



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 117658

(13) C2

(51) МПК

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 00240	(72) Винахідник(и):	Десмезон Надеж (FR), Руоль Орелі (FR), Огюст Стефан (FR)
(22) Дата подання заявки:	11.07.2013	(73) Власник(и):	ЛАБОРАТУАР УРГО, 42, Rue de Longvic, F-21300 Chenove, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.09.2018	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1256829	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	FR 2956322 A1, 19.08.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13.07.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2015, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2018, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2013/064718, 11.07.2013		

(54) ПОВ'ЯЗКА З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АКТИВНИХ АГЕНТІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується пов'язки, яку застосовують для лікування ран, лікування та/або профілактики рубців та розтяжок, що містить полісульфатовані олігосахариди, з подовженим вивільненням зазначених активних інгредієнтів, а також стосується способу її одержання, причому спосіб включає стадію обробки етиленоксидом.

UA 117658 C2

Даний винахід стосується нових пов'язок, що містять полісульфатовані олігосахариди, що забезпечують подовжене вивільнення зазначених активних інгредієнтів. Він також відноситься до способу їх одержання, причому зазначений спосіб включає стадію обробки етиленоксидом. Також він відноситься до їх застосувань для обробки ран та лікування та/або попередження рубців та розтяжок.

Попередній рівень техніки

Олігосахариди являють собою карбогідрати, гідроліз яких дає тільки моносахариди. Це цукри, одержані шляхом приєднання принаймні двох молекул або простих цукрів (або моносахаридів). Олігосахариди включають цукрозу, яку також називають сахарозою, подвійний цукор, утворений шляхом конденсації двох моносахаридів: однієї молекули глюкози та однієї молекули фруктози.

Різноманітні сульфатовані олігосахаридні сполуки відомі в літературі та мають множинне біологічне, косметичне та/або терапевтичне застосування. Ці сполуки, зокрема, включають різноманітні солі октасульфату цукрози, як-от калієва сіль октасульфату цукрози, натрієва сіль октасульфату цукрози, гідроксіалюмінієвий комплекс октасульфату цукрози або амінокислотні солі октасульфату цукрози.

Ці останні сполуки відомі своєю вигідною дією, зокрема, у випадку шлункових запалень, але також при загоєнні.

Загоєння рани є природним біологічним феноменом, оскільки людські та тваринні тканини здатні відновлювати локалізовані ураження шляхом процесів відновлення та регенерації в цих ділянках.

Природне загоєння рани виникає протягом 3 послідовних фаз, кожна з яких має свою власну клітинну та молекулярну активність, а саме:

Фаза запалення, яка починається після травми шляхом здійснення запального та судинного феноменів разом, як-от утворення згустку крові, утвореного, поміж іншим, з фібрину, опосередкованого різноманітними клітинними та молекулярними факторами та що утворює проміжну матрицю, називану "фібринозною" тканиною або "жовтою" тканиною.

Фаза гранулювання, яка характеризується виникненням на ділянці рани фібробластів та нових ендотеліальних клітин, потрібних для ревазуляризації ураженої тканини. Після активації фібробласти перетворюються на міофібробласти та, в такий спосіб, беруть участь у визріванні грануляційної тканини.

Фаза епітелізації, яка характеризується реорганізацією зовнішньоклітинної матриці. Наприклад, колаген типу 3 замінюється колагеном типу 1. Спостерігають проліферацію більшості клітин. Вони демонструють інвазивну поведінку спочатку міофібробластного, фібробластного та ендотеліального клітинного типу, а потім показують значне зменшення своєї активності. Ця фаза протягом довгого часу приводить до трансформованого рубця, який пом'якшується та більше не є болісним, коли процес загоєння рани триває нормальним чином. Проте на цій стадії можуть виникнути патологічні рубці через погану реалізацію кінцевих стадій загоєння.

Кілька загальних питань, що стосуються процесу загоєння або рубців вже були предметом дослідження, зокрема, Заявника.

Однією з перших проблем, з якими зіштовхнулися дослідники, було видалення некротичних та/або фібринозних клітин під час фази запалення. Насправді, якщо недостатньо процесу природної санації, під час якого така тканина видаляється, це шкодить процесу загоєння. Численні рішення були запропоновані в минулому, як-от допоміжна санація механічного, хірургічного, ферментного, автолітичного або біологічного типу. Всі вони мають за мету позбавлення ран властивої їм фібринозної та некротичної тканини.

Проте ці різні методики мають численні недоліки. Вони є надто болісними для пацієнта або надто неефективними.

Ці проблеми були вирішені за допомогою дії сполук, описаних у заявці FR2 956 322 авторства Laboratoires URGO. В цьому документі описане застосування сполуки, вибраної з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 ланками моносахаридів, їх солей або комплексів, як агенту санації рани.

З-поміж зазначених сполук раніше була відома калієва сіль октасульфату цукрози для лікування ран під час фази проростання завдяки своїй дії на фібробласти. Цю дію представлено, наприклад, у заявках EP 230 023, WO89/05645 чи WO 98/22114. Цю сполуку застосовували після здійснення допоміжної санації рани та, отже, після видалення некротичної та/або фібринозної тканини. Відтак, її застосовували на чистій обробленій рані.

Вигідна дія на загоєння певних сполук у родині полісульфатованих олігосахаридів також була описана. Наприклад, у заявках FR 2 824 474 та FR2 953 522 описані композиції, що

включають сукралфат окремо або в поєднанні з солями перехідних металів для їх застосування в загоєнні, регенерації або для вирішення проблем запалення шкіри.

Окрема проблема, з якою зіштовхнулися, полягає у вирішенні патологічних рубців та розтяжок (*striae distensae*).

5 Під патологічними рубцями мають на увазі атрофічні, скорочувані або гіпертрофічні рубці.

Розтяжки виникають після швидкого раптового розтягнення шкіри. Зазначене розтягнення може бути результатом збільшення ваги та/або гормональних змін. Кожна розтяжка виглядає як розрив шкіри. Фактично це є шкіряною тканиною, погіршеною шляхом феномену трансформації фібропластів до міофібропластів. Розтяжки утворюють паралельні подовжні смужки шкіри у
10 кілька сантиметрів завдовжки та до 1 см завглибшки. Розтяжки можуть бути тонкими та ледь помітними, але вони можуть мати невеликі заглибини, надаючи ненормальний вигляд шкірі. На першій фазі вони первинно варіюються від блідо-рожевого до пурпурно-червоного (незрілі або запальні розтяжки). З часом вони мають тенденцію до зміни кольору та набувають перлинно-білого вигляду (зрілі розтяжки). Розтяжки тоді стають менш видимими, але рубець залишається.
15 Гормональні зміни, пов'язані із збільшенням ваги, приводять до появи розтяжок у більшості жінок під час вагітності. Генетичні фактори також впливають на їх появу. Вони можуть також з'являтися паралельно з певними фізіологічними або патологічними станами та можуть утворювати симптом-показник генетичного захворювання. Головними стимулюючими факторами є запалення, механічне ураження та гормональне середовище. Всі ці фактори
20 спричиняють розтягнення, дезорієнтацію та дезорганізацію колагенових та еластинових волокон без пошкодження опорної тканини. Розтяжки можуть бути прив'язані до рубців (оскільки вони піддаються тим самим стадіям утворення, що й останні, що з'являються після травми шкіри). Їх загоєння є очевидно неможливим, але пом'якшення та покращення уражень можливі. Лікувальні обробки переважно локальні: топікальна обробка похідними ретиноевої кислоти або
25 фруктових кислот, застосування пілінгу або лазеру. Проте нині відомі обробки не є повністю задовільними, оскільки вони не завжди добре сприймаються та їхня ефективність не повністю задовільна. Є потреба створення продукту, що б дозволив ефективне попередження та/або лікування розтяжок, з прийнятною шкірною сприйнятливістю.

Пов'язки відомі, зокрема, із заявки FR 2 956 322, що містять сполуку, вибрану з групи, що
30 включає полісульфатовані олігосахариди з 1-4 моносахаридами, їх солі або похідні, переважно що містяться в пов'язці або просочувальній масі, для гарантування ефективної біодоступності активного інгредієнта на ділянці рубця пацієнта.

Ці пов'язки гарантують подовжену біодоступність активного інгредієнта для попередження або лікування проблем санації, загоєння рубців або патологічних рубців. Проте було виявлено,
35 що через кілька годин після застосування вивільнення активного інгредієнта стає недостатнім. Крім того, тільки частина активного інгредієнта, що міститься в пов'язці, вивільняється на шкіру, що потребує лікування. Та через кілька годин після застосування слід накладати нову пов'язку, якщо потрібно підтримувати на шкірі достатній рівень активного інгредієнта для досягнення очікуваної ефективності. Окрім витрачених коштів, регулярна зміна пов'язки не завжди сумісна з
40 активністю користувачів/пацієнтів. Для отримання кращої ефективності лікування була потреба створення пов'язок, що мають значно вищу подовжену біодоступність активного інгредієнта. Іншими словами, були створені пов'язки, що мають ефективну високу концентрацію активного інгредієнта на місці ураження, причому ця ефективність подовжена в часі. Цей результат є наслідком високого подовженого вивільнення активного інгредієнта, що міститься в пов'язці. Ці
45 нові пов'язки, відтак, уможливають швидке й ефективніше лікування пацієнта.

Додатково з рівня техніки відомий спосіб для стерилізації пов'язок шляхом обробки етиленоксидом. Проте цей тип лікування досі не застосовувався до пов'язок, що містять
50 полісульфатовані олігосахариди. Крім того, в рівні техніки досі не було ані зауважено, ані запропоновано, що зазначене лікування могло б подовжити час вивільнення активного інгредієнта та підвищити загальну кількість вивільненого активного інгредієнта, навіть навпаки. В рівні техніки зазначено, всі способи стерилізації (наприклад, стерилізація опромінюванням, стерилізація в автоклаві, або навіть стерилізація із застосуванням етиленоксиду) в теорії мають несприятливий вплив на вивільнення активного інгредієнта, що міститься в пов'язці за такого
55 лікування, або через те, що тип стерилізації руйнує активний інгредієнт як такий, або оскільки він модифікує реологічні та/або структурні властивості мікроклеючої еластомерної маси, в яку або на яку введений(і) активний(і) інгредієнт(и) (див. роботи: "Radiation effects on polypropylene/polybutylene blends", Richard J. Rolando, June 1993 Tappi Journal, Vol. 76, N°6, та "Influence of processing conditions on medical material degradation/failure", Michael T. K. Ling et al.,
Antec 200 стор. 2724-2730).

60 Короткий опис винаходу

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення, даний винахід стосується пов'язки, що містить принаймні одну мікроклеючу поверхню, причому зазначена мікроклеюча поверхня містить принаймні одну сполуку, вибрану з-поміж полісульфатованих олігосахаридів, що містять 1-4 моносахариди, їх солей та комплексів, причому зазначену пов'язку піддають обробці етиленоксидом.

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення, полісульфатована олігосахаридна сполука вибрана з-поміж наступних:

- калієва сіль октасульфату цукрози;
- срібна сіль октасульфату цукрози;
- гідроксіалюмінієвий комплекс октасульфату цукрози.

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення, пов'язка містить від 0.5 до 2 мг/см², переважно від 0.7 до 1.9 мг/см², вигідним чином від 0.9 до 1.7 мг/см² сполуки, вибраної з-поміж полісульфід олігосахаридів, що мають 1-4 моносахариди, їх солей та комплексів.

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення, структура мікроклеючої поверхні являє собою адгезивну еластомерну композицію.

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення, мікроклеюча поверхня містить:

- 10-60 мас. % принаймні однієї підвищуючої клейкості смоли;
- 2-20 мас. %, переважно 12-16 мас. %, принаймні однієї гідроколоїдної сполуки;
- 10-65 мас. % принаймні однієї пластифікуючої мінеральної олії;
- 3-25 мас. % принаймні одного еластомерного полімеру.

Переважно шар адгезивної еластомерної маси містить:

- 0.05-1 мас. % принаймні одного антиоксиданту;
- 10-60 мас. % принаймні однієї підвищуючої клейкості смоли;
- 2-20 мас. %, переважно 12-16 мас. % принаймні однієї гідроколоїдної сполуки;
- 10-65 мас. % принаймні однієї пластифікуючої мінеральної олії;
- 3-25 мас. % принаймні одного еластомерного полімеру;
- 1-15 мас. % принаймні одного стабілізатора.

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення, пов'язка містить від 1 до 15 мас. %, переважно від 5 до 10 мас. %, стосовно до загальної маси мікроклеючої поверхні принаймні однієї сполуки, вибраної з-поміж полісульфатованих олігосахаридів, що мають 1-4 моносахариди, їх солей та комплексів.

Винахід також стосується пов'язки, що містить мікроклеючу поверхню, де введена або на яку осаджена принаймні одна сполука, вибрана з-поміж полісульфатованих олігосахаридів, що мають 1-4 моносахариди, їх солей та комплексів, що має подовжене вивільнення зазначеної сполуки, яке відрізняється тим, що має розчинення вище або рівне 4 % за 5 годин, вище або рівне 5 % за 10 годин, вище або рівне 5.5 % за 15 годин, вище або рівне 6 % за 20 годин, як-от виміряне відповідно до методу саше, у середовищі розчинення, утвореному з 40мл фізіологічного солоного розчину.

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення, пов'язка демонструє подовжене вивільнення зазначеного олігосахариду, що відрізняється розчинністю, вищою або рівною 5 % за 5 год., вищою або рівною 5.5 % за 10 год., вищою або рівною 6 % за 15 год., вищою або рівною 7 % за 20 год., як виміряно відповідно до методу саше, у середовищі розчинення, утвореному з 40 мл фізіологічного солоного розчину.

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення винаходу, зазначена мікроклеюча поверхня передає адгезивну силу пов'язці, виміряну на сталевому листі, що становить між 0.5 та 100 сн/см, переважно між 5 та 40 сн/см.

Відповідно до іншого прикладу здійснення винахід стосується пов'язки для застосування при санації або загоєнні рани, для застосування для попередження та лікування розтяжок та для попередження та лікування рубців, зокрема патологічних рубців.

Відповідно до останнього прикладу здійснення, винахід відноситься до способу виробництва пов'язки, що включає

(а) осадження або введення, відповідно на або в мікроклеючу поверхню пов'язки принаймні однієї сполуки, вибраної з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридами, їх солей або комплексів;

(b) обробку зазначеної пов'язки етиленоксидом.

Відповідно до одного бажаного прикладу здійснення, стадія (b) обробки етиленоксидом включає принаймні наступні етапи:

- (i) етап попереднього кондиціонування;
- (ii) етап піддавання дії етиленоксиду;
- (iii) етап промивання.

Відповідно до одного бажаного прикладу здійснення:

- на етапі попереднього кондиціонування (i) пов'язку або активний шар піддають температурі в діапазоні від 25 до 60 °C та відносній вологості від 50 до 95 % протягом періоду часу від 5 до 15 год.;

5 - етап (ii) включає обробку газовим етиленоксидом за тиску, вищого або рівного 920 мБар у камері, що має відносну вологість вищу або рівну 50 % за температури, вищої або рівної 30 °C, та протягом часового проміжку, що становить принаймні 2 год.;

- етап (iii) включає принаймні дві послідовні серії впорскування азоту, після яких здійснюють розширення.

10 Відповідно до кінцевого прикладу здійснення, винахід відноситься до способу попередження та/або косметичної обробки розтяжок або рубців або уражень шкіри внаслідок розтяжок, причому зазначений спосіб передбачає накладання пов'язки на уражену ділянку(ділянки) шкіри. Той самий спосіб придатний для попередження та/або косметичного лікування рубців або уражень шкіри.

15 Детальний опис винаходу

Інші характеристики й переваги винаходу унаочнюватимуться з подальшого опису одного переважного прикладу здійснення винаходу, поданого як приклад та стосовно до доданих Фігур.

Абсолютно несподівано заявники розробили нові пов'язки, що містять мікроклеючу поверхню, що містить полісульфатовані олігосахариди, що мають високе, подовжене вивільнення активного інгредієнта.

20 Ці пов'язки одержують із застосуванням способу, який включає осадження або введення, відповідно, на або в поверхню пов'язки, яка має входити в контакт зі шкірою або раню, принаймні однієї сполуки, вибраної з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридними ланками, причому зазначений спосіб додатково включає подальшу обробку етиленоксидом.

Зазначені пов'язки містять принаймні одну сполуку, вибрану з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридами, та вони показують подовжене, більш високе вивільнення цих активних інгредієнтів, порівняно до пов'язок, що не піддавалися обробці етиленоксидом. Пов'язки за винаходом включають та одержані з принаймні однієї сполуки, вибраної з-поміж

30 полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридними ланками, їх солей та комплексів. Олігосахариди, що можуть застосовуватися за даним винаходом, є олігомерами, утвореними 1-4 моносахаридними ланками та переважно 1 або 2 моносахаридними ланками, загалом сполучених альфа- або бета-глікозидним зв'язком. Іншими словами, вони є моно-, ди-, три- або тетрасахаридами та переважно моно- або дисахаридами. Немає конкретного обмеження щодо природи моносахаридних ланок цих полісахаридів. Переважно вони являють собою пентози або гексози.

Як приклад моносахаридів, можна зазначити глюкозу, галактозу або манозу. Як приклад дисахаридів можна зазначити мальтозу, лактозу, цукрозу або трегалозу. Як приклад трисахариду можна зазначити мелезитозу. Як приклад тетрасахариду можна зазначити

40 стахіозу. Переважно олігосахарид являє собою дисахарид, більш переважно він є цукрозою. Під "полісульфатованим олігосахаридом" мають на увазі олігосахариди, в якому дві та переважно всі гідроксильні групи кожного моносахариду заміщені сульфатною групою. Переважно полісульфатований олігосахарид являє собою октасульфат цукрози.

Полісульфатовані олігосахариди, застосовані в цьому винаході, можуть бути представлені в

45 формі солей або комплексів. Загалом, у даному винаході вираз "полісульфатовані олігосахариди" включають усі солі та комплекси цих сполук.

Як приклади солей, можна зазначити лужнометалеві солі, як-от солі натрію, кальцію або калію; солі перехідних металів, як-от солі срібла, солі цинку та амінокислотні солі.

50 Як приклад комплексів, можна зазначити комплекси з гідроксіалюмінієм.

Особливо переважні сполуки для здійснення винаходу є такими:

- калієва сіль октасульфату цукрози

- срібна сіль октасульфату цукрози,

55 - гідроксіалюмінієвий комплекс октасульфату цукрози, загальновідомий як цукралфат (для сульфату алюмінію цукрози).

Переважно сполуку, вибрану з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридами, їх солей або комплексів, застосовують у виробництві пов'язки в мікронізованій формі.

60 Вищеописані сполуки можуть застосовувати як такі або в суміші, або в поєднанні з одним (або більше) іншим активним інгредієнтом(ами), що вможливорює стимульоване або

пришвидшене загоєння або здатність грати сприятливу роль у обробці рани, або здатність лікувати та/або попереджати розтяжки або рубці, патологічні або непатологічні.

З-поміж зазначених активних інгредієнтів, особливо можна зазначити:

- антибактеріальні агенти, як-от срібні солі комплексів (як-от сульфати срібла, нітрати срібла, сульфаміди срібла або срібловмісні цеоліти), солі цинку або міді, метронідазол, неоміцин, пеніциліни, клавуланова кислота, тетрацикліни, міноциклін, хлоротетрациклін, аміноглікозиди, амікацин, гентаміцин, пробіотики;

- антисептики, як-от хлоргексидин, трихлоран, бігуанід, гексаміцин, тимол, лугом, повідон-йодин, бензалконій та бензетоній хлорид;

- знеболювані, як-от парацетамол, кодеїн, декстропропоксифен, трамадол, морфін та їх похідні, кортикоїди та їх похідні;

- місцеві анестетики, як-от лідокаїн, бензокаїн, дибукан, гідрохлорид прамоксину, бупівакаїн, мепівакаїн, прилокаїн, етидокаїн;

- протизапальні засоби, як-от нестероїдні протизапальні засоби (NSAIDs), аспірин або ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен, кетопрофен, флурбіпрофен, диклофенак, ацеклофенак, кеторолак, мелоксикам, піроксикам, теноксикам, напроксен, індометацин, напроксинод, німесулід, целекоксиб, еторикоксиб, парекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, феннілбутазон, ніфлумова кислота, мефенамова кислота.

Очевидно, сполуки, застосовані в пов'язках за винаходом, можуть також застосовуватися в поєднанні з однією або кількома іншими сполуками, відомими своєю дією у фазі санації, наприклад:

- ензими;
- сечовина.

Полісульфатовані олігосахаридні сполуки, застосовані в пов'язках за винаходом, можуть також застосовуватися в поєднанні з однією або кількома сполуками, відомими у лікуванні розтяжок, як-от:

- похідні ретиноїдної кислоти;
- фруктові кислоти.

Полісульфатовані олігосахаридні сполуки, застосовані в пов'язках за винаходом, можуть також застосовуватися в поєднанні з однією або кількома сполуками, відомими своєю лікувальною дією, як-от:

Ретинол, вітамін А, вітамін Е, N-ацетил-гідроксипролін, екстракти *centella asiatica*, папаїн, ефірні олії чебрецю, ніаулі, розмарин, шавлія, гіалуронова кислота, алантоїн, сечовина, протеолітичні ферменти, як-от стрептокіназа, трипсин або колагеназа, інгібітори протеази.

За даним винаходом полісульфатовані олігосахаридні сполуки вводять у пов'язку шляхом покривної або просочувальної маси, яка є компонентом мікроклеючої поверхні.

Під пов'язкою за даним винаходом розуміють будь-який медичний пристрій типу пов'язки, що включає принаймні одну мікроклеючу поверхню.

Зокрема, винахід стосується пов'язок, застосовуваних для лікування ран, та тих, що застосовуються для лікування рубців, косметичних плям.

Вибір пов'язки залежить від типу ураження, що його лікують. Наприклад, поглинальні пов'язки переважні для лікування ран, оскільки вони часто високо ексудативні під час фази санації.

Переважно, для стимулювання швидкої дії, цю полісульфатовану олігосахаридну сполуку (або покривну або просочувальну масу, що її містять) вводять у шар пов'язки, що контактує зі шкірою, або осаджують на поверхні пов'язки, яка контактує зі шкірою.

Такі технології осадження добре відомі фахівцям та описані, наприклад, у патентній заявці WO 2006/007844.

Вигідним чином, якщо полісульфатована олігосахаридна сполука не міститься в покривній або просочувальній масі, вона осаджується на поверхні шару, що має контактувати зі шкірою, шару, який піддаватиметься етапу попереднього покриття або просочування покривною або просочувальною масою, позбавленою полісульфатованої олігосахаридної сполуки:

- або в рідкій формі, наприклад, шляхом випаровування розчину або суспензії, що її містить;
- або в твердій формі, наприклад, шляхом фільтрування та/або розпилення порошку, що її

містить.

З другого боку, в конфігурації, в якій зазначена полісульфатована олігосахаридна сполука попередньо включена в покривну або просочувальну масу, цю масу осаджують на поверхню шару, який контактуватиме зі шкірою, або постійно (через уніфіковану пов'язку, масову або поперечну пов'язку) або переривчасто (через паралельно покриті стрічки).

Також можливо сформувати полісульфатовану олігосахаридну сполуку безпосередньо в композиції окремого шару пов'язки під час її виготовлення.

Кількість полісульфатованої олігосахаридної сполуки, застосованої в пов'язці, пристосовують відповідно до бажаної кінетики вивільнення. Вигідним чином, для пов'язки висувають умову вміщення 0.5-2 мг/см², переважно 0.7-1.9 мг/см², вигідним чином 0.9-1.7мг/см² активного інгредієнта полісульфатованого олігосахариду. Це значення пов'язане з активною площею поверхні пов'язки, тобто поверхні, що має вивільняти активний інгредієнт, причому неактивні частини пов'язки, також називані "межа", переважно такі, що вможливають фіксування навколо ділянки, яку слід обробити.

При застосуванні в частині пов'язки полісульфатовану олігосахаридну сполуку вводять у такий кількості, що вивільнена кількість цієї сполуки становить між 70 та 140 мкг/см², переважно між 80 та 130 мкг/см² через 24 години. Ця кількість залежить від активної поверхні пов'язки.

Пов'язка за даним винаходом містить принаймні одну мікроклеючу поверхневу структуру, як-от еластомерний шар, на або в який осаджений або введений полісульфатований олігосахарид.

З-поміж відомих пов'язок, які можуть застосовуватися за даним винаходом, можна зазначити, наприклад, наступні:

Поліуретанові плівки, як-от продукти, продавані Smith&Nephew під торговою назвою Opsite®, або 3M під торговою назвою Tegaderm®, або Laboratoires URGO під торговою назвою Optiskin®. Ці пов'язки сформовані у вигляді тонкої прозорої плівки (порядку 20-50 мкм) поліуретану з клейкою поверхнею. Їхня прозорість уможливорює візуальний контроль всієї ділянки, яку обробляють. Ці поліуретанові плівки є напівпроникним; вони проникні щодо газообміну та непроникні щодо рідин та бактерій. Вони надають механічний захист проти феномена тертя, ковзання та зсуву.

Водо- і бактеріонепроникні пов'язки, як-от продукти, продавані Mölnlycke під торговою назвою Mepilex® або Smith & Nephew під торговою назвою Allevyn®, або Laboratoires URGO під торговою назвою Cellosorb®. Ці пов'язки переважно утворені з підкладки, яка може являти собою поліуретанову плівку або нетканий матеріал, з поглинального шару, який може являти собою поліуретанову пінку. Той бік зазначеного поглинального шару, що має контактувати з ранною, може покриватися покривною масою, яка може бути, а може й не бути мікроклеючою. Ці пов'язки мають високу поглинальну здатність через капілярність та/або утримання всередині водо- та бактеріо-непроникної структури.

Гідроволокнисті пов'язки, тобто такі, що, наприклад, продавані Convatec під торговою назвою Aquacel®. Ці пов'язки є нетканими волокнами чистих гідроколідів (карбоксиметилцелюлоза натрію). Ці пов'язки високо гідрофільні та перетворюються на когезивний гель, коли перебувають у контакті з ексудатом. Вони мають дуже високу поглинальну здатність, а також уможливають "вловлювання" бактерій, у такий спосіб контролюючи бактерійне забруднення.

Альгінати, як-от продукти, продавані Smith & Nephew під торговою назвою Algisite® або Coloplast під торговою назвою Seasorb® Soft, або Laboratoires URGO під торговою назвою Urgosorb®. Ці пов'язки переважно перебувають у формі компресів або пакувань. Вони сформовані з природних полісахаридів та гелю, коли в контакті з ексудатом. Вони мають дуже високу поглинальну здатність, а також здатні "вловлювати" бактерії, в такий спосіб контролюючи бактерійне забруднення.

Гідроколідні пов'язки, як-от такі, що, наприклад, продавані Convatec під торговою назвою Duoderm® або Coloplast під торговою назвою Comfeel®, або Laboratoires URGO під торговою назвою Algorplaque®, або, для широкого загалу, продукт, продаваний Johnson & Johnson під торговою назвою Compeed® або Laboratoires URGO під торговою назвою URGO® Ampoules. Ці продукти переважно сформовані з підкладки, яка являє собою поліуретанову плівку та адгезивної еластомерної маси, що містить гідроколіди. Ці пов'язки є гідрофільними та адгезивна еластомерна маса, що містить гідроколіди, гелатується у контакті з ексудатом. Вони прилипають до здорової шкіри, але не до рани.

Пов'язки за даним винаходом, як-от описані вище, включають принаймні одну мікроклеючу поверхневу структуру, наприклад еластомерний шар, на який осаджується або в який уводиться полісульфатований олігосахариди. Ця мікроклеюча поверхня має контактувати зі шкірою або з ранною.

На уникнення пошкодження здорової тканини або кінців рани, зокрема при видаленні пов'язки, надають перевагу адгезиву, що має властивість прилипання до шкіри без прилипання до рани. Як приклад такого адгезиву, можна зазначити адгезиви, що містять силіконові або поліуретанові еластomers, як-от силіконові або поліуретанові гелі та гідроколідні адгезиви.

Переважно пов'язки за винаходом містять мікроклеючу поверхню, вибрану з-поміж шарів або композицій адгезивної еластомерної маси, куди введена(і) полісульфатована(і) олігосахаридна(і) сполука(и).

Зазначені адгезивні еластомерні композиції утворені з еластомерної матриці, що містить один або кілька еластомерів, вибраних з-поміж полі(стирол-олефін-стирол)блок-полімерів у поєднанні з однією або кількома сполуками, вибраними з-поміж пластифікуючих олій, наприклад мінеральних олій, але також поєднаних з підвищуючими клейкість смолами або переважно в невеликій кількості з гідроколоїдом (від 3 до 20 мас. %), як-от натрій карбоксиметилцелюлоза та, якщо необхідно, антиоксидантами.

Склади зазначених адгезивних еластомерних мас добре відомі та описані, наприклад, у патентній заявці FR 2 916 356.

Полісульфатовану олігосахаридну сполуку переважним чином використовують у кількості між 1 та 15 мас. %, більш переважно - між 5 та 10 мас. % стосовно до загальної маси адгезивної композиції.

Вигідним чином, у пов'язці за винаходом шар адгезивної еластомерної маси, зокрема, містить наступні елементи: еластомерну сполуку, гідроколоїд, принаймні одну підвищуючу клейкість смолу та принаймні одну пластифікуючу олію. Додатково, він містить принаймні одну сполуку, вибрану з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридами, їх солей та комплексів.

Адгезивна еластомерна маса дозволяє утворити мікроклеючий поверхневий шар, утворений з ліпідно-колоїдної матриці, що уможливорює полегшене нанесення, але також атравматичне позиціонування та видалення пов'язки. Це попереднє позиціонування може також допомогти лікарю або користувачу приєднати пов'язку за допомогою інших пристосувань приєднання, наприклад, покривати пов'язку обмежуючим шаром або адгезивною стрічкою. В цьому випадку поверхневий шар має вибиратися таким чином, щоб пов'язка мала адгезивну силу, як виміряно методом металевого листа, що становить між 0.5 та 100 сН/см, переважно між 5 та 40 сН/см. Цю адгезивну силу вимірюють, як зазначено стандартом EN 1939, де зразок пов'язки 20 мм завширшки та 150 мм завдовжки розміщують на сталевому листі та через 10 хвилин вимірюють адгезивну силу, застосовуючи динамометр при швидкості роз'єднання 100 мм/хвил та куті 90°. Під еластомерною сполукою розуміють всі полі(стирол-олефін-стирол)триблок-полімери, за необхідністю сполучені з диблок-співполімерами. Триблок-співполімери можуть являти собою полі(стирол-етилен-бутилен-стирол)блок-співполімерами, відомими як SEBS, продаваними під торговою назвою Kraton G1651®, Kraton G1654® або Kraton G1652®. Диблок-співполімери можуть являти собою полі(стирол-етилен-пропілен-стирол)блок-співполімерами, також відомими як SEPS. Еластомерна сполука може також бути вибрана з-поміж еластомерів, що належать до родини полі(стирол-ізопрен-стирол)триблок-співполімерів (скорочено - полі(CIC)), та сумішей полі(CIC)триблок-співполімерів та полі(стирол-ізопрен)диблок-співполімерів.

Під гідроколоїдами мають на увазі будь-яку придатну гідроколоїдну сполуку, наприклад пектин, ангілати, натуральні рослинні гуми (камедь карайя), похідні целюлози, як-от карбоксиметилцелюлози та їх лужнометалеві солі (натрієві або кальцієві солі карбоксиметилцелюлози, відомі як CMC Blanose 7H4XF®), та синтетичні полімери, що містять солі надпоглинальної акрилової кислоти, як-от, поміж іншого, продукти, продавані BASF® під торговою назвою Luquasorb 1003®, або CIBA Speciality Chemicals® під торговою назвою Salcare SC91®, та суміші цих сполук. Ці гідроколоїди вигідним чином застосовують у формі частинок для приготування адгезивної композиції.

Підвищуючі клейкість смоли, включені в композицію адгезивних гідроколоїдних мас вибирають, зокрема, з-поміж поліізобутиленів з низькою молекулярною масою. Загалом, бажано застосовувати гідрогеновані смоли, як-от Escorez® series 5000 смоли, та, переважніше, смолу Escorez 5380®.

З-поміж пластифікуючих олій, які можуть застосовуватися для здійснення винаходу, можна зазначити мінеральні олії, похідні полібутенів або фталату. Бажано застосовану пластифікуючу мінеральну олію, вибрану з-поміж продуктів, продаваних Shell® під торговою назвою Ondina 917®, Ondina 919® чи Ondina 933®. Відповідно до одного окремого прикладу здійснення вибрану кількість олії Ondina® можуть заміняти еквівалентною кількістю Codex A® Vaseline, продаваної Aiglon®.

Шар адгезивної гідроколоїдної маси може містити додаткові сполуки, як-от антиоксидант, стабілізатор та пластифікуюча сполука.

Під "антиоксидантом" розуміють будь-яку молекулу, яка зменшує або попереджає окислення або інші хімічні інгредієнти. Антиоксидант можуть вибирати з-поміж фенольних антиоксидантів, як-от продукти, продавані, наприклад, CIBA-GEIGY® під торговою назвою Irganox 1010®,

Irganox 565® та Irganox 1076® та сірковмісні сполуки, як-от дибутилдитіокарбамат цинку, наприклад, продаваний AKZO® під торговою назвою PERKACIT ZDBC®. Переважно застосований антиоксидант являє собою Irganox 1010®.

Під стабілізатором розуміють будь-яку сполуку, що вможливорює оптимізацію швидкості гелеутворення, змочуваність, та навіть вивільнення активних інгредієнтів, що можуть міститися в композиції, як-от полімер SEPINOV® EMT 10, продаваний SEPPIC, також відомий як співполімер солі 2-метил-2[(1-оксо-2-пропеніл)аміно]-1-пропансульфонової кислоти та 2-гідроксіетилловий ефір пропенової кислоти.

Переважно, додатково до полісульфатованого(их) олігосахариди(ів), шар адгезивної еластомерної маси по суті містить:

- 10-60 мас. % принаймні однієї підвищуючої клейкості смоли;
- 2-20 мас. %, переважно 12-16 мас. % принаймні однієї гідроколоїдної сполуки;
- 10-65 мас. % принаймні однієї пластифікуючої мінеральної олії;
- 3-25 мас. % принаймні одного еластомерного полімеру.

Переважно, якщо полісульфатована олігосахаридна сполука включена в шар адгезивної еластомерної маси, ця маса по суті включає:

- 10-60 мас. % принаймні однієї підвищуючої клейкості смоли;
- 2-20 мас. %, переважно 12-16 мас. % принаймні однієї гідроколоїдної сполуки;
- 10-65 мас. % принаймні однієї пластифікуючої мінеральної олії;
- 3-25 мас. % принаймні одного еластомерного полімеру;
- 1-15 мас. % полісульфатованого олігосахариду.

Переважно, додатково до полісульфатованого(их) олігосахариди(ів), шар адгезивної еластомерної маси по суті містить:

- 0.05-1 мас. % принаймні одного антиоксидантного агента;
- 10-60 мас. % принаймні однієї підвищуючої клейкості смоли;
- 2-20 мас. %, переважно 12-16 мас. %, принаймні однієї гідроколоїдної сполуки;
- 10-65 мас. % принаймні однієї пластифікуючої мінеральної олії;
- 3-25 мас. % принаймні одного еластомерного полімеру;
- 1-15 мас. % принаймні одного стабілізатора.

Переважно, якщо полісульфатована олігосахаридна сполука включена в шар адгезивної еластомерної маси, ця маса по суті містить:

- 0.05-1 мас. % принаймні одного антиоксиданта;
- 10-60 мас. % принаймні однієї підвищуючої клейкості смоли;
- 2-20 мас. %, переважно 12-16 мас. % принаймні однієї гідроколоїдної сполуки;
- 10-65 мас. % принаймні однієї пластифікуючої мінеральної олії;
- 3-25 мас. % принаймні одного еластомерного полімеру;
- 1-15 мас. % принаймні одного стабілізатора;
- 1-15 мас. % полісульфатованого олігосахариду.

В даному винаході мікроклеючий поверхневий шар, також іноді називаний мікроклеючою масою, може за необхідністю поєднуватися з однією зі сполук, вибраних з групи, утвореної з підкладки, поглинального шару та непоглинальної сітки. Переважно мікроклеючий поверхневий шар поєднують або з поглинальним шаром як таким, або з підкладковим шаром, непоглинальною сіткою та поглинальним шаром, або з підкладковим шаром як таким або з підкладковим шаром та поглинальним шаром.

Під "підкладковим шаром" мають на увазі шар, який, в даному винаході, може бути утворений з полімерних матеріалів різноманітної природи, наприклад поліамід, поліуретан, поліестер, поліефір, полівінілхлорид, полівініліден хлорид, полівініловий спирт, полівінілацетат, полістирол, полівінілфторид, поліолефін, наприклад, поліетилен або поліпропілен, матеріал, що містить поліефірний поліестерний співполімер, поліестерний або поліефірний поліуретановий співполімер, поліефірний поліамідний співполімер.

Підкладковий шар може бути утворений з тканини гнучкого, переважно нерозтяжного нееластичного матеріалу. Ця підкладка перебуває у формі тканини з великими наскрізними отворами та може вироблятися за допомогою технологій в'язання або плетіння, що дозволяють отримувати наскрізні отвори правильної квадратної або багатокутної форми. У випадку плетіння, отвори можуть забезпечуватися ближчими нитками для отримання гарної формостійкості. Розмір отворів такий, щоб єдина поверхнева площа отворів становила порядку 0.2-10 мм², переважно 0.5-10 мм² та більш переважно 0.5-3 мм², причому пропорція відкритої частини тканини (співвідношення ділянки відкритої поверхні до загальної площі поверхні) становить порядку 50-90 %. Нитка, яка застосовується для виготовлення тканини, переважно являє собою безперервну комплексну нитку, що має ледь розтяжні, нееластичні стрічки,

причому міцність на розтяжність або на розрив становить нижче за 35 %. Під безперервною комплексною ниткою мають на увазі нитку, сформовану з однієї або більше довгих скручених ниток; при виборі довгих ниток уникають застосування коротких волокон, які можуть від'єднатися від підкладки та розійтися ближче до контактної поверхні рани. З тієї самої причини складовий матеріал нитки належить переважно до гідрофобного типу, штучної або синтетичної природи; ці складники, як-от поліестери, поліаміди, ацетати целюлози вможливають отримання довгих смуг та ниток, що мають багато менших фібрил, ніж нитки, отримані з коротких волокон, наприклад. Вибір певних синтетичних матеріалів, як-от поліестери, також уможливають термоз'єднання відкритої сітчастої структури підкладки. Відкриту сітчасту тканину переважно виготовляють із застосуванням ниток такої самої природи, але також можливо застосовувати тканини, вироблені, наприклад, з основної пряжі та утокової пряжі різної природи. Природа пряжі може бути поліестером поліетилтерефталатного типу, поліаміду або ацетату целюлози, наприклад; переважно відкрита сітчаста тканина застосовується з безперервною термоз'єднаною ниткою в поліестері (тергал або поліетилтерефталат), наприклад, тканини, продавані під торговою назвою *marquissette*, що мають грам-вагу близько 20-80 г/м² та переважно 30-80 г/м². Ці тканини, що практично нерозтяжні в основному та утоковому напрямках, мають перевагу, оскільки з ними легше працювати, ніж з еластичними тканинами та з пряжі отримують більш правильну пов'язку.

Підкладковий шар може або не може бути покритий адгезивом на боці, призначеному до контактування зі шкірою або раню.

Підкладковий шар може бути одношаровим або багатошаровим, як-от двошарова плівка, наприклад, другий шар якої утворює поверхню, протилежну поверхні, призначеної до контактування зі шкірою або раню. Цей другий шар може утворюватися з полімерного матеріалу тієї самої природи, як і попередньо зазначені або з паперу, який може бути або не бути силіконовим папером.

Переважно підкладковий шар може утворюватися з безперервної плівки та з відкритого зміцненого шару, покритого адгезивним силіконовим гелем полідиметилсилоксанового типу, продаваного під торговою назвою *Novésil® by Zodiac®*.

В цьому випадку шар може бути утвореним з плівки або будь-якого комплексу, що містить плівку. З-поміж плівок, що можуть використовуватися, як приклад, можна зазначити плівки в поліуретані, поліефіруретані, поліефіраміді або поліефірестері.

Зміцнений шар може утворюватися будь-яким сітчастим матеріалом, як-от перфорована плівка, термопластична сітка, сплетіння, трикотаж або неткані матеріали, переважно еластичні для кращого підтримання пов'язки на шкірі. Перфорована плівка може бути в поліетилені або поліпропілені, наприклад. Текстильна тканина може бути в поліетилен терефталаті або поліаміді, наприклад.

Під поглинальним шаром в даному винаході мають на увазі будь-який матеріал або поєднання матеріалу, застосовані для виготовлення поглинального шару в галузі пов'язок або продуктів гігієни, як-от памперси.

З-поміж інших матеріалів, можна зазначити поглинальні пінки, наприклад поліуретанові пінки, текстильні матеріали, зокрема тканні та неткані матеріали, що містять поглинальні волокна або гелетвірні волокна, надпоглинальні матеріали, наприклад такі, що містять акрилові полімери, зокрема в формі частинок або волокон, переважно адгезивні композиції, що містять гідроколоїдні частинки та гідрогелі.

Як приклад поглинального шару, можна зазначити пінки, продавані компаніями *CORPURA* та *RYNEL* під назвами *MCF03* та *L 00562-B* відповідно.

Одна категорія нетканих матеріалів представлена нетканими матеріалами, що містять целюлозні волокна.

Ці неткані матеріали можуть також включати частинки надпоглинальних полімерів, загальновідомих як *SAP*, як-от акрилові полімери (натрійполіакрилати) в пропорції, що становить між 10 та 60 мас. % стосовно до загальної маси компресу для підвищення їхньої поглинальної здатності. Подібним чином, для стимулювання цілісності нетканих матеріалів під час поглинання, поглинальні волокна можуть поєднуватися з непоглинальними волокнами, як-от термозв'язані волокна або волокна, зв'язані разом з латексом, наприклад *EVA* латексом. Усі ці поглинальні неткані матеріали добре відомі фахівцям у даній галузі та означені термінами "гібрид-зв'язані", "мультизв'язані" або "вироблені сухоповітряним формуванням" (див., наприклад, *WO95/30394* чи *WO94/10954*).

Допоміжним чином, як поглинальний шар можливо застосовувати поєднання попередньо зазначених нетканих матеріалів.

Застосування нетканих матеріалів, що містять гелетвірні волокна, також добре відоме фахівцям у галузі. Як приклади гелетвірних волокон, можна зазначити волокна, що містять гіалуронову кислоту, хітозан, пектин, альгірати, натрій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, пов'язану з альгіратами, хімічно модифіковані, зокрема

5 карбоксиметилцелюлозні волокна, або волокна, що містять надпоглинальні полімери.

Як приклади, можна зазначити волокна, продавані під торговими назвами Lanseal F.

Як зазначено вище, ці гелетвірні волокна можуть поєднуватися з іншими типами волокон для покращення властивостей нетканих матеріалів, як-от термозв'язаними волокнами.

10 Зазначені неткані матеріали та їх можливі різноманітні складові волокна описані, наприклад, у наступних патентних заявках: WO 2007/025546, WO 2007/08531, WO 93/12275, WO 00/01425, WO 94/16746, WO 95/19795, EP 878 204, EP 1 435 247 чи WO 86/01400.

Під надпоглинальними мають на увазі полімери в формі порошку, волокна або іншій формі, які гелатуються в контакт з біологічними рідинами.

15 Гідрофільні полімери у формі часток, що мають надпоглинальні властивості, описані, наприклад, у заявці US 4, 102, 340. Зокрема, поглинальні матеріали, як-от перехресно-зшиті поліакриламідні, застосовують з цією метою. Переважні надпоглинальні частки складаються з частково нейтралізованої перехресно-зшитої поліакрилової кислоти. Як приклади, можна зазначити продукти, продавані BASF під торговою назвою LUQUASORB або продавані Ciba Speciality Chemicals під торговою назвою SALCARE.

20 Загалом, ці надабсорбенти застосовують у поєднанні з целюлозними волокнами, як описано вище або їх уводять в композиції, переважно в адгезивні композиції, застосовані в гідроколідних пов'язках.

25 Поглинальний шар може також складатися з цих надабсорбентів, або як таких, або уведених між двома розподільними шарами або з нетканими матеріалами поглинальних волокон, як-от целюлозні або віскозні волокна, наприклад (див. EP 358412 чи US 6 096 942).

Під непоглинальною сіткою мають на увазі сітку, введену між поглинальною пінкою та підкладкою, що має їх з'єднувати. Це з'єднання необхідне, оскільки поверхня підкладки, покрита адгезивним силіконовим гелем, недостатньо склеюється з поглинальною пінкою, зокрема, у вологому середовищі.

30 Сітка, введена між поглинальною пінкою та підкладкою, є нетканим матеріалом, непоглинальним та з низькою грам-масою. Нетканий матеріал можуть вибирати з-поміж будь-якого типу нетканих матеріалів, звичним чином використовуваних у галузі пов'язок та гігієни, зокрема скручений (spun laid), кардний або гідроплетений нетканий матеріал.

35 Його можуть утворювати з поліамідних, поліестерних, поліуретанових та/або поліолефінових волокон. Відповідно до одного прикладу здійснення, сітка містить поліетиленові волокна. Волокна можуть бути однокомпонентними або бікомпонентними типу оболонка/шкіра або поруч одне з одним. Наприклад, скручений (спряжений) нетканий матеріал вибирають переважно типу нетканого матеріалу з розплав.

40 Непоглиналина сітка переважно утворена з гідрофобних волокон, але її також можуть утворювати з гідрофільних волокон, підданих обробці заради перетворення їх на гідрофобні. Сітку можуть утворювати з кількох шарів за умови, що вона має достатню пористість, причому шар у контакт з адгезивним силіконовим гелем є непоглинальним та бажано гідрофобним.

45 Сітку приєднують до поглинальної пінки по всій поверхні або переважно тільки на периферії, застосовуючи звичайні зв'язувальні технології, як-от тепло, ультразвук, висока частота або адгезиви.

Відповідно до винаходу, пов'язку, що включає принаймні одну сполуку, вибрану з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридними ланками, їх солей або комплексів, виготовляють із застосуванням способу, що включає принаймні одну обробку етиленоксидом. Етиленоксидну обробку переважно застосовують до всієї пов'язки.

50 Переважно цей спосіб включає принаймні 3 етапи:

(i) етап попереднього кондиціонування;

(ii) етап піддавання дії етиленоксидом;

(iii) етап промивання.

55 Етап попереднього кондиціонування (i) передбачає піддавання пов'язки температури в діапазоні від 25 до 60 °C та відносній вологості в діапазоні від 50 до 95 %.

60 Переважно під час цього етапу температура становить від 30 до 55 °C, вигідним чином від 35 до 50 °C, переважно від 40 до 45 °C. Переважно, на цьому етапі відносна вологість складає від 55 до 90 %, більш переважно від 60 до 80 %, ще більш переважно від 65 до 75 %. Час обробки вигідним чином становить між 5 та 15 год., переважно між 9 та 12 год. Як це відомо per se, етап кондиціонування може здійснюватися в кондиціонованій камері, наприклад, плиті.

Тоді пов'язки переносять в іншу камеру, піддають вперше впорскуванню газоподібного азоту, а після того впорскуванню етиленоксиду, або одночасному впорскуванню обох цих газів, для отримання остаточного тиску між 920 та 960 мБар; частковий тиск етиленоксиду становить між 300 та 550 мБар, цей тиск, можливо, контрольований масою етиленоксиду, впорскнутого в камеру.

Переважно, відносна вологість у камері обробці на етапі (ii) вища або рівна 50 %.

Вигідним чином, відносний % $[N_2]/[EO]$ (в молях) N_2 та етиленоксиду (EO), впорскнутого в камеру, становить:

$$0.85 \leq [N_2]/[EO] \leq 2.15$$

Маса етиленоксиду може контролюватися непрямим чином, тобто із застосуванням масового витратоміру або об'ємного витратоміру або просто зважуванням.

Вигідним чином, етап (ii) включає підвищення температури до рівня, вищого або рівного 30 °C, переважно вищого або рівного 35 °C, вигідним чином вищого або рівного 40 °C за час, що становить принаймні 2 години, переважно принаймні 4 години, вигідним чином принаймні 6 годин. Це підвищення температури застосовують одночасно з підтриманням пов'язки під тиском етиленоксиду. На останньому етапі (iii) здійснюють одну або більше операцій промивання шляхом впорскування азоту в камеру, після чого здійснюють розширення. Переважно виконують принаймні дві послідовні операції промивання. Переважним чином впорскування азоту здійснюють за тиску, вищого або рівного 920 мБар.

Відповідно до одного переважного прикладу здійснення винаходу, пов'язка являє собою пов'язку, що включає принаймні один шар, що містить принаймні один полісульфатований олігосахарид з 1-4 моносахаридами, оброблений етиленоксидом, що має подовжене вивільнення зазначеного олігосахариду, що відрізняється розчинністю, вищою або рівною 4 % за 5 год., вищою або рівною 5 % за 10 год., вищою або рівною 5.5 % за 15 год., вищою або рівною 6 % за 20 год., як виміряно відповідно до методу тестування саше, в середовищі розчинення, утвореному з 40 мл фізіологічного солоного розчину.

Вигідним чином, пов'язка за винаходом демонструє подовжене вивільнення зазначеного олігосахариду, що відрізняється розчинністю, вищою або рівною 5 % за 5 год., вищою або рівною 5.5 % за 10 годин, вищою або рівною 6 % за 15 год., вищою або рівною 7 % за 20 год., як виміряно відповідно до методу тестування саше, в середовищі розчинення, утвореному з 40 мл фізіологічного солоного розчину.

Вигідним чином, зазначена мікроклеюча поверхня надає адгезивну силу на сталевому листі до пов'язки, що становить між 0.5 та 100 сн/см, переважно між 5 та 40 сн/см. Ця адгезивна сила виміряна із застосуванням способу, описаного EN 1939.

Спосіб тестування саше включає наступні етапи: розрізання зразків пов'язки та введення їх у проникне саше, розміщення саше в ємність, де вони перебувають у контакті з фізіологічним солоним розчином; збирання рідини після визначеного часу; вимірювання кількості активного інгредієнта в рідині.

Винахід, крім того, стосується пов'язки, як-от описана вище, для застосування як медичного пристрою. Відповідно до одного прикладу здійснення, пов'язка за винаходом застосовують для санації рани. За одним прикладом здійснення пов'язку за винаходом застосовують для прискорення загоєння рани. Даний винахід відноситься до способу лікування ран, що включає застосування пов'язки, як зазначено вище. В цьому способі пов'язку накладають на рану. Винахід, зокрема, відноситься до санації та загоєння опіків та гострих або хронічних ран. Особливо він стосується санації та/або загоєння опіків, радіодерматиту, подразнень різноманітного походження, дерматиту, подрипин, розчісувань, стирань, порізів, ніжних виразок, пролежнів, спричинених діабетом ран, акне, що утворює рубці, пухирів, хейліту, екземи, подразнень шкіри від пелюшок, дерматопорозу.

Активність сполук, застосованих у пов'язках за винаходом як агенту санації, була підтверджена, зокрема, в документі FR 2 956 322. Активність сполук, застосованих у пов'язках за винаходом як загоювальний та/або антизапальний агент, підтверджувалася, зокрема, в документі FR 2 824 474.

Спосіб лікування ран за винаходом є особливо вигідним для автолітичної санації, де поглинальна пов'язка, звичайно застосовувана для цієї технології, вможливіє одержання оптимального продукту, що поєднує поглинання залишків та руйнування фібринозної тканини.

За іншими прикладом здійснення, пов'язку за винаходом застосовують для профілактики або лікування розтяжок. Сполуки полісульфатованого олігосахаридного типу показали значну ефективність у попередженні та лікуванні розтяжок, як описано в заявці FR 11 56431. Пов'язки за винаходом можуть використовувати перед, під час чи після фази утворення розтяжок, для попередження, відстрочення та/або зменшення появи рубців або уражень на шкірі з причини

розтяжок. Ці рубці або ураження не є патологічної природи, але мають неприємний вигляд. Зокрема, пов'язки за винаходом можуть застосовуватися превентивно особами, у яких є високий ризик появи розтяжок (вагітність, до прикладу). Вони можуть також застосовуватися після утворення розтяжок для зменшення, послаблення та/або знищення рубців або уражень шкіри, що утворилися внаслідок їх. Наступним об'єктом винаходу є спосіб профілактики та/або косметичного лікування розтяжок або рубців, або уражень шкіри внаслідок розтяжок, причому зазначений спосіб передбачає накладання пов'язки на уражену(і) ділянку(и) шкіри. За винаходом це застосування можуть здійснювати до, під час або після утворення розтяжок.

За іншим прикладом здійснення, пов'язку за винаходом застосовують для профілактики та лікування рубців, зокрема патологічних рубців, як-от рубців від акне (поствугрові рубці), рубці після хірургічного втручання, кріотерапевтичні рубці, рубці після косметичної дерматології, зокрема втяжні гіпертрофічні рубці. Насправді, сполуки полісульфатованого олігосахаридного типу показали значну ефективність у профілактиці та лікуванні рубців, як описано в заявці, поданій під номером FR 11 56 436. Пов'язки за винаходом можуть застосовуватися перед, під час або після утворення фази рубців для профілактики, уникнення, відстрочення та/або зменшення появи рубців на шкірі. Винахід особливо стосується рубців або уражень непатологічної природи, але таких, що мають неприємний вигляд. Зокрема, пов'язки за винаходом можуть застосовувати превентивно особи, що мають великий ризик утворення рубців (наприклад, поствугрових рубців). Вони також можуть застосовуватися після утворення рубців для зменшення, видалення, послаблення та/або сприяння знищенню рубців або уражень шкіри. Подальший об'єкт винаходу являє собою спосіб профілактики та/або косметичного лікування рубців або уражень шкіри, причому зазначений спосіб включає накладання пов'язки на уражену(і) ділянку(и) шкіри. За винаходом це накладання можуть здійснювати до, під час або після утворення рубців або уражень шкіри.

Застосування полісульфатованих олігосахаридних сполук у пов'язках, що уможливають їхнє подовжене вивільнення, збільшує ефективність зазначених активних інгредієнтів порівняно з різними прикладами здійснення, відомими в рівні техніки.

Нарешті, останній приклад здійснення винаходу відноситься до способу обробки етиленоксидом пов'язки, як-от описані вище, для підвищення вивільнення полісульфатованих олігосахаридів, що містяться в зазначеній пов'язці.

ФІГУРИ

- Фіг. 1 представляє графічну ілюстрацію неаккумуляованих профілів розчинення, оцінених у % активного інгредієнта, вивільненого з пов'язок, описаних у Прикладі 1 та Прикладі 2.

- Фіг. 2 представляє графічну ілюстрацію неаккумуляованих профілів розчинення, оцінених у мкл/мл, активного інгредієнта, вивільненого з пов'язок, описаних у Прикладі 1 та Прикладі 2.

- Фіг. 3 представляє графічну ілюстрацію акумульованих профілів розчинення, оцінених у % активного інгредієнта, вивільненого з пов'язок, описаних у Прикладі 1 та Прикладі 2.

- Фіг. 4 представляє графічну ілюстрацію акумульованих профілів розчинення, оцінених у мкл/мл активного інгредієнта, вивільненого з пов'язок, описаних у Прикладі 1 та Прикладі 2.

В усіх Фігурах Е1 стосується покриття за Прикладом 1 (відповідно до винаходу) та Е2 - покриття за Прикладом 2 (порівняльним).

Експериментальна частина

I - Експериментальні протоколи:

Протокол А: Виготовлення та композиція покриття, що містить калієву сіль октасульфату цукрози в шарі гідроколоїдної композиції

Покриття містить гідроколоїдний мікроклеючий поверхневий шар, поглинальну пінку, нетканый матеріал, вироблений сухоповітряним формуванням, непоглинальну поліетиленову сітку та підкладку, покриту адгезивним силіконовим гелем.

Використовують наступні матеріали:

- Підкладка являє собою 40 г/м² поліестерне полотно, покрите силіконовою масою (200 г/м²), ламіноване поліуретановою плівкою 30 мкм завглибшки та що має швидкість передачі водяного пару (MVTR) вищу за 10 000 г/м²/24 години. Ця підкладка має товщину порядку 300 мкм та значення MVTR порядку 5000 г/м²/24 години.

- Непоглинальна сітка являє собою 40 г/м² поліетиленовий нетканый матеріал, продаваний під торговою назвою Vilmed® LSO 1040 WEISS компанією Freudenberg.

- Поглинальна пінка являє собою 3 мм гідрофільну поліуретанову плівку, продавану компанією CORPURA під назвою MCF 03.

- Поглинальний нетканый матеріал вводять між сіткою та пінкою; він являє собою нетканый матеріал, вироблений сухоповітряним формуванням (200 г/м²), що містить надпоглинальний полімер, продаваний EAM Corporation під торговою назвою Novathin®.

- Знімний захисник із фтор-силікон покритого PET у 50 мікрон завтовшки, утворений з двох частин або крил, які перекриваються в центральній частині поверхні, розміщеної на рані пацієнта; вона пропонується SILICONATURE та продавана під назвою SILFLU® M1R88001.

Покриття виготовляють відповідно до наступного способу:

5 - Приготування поверхневого шару та покриття на поглинальній пінці:

Готують наступну композицію, виражену в масових відсотках стосовно до загальної маси.

- Мінеральна олія, продавана Shell під торговою назвою Ondina ®917: 32.7 %

- Натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, продавана AQUALON під торговою назвою CMC Blanose ®7H4XF: 14 %

10 - Полі(стирол-етилен-бутилен)блок-співполімер, продаваний KRATON під торговою назвою KRATON® G 1654: 6 %

- Антиоксидант, продаваний під торговою назвою IRGANOX® 1010 компанією CIBA SPECIALTY CHEMICALS: 0.1 %

15 - Співполімер солі 2-метил-2[(1-оксо-2-пропеніл)аміно]-1-пропан-сульфонової кислоти та 2-гідроксіетилового естеру пропенової кислоти (антиадгезив), продаваний SEPPIC під торговою назвою SEPINOV® EMT 10: 5 %

- Підвищуюча клейкість смола, продавана EXXON CHEMICALS під торговою назвою ESCOREZ® 5380: 35 %.

- Калієва сіль октасульфату цукрози в мікронізованій формі: 7.5 %.

20 Вводять мінеральну олію, гідроколоїд, еластомер, KSOS, а тоді антиоксидант та антиадгезив, та нарешті підвищуючу клейкість смоли, за температури між 100 та 110 °C у змішувач MEL G-40 для одержання однорідної суміші.

Вищезазначену суміш переривчасто наносять у кількості 170 г/м² (±40) на гідрофільну поліуретанову пінку.

25 - Приєднання шарів:

- Лист поліетиленової сітки піддають обробці Corona за наступних умов:

- Потужність генератора: 570 ват

- Кількість електродів/товщина: 3/0.25 м

- Установка повітряного зазору: 2 мм

30 - Швидкість протяжки: 2 м/хвил.

- Перед тим, як ефекти обробки Corona частково зникають, роблять шов 2 мм завглибшки на єдиному боці сітки та гідрофільної поліуретанової пінки із застосуванням AMIS ручного зварювального апарату; тоді між пінкою та сіткою вводять поглинальний нетканий матеріал.

- Останні три шви роблять між за тих самих умов, що й раніше, для утворення квадрату 8 см × 8 см, та кінці поєднаного комплексу тоді розрізають.

35 - Підкладку розрізають у площі 15 см × 15 см, та приєднують на попередній комплекс шляхом прокатування із застосуванням 10 кл вала у двох перпендикулярних напрямках.

- Тоді отриману пов'язку розрізають на 13 см × 13 см, округлюючи кути.

- Протокол В: Спосіб обробки покриття етиленоксидом

40 Покриття, одержані за протоколом А, розміщені в камері з кондиційованим повітрям за температури, що коливається між 36 та 50 °C, переважно 43 °C та за відносної вологості, що становить між 62 та 80 %, переважно 70 %, протягом 12 годин. Цей етап попереднього кондиціонування дозволяє оптимізувати час перебування в активній фазі, тобто час, протягом якого покриття значною мірою піддається тиску етиленоксиду. На другому етапі пов'язки передаються до другої камери з кондиційованим повітрям. Друга камера перебуває під початковим вакуумом у 70 мбар, перед будь-яким попереднім впорскуванням водяного пару, для одержання відносної вологості порядку 50 %. Після цього здійснюють перше впорскування азоту (N₂) під частковим тиском 360 мбар. У той самий час газовий етиленоксид впорскують під частковим тиском 920 мбар та нарешті здійснюють друге впорскування, що піднімає частковий тиск до значення 930 мбар. Масу етиленоксиду тоді перевіряють та температуру доводять до 45 °C за час принаймні 6 годин. На останньому етапі здійснюють дві послідовні операції полоскання шляхом введення азоту під тиском 970 мбар, перед зміною тиску до близько 150 до 170 мбар.

55 Протокол С: Вимірювання профілю розчинення активного інгредієнта із застосуванням методу саше

Профіль розчинення або вивільнення вимірюють із застосування так званого "методу саше". Це передбачає здійснення аналізу на 3 зразках однакових пов'язок. Ці зразки мають площу поверхні 25 см², тобто вирізані форми 5 см × 5 см. Кожен зразок попередньо розміщують у саше, утвореному з тонкого проникного гідрофобного нетканого матеріалу, та ці поєднання вводять пліском у ущільнену пляшку, причому прикріплена поверхня повернута до дна пляшки.

40 мл фізіологічного солоного розчину ($H_2O+0.9\%$ хлориду натрію) додають до кожної із пляшок дослідження. Кожну пляшку тоді закривають та тримають під тангенціальним перемішуванням за 120 струшувань/хвилина за $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ (температурний датчик попередньо розміщують у термозмішувачі) протягом 1 год, 4 год., 7 год. та 24 год. Всю надосадову рідину збирають після

5

кожного з цих 4 періодів часу. Після кожного періоду часу видалену рідину замінюють 10 мл фізіологічного солоного розчину та кожну пляшку залишають під тангенціальним перемішуванням до наступного встановленого часу. Кількість активного інгредієнта, що міститься в надосадовій рідині, виміряють після кожного періоду часу ВЕРХ хроматографією (з рефрактомерним визначенням).

10

II- Приклади здійснення винаходу:

- Приклад 1: Пов'язка за винаходом

Пов'язку готують за протоколами А та В.

- Приклад 2: Пов'язка за рівнем техніки

Пов'язку готували тільки за протоколом А.

15

- Результати:

Протокол вилучення С застосовують до двох типів пов'язок. Профілі розчинення одержують та наносять на той самий графік для уможливлення порівняння між пов'язкою Прикладу 1 та пов'язки Прикладу 2.

Пов'язки Прикладу 1 та Прикладу 2 показали повністю різні профілі розчинення.

20

Фіг. 1 та Фіг.2 представляють собою графіки (значення кожної одиниці на кривій виміряно некумулятивним чином щодо попередніх значень), які ілюструють вивільнення активного інгредієнта з кожної пов'язки. Значення вивільнення визначені або у % вивільненого активного інгредієнта як функцію часу (Фіг. 1), або в мкл/мл активного інгредієнта, вивільненого як функцію часу (Фіг. 2).

25

Видається очевидним, що, хоч би якою вибрано графічну репрезентацію, яка становить інтерес, вивільнення активного інгредієнта майже вдвічі вище для оброблених пов'язок, що є предметом даного винаходу, ніж для необроблених пов'язок. Прямим наслідком цієї характеристики є те, що ефективна концентрація активного інгредієнта, виявлена знову на ділянці ураження, є кращою для пов'язки, обробленої етиленоксидом.

30

Отже, вирішення різноманітних проблем, пов'язаних з ділянкою ураження, як-от проблеми загоєння, санації, патологічних рубців або розтяжок, за допомогою вищої ефективної концентрації активного інгредієнта, виявленого знову на ділянці, що розглядається, - що досягається через подовжене та більше вивільнення активного інгредієнта - надалі покращується.

35

Фіг. 3 та 4 відображують дані Фіг. 1 та 2 відповідно, але значення вивільнення репрезентують акумульовані значення (кожне значення, зареєстроване на одній точці кривої, додається до попередніх значень). Акумуляція ілюструє суттєву характеристику продукту, загальну кількість, вивільнену на різні точки часу.

40

Очевидно, даний винахід не є обмеженим прикладами та прикладами здійснення, описаними та проілюстрованими в цьому описі, але також охоплює численні варіанти, доступні фахівцям.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

45

1. Пов'язка, що має принаймні одну мікроклеючу поверхню, причому зазначена мікроклеюча поверхня містить принаймні одну сполуку, вибрану з-поміж полісульфатованих олігосахаридів, що містять 1-4 моносахаридні ланки, та їх солей, де зазначену пов'язку піддано обробці етиленоксидом.

50

2. Пов'язка за п. 1, де полісульфатована олігосахаридна сполука вибрана з-поміж:

- калієвої солі октасульфату цукрози,

- срібної солі октасульфату цукрози.

3. Пов'язка за п. 1 або п. 2, що містить від $0,5$ до 2 мг/см^2 , переважно від $0,7$ до $1,9\text{ мг/см}^2$, переважно від $0,9$ до $1,7\text{ мг/см}^2$ сполуки, вибраної з-поміж полісульфатованих олігосахаридів, утворених 1-4 моносахаридними ланками, їх солей.

55

4. Пов'язка за будь-яким з пп. 1-3, де мікроклеюча поверхнева структура являє собою адгезивну еластомерну композицію.

5. Пов'язка за будь-яким з попередніх пунктів, де мікроклеюча поверхня містить:

- 10-60 мас. % принаймні однієї підвищуючої клейкості смоли;

- 2-20 мас. %, переважно 12-16 мас. %, принаймні однієї гідроколоїдної сполуки;

60

- 10-65 мас. % принаймні однієї пластифікуючої мінеральної олії;

- 3-25 мас. % принаймні одного еластомерного полімеру.

6. Пов'язка за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить від 1 до 15 мас. %, переважно від 5 до 10 мас. %, стосовно до загальної маси мікроклеючої поверхні, принаймні однієї сполуки, вибраної з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридними ланками, та їх солей.

7. Пов'язка за п. 1, де мікроклеюча поверхня, в яку введена або на яку нанесена сполука полісульфатованого олігосахариду, що забезпечує подовжене вивільнення зазначеної сполуки, яка відрізняється розчиненням, яке перевищує або дорівнює 4 % за 5 год., перевищує або дорівнює 5 % за 10 год., перевищує або дорівнює 5,5 % за 15 год., перевищує або дорівнює 6 % за 20 год., відповідно до вимірювання методом саше, в середовищі розчинення, утвореному з 40 мл фізіологічного розчину.

8. Пов'язка за п. 7 з подовженим вивільненням зазначеного полісульфатованого олігосахариду, яка **відрізняється** тим, що розчинення перевищує або дорівнює 5 % за 5 год., перевищує або дорівнює 5,5 % за 10 год., перевищує або дорівнює 6 % за 15 год., перевищує або дорівнює 7 % за 20 год., де розчинення виміряне із застосуванням методу саше, в середовищі розчинення, утвореному з 40 мл фізіологічного розчину.

9. Пов'язка за будь-яким з пп. 1-8, де зазначена мікроклеюча поверхня надає пов'язці міцність приклеювання до сталевго листа, що становить між 0,5 та 100 сн/см, та переважно між 5 та 40 сн/см.

10. Пов'язка за будь-яким з пп. 1-9, для застосування при очищенні або загоєнні рани, при профілактиці та лікуванні розтяжок шкіри та при профілактиці та лікуванні рубців.

11. Спосіб одержання пов'язки за будь-яким з пп. 1-9, відповідно до якого здійснюють:

(а) нанесення або введення, відповідно на або в мікроклеючу поверхню пов'язки принаймні однієї сполуки, вибраної з-поміж полісульфатованих олігосахаридів з 1-4 моносахаридними ланками, їх солей;

(b) обробку зазначеної пов'язки етиленоксидом.

12. Спосіб за п. 11, де стадія (b) обробки етиленоксидом здійснюють принаймні наступні етапи:

(i) етап попереднього кондиціонування;

(ii) етап піддавання дії етиленоксидом;

(iii) етап промивання.

13. Спосіб за п. 12, відповідно до якого:

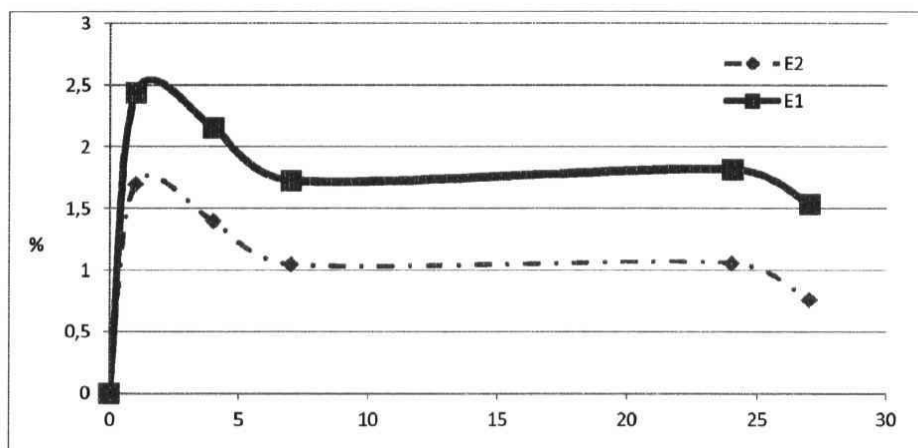
- на етапі попереднього кондиціонування (i) пов'язку або активний шар піддають температурі в діапазоні від 25 до 60 °C та відносній вологості від 50 до 95 % протягом періоду часу від 5 до 15 год.;

- на етапі (ii) обробляють газоподібним етиленоксидом під тиском вище або рівним 920 мБар у камері, де відносна вологість вища або рівна 50 % за температури, вищої або рівної 30 °C протягом принаймні 2 годин;

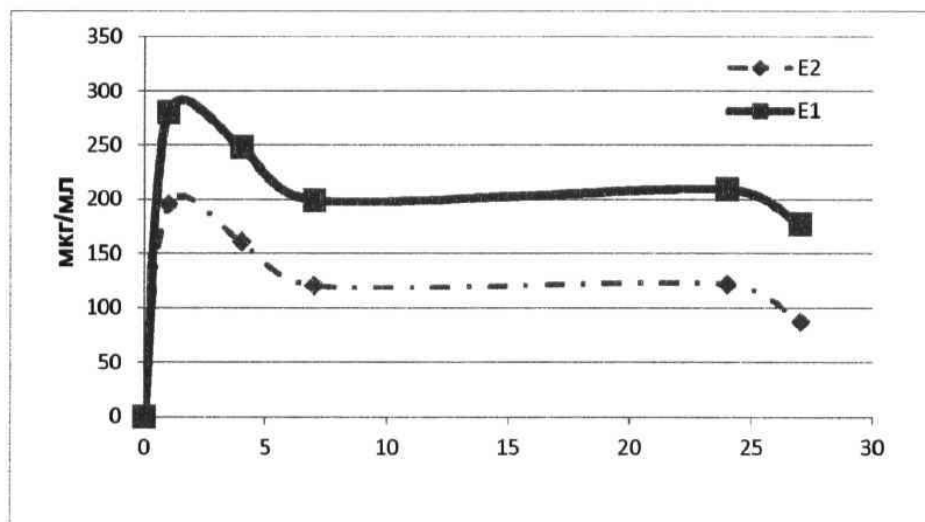
- на етапі (iii) здійснюють принаймні дві послідовні серії впорскування азоту з подальшим зниженням тиску.

14. Спосіб профілактики та/або косметичного лікування розтяжок шкіри або рубців, або уражень шкіри, спричинених розтяжками, відповідно до якого на уражену(і) ділянку(и) шкіри накладають пов'язку за будь-яким з пп. 1-9.

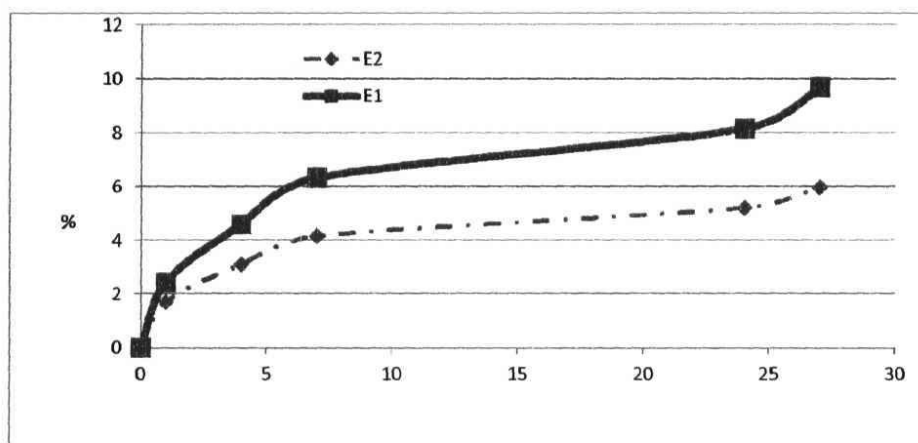
15. Спосіб профілактики та/або косметичного лікування рубців або уражень шкіри, відповідно до якого на уражену(і) ділянку(и) шкіри накладають пов'язку за будь-яким з пп. 1-9.



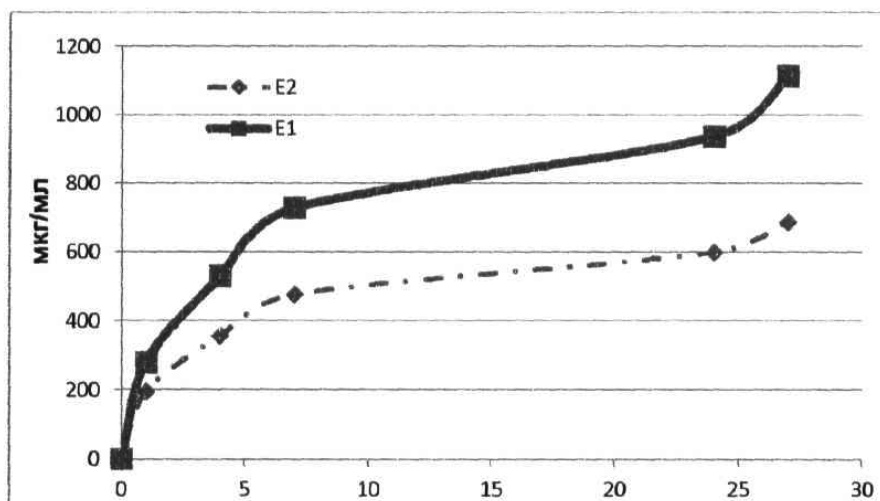
ΦΙΓ. 1



ΦΙΓ. 2



ΦΙΓ. 3



ФІГ. 4

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601