USPTO, PAJ, RUPAT, ChemIDplus

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2091082 C1 (ГАВРИЛЮК Борис Карпович и др.) 27.09.1997	1-15
A	RU 2193895 C2 (ГАВРИЛЮК Борис Карпович и др.) 10.12.2002	1-15
A	AU 9720669 B2 (LEATHERITE PTY LIMITED) 22.09.1997	1-15
A	GB 2274650 A (ALCARE CO LTD) 03.08.1994	1-15

последующие документы указаны в продолжении графы С.

данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылаемых документов:

A документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным

E более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее

L документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылаемого документа, а также в других целях (как указано)

O документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

T более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности

Y документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 30 ноября 2006 (30.11.2006)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 07 декабря 2006 (07.12.2006)

Наименование и адрес Международного поискового органа
Федеральный институт промышленной собственности

РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

С. Калачев

Телефон № 730-76-75

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(апрель 2005)