

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046826**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.25

(21) Номер заявки
202292490

(22) Дата подачи заявки
2021.03.30

(51) Int. Cl. *A61F 13/00* (2006.01)
A61L 15/60 (2006.01)
C08J 3/075 (2006.01)

(54) **ГИДРОГЕЛЕВЫЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПОЛУЧЕНИЕ**

(31) **20382259.8**

(32) **2020.03.31**

(33) **EP**

(43) **2022.10.26**

(86) **PCT/EP2021/058281**

(87) **WO 2021/198250 2021.10.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИБЕРОСПИТЕКС, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:
**Рамос Перес Виктор, Лопес Мойя
Марио (ES)**

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(56) EP-B1-1631642
EP-A1-1550469
US-A1-2008058747

(57) Изобретение относится к композиции, содержащей: а) сшитый гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы, и б) средство, способствующее набуханию, где сшитый гидрофильный полимер а) является получаемым посредством осуществления реакции гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, со сшивающим средством, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы. Настоящее изобретение также относится к способу получения указанной композиции и вариантам ее применения в медицинских целях.

B1

046826

046826

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям в форме полимерных гидрогелей с улучшенными свойствами для применения в изделиях медицинского назначения, таких как повязки, перевязочные материалы или пластыри.

Уровень техники

Гидрогели представляют собой сшитые полимерные сетки, которые могут значительно набухать в присутствии водных растворов или биологических жидкостей, но не растворяются и сохраняют свою 3-мерную структуру. Высокое содержание воды в гидрогелях и их механические свойства делают их привлекательными для биомедицинского применения, поскольку они подобны высокогидратированному внеклеточному матриксу мягких тканей. Таким образом, сшитые полимерные гидрогели известны для применения в медицинских изделиях, контактирующих с кожей, таких как, например, повязки, пластыри и патчи для доставки лекарственных средств.

Большинство известных гидрогелей представляют собой полимеры, полученные из гидрофильных полимеров, которые были сшиты с помощью ионизирующего излучения. Иллюстративные примеры представлены в EP 0107376 и EP 1631642. Однако использование ионизирующего излучения требует специального оборудования и мер безопасности. Более того, ионизирующее излучение может быть вредным для широкого спектра медицинских изделий, полученных из данных полимеров, преимущественно по причине нестабильности активного начала или перекрестной реактивности с другими компонентами гидрогелевого состава.

Таким образом, желательно обеспечить альтернативные способы получения гидрогелей, не требующих поперечного сшивания под воздействием излучения, которые являются простыми, безопасными и совместимыми с активными ингредиентами или другими компонентами гидрогелевого состава.

Доступные в настоящее время гидрогели для перевязки ран, медицинской герметизации и устройств для доставки лекарств через кожу окрашены и/или не полностью прозрачны. Это является недостатком таких типов продуктов, поскольку пациент или медицинский работник не может с легкостью осмотреть кожу, находящуюся под ними. Эта особенность особенно важна для перевязок ран и фиксирующих повязок, таких как повязки для фиксации катетера, для которых требуется постоянный осмотр раны или катетера под ней во избежание осложнений (инфекции, флебита и т.д.).

Новые композиции с улучшенными свойствами, такими как повышенная прозрачность, для изготовления медицинских изделий, предназначенных для контакта с кожей, весьма желательны.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения разработали гидрогелевые композиции с улучшенными свойствами по сравнению с композициями из уровня техники.

Композицию по настоящему изобретению получают путем смешивания гидрофильного полимера, имеющего аминокислотные группы, со средством, способствующим набуханию, и необязательно другими соединениями, а также сшивающим средством на основе полиэпоксида в летучем растворителе. Способ не требует радиационного сшивания, поэтому он совместим с широким спектром компонентов, включая содержащиеся в них профилактически или терапевтически активные ингредиенты. Полученный продукт представляет собой сшитый гидрофильный полимер в форме гидрогеля, который имеет хорошую оптическую прозрачность, что позволяет напрямую визуализировать нижележащую кожу для непрерывного мониторинга. Ингредиенты, используемые в композиции по настоящему изобретению, преимущественно совместимы с кожей, таким образом получают совместимый с кожей гидрогель. Следовательно, данный продукт является особенно предпочтительным для многих медицинских вариантов применения, включая перевязку ран, герметизацию и доставку лекарственных средств.

Соответственно, в первом аспекте настоящего изобретения представлена композиция, содержащая: а) сшитый гидрофильный полимер, содержащий аминокислотные группы, и б) средство, способствующее набуханию, где сшитый гидрофильный полимер а) является получаемым посредством осуществления реакции гидрофильного полимера, содержащего аминокислотные группы, со сшивающим средством, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы. Аминокислотные группы могут представлять собой вторичные или третичные аминокислотные группы.

Композиция может содержать дополнительные компоненты, такие как модифицирующие полимеры, которые совместимы со средством, способствующим набуханию, и другими активными ингредиентами, такими как фармацевтические или косметические активные ингредиенты.

Во втором аспекте настоящего изобретения представлен способ получения композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения, который включает:

(i) смешивание в присутствии летучего растворителя: а) гидрофильного полимера, содержащего аминокислотные группы, б) средства, способствующего набуханию, с) сшивающего средства, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы,

(ii) воздействие на смесь температуры от 40 до 100°C в течение периода от 1 до 24 ч и необязательно

(iii) помещение в водный раствор с набуханием.

В дополнение к обеспечению соединения с присущими ему преимущественными свойствами, упо-

мянутыми выше, способ по настоящему изобретению не требует радиационного сшивания. Отказ от использования излучения предпочтителен не только сам по себе, но и поскольку способ совместим с широким спектром компонентов, включая профилактически или терапевтически активные ингредиенты, которые могут быть включены в конечную композицию без какого-либо негативного воздействия на них. Таким образом, способ по настоящему изобретению является более универсальным, более безопасным и более экономичным по сравнению со способами из уровня техники.

В третьем аспекте настоящего изобретения представлен продукт, получаемый посредством способа по второму аспекту.

В четвертом аспекте в настоящем изобретении представлено применение композиции по первому и третьему аспектам для изготовления медицинского изделия, предназначенного для контакта с кожей. В пятом аспекте представлено медицинское изделие, предназначенное для контакта с кожей, содержащее композицию по первому и третьему аспекту.

Изделия, предназначенные для контакта с кожей, по настоящему изобретению имеют преимущества, указанные выше для композиции по настоящему изобретению, т.е. они совместимы с лекарственными средствами, имеют хорошую прозрачность и могут быть бесцветными и совместимыми с кожей. Таким образом, данные изделия обеспечивают непосредственную визуализацию нижележащей кожи для непрерывного мониторинга и, следовательно, предпочтительны, например, в качестве повязок для ран и медицинских герметиков. Изделия по настоящему изобретению могут также содержать лекарственные средства, активные начала или косметические средства и обеспечивать доставку и высвобождение таких веществ с соответствующей скоростью на кожу.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1: Оптическая прозрачность гидрогелей, полученных в соответствии с табл. 2.

1a: коэффициент пропускания гидрогелей толщиной 2 мм, определенный при длине волны 600 нм в спектрофотометре в УФ/видимой области спектра.

1b: визуальное определение оптической прозрачности и цвета для гидрогелей толщиной 2 мм.

Фиг. 2: Влияние пластификатора на липкость гидрогелевых композиций, полученных в соответствии с табл. 3.

Фиг. 3: Твердость по Шору гидрогелевых композиций, полученных в соответствии с табл. 3.

Фиг. 4: Профиль высвобождения хлоргексидина глюконата из гидрогелевых композиций, содержащих 2% вес./вес. хлоргексидина глюконата, полученных в соответствии с табл. 4.

Фиг. 5: Реакция эпоксидов и первичных и вторичных аминов. R представляет собой H, алкил или арил.

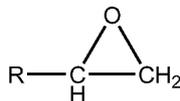
Фиг. 6: Реакция эпоксидов и третичных аминов. R представляет собой H, алкил или арил. R представляет собой H, алкил или арил.

Фиг. 7: Высвобождение хлоргексидина глюконата (CHG) из гидрогелевой композиции на свиную кожу после различного времени контакта (от 0 до 5 ч). Накопительное высвобождение выражается как количество CHG на площадь кожи в зависимости от времени контакта.

Подробное описание изобретения

Термин "функциональная группа" понимается обычно в соответствии с уровнем техники, т.е. как конкретная группа атомов или связей внутри молекулы, которая отвечает за характерные химические реакции этой молекулы. Одна и та же функциональная группа будет подвергаться одной и той же или подобной химической(им) реакции(ям) независимо от размера молекулы, частью которой она является.

Термин "эпоксид" или "эпоксид" относится к реакционноспособным соединениям, которые характеризуются наличием оксиранового или эпоксидного кольца (также называемого глицидилом). Оно представлено трехчленным кольцом, содержащим атом кислорода, который связан с двумя атомами углерода, уже объединенными каким-либо другим способом.



"Эпоксидная смола" определяется как молекула, содержащая более одной эпоксидной группы.

"Аминогруппа" представляет собой функциональную группу, которая состоит из атома азота, присоединенного одинарной связью к атомам водорода, алкильным группам, арильным группам или комбинации этих трех групп. Аминофункциональные группы могут быть классифицированы на первичные, вторичные или третичные в зависимости от того, один, два или три атома водорода в аммиаке замещены соответственно алкильной или ароматической группой. Конкретные примеры композиций по настоящему изобретению содержат полимеры, содержащие вторичные или третичные аминогруппы.

Используемый в настоящем документе термин "(C₁-C₁₀)алкил" относится к насыщенной разветвленной или линейной углеводородной боковой цепи с 1-10 атомами углерода. "(C₁-C₁₂)алкил" может представлять собой, в частности, (C₁-C₄)-алкил, который, например, представляет собой незамещенную группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Под термином "гидрогель" понимается трехмерная (3D) сетка гидрофильных полимеров, способных набухать в воде и удерживать большое количество воды, поддерживая структуру за счет химического или физического сшивания отдельных полимерных цепей.

Термин "гидрофильный" полимер обычно относится к полимеру, который характеризуется сродством к воде, т.е. имеет тенденцию смешиваться с водой или водными растворами, растворяться в них или смачиваться ими.

"Средство, способствующее набуханию" (иногда также называемое пластификатором) определяется как вещество, способное обеспечивать набухание полимера.

"Модифицирующий полимер" определяется как полимер, который в присутствии средства, способствующего набуханию, демонстрирует наблюдаемое снижение адгезивности композиции и поддерживает или увеличивает ее когезивность.

"Адгезия" или "адгезивный" означает свойство вещества, делающее его способным связывать другие вещества вместе, обычно посредством поверхностного прикрепления. Соответствующая адгезивность может быть определена способами, хорошо известными из уровня техники, например, с помощью испытания на клейкость скатывающегося шарика, описанного в стандартном способе испытания UNE-EN 1721.

Выражение "% по весу" или "вес.%" понимается как весовой процент упомянутого ингредиента относительно общего количества конечной композиции. В настоящем изобретении вес.% обычно относится к % вес./вес., другими словами x % по весу ингредиента А представляет собой x граммов ингредиента А в 100 г общей композиции. Сумма вес.% ингредиентов в композиции должна составлять 100.

"Молярный процент" или "молярный процент" или "мол.%" представляет собой молярную долю ингредиента, умноженную на 100. Сумма молярных процентов каждого ингредиента в композиции будет равна 100.

Первый аспект настоящего изобретения относится к композиции с улучшенными по сравнению с уровнем техники свойствами, содержащей: а) сшитый гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы, и б) средство, способствующее набуханию, где сшитый гидрофильный полимер а) является получаемым посредством осуществления реакции гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, со сшивающим средством, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы. В конкретных примерах аминокфункциональные группы являются вторичными или третичными. В конкретных вариантах осуществления гидрофильный полимер содержит третичные аминокфункциональные группы.

Композиция по настоящему изобретению находится в форме гидрогеля. В некоторых вариантах осуществления гидрогели характеризуются твердостью по Шору от 20 до 80 единиц, определяемой с помощью дюрометра типа 00, как описано в стандартном способе испытаний ASTM D2240-15. В других вариантах осуществления твердость по Шору гидрогелей составляет от 35 до 65, например от 45 до 55, как определено стандартным способом испытаний ASTM D2240-15.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению также является прозрачной. В смысле настоящего изобретения прозрачность (в данном случае также называемая оптической чистотой) может быть измерена как коэффициент пропускания гидрогеля толщиной 2 мм, определяемый при длине волны 600 нм в спектрофотометре в УФ/видимой области спектра. В конкретных вариантах осуществления оптическая прозрачность композиции по настоящему изобретению, измеренная как коэффициент пропускания гидрогеля толщиной 2 мм, определенный при длине волны 600 нм в спектрофотометре в УФ/видимой области спектра, составляет более 40%, например более 50%, например от 50 до 60%.

Композиция по настоящему изобретению может быть бесцветной. Окрашенные соединения окрашиваются благодаря поглощению в спектре видимого излучения, т.е. 380-720 нм. В конкретных вариантах осуществления спектр композиции по настоящему изобретению в УФ/видимой области, зарегистрированный в диапазоне от 380 до 720 нм с помощью спектрофотометра, не демонстрирует никаких полос поглощения и, следовательно, является бесцветным.

Композиция по настоящему изобретению в большинстве случаев также совместима с кожей. Совместимость с кожей может быть определена в соответствии со стандартной процедурой ISO 10993. Все эти предпочтительные свойства делают композицию по настоящему изобретению очень подходящей для использования в различных областях применения, таких как перевязка ран или медицинская герметизация.

Композиция по настоящему изобретению в конкретных вариантах осуществления представляет собой адгезивную композицию. В некоторых вариантах осуществления композиции характеризуются адгезивностью от 1 до 50 мм (по результатам испытания на клейкость скатывающегося шарика, описанного в стандартном способе испытания UNE-EN 1721). В конкретных вариантах осуществления изобретения адгезивность композиции по настоящему изобретению составляет от 5 до 25 мм.

Композиция по настоящему изобретению может необязательно содержать модифицирующий полимер, присутствующий в количестве, достаточном для образования при отверждении когезивной гидрогелевой композиции. Она также может содержать дополнительные соединения, такие как косметические

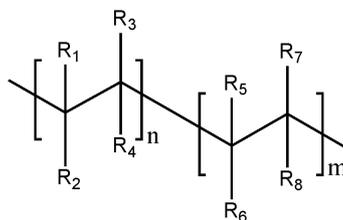
или фармацевтические активные ингредиенты (дезинфицирующие средства, антибиотики, противовоспалительные средства и т.д.), и может обеспечивать контролируемое высвобождение упомянутых соединений на кожу. Композиция по настоящему изобретению может также содержать другие добавки для контроля механических и оптических свойств, таких как адгезивность, когезивность, цвет и прозрачность, полученного гидрогеля.

Сшитый гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы

Сшитый гидрофильный полимер можно получить в результате реакции гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, со сшивающим средством, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы. Например, гидрофильный полимер содержит вторичные или третичные аминокфункциональные группы. Следовательно, реакция сшивания является химической сшивкой и не требует облучения. Это химическое сшивание может происходить путем смешивания гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, со сшивающим средством, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы в присутствии летучего растворителя при температуре от 40 до 100°C в течение времени от 1 до 24 ч. Реакция сшивания может происходить до смешивания со средством, способствующим набуханию. Альтернативно сшивание может происходить при смешивании со средством, способствующим набуханию, в условиях образования композиции по настоящему изобретению. Последний случай удобен тем, что сшивание и образование композиции происходят одновременно всего за одну стадию.

Гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы

В большинстве вариантов осуществления гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы, представляет собой статистический сополимер формулы I



Формула I,

где

n и m независимо выбраны из целого числа от 100 до 50000;

каждый из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 и R_8 независимо выбран из -H, -OH и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной гидроксильной группой;

R_3 выбран из:

(i) -OH,

(ii) N-лактама,

(iii) $-COOR_9$, где R_9 выбран из -H, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p-H$, где p представляет собой целое число от 1 до 10,

(iv) $-CONR_{10}R_{11}$, где R_{10} и R_{11} независимо выбраны из -H, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p-H$, где p представляет собой целое число от 1 до 10,

(v) $-NHCOR_{12}$, где R_{12} выбран из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p-H$, где p представляет собой целое число от 1 до 10, и

(vi) $-(CH_2-CH_2-O)_p-H$, где p равняется 1-10; и

R_7 выбран из:

(i) $-COOR_{13}$, где R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный по меньшей мере одной аминокфункциональной группой,

(ii) $-CONR_{14}R_{15}$, где R_{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный по меньшей мере одной аминокфункциональной группой, и R_{15} выбран из -H, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы, аминокфункциональной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p-H$, где p равняется 1-10, и

(iii) $-NHCOR_{14}$, где R_{14} выбран из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p-H$, где p представляет собой целое число от 1 до 10.

"Случайные" сополимеры представляют собой сополимеры, в которых различные мономерные остатки расположены в молекуле полимера случайным образом. В смысле настоящего изобретения гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональную группу, в частности вторичные или третичные аминокфункциональные группы, может представлять собой статистический сополимер с формулой I, как

определено выше, где структура, ограниченная скобками, определяет мономеры, которые случайным образом распределены внутри полимера n и m раз, где n и m независимо выбраны из целого числа от 100 до 50000. В некоторых вариантах осуществления n и m независимо выбраны из целого числа от 1000 до 20000. Аминогруппы в конкретных вариантах осуществления представляют собой третичные аминокфункциональные группы.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 , R_2 , R_5 и R_6 представляют собой -H.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_4 и R_8 представляют собой -H или $-\text{CH}_3$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 выбран из: (i) -OH, (ii) n -лактама, (iii) $-\text{COOR}_9$, где R_9 выбран из -H, $-\text{CH}_3$, $\text{C}_2\text{-C}_4$, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_p\text{-H}$, где p представляет собой целое число от 1 до 10, и (iv) $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, где R_{10} и R_{11} представляют собой -H.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 выбран из: (i) -OH, (ii) n -пирролидона, (iii) $-\text{COOR}_9$, где R_9 выбран из $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_p\text{-H}$, где p равняется 1-5, и (iv) $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, где R_{10} и R_{11} представляют собой -H.

В некоторых вариантах осуществления R_7 выбран из $-\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{CONH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 , R_2 , R_5 и R_6 представляют собой -H; R_4 и R_8 представляют собой -H или $-\text{CH}_3$; R_3 выбран из: (i) -OH, (ii) n -пирролидона, (iii) $-\text{COOR}_9$, где R_9 выбран из $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_p\text{-H}$, где p равняется 1-5, и (iv) $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, где R_{10} и R_{11} представляют собой -H; и R_7 выбран из $-\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{CONH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$.

В конкретных вариантах осуществления гидрофильный сополимерный полимер, содержащий вторичные или третичные аминокфункциональные группы, выбран из сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-аминоэтилметакрилата, сополимера акриламида и 2-аминоэтилметакрилата, сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера акриламида и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера винилового спирта и n -[3-(диметиламино)пропил]метакриламида и сополимера акриламида и 3-диметиламинопропилметакриламида. В конкретных примерах гидрофильный сополимерный полимер, содержащий вторичные или третичные аминокфункциональные группы, представляет собой сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата.

В настоящем изобретении также предусмотрено обеспечение гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы (в частности, вторичные или третичные), который необязательно является сополимером, как полимер в формуле I. Другие полимеры также предусматриваются для использования в настоящем изобретении. В целом гидрофильные полимеры, подходящие для настоящего изобретения, являются водорастворимыми или спирторастворимыми гидрофильными полимерами. Гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы, может быть получен путем сополимеризации гидрофильных мономеров и аминсодержащих мономеров, как в формуле I. Однако также предполагается, что аминные функциональные группы, в частности вторичные или третичные, в особенности третичные аминные функциональные группы, вводятся в гидрофильный полимер путем химической модификации полимерных цепей. Неограничивающие примеры гидрофильных полимеров включают полиглицерин, поли(амидоамин) поли(аминоэфир), производные полисахаридов (такие как целлюлоза, декстран, хитозан, гуаровая камедь, ксантановая камедь или гиалуроновая кислота, среди прочих), полиакриловая кислота, полиметакриловая кислота, поли(мет)акриламиды (такие как полиакриламид, полиметакриламид, поли(N,N-диэтилакриламид), поли(N,N-диметилметакриламид), поли(N-этилметакриламид), поли(N-изопропилакриламид), поли(N-(гидроксиэтил)акриламид), поли(N-(гидроксиэтил)метакриламид), поли(N-(гидроксипропил)акриламид), поли(N-(гидроксипропил)метакриламид), поли(мет)акрилаты (такие как поли(2-гидроксиэтилакрилат), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(гидроксипропилакрилат), поли(гидроксипропилметакрилат), поли(глицерилмонометакрилат), поли(глицерилмоноакрилат), акрилат полиэтиленгликоля, метакрилат полиэтиленгликоля), поли(N-виниллактамы) (такие как поли(N-винилпирролидон), поли(N-винилвалеролактамы), поли(N-винилкапролактамы)), поливиниловый спирт, поли(N-винилацетамид), полиэтиленгликоль и другие. Альтернативно сополимер поли(N-виниллактама) может быть частично сшит либо в растворе во время сополимеризации, либо путем облучения после сополимеризации.

В литературе имеются примеры химической модификации полимерных цепей для введения аминных функциональных групп, например: модификация поливинилового спирта N -алкилзамещенными группами (Polym. Chem., 2017,8, 5769-5779), модификация поли(2-гидроэтилметакрилата) гидрохлоридом 2-хлор- N,N -диэтилэтиламина (J. Sep. Science, 2005, 28, 1855-1875), эстерификация полиакриловой кислоты N -алкилзамещенными алканаминами (EP 1061089B1), восстановительное аминирование окисленного декстрана аминами (J. Control Release, 2008, 125, 246-251). Альтернативно подходящие полимеры, содержащие аминные функциональные группы, могут быть получены путем дериватизации с помощью химических средств, известных специалистам в данной области техники.

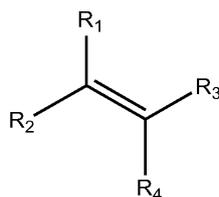
Молярный процент мономеров, которые содержат аминокфункциональную группу, в гидрофильном полимере обычно составляет от 1 до 60%. В некоторых вариантах осуществления молярный процент мо-

номеров, которые содержат аминофункциональную группу, в гидрофильном полимере составляет, как правило, от 1% до 50%, или от 2% до 40%, или от 3 до 35%, или от 4 до 30%, или от 5 до 25%, например 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49 или 50%. В большинстве примеров аминофункциональная группа является вторичной или третичной, в частности третичной функциональной группой.

Любой из гидрофильных полимеров или сополимеров, упомянутых выше, может быть получен известными способами полимеризации. Большинство из них также коммерчески доступны.

Для получения полимеров соответствующие количества мономера подвергают, например, ступенчатой или цепной полимеризации. Соответствующими мономерами для получения гидрофильных полимеров, пригодных для настоящего изобретения, являются таковые, которые при полимеризации образуют водорастворимый или спирторастворимый гидрофильный полимер. Аминные функциональные группы, в частности вторичные, более конкретно третичные аминные функциональные группы, могут быть введены в гидрофильный сополимер либо путем химической модификации полимерных цепей, либо путем сополимеризации гидрофильных мономеров и аминсодержащих мономеров. Неограничивающие примеры соответствующих мономеров включают глицерин, сложный аминоэфир амидоамина, производные сахаридов (такие как глюкоза, фруктоза или гиалуроновая кислота, среди прочих), акриловая кислота, метакриловая кислота, (мет)акриламиды (такие как акриламид, метакриламид, N,N-диэтилакриламид, N,N-диметилметакриламид, N-этилметакриламид, N-изопропилакриламид, N-(гидроксиэтил)акриламид, N-(гидроксиэтил)метакриламид, N-(гидроксипропил)акриламид, N-(гидроксипропил)метакриламид, (мет)акрилаты (такие как 2-гидроксиэтилакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат, гидроксипропилакрилат, гидроксипропилметакрилат, монометакрилат глицерина, моноакрилат глицерина, акрилат этиленгликоля, метакрилат этиленгликоля, N-виниллактамы (такие как N-винилпирролидон, N-винилвалеролактан, N-винилкапролактан), виниловый спирт, N-винилацетамид, этиленгликоль и другие.

В большинстве вариантов осуществления гидрофильный полимер по настоящему изобретению содержит мономер формулы II

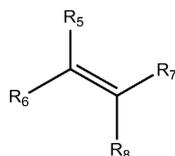


Формула II,

где R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как описано выше для формулы I.

В большинстве вариантов осуществления гидрофильный виниловый мономер, такой как упомянутые выше, сополимеризуется вместе со вторичным или третичным аминсодержащим мономером в количестве, достаточном для предоставления достаточной аминной функциональности в полимерной цепи, подходящей для сшивания сшивающим средством, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы (также в данном случае называемые многофункциональными эпоксидами) и позволяет образовать когезивный гидрогель. В конкретных вариантах осуществления аминсодержащий виниловый мономер содержит третичную аминогруппу. Неограничивающие примеры третичных аминсодержащих виниловых мономеров включают 2-(диметиламино)этил(мет)акрилат, 2-(диэтиламино)этил(мет)акрилат, 2-(диизопропиламино)этил(мет)акрилат, 2-аминоэтил(мет)акрилат, 2-(третбутиламино)этил(мет)акрилат, 3-(диметиламино)пропил(мет)акрилат, 2-(диметиламино)этил(мет)акриламид, N-[3-(диметиламино)пропил](мет)акриламид, N-(3-аминопропил)(мет)акриламид, 2-аминоэтил(мет)акриламид и смеси любых из вышеперечисленных мономеров. В наиболее конкретном варианте осуществления аминсодержащий виниловый мономер представляет собой 2-(диметиламино)этилметакрилат. Альтернативно подходящие полимеры, содержащие аминные функциональные группы, также могут быть получены путем дериватизации гидрофильных полимеров для получения аминсодержащих гидрофильных полимеров с помощью химических средств, известных специалистам в данной области техники.

Таким образом, гидрофильный полимер по настоящему изобретению в некоторых вариантах осуществления включает мономер формулы III



формула III,

где R_5 , R_6 , R_7 и R_8 являются такими, как описано выше для формулы I.

В большинстве вариантов осуществления молярный процент мономеров в гидрофильном полимере, содержащем аминифункциональную группу, может составлять от 1 до 60%. В конкретных вариантах осуществления молярный процент мономеров в гидрофильном полимере, содержащем аминифункциональную группу, может составлять от 1 до 50%, или от 2 до 40%, или от 3 до 35%, или от 4 до 30%, или от 5 до 25%, например 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49 или 50%. Аминифункциональная группа может представлять собой вторичную или третичную, более конкретно - третичную, функциональную группу.

Молекулярная масса гидрофильного полимера, содержащего аминные функциональные группы, может составлять от 10000 до 10000000. В некоторых вариантах осуществления указанная молекулярная масса составляет от 100000 до 5000000, в частности от 200000 до 2000000.

Сшивающее средство

Сшивающее средство по настоящему изобретению содержит многофункциональное эпоксидное соединение для предоставления достаточного количества реактивных участков, подходящих для сшивания по меньшей мере 2 полифункциональных сополимерных цепей и позволяющих образовать сшитую полимерную сетку. В большинстве вариантов осуществления количество эпоксидных функциональных групп равняется или составляет более 2 на эпоксидсодержащее соединение. В конкретных вариантах осуществления полифункциональные эпоксидные сшивающие средства являются низкомолекулярными соединениями и совместимы с реакционной матрицей для обеспечения максимальной равномерности и плотности сшивания по всей полимерной сетке и обеспечения превосходной оптической прозрачности.

В большинстве вариантов осуществления сшивающее средство выбрано из C_4 - C_{12} алкилдиепоксидов, диглицидиловых эфиров, триглицидиловых эфиров, полиглицидиловых эфиров и трис(2,3-эпоксипропил)изоцианурата.

Неограничивающие примеры подходящих сшивающих средств по настоящему изобретению включают: бутандиендиэпоксид, диглицидиловый эфир этиленгликоля, диглицидиловый эфир глицерина, диглицидиловый эфир бутандиола, диглицидиловый эфир диэтиленгликоля, диглицидиловый эфир гександиола, диглицидиловый эфир резорцина, диглицидиловый эфир неопентилгликоля, триглицидиловый эфир глицерина, триглицидиловый эфир трифенилолметана, полиглицидиловый эфир глицерина, трис(2,3-эпоксипропил)изоцианурат, полиглицидиловый эфир триметололпропана, полиглицидиловый эфир пентаэритрита, диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля, диглицидиловый эфир полипропиленгликоля, полиглицидиловый эфир сорбита, полиглицидиловый эфир полиглицерина, 4-цепочечный PEG-эпоксид, 8-цепочечный PEG-эпоксид, метокси-peg-глицидиловый эфир, полиглицидиловый эфир этоксилированных полиспиртов и многочисленные другие соединения, содержащие две или более эпоксидных групп, включая эпоксидные смолы, обычно используемые в коммерческих эпоксидных составах.

В некоторых вариантах осуществления сшивающее средство выбрано из группы, состоящей из (C_2-C_{12}) алкиленгликоля, ди-, три- или полиглицидилового эфира и ди-, три- или полиглицидилового эфира $((C_2-C_{12})$ алкиленгликоля) $_n$, где n представляет собой целое число от 2 до 80. В некоторых конкретных вариантах осуществления сшивающее средство выбрано из диглицидилового эфира этиленгликоля, диглицидилового эфира глицерина, диглицидилового эфира бутандиола, диглицидилового эфира диэтиленгликоля, диглицидилового эфира глицерина, полиглицидилового эфира глицерина, полиглицидилового эфира триметололпропана, полиглицидилового эфира пентаэритрита, диглицидилового эфира полиэтиленгликоля, диглицидилового эфира полипропиленгликоля, полиглицидилового эфира сорбита, полиглицидилового эфира полиглицерина и их комбинации. Например, сшивающее средство может быть выбрано из диглицидилового эфира глицерина, диглицидилового эфира поли(этиленгликоля), диглицидилового эфира диэтиленгликоля, диглицидилового эфира этиленгликоля, диглицидилового эфира 1,4-бутандиола, полиглицидилового эфира пентаэритрита и диглицидилового эфира сорбита. В конкретном примере сшивающим средством является диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля, в частности характеризующийся средним значением $M_n=500$.

Средство, способствующее набуханию

Композиция по настоящему изобретению содержит средство, способствующее набуханию, для контроля вязкоупругих и механических свойств полученной сшитой полимерной сетки. Средство, способствующее набуханию, может представлять собой любое совместимое средство, которое способно обеспе-

чивать набухание полимерной сетки и модифицирующего полимера, в частности обеспечивая высокую прозрачность гидрогеля. Средство, способствующее набуханию, может быть летучим, например для контроля вязкости смеси компонентов при получении гидрогелей, или нелетучим, например для контроля вязкоупругих свойств полученного гидрогеля. В настоящем изобретении "нелетучее" средство, способствующее набуханию, означает, что менее 10% средства, способствующего набуханию, испаряется на протяжении всех стадий обработки конечного гидрогеля. "Летучее" средство, способствующее набуханию, по настоящему изобретению означает, что более 10% средства, способствующего набуханию, испаряется на протяжении всех стадий обработки конечного гидрогеля. В некоторых вариантах осуществления можно использовать смесь с любым соотношением летучих и нелетучих средств, способствующих набуханию.

Средства, способствующие набуханию, входящие в состав композиции по настоящему изобретению, обычно выбраны из группы, состоящей из воды, одноатомных спиртов, многоатомных спиртов, этоксилированных многоатомных спиртов, метиловых эфиров этоксилированных многоатомных спиртов и их комбинаций. Неограничивающие примеры летучих и нелетучих средств, способствующих набуханию, включают воду, этанол, n-пропанол, изопропанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, 1,4-бутандиол, полиэтиленгликоль, глицерин, глицерол, диглицерин, триглицерин, полиглицерин и их производные, а также другие полиольные пластифицирующие средства, подходящие для биомедицинского применения. В некоторых вариантах осуществления нелетучее средство, способствующее набуханию, выбрано из глицерина, диглицерина, триглицерина и полиэтиленглицерина со среднечисленной молекулярной массой (M_n) от 200 до 800. В некоторых вариантах осуществления летучее средство, способствующее набуханию, выбрано из воды, этанола и изопропанола. В конкретных примерах летучее средство, способствующее набуханию, выбрано из глицерина, диглицерина, триглицерина и тетраглицерина.

Средство, способствующее набуханию, обычно представляет собой жидкость, но в некоторых вариантах осуществления жидкие средства, способствующие набуханию, могут быть частично заменены твердыми средствами, способствующими набуханию, такими как эритрит, сорбит, мочевины или полиэтиленгликоль, с M_n более 800, при условии, что полученная смесь остается жидкой в условиях обработки. Неограничивающие примеры других твердых средств, способствующих набуханию, включают гликозаминогликаны (например, гиалуроновая кислота или сульфат кератана), гидролизованные белки (например, гидролизованный коллаген, гидролизованный эластин или гидролизованный шелк), моносахариды (например, глюкоза, фруктоза или глюконовая кислота), дисахариды (например, сахароза или мальтит), полисахариды (например, полидекстроза или полиглюкуроновая кислота), мочевины и производные (например, гидроксиэтилмочевина или аллантоин), аминокислоты (например, глутаминовая кислота или глицин) и гидроксикислоты (например, молочная кислота или лактобионовая кислота), а также другие полиольные средства, способствующие набуханию, подходящие для биомедицинского применения.

Модифицирующий полимер

Композиция по настоящему изобретению может содержать один или более модифицирующих полимеров для регулирования адгезивности, когезивности и вязкоупругих свойств полученной композиции. Модифицирующие полимеры также могут быть использованы для улучшения внешнего вида и оптических свойств полученного гидрогеля. Модифицирующие полимеры могут быть солнобилизованы или набухнуть и равномерно солнобилизованы или суспендированы в средстве, способствующем набуханию, по выбору для конкретной композиции.

Примеры подходящих модифицирующих полимеров могут включать следующие полимеры или их производные: полисахариды, поли(мет)акрилаты, поли(мет)акриламиды, поли(мет)акриловые кислоты, поливиниловые спирты, поливинилпирролидоны, полиэтиленгликоли, полипропиленгликоли, целлюлозы, полисилоксаны или их комбинации. Неограничивающие примеры модифицирующих полимеров включают гуаровую камедь, камедь карайи, ксантановую камедь, гидроксипропилгуар, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, четвертичную аммониевую соль гидроксипропилцеллюлозы, полиакриламид, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэфирмодифицированный полисилоксан, поллоксамер и другие модифицирующие средства, подходящие для биомедицинского применения. В конкретных вариантах осуществления модифицирующий полимер выбран из группы, состоящей из гуаровой камеди, камеди карайи, ксантановой камеди, гидроксипропилгуара, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, четвертичной аммониевой соли гидроксипропилцеллюлозы, полиакриламида, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, полиэфирмодифицированного полисилоксана, поллоксамера и их комбинаций.

Другие ингредиенты

Существует множество терапевтических, биологических и косметических активных веществ, которые могут быть включены в композицию по настоящему изобретению в зависимости от предназначения продукта. Композиция по настоящему изобретению может включать такое активное вещество, которое может быть доставлено на кожу в гидрогеле или вокруг него.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению может включать активный фармацевтический ингредиент. Например, активный фармацевтический ингредиент представ-

ляет собой противомикробное средство, которое может быть доставлено на кожу для снижения вероятности инфицирования кожи, раны или места введения чрескожного устройства. Неограничивающие примеры противомикробных средств включают: антибиотики (например, бацитрацин, эритромицин или неомицин), хлоргексидин и его соли (например, хлоргексидина глюконат), сульфонамиды (например, сульфацетамид или фузидат натрия), пероксиды (например, бензоилпероксид), триклозан, полигексаметиленбигуанидина хлорид, серебро и его соли, йод и его производные (например, повидон-йод), сложные моноэфирные жирных кислот, эфирные масла и другие противомикробные средства, подходящие для терапевтического применения.

В других вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению может включать заживляющее средство для способствования регенерации кожи и/или уменьшения образования рубцов при ранах, ожогах, язвах и рваных ранах, проколах, биопсийных ранах, волдырях, татуировках и других повреждениях кожи. Неограничивающие примеры заживляющих средств включают коллаген и его гидролизаты, гиалуроновую кислоту, факторы роста (например, фактор роста эндотелия или фактор роста фибробластов), эфирные масла, полисахариды (например, хитин и его производные) и другие заживляющие средства, подходящие для терапевтического применения.

В другом конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит терапевтическое средство для местного лечения легких и умеренных состояний кожных заболеваний или нарушений. Типичные кожные заболевания и нарушения и соответствующие им терапевтические средства, которые могут быть включены в композиции по настоящему изобретению, включают псориаз, акне, дерматит, экзему, импетиго, крапивницу, волдыри, кератоз, розацеа, базальноклеточную карциному, бородавки, герпес и любые другие кожные нарушения и заболевания, которые могут быть подвергнуты местному лечению или заживлению. Неограничивающие примеры состояний кожи и соответствующих терапевтических средств включают псориаз (например, кортикостероиды, аналоги витамина D, антралин, ретиноиды, ингибиторы кальцинейрина, салициловая кислота, каменноугольная смола, мочевины и/или увлажняющие средства), акне (например, ретиноиды, антибиотики, салициловая кислота, азелаиновая кислота, дапсон и/или пероксиды), экзему (например, кортикостероиды, ингибиторы кальцинейрина, антибиотики и/или увлажняющие средства), импетиго (например, антибиотики), розацеа (например, антибиотики, азелаиновая кислота и/или дапсон), крапивницу (например, антигистаминные препараты), актинический кератоз (например, фторурацил, имиквимод, диклофенак, ингенол мебутат и/или трихлоруксусная кислота), базальноклеточную карциному (например, фторурацил и/или имиквимод), бородавки (например, салициловая кислота и/или трихлоруксусная кислота), герпес (например, ацикловир, фамцикловир и/или валацикловир) и другие терапевтические средства, подходящие для лечения кожных заболеваний или нарушений.

Таким образом, композиция по настоящему изобретению может содержать активный фармацевтический ингредиент, выбранный из группы, состоящей из противомикробных средств, анальгетиков, противовоспалительных средств, средств для свертывания крови, факторов роста, противовоздушных средств. В конкретных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержит противомикробное средство, например хлоргексидина глюконат.

В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит косметический активный ингредиент для улучшения, очищения, украшения или изменения внешнего вида кожи. В зависимости от применения композиции по настоящему изобретению в нее могут быть включены различные косметические ингредиенты. Неограничивающие примеры различных типов косметических средств включают противосеборейные, сужающие поры, отбеливающие, отшелушивающие, очищающие, смягчающие, гидротропные, регенерирующие, пережиривающие, разглаживающие, успокаивающие, антиоксидантные, увлажняющие, кератолитические, увлажняющие, защищающие кожу, омолаживающие, окисляющие, восстанавливающие и другие косметические средства, подходящие для косметического или космецевтического применения и известные специалистам в данной области техники.

В композицию могут быть добавлены другие совместимые ингредиенты, такие как соединения для регулирования pH композиции. Кроме того, когда композиция по настоящему изобретению включает фармацевтические, биологические или косметические средства, могут быть добавлены вспомогательные вещества, консерванты, эмульгаторы или усилители проникновения в кожу для обеспечения местной или трансдермальной доставки таких средств. Когда композиция по настоящему изобретению содержит вспомогательные вещества и носители, они, в частности, предназначены для местного применения, т. е. приемлемые для местного применения вспомогательные вещества и носители.

Композиция

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению может содержать: а) от 5% до 50% по весу сшитого гидрофильного полимера, содержащего аминокислотные группы, и б) по меньшей мере 40% по весу средства, способствующего набуханию. Проценты по весу относятся к общему весу композиции. Необязательно композиция может содержать по меньшей мере одно дополнительное соединение, выбранное из с) или d), где с) составляет не более 10% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и d) составляет не более 25% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента.

В других вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению может содержать: а) от 5 до 50% по весу шитого гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, б) от 40 до 80% по весу средства, способствующего набуханию, и необязательно по меньшей мере одно дополнительное соединение, выбранное из с) или d), где с) представляет собой от 0,5 до 10% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и d) представляет собой от 0,5 до 25% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента.

В других вариантах осуществления композиция содержит: а) от 20 до 40% по весу шитого гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, б) от 50 до 70% по весу средства, способствующего набуханию, и необязательно по меньшей мере одно дополнительное соединение, выбранное из с) или d), где с) представляет собой от 1 до 10% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и d) представляет собой от 0,5 до 15% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента.

В других вариантах осуществления композиция содержит: а) от 20 до 35% по весу шитого гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, б) от 55 до 65% по весу средства, способствующего набуханию, и d) от 1 до 10% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента.

В других вариантах осуществления композиция содержит: а) от 20 до 35% по весу шитого гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, б) от 55 до 65% по весу средства, способствующего набуханию, от 2 до 8% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и d) от 1 до 10% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента.

В конкретных вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию. В других конкретных вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой косметическую композицию. В других конкретных вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой медицинское устройство. В других конкретных вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой санитарно-гигиенический продукт.

Способ получения композиций

Второй аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения композиции, как определено выше, который включает:

(i) смешивание в присутствии летучего растворителя: гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, средства, способствующего набуханию, сшивающего средства, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы,

(ii) воздействие на смесь температуры от 40 до 100°C в течение от 1 до 24 ч и необязательно

(iii) помещение в водный раствор с набуханием.

Аминокфункциональные группы обычно представляют собой вторичные или третичные аминокфункциональные группы, в частности третичные.

Стадия (i) может необязательно включать смешивание по меньшей мере одного дополнительного ингредиента, выбранного из модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и других активных ингредиентов (таких как активные фармацевтические ингредиенты, косметические ингредиенты, вспомогательные вещества и т.д.). Компоненты, смешиваемые на стадии (i), были подробно определены выше и также применимы в данном случае.

Примеры летучих растворителей включают воду, этанол и изопропанол или их смеси. Полученную смесь энергично перемешивают и затем формуют на соответствующую поверхность, такую как высвобождающая подложка или неприсоединенная форма. Смеси дают затвердеть и летучий растворитель выпаривают при нагревании с получением когезивной и необязательно адгезивной композиции. Полученная гидрогелевая композиция может быть разрезана на отдельные блоки с помощью штампов или других соответствующих инструментов.

Стехиометрия реакции может зависеть от использования конечного продукта. Например, в большинстве вариантов осуществления смесь со стадии (i) в способе по настоящему изобретению содержит: от 5 до 35% по весу гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, не более 10% сшивающего средства, по меньшей мере 15% по весу средства, способствующего набуханию, и растворитель в количестве до 100%. В некоторых вариантах осуществления стадия (i) также включает смешивание не более 10% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и/или не более 25% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления стадия (i) включает смешивание от 10 до 25% по весу гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, от 0,1 до 10% по весу сшивающего средства, от 15 до 35% по весу средства, способствующего набуханию, необязательно по меньшей мере одного дополнительного соединения выбранного из 0,1-10% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и 0,5-15% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента и растворителя до 100.

В других вариантах осуществления стадия (i) включает смешивание от 10 до 18% по весу гидрофильного полимера, содержащего аминофункциональные группы, от 1 до 5% по весу сшивающего средства, от 20 до 30% по весу средства, способствующего набуханию, необязательно по меньшей мере одного дополнительного соединения выбранного из 0,5-5% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и 1-10% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента и растворителя до 100.

В других вариантах осуществления стадия (i) включает смешивание от 10 до 15% по весу гидрофильного полимера, содержащего аминофункциональные группы, от 1 до 4% по весу сшивающего средства, от 20 до 30% по весу средства, способствующего набуханию, необязательно от 0,5 до 5% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, от 1 до 5% по весу активного фармацевтического или косметического ингредиента и растворителя до 100.

Как уже упоминалось, сшитую полимерную сетку гидрогелевой композиции по настоящему изобретению получают путем осуществления реакции смеси полифункциональных аминных и полифункциональных эпоксидных соединений. В большинстве вариантов осуществления композиции полифункциональных аминных и полифункциональных эпоксидных соединений подбирают таким образом, чтобы смесь обеспечивала гидрогель в условиях реакции. Механические свойства полученной сшитой полимерной сетки могут контролироваться степенью сшивания и природой сшивающего средства. В конкретном варианте осуществления гидрофильный полимер, содержащий аминофункциональные группы, находится в избытке касательно аминофункциональных групп реагента, чтобы обеспечить полную реакцию эпоксидных функциональных групп сшивающего средства.

В общем случае эпоксиды и первичные и вторичные амины реагируют так, как описано в уравнении, показанном на фиг. 5. В общем случае эпоксиды и третичные амины реагируют так, как описано в уравнении, показанном на фиг. 6.

В случае третичных аминов продуктом реакции является ион четвертичного аммония. Для этой реакции требуется один моль воды и противоион, спонтанно образующийся в качестве побочного продукта реакции, который представляет собой гидроксид-анион. Альтернативно реакция может протекать с одним молекул спиртов (или других доноров протонов) в соответствии с механизмом, описанным на предыдущей фигуре, с получением четвертичного алкоголята аммония в качестве точки сшивания.

В конкретном варианте осуществления гидрофильный полимер, содержащий аминофункциональные группы, находится в избытке касательно аминофункциональных групп реагента, чтобы обеспечить полную реакцию эпоксидных функциональных групп сшивающего средства. Использование этой композиции позволяет получить сшитую полимерную сетку. Конденсационная полимерная сетка, полученная с использованием этой композиции, содержит значительное количество точек сшивания, образуя четвертичные аммониевые участки на каждом участке реакции, что позволяет образовать гидрогель, способный поддерживать свою структуру, не растворяясь.

В некоторых вариантах осуществления стадия (ii) способа по настоящему изобретению включает температуру от 40 до 100°C и время от 1 до 24 ч. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от 45 до 55°C, и время составляет от 12 до 24 ч.

В третьем аспекте настоящего изобретения рассматривается композиция, которую можно получить описанным выше способом. Упомянутая композиция является такой, как определено в первом аспекте изобретения и его вариантах осуществления, и имеет такие же свойства, как описано в этом аспекте. Таким образом, все варианты осуществления, описанные для композиции из первого аспекта настоящего изобретения, также применимы к композиции, получаемой способом, описанным во втором аспекте изобретения.

В настоящем изобретении также представлена композиция, содержащая смесь со стадии (i) способа по настоящему изобретению, а именно: гидрофильный полимер, содержащий аминофункциональные группы, средство, способствующее набуханию, сшивающее средство, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы, необязательно по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, а также другие активные ингредиенты (такие как активные фармацевтические ингредиенты, косметические ингредиенты, вспомогательные вещества и т.д.) и летучий растворитель. Все эти компоненты были определены выше. Количество компонентов в смеси такое, как описано выше.

Варианты применения

Композиция по настоящему изобретению может быть применена для нескольких вариантов медицинского применения.

В одном варианте осуществления композиция, раскрытая в настоящем документе, может быть применена для фиксации и защиты сосудистых линий, которые были введены пациенту человеку. Композиция по настоящему изобретению обеспечивает гидрогелевую систему, обладающую требуемой когезивностью и необязательно достаточной адгезивностью к коже человека. Композиция по настоящему изобретению может обеспечивать достаточную адгезивность для обеспечения крепления катетерной линии к коже, чтобы препятствовать перемещению катетера и минимизировать любое возможное повреждение сосудов. Она также может обладать достаточной когезивностью, чтобы удерживать крепление катетера,

и при этом не оставлять значительных следов на коже при удалении. Кроме того, механические свойства композиции по настоящему изобретению могут быть отрегулированы для обеспечения амортизирующего эффекта и снижения чрезмерного эффекта поршневого движения катетера или устройства для введения и ограничения повреждения тканей. Кроме того, при правильном размещении композиция по настоящему изобретению обладает барьерными свойствами и защищает нижележащую точку доступа к сосуду от загрязнения и патогенов.

В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению может быть применена для защиты ран, ожогов или любого состояния кожи, которое требует защиты поврежденной кожи для поддержания смачиваемости и влажности в ране, обеспечивая лучший контроль раны и исход заживления. При правильном размещении композиция по настоящему изобретению обладает барьерными свойствами и защищает нижележащую кожу от загрязнения и патогенов, при этом ее повышенная оптическая прозрачность позволяет непрерывно визуализировать нижележащую кожу. Кроме того, композиция по настоящему изобретению может обеспечивать абсорбирующие свойства, позволяющие контролировать экссудаты ран.

В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению также пригодна в качестве резервуара для доставки терапевтических средств на кожу или через кожу. Композиции могут содержать добавки, вспомогательные вещества или усилители проникновения для контроля местной или трансдермальной доставки фармацевтических и/или активных ингредиентов. Фармацевтически приемлемые добавки и вспомогательные вещества также могут быть включены в состав композиции по настоящему изобретению для увеличения растворимости активного начала в гидрогелевой матрице, для регулировки и/или создания pH, контроля ионной силы, регулировки цвета и прозрачности и/или изменения липкости.

Композиции по настоящему изобретению могут быть применены при изготовлении медицинских изделий, предназначенных для контакта с кожей, для любого из вышеперечисленных вариантов применения. Настоящее изобретение также охватывает медицинские изделия, содержащие композиции по настоящему изобретению. Упомянутые медицинские изделия, предназначенные для контакта с кожей, могут представлять собой повязки на раны, фиксирующие повязки, герметики, пластыри, патчи и т. п.

Если композиция содержит фармацевтически активные ингредиенты, композиция по настоящему изобретению, как описано выше, может быть применена в качестве лекарственного препарата. Она также может быть образована в виде композиции, как описано выше, для получения лекарственного препарата. В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения или предотвращения медицинского состояния, включающий введение композиции, определенной выше, вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями, субъекту, нуждающемуся в этом, включая человека. Лекарственный препарат может быть предназначен для лечения или предотвращения заболевания, которое представляет собой состояние кожи, например, выбранное из ран, язв, ожогов, псориаза, акне, дерматита, экземы, импетиго, крапивницы, волдырей, кератоза, розацеа, базальноклеточной карциномы, бородавок и герпеса. Таким образом, композиция, описанная выше, может быть применена для предотвращения или лечения нарушения кожи, например нарушения, выбранного из ран, язв, ожогов, псориаза, акне, дерматита, экземы, импетиго, крапивницы, волдырей, кератоза, розацеа, базальноклеточной карциномы, бородавок и герпеса. Может быть изменен ее состав в виде композиции, как описано выше, для применения в получении лекарственного препарата для предотвращения или лечения нарушения кожи, например нарушения, выбранного из ран, язв, ожогов, псориаза, акне, дерматита, экземы, импетиго, крапивницы, волдырей, кератоза, розацеа, базальноклеточной карциномы, бородавок и герпеса.

Для полноты изложения в следующих пронумерованных вариантах осуществления представлены различные аспекты настоящего изобретения.

1. Композиция, содержащая:

а) сшитый гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы, и

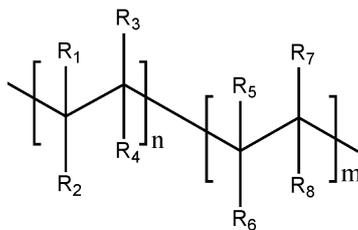
б) средство, способствующее набуханию,

где сшитый гидрофильный полимер а) является получаемым посредством осуществления реакции гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, со сшивающим средством, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы.

2. Композиция по варианту осуществления 1, где аминокфункциональные группы представляют собой вторичные или третичные аминокфункциональные группы.

3. Композиция по варианту осуществления 2, где аминокфункциональные группы представляют собой третичные аминокфункциональные группы.

4. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы, представляет собой статистический сополимер формулы I



Формула I,

где

n и m независимо выбраны из целого числа от 300 до 50000;

каждый из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 и R_8 независимо выбран из -H, -OH и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной гидроксильной группой;

R_3 выбран из:

(i) -OH,

(ii) N-лактама,

(iii) $-COOR_9$, где R_9 выбран из -H, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p$ -H, где p представляет собой целое число от 1 до 10,

(iv) $-CONR_{10}R_{11}$, где R_{10} и R_{11} независимо выбраны из -H, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p$ -H, где p представляет собой целое число от 1 до 10,

(v) $-NHCOR_{12}$, где R_{12} выбран из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p$ -H, где p представляет собой целое число от 1 до 10, и

(vi) $-(CH_2-CH_2-O)_p$ -H, где p равняется 1-10; и

R_7 выбран из:

(i) $-COOR_{13}$, где R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный по меньшей мере одной аминофункциональной группой,

(ii) $-CONR_{14}R_{15}$, где R_{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный по меньшей мере одной аминофункциональной группой, и R_{15} выбран из -H, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы, аминофункциональной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p$ -H, где p равняется 1-10, и

(iii) $-NHCOR_{14}$, где R_{14} выбран из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p$ -H, где p представляет собой целое число от 1 до 10.

5. Композиция по варианту осуществления 4, где R_1 , R_2 , R_5 и R_6 представляют собой -H;

R_4 и R_8 представляют собой -H или $-CH_3$ и

R_3 выбран из:

(i) -OH,

(ii) N-лактама,

(iii) $-COOR_9$, где R_9 выбран из -H, $-CH_3$, C_2 - C_4 , необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(CH_2-CH_2-O)_p$ -H, где p представляет собой целое число от 1 до 10, и

(iv) $-CONR_{10}R_{11}$, где R_{10} и R_{11} представляют собой -H.

6. Композиция по любому из вариантов осуществления 4-5, где

R_1 , R_2 , R_5 и R_6 представляют собой -H;

R_4 и R_8 представляют собой -H или $-CH_3$ и

R_7 выбран из $-COO-CH_2-CH_2-NH_2$, $-COO-CH_2-CH_2-N(CH_3)_3$ и $-CONH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_3$.

7. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где гидрофильный полимер, содержащий аминофункциональные группы, выбран из сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-аминоэтилметакрилата, сополимера акриламида и 2-аминоэтилметакрилата, сополимера винилового спирта и n -[3-(диметиламино)пропил]метакриламида, сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера акриламида и 2-диметиламиноэтилметакрилата и сополимера акриламида и 3-диметиламинопропилметакриламида.

8. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где гидрофильный полимер, содержащий аминофункциональные группы, представляет собой сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата.

9. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где молярный процент мономеров, которые содержат аминофункциональную группу, в гидрофильном полимере составляет от 1 до

60%.

10. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где молярный процент мономеров, которые содержат амнофункциональную группу, в гидрофильном полимере составляет от 1 до 45%, в частности от 5 до 25%.

11. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где сшивающее средство выбрано из C_4 - C_{12} алкилдиепоксидов, диглицидиловых эфиров, триглицидиловых эфиров, полиглицидиловых эфиров и трис(2,3-эпоксипропил)изоцианурата.

12. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где сшивающее средство выбрано из группы, состоящей из диглицидилового эфира этиленгликоля, диглицидилового эфира глицерина, диглицидилового эфира бутандиола, диглицидилового эфира диэтиленгликоля, диглицидилового эфира гександиола, диглицидилового эфира неопентилгликоля, триглицидилового эфира глицерина, полиглицидилового эфира глицерина, полиглицидилового эфира триметоллолпропана, полиглицидилового эфира пентаэритрита, диглицидилового эфира полиэтиленгликоля, диглицидилового эфира полипропиленгликоля, полиглицидилового эфира сорбита, полиглицидилового эфира полиглицерина и их комбинации, в частности выбрано из диглицидилового эфира этиленгликоля, диглицидилового эфира глицерина, диглицидилового эфира диэтиленгликоля, диглицидилового эфира полиэтиленгликоля, диглицидилового эфира бутандиола, полиглицидилового эфира пентаэритрита, полиглицидилового эфира сорбита и их комбинаций.

13. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где сшивающее средство представляет собой диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля.

14. Композиция по любому из вариантов осуществления 12-13, где диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля характеризуется средним значением $M_n=500$.

15. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где средство, способствующее набуханию, выбрано из группы, состоящей из воды, одноатомных спиртов, многоатомных спиртов, этоксилированных многоатомных спиртов, метиловых эфиров этоксилированных многоатомных спиртов и их комбинаций.

16. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где средство, способствующее набуханию, выбрано из группы, состоящей из пропиленгликоля, дипропиленгликоля, полиэтиленгликоля с молекулярной массой от 200 до 600, глицерина, диглицерина, триглицерина, тетраглицерина, гексаглицерина, декаглицерина и их комбинаций, в частности выбрано из глицерина, диглицерина, триглицерина, тетраглицерина и их комбинаций.

17. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где средство, способствующее набуханию, представляет собой глицерин.

18. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая:
с) модифицирующий полимер, совместимый со средством, способствующим набуханию, в частности, выбранный из группы, состоящей из полисахарида, поли(мет)акрилата, поли(мет)акриламида, поли(мет)акриловой кислоты, поливинилового спирта, поли(N-винилактама), полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, целлюлозы или производного целлюлозы, полисилоксана и их комбинаций.

19. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где модифицирующий полимер выбран из группы, состоящей из гуаровой камеди, камеди карайи, ксантановой камеди, гидроксипропилгуара, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, четвертичной аммониевой соли гидроксипропилцеллюлозы, полиакриламида, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, полиэфирмодифицированного полисилоксана, полксамера и их комбинаций.

20. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где модифицирующий полимер представляет собой поливиниловый спирт.

21. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая:
d) активный фармацевтический ингредиент, в частности, выбранный из групп, состоящих из противомикробных препаратов, анальгетиков, противовоспалительных средств, средств для свертывания крови, факторов роста, противозудных средств.

22. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где активный фармацевтический ингредиент представляет собой противомикробное средство.

23. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где противомикробное средство представляет собой хлоргексидина глюконат.

24. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, которая содержит:

a) от 5 до 50% по весу сшитого гидрофильного полимера, содержащего амнофункциональные группы,

b) от 40 до 70% по весу средства, способствующего набуханию,

25. Композиция по предыдущему варианту осуществления, которая содержит:

a) от 20 до 40% по весу сшитого гидрофильного полимера, содержащего амнофункциональные группы,

b) от 50 до 70% по весу средства, способствующего набуханию.

26. Композиция по любому из вариантов осуществления 24-25, которая дополнительно содержит от

0,5 до 25% по весу активного средства.

27. Композиция по предыдущему варианту осуществления, которая содержит от 0,5 до 15% по весу активного средства, в частности от 1 до 10% по весу активного средства.

28. Композиция по любому из вариантов осуществления 24-27, которая дополнительно содержит от 1 до 10% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию.

29. Композиция по предыдущему варианту осуществления, которая содержит от 2 до 8% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию.

30. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, представляющая собой гидрогель.

31. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, которая является прозрачной.

32. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, которая является бесцветной.

33. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, которая является совместимой с кожей.

34. Композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, которая является адгезивной.

35. Способ получения композиции по любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий:

(i) смешивание в присутствии летучего растворителя: а) гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, б) средства, способствующего набуханию, с) сшивающего средства, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы, и необязательно по меньшей мере одного дополнительного соединения, выбранного из d) модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и е) активного средства,

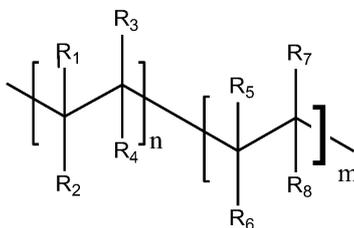
(ii) воздействие на смесь температуры от 40 до 100°C в течение периода от 1 до 24 ч и необязательно

(iii) помещение в водный раствор с набуханием.

36. Способ по предыдущему варианту осуществления, где аминокфункциональные группы представляют собой вторичные или третичные аминокфункциональные группы.

37. Способ по предыдущему варианту осуществления, где аминокфункциональные группы представляют собой третичные аминокфункциональные группы.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 35-37, где гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы, представляет собой статистический сополимер формулы I



Формула I,

где

n и m независимо выбраны из целого числа от 300 до 50000;

каждый из R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ и R₈ независимо выбран из -H, -OH и C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной гидроксильной группой;

R₃ выбран из:

(i) -OH,

(ii) N-лактама,

(iii) -COOR₉, где R₉ выбран из -H, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p представляет собой целое число от 1 до 10,

(iv) -CONR₁₀R₁₁, где R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из -H, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p представляет собой целое число от 1 до 10,

(v) -NHCOR₁₂, где R₁₂ выбран из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p представляет собой целое число от 1 до 10, и

(vi) -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p равняется 1-10; и

R₇ выбран из:

(i) -COOR₁₃, где R₁₃ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный по меньшей мере одной аминокфункциональной группой,

(ii) $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, где R_{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный по меньшей мере одной аминифункциональной группой, и R_{15} выбран из $-\text{H}$, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы, аминифункциональной группы и $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-\text{H}$, где p равняется 1-10, и

(iii) $-\text{NHCOR}_{14}$, где R_{14} выбран из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-\text{H}$, где p представляет собой целое число от 1 до 10.

39. Способ по предыдущему варианту осуществления, где R_1 , R_2 , R_5 и R_6 представляют собой $-\text{H}$; R_4 и R_8 представляют собой $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$ и

R_3 выбран из:

(i) $-\text{OH}$,

(ii) N-лактама,

(iii) $-\text{COOR}_9$, где R_9 выбран из $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, C_2 - C_4 , необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-\text{H}$, где p представляет собой целое число от 1 до 10, и

(iv) $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, где R_{10} и R_{11} представляют собой $-\text{H}$.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 38-39, где

R_1 , R_2 , R_5 и R_6 представляют собой $-\text{H}$;

R_4 и R_8 представляют собой $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$ и

R_7 выбран из $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 35-40, где гидрофильный полимер, содержащий аминифункциональные группы, выбран из сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-аминоэтилметакрилата, сополимера акриламида и 2-аминоэтилметакрилата, сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера акриламида и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера винилового спирта и n -[3-(диметиламино)пропил]метакриламида и сополимера акриламида и 3-диметиламинопропилметакриламида.

42. Способ по предыдущему варианту осуществления, где гидрофильный полимер, содержащий аминифункциональные группы, представляет собой сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 35-42, где молярный процент мономеров, которые содержат аминифункциональные группы, в гидрофильном полимере составляет от 1 до 60%.

44. Способ по предыдущему варианту осуществления, где молярный процент мономеров, которые содержат аминифункциональные группы, в гидрофильном полимере составляет от 1 до 45%, в частности от 5 до 25%.

45. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления 35-44, где сшивающее средство выбрано из C_4 - C_{12} алкилдиепоксидов, диглицидиловых эфиров, триглицидиловых эфиров, полиглицидиловых эфиров и трис(2,3-эпоксипропил)изоцианурата.

46. Композиция по предыдущему варианту осуществления, где сшивающее средство выбрано из группы, состоящей из диглицидилового эфира этиленгликоля, диглицидилового эфира глицерина, диглицидилового эфира бутандиола, диглицидилового эфира диэтиленгликоля, диглицидилового эфира гександиола, диглицидилового эфира неопентилгликоля, триглицидилового эфира глицерина, полиглицидилового эфира глицерина, полиглицидилового эфира триметололпропана, полиглицидилового эфира пентаэритрита, диглицидилового эфира полиэтиленгликоля, диглицидилового эфира полипропиленгликоля, полиглицидилового эфира сорбита, полиглицидилового эфира полиглицерина и их комбинации, в частности выбрано из диглицидилового эфира этиленгликоля, диглицидилового эфира глицерина, диглицидилового эфира диэтиленгликоля, диглицидилового эфира полиэтиленгликоля, диглицидилового эфира бутандиола, полиглицидилового эфира пентаэритрита, полиглицидилового эфира сорбита и их комбинаций.

47. Способ по предыдущему варианту осуществления, где сшивающее средство представляет собой диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 46-47, где диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля характеризуется средним значением $M_n=500$.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 35-48, где средство, способствующее набуханию, выбрано из группы, состоящей из воды, одноатомных спиртов, многоатомных спиртов, этоксилированных многоатомных спиртов, метиловых эфиров этоксилированных многоатомных спиртов и их комбинаций.

50. Способ по предыдущему варианту осуществления, где средство, способствующее набуханию, выбрано из группы, состоящей из пропиленгликоля, дипропиленгликоля, полиэтиленгликоля с молекулярной массой от 200 до 600, глицерина, диглицерина, триглицерина, тетраглицерина, гексаглицерина, декаглицерина и их комбинаций, в частности выбрано из глицерина, диглицерина, триглицерина, тетраглицерина и их комбинаций.

51. Способ по предыдущему варианту осуществления, где средство, способствующее набуханию, представляет собой глицерин.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 35-51, где активный фармацевтический ингредиент выбран из групп, состоящих из противомикробных препаратов, анальгетиков, противовоспалительных средств, средств для свертывания крови, факторов роста, противозудных средств.

53. Способ по предыдущему варианту осуществления, где активный фармацевтический ингредиент представляет собой противомикробное средство.

54. Способ по предыдущему варианту осуществления, где противомикробное средство представляет собой хлоргексидина глюконат.

55. Применение композиции по любому из вариантов осуществления 1-34 для изготовления медицинского изделия, предназначенного для контакта с кожей.

56. Медицинское изделие, предназначенное для контакта с кожей, содержащее композицию по любому из вариантов осуществления 1-34.

57. Медицинское изделие, предназначенное для контакта с кожей, по варианту осуществления 56, которое выбрано из группы, состоящей из повязки на рану, фиксирующей повязки, герметика, пластыря и патча.

58. Медицинское изделие, предназначенное для контакта с кожей, по предыдущему варианту осуществления, которое представляет собой фиксирующую повязку.

Во всем тексте описания и формулы настоящего изобретения слово "содержать" и его вариации не предназначены для исключения других технических признаков, добавок, компонентов или стадий. Кроме того, слово "включать" охватывает значение "состоять из". Дополнительные объекты, преимущества и признаки настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с данным описанием или могут быть обнаружены при применении на практике настоящего изобретения. Следующие примеры и графические материалы представлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Ссылочные обозначения, относящиеся к графическим материалам и помещенные в скобках в формуле изобретения, служат исключительно для повышения понятности формулы изобретения и не должны толковаться как ограничивающие объем формулы изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все возможные комбинации описанных в настоящем документе конкретных и определенных вариантов осуществления.

Примеры

Пример 1. Образование гидрогеля

Цель данного примера - продемонстрировать образование сшитой полимерной сетки посредством осуществления реакции гидрофильного сополимера, имеющего аминные группы (см. табл. 1, 12 вес.%), со средством, способствующим набуханию, или пластифицирующим средством (24 вес.%) и сшивающим средством на основе эпоксида (диглицидиловый эфир глицерина, 2 вес.%) в летучем растворителе (вода или этанол, 62 вес.%). Полученную смесь энергично перемешивали, затем выливали на стеклянную поверхность и отверждали в печи при температуре 60°C в течение ночи. После отверждения образец гидрогеля помещали в воду и встряхивали в течение 24 ч с обеспечением полного набухания или полного растворения. В табл. 1 продемонстрированы полученные результаты.

Таблица 1

Полимер	Аминная группа	Образование гидрогеля (Да/Нет)
Поливинилпирролидон (PVP)	-	Нет
Поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (pHEMA)	-	Нет
Полиакриламид (pAAm)	-	Нет
Поливиниловый спирт (PVA)	-	Нет
Сополимер 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-аминоэтилметакрилата (pHEMA-DAEM)	Первичная	Да
Сополимер акриламида и 2-аминоэтилметакрилата (pHEMA-DAEM)	Первичная	Да
Сополимер 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-диметиламиноэтилметакрилата (pHEMA-DMAEM)	Третичная	Да
Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата (PVP-DMAEM)	Третичная	Да
Сополимер акриламида и 2-диметиламиноэтилметакрилата (pAAm-DMAEM)	Третичная	Да
Сополимер акриламида и 3-диметиламинопропилметакриламида (pAAm-DMAPMa)	Третичная	Да
Сополимер (3-метил-1-винилимидазолия хлорид) и 1-винилпирролидона	Четвертичная	Нет
Сополимер акриламида и диаллилдиметил-аммония хлорида	Четвертичная	Нет

Пример 2. Оптическая прозрачность и цвет гидрогелей

Цель данного примера - продемонстрировать, что с помощью способа по настоящему изобретению можно получить бесцветные гидрогели с высокой степенью прозрачности при соответствующем выборе компонентов гидрогеля. Гидрогели получали, как описано в примере 1, с использованием материалов, показанных в табл. 2.

Таблица 2

Состав	Гидрофильный сополимер	Пластификатор	Сшивающее средство	Внешний вид гидрогеля
HG102	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата	Глицерин	Диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля, 6000	Бесцветный и полупрозрачный
HG118	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата	PEG200	Диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля, 500	Желтый и слегка мутный
HG119	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата	Глицерин	Диглицидиловый эфир глицерина	Слегка окрашенный и прозрачный
HG123	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата	PEG400	Диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля, 500	Почти бесцветный и мутный
HG124	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата	PEG1000/глицерин (1:1)	Диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля, 500	Белый и непрозрачный
HG134	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата	Триглицерин	Диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля, 500	Почти бесцветный и прозрачный
HG145	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата	Глицерин	Диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля, 500	Бесцветный и прозрачный

Оптическую прозрачность полученных гидрогелей определяли с помощью спектрофотометра в виде коэффициента пропускания при длине волны 600 нм для образца гидрогеля толщиной 2 мм. Кроме того, оптическую прозрачность и цвет полученных гидрогелей определяли визуально путем помещения образца гидрогеля толщиной 2 мм на испанскую бумагу. Результаты также можно увидеть на фиг. 1А и 1В.

Пример 3. Липкость гидрогелей

Цель данного примера - продемонстрировать, что липкость гидрогелевых композиций может быть

изменена за счет природы пластификаторы. Гидрогелевые композиции получали с использованием материалов и соотношений, описанных в табл. 3. Полученную смесь энергично перемешивали, а затем выливали на стеклянную поверхность и отверждали при температуре 50°C в течение 16 ч.

Таблица 3

Состав	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтил метакрилата	Пластификатор	Диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля	Модифицирующий полимер	Хлоргексидина глюконат	Вода
HG087	11,7%	28,2% глицерина	1,2%	1,3% поливинилового спирта	1,1%	56,4%
HG089	10,4%	28,2% глицерина	1,2%	2,6% поливинилового спирта	1,1%	56,4%
HG118	13,0%	28,2% PEG200	1,2%	-	1,1%	56,4%
HG123	13,0%	28,2% PEG400	1,2%	-	1,1%	56,4%
HG124	12,7%	28,2% смеси PEG1000/глицерин (1:1)	1,2%	-	1,1%	56,4%
HG133	13,0%	28,2% глицерина	1,2%	0,3% гидроксипропилцеллолозы	1,1%	56,4%
HG134	13,0%	28,2% триглицерина	1,2%	-	1,1%	56,4%
HG145	13,0%	28,2% глицерина	1,2%	-	1,1%	56,4%

Липкость гидрогелей определили с помощью испытания на клейкость скатывающегося шарика, описанного в стандартном способе испытаний UNE-EN 1721. Результаты оценки липкости демонстрируют, что липкость гидрогелей можно контролировать природой пластификатора, используемого в составе гидрогеля, как показано на фиг. 2.

Пример 4. Твердость гидрогелей по Шору

Цель данного примера - продемонстрировать, что механические свойства гидрогелевых композиций могут быть изменены путем корректировки пластификатора. Твердость по Шору является подходящим способом определения механического поведения полученных гидрогелевых композиций. Гидрогелевые композиции получали, как описано в табл. 3. Твердость по Шору определяли с помощью дюрометра типа 00, как описано в стандартном способе испытаний ASTM D2240-15. Результаты показаны на фиг. 3.

Пример 5. Высвобождение хлоргексидина глюконата из гидрогелей

Цель данного примера - продемонстрировать высвобождение хлоргексидина диглюконата из различных гидрогелевых композиций. Гидрогелевые составы, показанные в данном примере, получали с использованием процедуры получения, описанной в примере 1, и материалов, описанных в следующей таблице (табл. 4). Во время получения гидрогеля добавляли хлоргексидина глюконат с получением конечных гидрогелевых композиций с содержанием хлоргексидина 2,5% вес./вес.

Таблица 4.

Состав	Сополимер 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтил метакрилата	Пластификатор	Диглицидиловый эфир полиэтиленгликоля	Модифицирующий полимер	Хлоргексидина глюконат	Вода
HG011	13,6%	25,7% глицерина	1,3%	-	1,0%	58,5%
HG013	12,6%	25,7% глицерина	1,3%	0,9% гидроксипропилцеллолозы	1,0%	58,5%
HG015	10,2%	25,7% глицерина	1,3%	3,3% поливинилового спирта	1,0%	58,2%
HG017	10,2%	25,7% глицерина	1,2%	3,3% поливинилового спирта	1,0%	58,2%
HG018	13,6%	25,7% PEG200	1,3%	-	1,0%	58,5%
HG024	13,6%	25,7% смеси PEG1000/глицерин (1:1)	1,3%	-	1,0%	58,5%
HG034	13,6%	25,7% триглицерина	1,3%	-	1,0%	58,5%

Высвобождение хлоргексидина из гидрогелевых композиций оценивали путем инкубации образцов гидрогеля в забуференном физиологическом растворе (фосфатный буфер, pH 7,2) при перемешивании.

Аликвоты отбирали в разные моменты времени и количество выделившегося хлоргексидина в среде определяли с помощью хроматографии. Накопительное высвобождение, выраженное в процентах хлоргексидина от общей концентрации CHG, было отображено на графике в зависимости от времени, как показано на фиг. 4.

Пример 6. Высвобождение хлоргексидина глюконата на кожу

Цель данного примера - продемонстрировать высвобождение хлоргексидина глюконата из гидрогелевой композиции на кожу. Гидрогелевый состав, показанный в данном примере, представляет собой HG145 (см. табл. 3). Во время получения гидрогеля, добавляли хлоргексидина глюконат для получения конечной гидрогелевой композиции с содержанием хлоргексидина 2,5% вес./вес.

Высвобождение хлоргексидина глюконата из гидрогелевой композиции на кожу оценивали путем инкубации различных образцов гидрогеля на свиной коже. Образцы гидрогеля удаляли со свиной кожи в разные моменты времени и количество хлоргексидина, высвобожденного на поверхности кожи, определяли колориметрическим анализом с использованием гипобромита натрия. Накопительное высвобождение, выраженное как количество хлоргексидина глюконата на площадь кожи в зависимости от времени контакта, показано на фиг. 7.

Список цитируемой литературы

EP0107376
EP1631642
EP1061089B1
Стандартный способ испытания UNE-EN 1721
Стандартный способ испытания ASTM D2240-15
Стандартный способ испытания ISO 10993
Polym. Chem., 2017,8, 5769-5779
J. Sep. Science, 2005,28, 1855-1875
J. Control Release, 2008, 125, 246-251

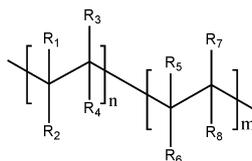
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для изготовления медицинского изделия, предназначенного для контакта с кожей, содержащая:

а) сшитый гидрофильный полимер, полученный посредством осуществления реакции гидрофильного полимера, содержащего аминокфункциональные группы, со сшивающим средством, которое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы, и

б) средство, способствующее набуханию, выбранное из группы, состоящей из воды, одноатомных спиртов, многоатомных спиртов, этоксилированных многоатомных спиртов, метиловых эфиров этоксилированных многоатомных спиртов и их комбинаций.

2. Композиция по п.1, где гидрофильный полимер, содержащий аминокфункциональные группы, представляет собой статистический сополимер формулы I



Формула I.

где

n и m независимо выбраны из целого числа от 100 до 50000;

каждый из R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ и R₈ независимо выбран из -H, -OH и C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной гидроксильной группой;

R₃ выбран из:

(i) -OH,

(ii) N-лактама,

(iii) -COOR₉, где R₉ выбран из -H, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p представляет собой целое число от 1 до 10,

(iv) -CONR₁₀R₁₁, где R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из -H, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p представляет собой целое число от 1 до 10,

(v) -NHCOR₁₂, где R₁₂ выбран из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p представляет собой целое число от 1 до 10, и

(vi) -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p равняется 1-10; и

R₇ выбран из:

(i) -COOR₁₃, где R₁₃ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный по меньшей мере одной аминоконфункциональной группой,

(ii) -CONR₁₄R₁₅, где R₁₄ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный по меньшей мере одной аминоконфункциональной группой, и R₁₅ выбран из -H, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы, аминоконфункциональной группы и -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p равняется 1-10, и

(iii) -NHCOR₁₄, где R₁₄ выбран из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой, выбранной из гидроксильной группы и -(CH₂-CH₂-O)_p-H, где p представляет собой целое число от 1 до 10.

3. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где молярный процент мономеров, которые содержат аминоконфункциональную группу, в гидрофильном полимере составляет от 1 до 60%.

4. Композиция по любому предыдущих пунктов, где гидрофильный полимер, содержащий аминоконфункциональные группы, выбран из сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-аминоэтилметакрилата, сополимера акриламида и 2-аминоэтилметакрилата, сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера 1-винилпирролидона и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера акриламида и 2-диметиламиноэтилметакрилата, сополимера винилового спирта и n-[3-(диметиламино)пропил]метакриламида и сополимера акриламида и 3-диметиламинопропилметакриламида.

5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где сшивающее средство выбрано из C₄-C₁₂алкилдиепоксидов, диглицидиловых эфиров, триглицидиловых эфиров, полиглицидиловых эфиров и трис(2,3-эпоксипропил)изоцианурата.

6. Композиция по предыдущему пункту, где сшивающее средство выбрано из группы, состоящей из диглицидилового эфира этиленгликоля, диглицидилового эфира глицерина, диглицидилового эфира бутандиола, диглицидилового эфира диэтиленгликоля, диглицидилового эфира гександиола, диглицидилового эфира неопентилгликоля, триглицидилового эфира глицерина, полиглицидилового эфира глицерина, полиглицидилового эфира триметолпропана, полиглицидилового эфира пентаэритрита, диглицидилового эфира полиэтиленгликоля, диглицидилового эфира полипропиленгликоля, полиглицидилового эфира сорбита, полиглицидилового эфира полиглицерина и их комбинаций.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где средство, способствующее набуханию, выбрано из группы, состоящей из пропиленгликоля, дипропиленгликоля, полиэтиленгликоля с молекулярной массой от 200 до 600, глицерина, диглицерина, триглицерина, тетраглицерина и их комбинаций.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из:

c) модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из полисахарида, поли(мет)акрилата, поли(мет)акриламида, поли(мет)акриловой кислоты, поливинилового спирта, поли(N-виниллактама), полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, целлюлозы или производного целлюлозы, полисилоксана и их комбинаций, и

d) активного фармацевтического средства, предпочтительно, выбранного из группы, состоящей из противомикробных средств, анальгетиков, противовоспалительных средств, средств для свертывания крови, факторов роста, противозудных средств.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая содержит:

a) от 5 до 50% по весу сшитого гидрофильного полимера, содержащего аминоконфункциональные группы,

b) от 40 до 70% по весу средства, способствующего набуханию, и необязательно по меньшей мере одно дополнительное соединение, выбранное из:

c) от 1 до 10% по весу модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и

d) от 0,5 до 25% по весу активного фармацевтического средства.

10. Композиция по п.8 или 9, содержащая противомикробное средство, предпочтительно хлоргексидина глюконат.

11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, представляющая собой гидрогель.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, оптическая прозрачность которой, измеренная как коэффициент пропускания гидрогеля толщиной 2 мм, определенный при длине волны 600 нм в спектрофотометре в УФ/видимой области спектра, составляет более 40%.

13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая является адгезивной.

14. Медицинское изделие, предназначенное для контакта с кожей, содержащее композицию по любому из предыдущих пунктов.

15. Способ получения композиции по любому из пп.1-13, включающий:

(i) смешивание в присутствии летучего растворителя: a) гидрофильного полимера, содержащего аминоконфункциональные группы, b) средства, способствующего набуханию, c) сшивающего средства, ко-

торое содержит по меньшей мере две эпоксидные функциональные группы, и

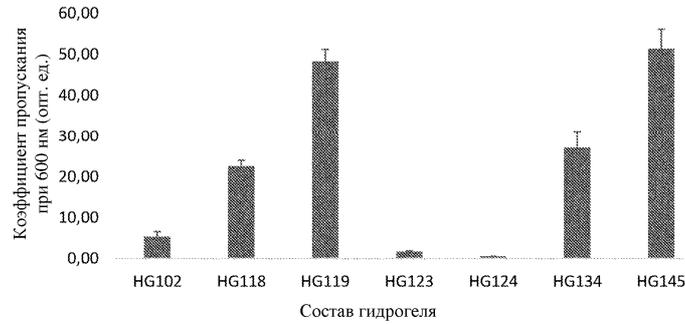
(ii) воздействие на смесь температуры от 40 до 100°C в течение периода от 1 до 24 ч.

16. Способ по п.15, где по меньшей мере одно дополнительное соединение добавляют к смеси, при этом указанное соединение выбрано из:

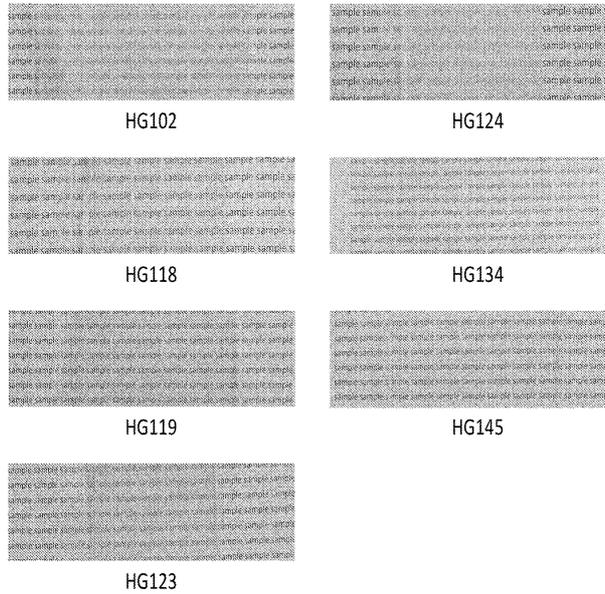
d) модифицирующего полимера, совместимого со средством, способствующим набуханию, и

e) активного фармацевтического средства.

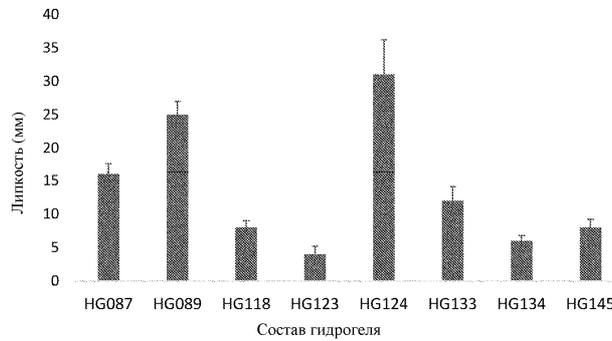
Влияние состава гидрогеля на оптическую прозрачность



Фиг. 1А

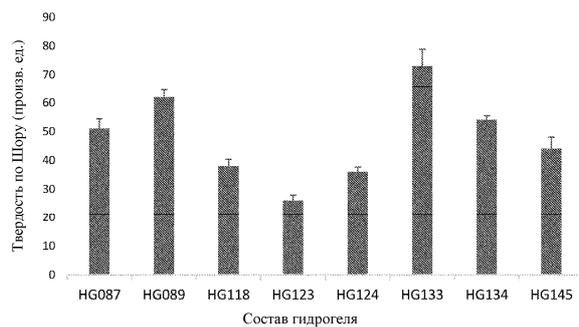


Фиг. 1В

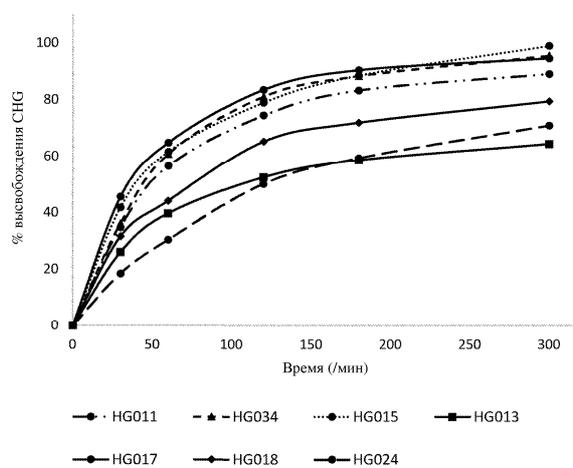


Фиг. 2

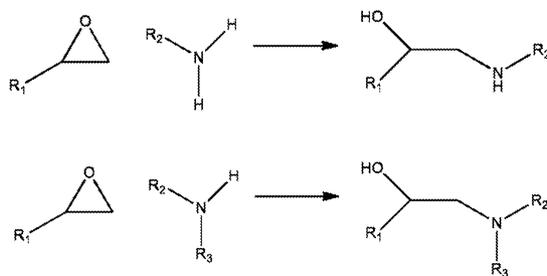
Механические свойства гидрогелей



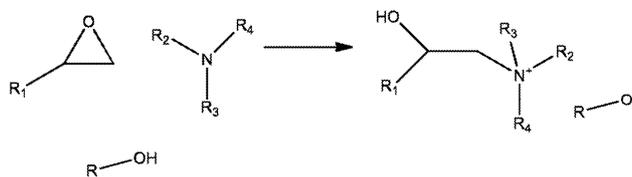
Фиг. 3



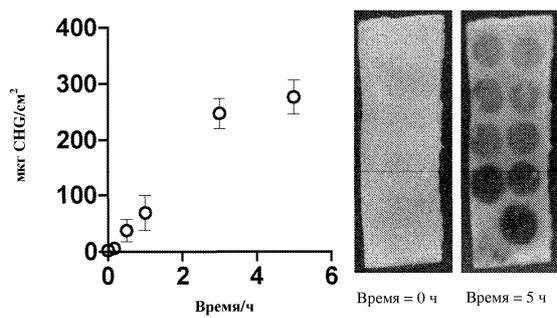
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

