



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013151315/05, 19.04.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
24.04.2011 CZ PV2011-241

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2015 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 25.11.2013(86) Заявка РСТ:  
CZ 2012/000035 (19.04.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/146218 (01.11.2012)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж  
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Дементьеву  
Владимиру Николаевичу

(71) Заявитель(и):

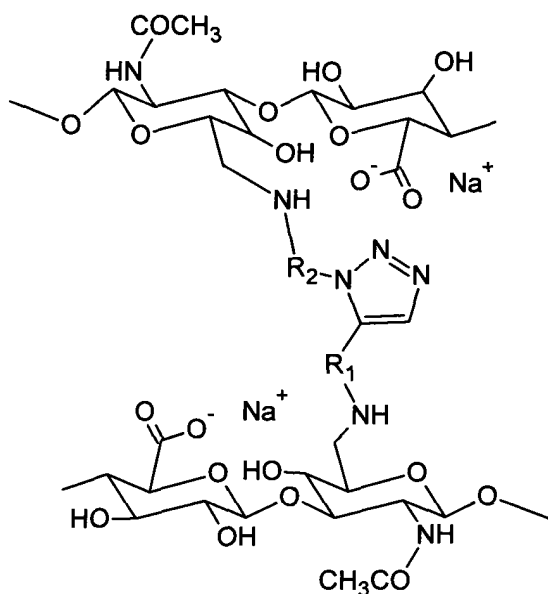
КОНТИПРО БАЙОТЕК С.Р.О. (CZ)

(72) Автор(ы):

ХУЭРТА-АНГЕЛЕС Глория (CZ),  
ХЛАДКОВА Драгомира (CZ),  
БУФФА Радован (SK),  
КЕТТОУ Софиэн (CZ),  
ВЕЛЕБНИЙ Владимир (CZ)(54) **ПРОИЗВОДНОЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Сшитое производное гиалуроновой кислоты формулы I:



(I),

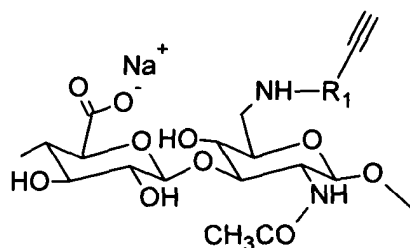
где  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга одинаковые или разные и выбраны из группы, включающей алифатическую, ароматическую, арилалифатическую и циклоалифатическую группы, содержащие 3-12 атомов углерода и, возможно содержащие гетероатом O, и где DS производного составляет от 1 до 28%, причем DS означает количество замещенных димеров на 100 сахаридных димеров.

2. Сшитое производное по п. 1, в котором  $R_1$  выбран из группы, включающей метил и фенил, и  $R_2$  выбран из группы, включающей пропил, фенил и 3,6,9-триоксаундекан.

3. Сшитое производное по п. 1, в котором DS составляет 10%.

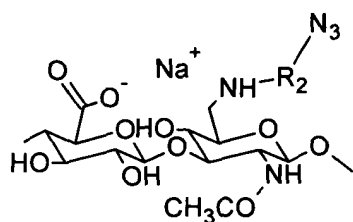
4. Способ получения производного по п. 1, включающий стадии:

i) получения производного гиалуронана формулы II, содержащего алкинильную группу, связанную через группу вторичного амина, где  $R_1$  указан в п. 1:



(II)

ii) получения производного гиалуронана формулы III, содержащего азидильную группу связанную через группу вторичного амина, где  $R_1$  указан в п. 1:



(III)

iii) смешения производного формулы (II) и производного формулы (III), и

iv) реакции циклоприсоединения формулы (II) и производного формулы (III) в присутствии  $\text{CuSO}_4$  и аскорбата натрия для получения сшитого производного гиалуроновой кислоты общей формулы (I).

5. Способ по п. 4, в котором стадия i) включает стадии а) химиоселективного окисления гиалуронана в положении C-6, б) соединения первичного амина, содержащего концевую алкинильную группу, с окисленным гиалуронаном с образованием алкинилиминогиалуронана, с) восстановления алкинилиминогиалуронана с образованием вторичного алкиниламиногиалуронана.

6. Способ по п. 5, в котором стадия а) сопровождается выделением окисленного гиалуронана.

7. Способ по п. 5, в котором все стадии от а) до с) осуществляются в одном реакционном сосуде.

8. Способ по п. 4, в котором стадия ii) включает стадии а) химиоселективного окисления гиалуронана в положении C-6, б) соединения первичного амина, содержащего концевую азидную группу, с окисленным гиалуронаном с образованием азидоалкилиминогиалуронана, с) восстановления азидоалкилиминогиалуронана с образованием вторичного азидоалкиламиногиалуронана.

9. Способ по п. 8, в котором стадия а) сопровождается выделением окисленного

гиалуронана.

10. Способ по п. 8, в котором все стадии от а) до с) осуществляются в одном реакционном сосуде.

11. Способ по п. 5, в котором первичный амин, содержащий концевую алкинильную группу, выбран из группы, включающей пропаргиламин и этиниламин, и первичный амин, содержащий концевую азидную группу, выбран из группы, включающей 3-азидопропанамин, 11-азидо-3,6,9-триоксаундекан-1-амин и азидоанилин.

12. Способ по п. 5, в котором окисление гиалуронана на стадии а) осуществляют с применением окислительной системы 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-окисильный радикал (ТЕМРО)/гипохлорит натрия (NaClO) и NaX в качестве добавки, где X=Br или Cl, или с применением периодинана Десса-Мартина (DMP).

13. Способ по любому из пп. 4-12, который осуществляют при температуре в пределах от 0 до 60°C, предпочтительно от 5 до 37°C.

14. Способ по п. 4, в котором сшитое производное, полученное на стадии iv) получается в виде геля, который затем лиофилизируют.

15. Способ по п. 14, в котором лиофилизацию проводят при помощи жидкого азота или льда.

16. Способ по п. 4, в котором стадия iii) включает также добавление в реакционную смесь биологически активных веществ, при этом эти вещества выбраны из группы, включающей лекарства, белки, ферменты, биополимеры и биологически совместимые синтетические полимеры.

17. Способ по п. 16, в котором лекарства выбраны из группы, включающей анальгетики, антибиотики, антимикробные агенты, цитостатики, противораковые лекарства, противовоспалительные вещества, агенты, способствующие заживлению ран и анестетики.

18. Способ по п. 4, в котором стадия iv) сопровождается диссеминированием факторов роста в полученном сшитом производном.

19. Способ по п. 18, в котором факторы роста представляют собой хондроциты.

20. Сшитое производное гиалуроновой кислоты формулы (I) по любому из пп. 1-3 в виде геля или каркаса.

21. Сшитое производное гиалуроновой кислоты по п. 20, содержащее также включенные (захваченные) биологически активные вещества, выбранные из группы, включающей лекарства, белки, ферменты, биополимеры и биологически совместимые синтетические полимеры.

22. Сшитое производное гиалуроновой кислоты по п. 20, которое находится в виде геля и представляет собой средство для доставки с пролонгированным высвобождением.

23. Применение сшитого производного формулы (I) в системах с пролонгированным высвобождением, в тканевой инженерии, в повязках для ран и при регенерации тканей.