РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2012 125 154** (13) **A**

(51) МПК
C08B 37/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012125154/05, 10.12.2010**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
11.12.2009 CZ PV2009-835

(43) Дата публикации заявки: **20.01.2014** Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **11.07.2012**

(86) Заявка PCT:
CZ 2010/000129 (10.12.2010)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/069475 (16.06.2011)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, 3-й этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк."

(71) Заявитель(и):
КОНТИПРО ФАРМА А.С. (CZ)

(72) Автор(ы):
БУФФА Радован (SK),
КЕТТОУ Софиане (CZ),
ПОСПИШИЛОВА Люсия (CZ),
ХУЭРТА-АНГЕЛЕС Глория (MX),
ХЛАДКОВА Драгомира (CZ),
ВЕЛЕБНИЙ Владимир (CZ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКИСЛЕННОГО ПРОИЗВОДНОГО ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБ ЕГО МОДИФИКАЦИИ

(57) Формула изобретения

1. Способ получения окисленного производного гиалуроновой кислоты, в котором гиалуроновая кислота взаимодействует 4-R-TEMPO и соокислителем в протонном растворителе, причем R - алкил с линейной или разветвленной цепью C_1-C_{50}, не обязательно содержащий ароматические или гетероароматические группы.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, в качестве соокислителя используется гипохлорит натрия или TCC (трихлорциануровая кислота).

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что гиалуроновая кислота находится в форме свободной кислоты или соли.

4. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что молярная масса гиалуроновой кислоты находится в интервале от $1 \cdot 10^4$ до $5 \cdot 10^6$ г моль$^{-1}$.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что протонный растворитель представляет собой воду или водные растворы солей общей формулы MX, где M - щелочной металл, а X выбирается из группы, включающей HCO_3^-, CO_3^{2-}, PO_4^{3-}, HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$ и галогены.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что концентрация водных растворов солей находится в диапазоне от 0 до 15 масс.%.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что реакцию гиалуроновой кислоты с 4-R-

RU 2012125154 A

RU 2012125154 A

ТЕМРО и соокислителем проводят при температуре в интервале от -10 to 20°C, предпочтительно при 0°C, в течение от 5 минут до 24 часов, предпочтительно в течение 10 часов.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что 4-R-ТЕМРО вводят в количестве от 0.005 до 0.5 эквивалента по отношению к димеру гиалуронана.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что соокислитель вводят в количестве от 0.05 до 1 эквивалента по отношению к димеру гиалуронана.

10. Способ п.1, отличающийся тем, что в качестве растворителя используется вода или смесь воды с полярным апротонным растворителем, например ДМФА, причем содержание воды составляет не менее 30% (по объему).

11. Способ модификации производного гиалуроновой кислоты, полученного способом по любому из пп.1-10, в котором окисленное производное гиалуроновой кислоты взаимодействует с амином общей формулы H_2N-R или с гиалуронаном, замещенным группой -R-NH_2, где R - алкил с линейной или разветвленной цепью C_1-C_{30}, не обязательно содержащий ароматические или гетероароматические группы.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что окисленное производное гиалуроновой кислоты взаимодействует с аминокислотой.

13. Способ по п.11, отличающийся тем, что окисленное производное гиалуроновой кислоты взаимодействует с пептидом.

14. Способ по п.11, отличающийся тем, что окисленное производное гиалуроновой кислоты взаимодействует с полисахаридом, содержащим свободную аминогруппу.

15. Способ по любому из пп.11-14, отличающийся тем, что количество амина, аминокислоты, пептида или полисахарида находится в интервале от 0,05 до 10 эквивалентов по отношению к димеру гиалуронана.

16. Способ по любому из пп.11-14, отличающийся тем, что реакцию окисленного производного гиалуроновой кислоты с амином, аминокислотой, пептидом или полисахаридом проводят в воде или водно-органическом растворителе при температуре в интервале от 0 to 80°C, предпочтительно при 20°C, в течение от 1 минуты до 24 часов, предпочтительно в течение 1 часа.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что реакцию окисленного производного гиалуроновой кислоты с амином, аминокислотой, пептидом или полисахаридом проводят в присутствии восстановителя $NaBH_3CN$, который добавляют к реакционной смеси через 0-100 часов после добавления амина, аминокислоты, пептида или полисахарида.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что количество восстановителя $NaBH_3CN$ находится в интервале от 0 до 20 молярных эквивалентов по отношению к молярному количеству альдегида или геминального диола.

19. Способ по п.16, отличающийся тем, что органический растворитель выбирают из группы, включающей смешивающиеся с водой спирты, предпочтительно изопропиловый и этиловый спирт, и смешивающиеся с водой полярные апротонные растворители, предпочтительно диметилсульфоксид.

20. Способ по п.16, отличающийся тем, что количество воды составляет не менее 50 об.% от объема всего раствора.

RU 2012125154 A

RU 2012125154 A