

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045632**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.13

(21) Номер заявки
202392327

(22) Дата подачи заявки
2023.08.25

(51) Int. Cl. *A61L 15/10* (2006.01)
A61L 15/60 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61L 26/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ПОВЯЗОК

(43) 2023.12.12

(96) KZ2023/061 (KZ) 2023.08.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РЕСПУБЛИКАНСКОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ
ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ
"ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ"
МИНИСТЕРСТВА ЭНЕРГЕТИКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН (KZ)**

(56) EP-A1-3311853
UA-C2-97240
US-A-4871490
RU-C1-2746709

(72) Изобретатель:
**Сахиев Саябек Куанышбекович,
Мамытбеков Галымжан
Куламкадырович, Банных Валентина
Ивановна, Калдыбаева Карлыга
Жалеловна, Кудряшев Михаил
Валентинович, Лаба Михаил
Николаевич, Игнатов Василий
Николаевич, Бексултанов Жомарт
Имуханбетович, Данько Игорь
Витальевич (KZ)**

(57) Изобретение относится к средствам медицинского назначения, а именно к гидрогелевым стерильным повязкам и может использоваться для оказания первой медицинской помощи при ожогах. Технический результат заключается в создании эффективного способа изготовления радиационно-сшитых гидрогелевых повязок. Дозированный розлив горячей смеси гидрогеля производят в блистерной упаковочной машине с нижней и верхней подложками, для снижения температуры горячей смеси гидрогеля до 30°C используется воздушное охлаждение с последующей двухсторонней радиационной сшивкой во время перемещения разлитой в подложку смеси гидрогеля по ленточному транспортёру конвейера через рабочую зону ускорителя электронов, которую осуществляют при варьируемых режимах работы ускорителя и скорости движения ленты транспортёра, обеспечивающих равномерную степень сшивки, причем предварительная сшивка верхней подложки блистерной упаковки из алюминиевой фольги производится при поглощающей дозе излучения 15-17 кГр, а последующая сшивка нижней подложки из ПВХ-ленты производится при поглощающей дозе излучения 22-25 кГр после переворота блистерной упаковки на конвейере.

B1

045632

045632

B1

Изобретение относится к средствам медицинского назначения, а именно, к гидрогелевым стерильным повязкам и может использоваться для оказания первой медицинской помощи при ожогах I, II и III степени, для защиты ран от травмирования, высушивания и внешнего инфицирования и для снятия воспаления при кожных заболеваниях.

Известны гидрогелевая полимерная композиция на основе природного вещества по Пат.РК №31605, МПК А61К 31/79, 31/729, А61L 15/00, 17/02, опубл. в БИ №12, 2016 г.; способ получения ранозаживляющего, противовоспалительного геля с обезболивающим действием по Инн.Пат.РК №31128, МПК А61К 9/06, 31/00, А61L 15/00, 17/02, опубл. в БИ №5, 2016 г.; гидрогелевая композиция и перевязочные средства из неё для лечения ран различной этиологии по Пат.РФ №2157243, МПК А61L 15/22, опубл. 10.10.2000 г.; противомикробное, обезболивающее и ранозаживляющее средство по Пат.РФ №2409355, МПК А61К 31/131, 31/79, 31/729, 31/74, 31/167, А61Р 17/02, опубл. в БИ №2, 2011 г.; гидрогелевая повязка для лечения ожоговых ран и трофических язв и способ её изготовления по Пат. WO 2017/196287 А1, МПК А61F 13/00, А61L 15/24, 15/42, 15/60, 15/44, В82У 5/00, опубл. 16.11.2017 г.; способ изготовления гидрогелевых повязок по Пат. Республики Польша № PL151581, МПК А61L 26/0052, 26/0071, 26/008, опубл. 28.09.1990 г., способ изготовления раневых повязок на основе гидрогеля по Пат.РФ №2480245, МПК А61L15/00, 15/22, 15/28, 26/00, опубл. в БИ №6, 2010 г., технологическая схема производства полимерных гидрогелевых повязок, содержащих наночастицы серебра /Темирханова Гулден Ерлановна, дисс. на соиск. доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 - химическая технология органических веществ на тему "Создание гидрогелевых лечебных мазей и повязок на основе сшитого поливинилпирролидона", КазГУ им.Аль-Фараби, Алматы, 2017 г., с.57-62/ и другие, общим недостатком которых являются ограниченные функциональные возможности, в том числе отсутствие возможности создания благоприятных условий для пролиферации и дифференцировки клеток, стимуляции процессов репарации повреждённых тканей, обеспечения бактериостатического действия в ране и удобного прикрепления к раневой поверхности.

Основным недостатком известных радиационных технологий получения на основе сшитого поливинилпирролидона гидрогелевых повязок является длительность и надежность процесса формования и условий усадки гидрогелевой композиции в подложки различной геометрической формы (прямоугольные, овально-сферические, "фигурные") и формирования заданной структуры готовой продукции при высоких температурах.

Наиболее близким по технической сущности к предлагаемому является способ изготовления гидрогелевых повязок по "Регламенту производства повязок гидрогелевых стерильных "AQUA DRESS" ЭЛВ-4 НИЦ РТ Интегрированная система менеджмента ИСМ-ТР-03-14.03.01-02-2023, РГП на ПХВ. "Институт ядерной физики", Алматы, 2023 г. С. 12-13/. Данное техническое решение принято за прототип к предлагаемому.

Известный способ изготовления гидрогелевых повязок включает предварительное приготовление исходной реакционной смеси на основе состоящего из мономерных звеньев N-винилпирролидона водорастворимого полимера - поливинилпирролидона и водорастворимого неионного полимера - полиэтиленгликоля, дополненного природным полисахаридом пищевого качества агар-агаром и дистиллированной водой при следующем соотношении компонентов, мас. %:

поливинилпирролидон	7,0
полиэтиленгликоль	1,5
агар-агар	1,0
дистиллированная вода	90,5
Итого:	100,0,

при этом приготовление исходной реакционной смеси осуществляют при первоначальном приготовлении водного раствора поливинилпирролидона с временной выдержкой до полного растворения, добавления в полученный раствор нагретого до 70°C водного раствора полиэтиленгликоля и нагретого до 90°-95°C и выдержанного в течение 30 мин раствора агар-агара, охлаждения смеси гидрогеля до 45°C и дозированный розлив её в подложку, дальнейшее охлаждение до 30°C и последующую радиационную сшивку.

К недостаткам известного способа изготовления гидрогелевых повязок относятся низкая производительность изготовления повязок при недостаточном обеспечении скорости охлаждения с формированием первичной структуры гидрогеля и его усадки в подложках различной геометрической формы, что обеспечивает равномерность его сшивки по объему со стороны контактирующих поверхностей упаковочного материала, имеющего различные адгезионные свойства по отношению к полимерному гидрогелю (алюминий и поливинилхлорид).

Технический результат от использования предлагаемого изобретения заключается в создании эффективного способа изготовления радиационно-сшитых гидрогелевых повязок за счет создания системы воздушного охлаждения на линии розлива блистерной машины, что обеспечивает равномерную усадку жидкой гидрогелевой композиции и обеспечивает высокую производительность изготовления повязок с нормированными показателями для их эксплуатации (СТ 25927-1910-ГП-04-2022).

Указанный технический результат достигнут за счёт того, что в способе изготовления гидрогелевых повязок, включающем предварительное приготовление исходной реакционной смеси на основе состоящего из мономерных звеньев N-винилпирролидона водорастворимого полимера - поливинилпирролидона и водорастворимого неионного полимера - полиэтиленгликоля, дополненного природным полисахаридом пищевого качества агар-агаром и дистиллированной водой при следующем соотношении компонентов, мас. %:

поливинилпирролидон	7,0
полиэтиленгликоль	1,5
агар-агар	1,0
дистиллированная вода	90,5
Итого:	100,0,

при этом приготовление исходной реакционной смеси осуществляют при первоначальном приготовлении водного раствора поливинилпирролидона с временной выдержкой до полного растворения, добавления в полученный раствор нагретого до 70°C водного раствора полиэтиленгликоля и нагретого до 90-95°C и выдержанного в течение 30 мин раствора агар-агара, охлаждения смеси гидрогеля до 45°C и дозированный розлив её в подложку, дальнейшее охлаждение до 30°C и последующую радиационную сшивку, дозированный розлив горячей смеси гидрогеля производят в блистерной упаковочной машине с нижней и верхней подложками, для снижения температуры горячей смеси гидрогеля до 30°C используется воздушное охлаждение с последующей двухсторонней радиационной сшивкой во время перемещения разлитой в подложку смеси гидрогеля по ленточному транспортёру конвейера через рабочую зону ускорителя электронов, которую осуществляют при варьируемых режимах работы ускорителя и скорости движения ленты транспортёра, обеспечивающих равномерную степень сшивки, причем, предварительная сшивка верхней подложки блистерной упаковки из алюминиевой фольги производится при поглощающей дозе излучения 15-17 кГр, а последующая сшивка нижней подложки из ПВХ-ленты производится при поглощающей дозе излучения 22-25 кГр после переверота блистерной упаковки на конвейере.

Способ изготовления гидрогелевых повязок включает предварительное приготовление исходной реакционной смеси на основе состоящего из мономерных звеньев N-винилпирролидона водорастворимого полимера - поливинилпирролидона и водорастворимого неионного полимера - полиэтиленгликоля, дополненного растительным заменителем желатина - агар-агаром и дистиллированной водой при следующем соотношении компонентов, мас. %:

поливинилпирролидон	7,0
полиэтиленгликоль	1,5
агар-агар	1,0
дистиллированная вода	90,5
Итого:	100,0,

при этом приготовление исходной реакционной смеси осуществляют при первоначальном приготовлении водного раствора поливинилпирролидона с временной выдержкой до полного растворения, добавления в полученный раствор полиэтиленгликоля и нагревая смесь до 70°C, затем добавляем нагретого до 90°-95°C и выдержанного в течение 30 мин раствор агар-агара, дальнейшего охлаждения смеси гидрогеля до 45°C, дозированный розлив смеси гидрогеля в подложку, с воздушным охлаждением её до 30°C, обеспечивающее полную усадку горячего материала и последующей радиационной полимеризации (радиационной сшивки) за счёт перемещения по ленточному транспортёру разлитой в подложку и запаянной алюминиевой фольгой смеси гидрогеля через рабочую зону ускорителя электронов.

В соответствии с предлагаемым изобретением дозированный розлив горячей смеси гидрогеля производят в блистерной упаковочной машине с нижней и верхней подложками, для снижения температуры горячей смеси гидрогеля до 30°C используется воздушное охлаждение с последующей двухсторонней радиационной сшивкой во время перемещения разлитой в подложку смеси гидрогеля по ленточному транспортёру конвейера через рабочую зону ускорителя электронов, которую осуществляют при варьируемых режимах работы ускорителя и скорости движения ленты транспортёра.

Пример реализации предлагаемого способа.

На первом этапе осуществляют подготовку растворов компонентов исходной реакционной смеси, а именно состоящего из мономерных звеньев N-винилпирролидона водорастворимого полимера - поливинилпирролидона (ПВП) по ФС 42-957-75, водорастворимого неионного полимера - полиэтиленгликоля (ПЭГ) и растительного заменителя желатина - агар-агара по ГОСТ 17206-96, для чего в первую смешительную ёмкость заливают 180 л дистиллированной воды по ФС ПК 42-465-02. Небольшими порциями, например, по 50 г засыпают в данную ёмкость 21,0 кГ ПВП. После перемешивания, раствор выдерживают 8-10 час до полного растворения.

Добавляют 4,5 кГ ПЭГ. Нагревают воду в рубашке ёмкости смесителя до 70°C и в течение 60 мин

перемешивают со скоростью вращения рабочего органа (мешалки) 35-40 об/мин⁻¹.

Для приготовления раствора агар-агара во вторую ёмкость заливают 60 л дистиллированной воды и засыпают 3 кг агар-агара и при температуре 90-95°C перемешивают 30 мин., после чего готовый раствор агар-агара перекачивают насосом в первую ёмкость.

Объём приготовленного раствора гидрогеля доводят до 300 л вводом в него дистиллированной воды. Полученную таким образом гидрогелевую смесь перемешивая выдерживают при температуре 60-70°C не менее одного часа до розлива.

Охлаждают раствор гидрогеля до 45°C, для чего используют смесительный реактор, например, компании "ZHEJIANG DAYU LIGHT INDUSTRIAL MACHINERY CO., LTD" (КНР), оснащённый рабочим органом (мешалкой) с варьируемым числом оборотов 20-40 об/мин⁻¹, термоконтроллером и центробежным насосом.

Указанная последовательность действий обеспечивает в готовом растворе гидрогеля соотношение компонентов, мас. %:

поливинилпирролидон	7,0
полиэтиленгликоль	1,5
агар-агар	1,0
дистиллированная вода	90,5
Итого:	100,0

На следующем этапе осуществляют дозированный розлив смеси гидрогеля (до наполнения) в размещённые на транспортёре блистерные упаковки (доза выдачи раствора гидрогеля устанавливается настройкой блистерной машины и зависит от шага расположения и объёма блистерных упаковок).

Перед радиационной сшивкой разлитый в блистерные упаковки раствор гидрогеля охлаждается до 30°C с помощью воздушного охлаждения.

Используемые блистерные упаковки имеют нижнюю из ПВХ-ленты толщиной 250 мкм) и верхнюю из алюминиевой фольги толщиной 38-40 мкм) подложки.

Радиационную сшивку осуществляют на ускорителе электронов мод.ЭЛВ-4 (изготовитель НИЯФ им.Будкера СО РАН, Россия). Режимы радиационной сшивки могут варьироваться в зависимости от максимального тока пучка (до 40 мА), энергии ускоренных электронов (от 1,0 до 1,5 МэВ) и взаимодействия с ускорителем ленточным транспортёром (со скоростью движения до 5м/мин⁻¹). Варьирование режимов радиационной сшивки обеспечивает вариацию уровня поглощения смесью гидрогеля дозы излучения на ускоритель в пределах 25-40 кГр (килогрэй).

В соответствии с предложенным способом осуществили предварительную низкотемпературную сшивку верхней подложки блистерной упаковки при поглощающей дозе излучения 15-17 кГр, а последующую радиационную сшивку нижней подложки блистерной упаковки из ПВХ-ленты произвели после переворота (вручную или с помощью манипуляционного устройства) при поглощающей дозе излучения 22-25 кГр. Достигнутая разница между "сильно сшитой" нижней и "слабо сшитой" верхней подложками блистерной упаковки обеспечили, во-первых, лёгкое беспрепятственное изъятие готового изделия из блистерной упаковки и, во-вторых, равномерность и хорошую распределённость физико-механических свойств готового изделия, а именно её эластичность, что улучшает в дальнейшем при заживлении ран клеточное взаимодействие и восстановление тканей. Высокая эластичность повязок обеспечивает поглощение удержание раневого экссудата, способствует пролиферизации фибробластов и миграции кератиноцитов, что важно для полной эпителизации и заживлению ран.

Розлив раствора гидрогеля в блистерные упаковки с воздушным охлаждением, при котором достигается равномерная усадка жидкого гидрогеля в подложках различной геометрической формы, значительно повысило производительность процесса изготовления раневых гидрогелевых повязок. Так, достигнутое увеличение производительности изготовления гидрогелевых повязок снизило стоимость их изготовления на 25-30% при обеспечении высоких обезболивающих и ранозаживляющих свойств гидрогелевых повязок.

Впервые, за счёт розлива в блистерные упаковки с системой охлаждения при розливе жидкого гидрогеля в подложки и двухсторонней радиационной сшивки изготовлены гидрогелевые повязки с требуемыми медико-эксплуатационными характеристиками и физико-механическими свойствами (в первую очередь, хорошей эластичностью), и сниженными затратами на изготовление, что делает их высоко конкурентноспособными.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ изготовления гидрогелевых повязок, включающий предварительное приготовление исходной реакционной смеси на основе состоящего из мономерных звеньев N-винилпирролидона водорастворимого полимера - поливинилпирролидона и водорастворимого неионного полимера - полиэтиленгликоля, дополненного природным полисахаридом пищевого качества агар-агаром и дистиллированной водой при следующем соотношении компонентов, мас. %:

поливинилпирролидон - 7,0;
полиэтиленгликоль - 1,5;
агар-агар - 1,0;
дистиллированная вода - 90,5.
Итого: 100,0,

при этом приготовление исходной реакционной смеси осуществляют при первоначальном приготовлении водного раствора поливинилпирролидона с временной выдержкой до полного растворения, добавления в полученный раствор нагретого до 70°C водного раствора полиэтиленгликоля и нагретого до 90-95°C и выдержанного в течение 30 мин раствора агар-агара, охлаждения смеси гидрогеля до 45°C и дозированный розлив её в подложку, дальнейшее охлаждение до 30°C и последующую радиационную сшивку, отличающийся тем, что дозированный розлив горячей смеси гидрогеля производят в блистерной упаковочной машине с нижней и верхней подложками, для снижения температуры горячей смеси гидрогеля до 30°C используется воздушное охлаждение с последующей двухсторонней радиационной сшивкой во время перемещения разлитой в подложку смеси гидрогеля по ленточному транспортёру конвейера через рабочую зону ускорителя электронов, которую осуществляют при варьируемых режимах работы ускорителя и скорости движения ленты транспортёра, обеспечивающих равномерную степень сшивки, причем предварительная сшивка верхней подложки блистерной упаковки из алюминиевой фольги производится при поглощающей дозе излучения 15-17 кГр, а последующая сшивка нижней подложки из ПВХ-ленты производится при поглощающей дозе излучения 22-25 кГр после переверота блистерной упаковки на конвейере.

