



(51) МПК
A61L 15/62 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
C08F 251/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012147195/15, 06.11.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.11.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.11.2012

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2014 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 10.02.2015 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2292354 C1, 27.01.2007. EA 016285 B1, 30.03.2012. RU 2212880 C1, 27.09.2003

Адрес для переписки:

603087, г.Нижний Новгород, ул. Богдановича, 1, кв.87, Смирновой Л.А.

(72) Автор(ы):

Смирнова Лариса Александровна (RU),
 Мочалова Алла Евгеньевна (RU),
 Цверова Надежда Евгеньевна (RU),
 Федюшкин Игорь Леонидович (RU),
 Морозов Александр Геннадьевич (RU),
 Карюк Владимир Михайлович (RU),
 Мальков Андрей Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
 "Нижегородский государственный университет им. Н.И.
 Лобачевского"Российская Федерация (RU),
 Общество с ограниченной ответственностью
 "ЛОКУС" - ООО "ЛОКУС" (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИОННЫХ РАССАСЫВАЮЩИХСЯ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И ПОЛИЛАКТИДА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии и медицины, а именно к способу получению пленочных и композитных материалов на основе хитозана и полилактида, обладающих биоразлагаемостью, биосовместимостью, гипоаллергенностью. Описан способ получения композиционных рассасывающихся материалов на основе хитозана и полилактида, который включает приготовление растворов полисахарида и полилактида, используя смешанный растворитель, при этом в раствор хитозана добавляют от 10 до 50% раствора полилактида от массы хитозана при непрерывном перемешивании, полученную смесь

подвергают ультразвуковой обработке до получения блок-сополимера хитозана с полилактидом. Заявленные материалы могут найти применение в изделиях биомедицинского назначения, в том числе как материалы для остеосинтеза и носители лекарственных препаратов пролонгированного действия. Материалы используются для остеосинтеза на основе природных и синтетических полимеров, продукты деградации которых исключают возможность развития токсических, воспалительных, аллергических реакций в тканях за счет использования биополимера - хитозана. 1 з.п. ф-лы, 1 табл., 5 пр.

C2
0468
RU
RU

RU
2540468



(51) Int. Cl.
A61L 15/62 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
C08F 251/00 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012147195/15, 06.11.2012

(24) Effective date for property rights:
06.11.2012

Priority:

(22) Date of filing: 06.11.2012

(43) Application published: 20.05.2014 Bull. № 14

(45) Date of publication: 10.02.2015 Bull. № 4

Mail address:

603087, g.Nizhnij Novgorod, ul. Bogdanovicha, 1,
kv.87, Smirnovoj L.A.

(72) Inventor(s):

Smirnova Larisa Aleksandrovna (RU),
Mochalova Alla Evgen'evna (RU),
Tsverova Nadezhda Evgen'evna (RU),
Fedjushkin Igor' Leonidovich (RU),
Morozov Aleksandr Gennad'evich (RU),
Karjuk Vladimir Mikhajlovich (RU),
Mal'kov Andrej Viktorovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija "Nizhegorodskij
gosudarstvennyj universitet im. N.I.
Lobachevskogo" Rossijskaja Federatsija (RU),
Obshchestvo s ograničennoj otvetstvennost'ju
"LOKUS" - OOO "LOKUS" (RU)

(54) METHOD OF PRODUCING COMPOSITE BIODEGRADABLE MATERIALS BASED ON CHITOSAN AND POLYLACTIDE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to biotechnology and medicine, and specifically to a method of producing film-type and composite materials based on chitosan and polylactide, which are biodegradable, biocompatible and hypoallergenic. Described is a method of producing composite biodegradable materials based on chitosan and polylactide, which includes preparing polysaccharide and polylactide solutions using a mixed solvent, wherein the chitosan solution is mixed with 10-50% polylactide solution with respect to the mass of chitosan while stirring continuously. The obtained

mixture is subjected to ultrasonic treatment until a block-copolymer of chitosan and polylactide is obtained. Disclosed materials can be used in articles for biomedical purposes, including osteosynthesis materials and prolonged action medicinal drug carriers.

EFFECT: obtained materials are used for osteosynthesis based on natural and synthetic polymers, decomposition products of which prevent the development of toxic, inflammatory and allergic reactions in tissue owing to use of a chitosan biopolymer.

2 cl, 1 tbl, 5 ex

C2
04045252
RU

R U
2 5 4 0 4 6 8

C 2

Изобретение относится к области биотехнологии и медицины, а именно к способу получению пленочных и композитных материалов на основе хитозана и полилактида, обладающих биоразлагаемостью, биосовместимостью, гипоаллергенностью и, в зависимости от соотношений компонентов, различным временем биодеградации.

- 5 Заявленные материалы могут найти применение в изделиях биомедицинского назначения, в том числе как материалы для остеосинтеза и носители лекарственных препаратов пролонгированного действия. Материалы обладают ранозаживляющим эффектом при лечении повреждений кожных покровов, способностью к восстановлению трофики тканей, а продукты биоразложения хитозана обладают иммуностимулирующим и 10 общеукрепляющим эффектами.

В последние годы был разработан достаточно широкий спектр материалов и изделий медицинского назначения на основе природных и синтетических полимеров.

- 15 В медицине хитозан применяется как энтеросорбент, антацидное и обволакивающее средство при болезнях желудочно-кишечного тракта, в качестве раневого покрытия, является основным компонентом различных биологически активных добавок к пище для нормализации веса, т.к. активно связывает и выводит из организма жиры и избыточный холестерин. Хитозан применяется для улучшения растворения и всасываемости некоторых лекарственных форм, способствует пролонгации их действия. Установлено, что хитозан обладает и иммуномодулирующими свойствами благодаря 20 способности активизировать выработку белков иммунного ответа.

Для полномасштабного использования хитозана и материалов на его основе в различных отраслях необходима его модификация, что, в частности, связано с нерастворимостью в водных средах и хрупкостью этого полимера.

- С целью получения материалов биомедицинского назначения на основе хитозана в 25 настоящее время проводят его химическую модификацию полилактидом. Сочетание свойств композиций хитозана и полилактида перспективно для создания ряда многофункциональных материалов. Наиболее удобным способом для их совмещения является получение привитых блок-сополимеров полилактида и хитозана и создание смесевых композиций на основе гомополимеров.

- 30 Однако встает проблема плохой совместимости этих двух различных материалов: гидрофильного хитозана и гидрофобного полилактида, т.к. между этими полимерами плохая адгезия. Таким образом, физико-механические свойства композиций являются неудовлетворительными.

- Совмещение хитозана с синтетическими полимерами - это интересный альтернативный 35 метод разработки новых гибридных материалов на основе хитозана с лактидом по производству новых биосинтетических полимеров и композитов биомедицинского назначения.

Известно изобретение «Материал для остеосинтеза» (п. РФ №2059405, опубл. 10.05.1996).

- 40 Данное изобретение относится к материалам для остеосинтеза, например пластин, брусков, стержней, штифтов, винтов, шпилек, скобок и др. Целью изобретения является увеличение прочности и сроков сохранения прочности при биодеградации изделий для остеосинтеза из рассасывающихся полимерных материалов. Материал для остеосинтеза состоит из рассасывающейся полимерной матрицы, армированной волокнами или 45 нитями из того же полимера, и покрытия из этого же полимера. В качестве полимера для изготовления изделий для остеосинтеза используют полигликолид, полилактид, сополимер гликолида с лактидом, поли-β-оксимасляную кислоту, полиэфирамид, полидиоксанон и др. Наличие покрытия на матрице позволяет повысить исходную

прочность изделий для остеосинтеза и сроки сохранения их прочности при биодеградации.

Недостатком данной композиции является то, что входящие в ее состав полигликолид, полилактид, сополимер гликолида с лактидом, хотя и являются наиболее широко

- 5 применяемыми биоразрушающими полимерами и разрешенными уже в течение ряда лет в клинической практике, имеют ряд недостатков: непредсказуемая деградация в условиях организма, которая зависит от ряда параметров, например плотности и размера, формы и пористости полимерного изделия; изменение pH окружающих тканей при биодеградации, вызывающая токсическую реакцию со стороны окружающих имплантат тканей; недостаточная механическая прочность. Это ограничивает их применение и использование в качестве биомедицинского материала широкого назначения.

Наиболее близким техническим решением к изобретению является изобретение «Способ получения композиционных рассасывающихся матриц на основе хитозана и коллагена для выращивания клеток кожи человека» (патент РФ №2431504, опубл. 15 20.11.2011), в котором предлагается композиция на основе хитозана и коллагена для получения пленочных и губчатых материалов, пригодных для выращивания на них клеток кожи человека и их трансплантации на раны. Способ получения композиционных рассасывающихся матриц на основе хитозана и коллагена для выращивания клеток кожи человека включает приготовление растворов полисахарида - хитозана и белка - коллагена, смешивание их в заданных соотношениях и формование из растворов смесей полимеров пленочных и губчатых матриц. Для этого предварительно готовят растворы хитозана и коллагена концентрации 1,0-4,0% (мас.) в общем растворителе (водном 2%-ном растворе уксусной кислоты), смешивают их в заданных пропорциях и формуют из 20 приготовленных растворов пленочные и губчатые матричные материалы. Количество коллагена в смесях полимеров составляет 2,5-10% (от массы хитозана). Далее пленки и губки подвергают прогреву в интервале температур 50-100°C в течение 1,0-5,0 часов в атмосферной среде. Использование заявленного способа позволяет получать на основе природных полимеров пленочные и губчатые рассасывающиеся композиционные 25 материалы, пригодные для выращивания клеток кожи человека.

Недостатком данной композиции является то, что коллаген служит питательной средой для бактерий, что приводит к возможности развития гнойных процессов и, соответственно, препятствует быстрому очищению ран и повышает риск вторичного инфицирования. Недостатком коллагена как компонента раневого покрытия является 30 его сенсибилизирующая способность.

Заявляемое изобретение направлено на решение задачи создания и расширения спектра материалов и изделий медицинского назначения, в том числе и для остеосинтеза, на основе природных и синтетических полимеров, продукты деградации которых исключают возможность развития токсических, воспалительных, аллергических реакций 40 в тканях за счет использования биополимера - хитозана, обладающего такими свойствами, как высокая сорбционная емкость, нетоксичность, гипоаллергенность, способность к ранозаживлению, антикоагулянтная, бактериостатическая и противоопухолевая активность.

Поставленная задача решается следующим образом: способ получения 45 композиционных рассасывающихся материалов на основе хитозана и полилактида включает приготовление растворов полисахарида и полилактида, используя смешанный растворитель, при этом в раствор хитозана добавляют от 10 до 50% раствора полилактида от массы хитозана при непрерывном перемешивании, полученную смесь

подвергают ультразвуковой обработке до получения блок-сополимера хитозана с полилактидом. Для получения блок-сополимеров хитозана с полилактидом при ультразвуковой обработке растворов используют гомополимеры с различным временем биодеградации. В качестве смешанного растворителя используют разбавленный раствор 5 минеральной, например соляной, или органической, например уксусной, кислоты для растворения хитозана и один или несколько органических растворителей, например тетрагидрофуран, диоксан, для растворения полилактида.

Ниже приведены примеры получения композиционных рассасывающихся материалов на основе хитозана и полилактида (их блок-сополимера) с различными вариантами 10 смешанных растворителей.

Пример 1

Готовят композицию на основе раствора хитозана (3 мас.% в 1,2-2% CH_3COOH) и раствора полилактида в органическом растворителе - тетрагидрофуране.

Пример 2

Готовят композицию на основе раствора хитозана (3 мас.% в 1,2-2% CH_3COOH и 1% $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$) и раствора полилактида в органическом растворителе - диоксане.

Пример 3

Готовят композицию на основе раствора хитозана (3 мас.% в 1,2-2% CH_3COOH) и 20 раствора полилактида в смеси органических растворителей - тетрагидрофурана и диоксана, объемные доли которых 25 и 75% соответственно.

Пример 4

Готовят композицию на основе раствора хитозана (3 мас.% в 1,2-2% CH_3COOH и 1% $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$) и раствора полилактида в смеси органических растворителей - 25 тетрагидрофурана и диоксана, объемные доли которых 40 и 60% соответственно.

Пример 5

Готовят композицию на основе раствора хитозана (3 мас.% в 1,2-2% CH_3COOH и 1% $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$) и раствора полилактида в смеси органических растворителей - 30 диоксана и диметилформамида, объемные доли которых 80 и 20% соответственно.

В раствор хитозана добавляют от 10 до 50% раствора полилактида от массы хитозана при непрерывном перемешивании. Смесь гомополимеров в смешанном растворителе или нескольких растворителях подвергают ультразвуковой обработке в течение 30 мин при $v=21,5$ кГц. Образование блок-сополимера также было доказано методом ИК-спектроскопии.

Физико-механические свойства пленок были исследованы. Результаты представлены в табл.1.

Для образцов блок-сополимера достигнуто увеличение деформации в 5 раз при 40 увеличении разрывной прочности, по сравнению с исходным полисахаридом, в 2 раза (см. табл 1).

Таблица 1

Разрывная прочность и деформация пленок блок-сополимеров хитозана и лактида

№ опыта	Композиции с Rac-полилактидом	σ , МПа	ε , %
1	Смешанный растворитель №1 поли(хитозан-блок-полилактид), $\omega(\text{PLA})=10\%$		
	поли(хитозан-блок-полилактид), $\omega(\text{PLA})=20\%$	51.2	12.5
	поли(хитозан-блок-полилактид), $\omega(\text{P1A})=30\%$	48.4	14.2
2	Смешанный растворитель №2 поли(хитозан-блок-полилактид), $\omega(\text{PLA})=10\%$	17.2	18.7
		51.3	10.7

	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)-20%	47.3	20.6
	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)-30%	40.3	14.8
5	Смешанный растворитель №3		
	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)=10%	44.9	8.3
	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)=20%	52.5	11.2
	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)=30%	50.0	4.5
	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)=50%	43.8	4.5
10	Смешанный растворитель №4		
	Композиции с L-полилактидом		
	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)=10%	54.0	3.5
	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)=20%	32.7	3.2
	поли(хитозан-блок-полилактид), ω(PLA)=30%	33.5	2.2

Изучены бактерицидные свойства хитозана и блок-сополимеров по отношению к культурам ряда бактерий: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Выявлено, что блок-сополимер с содержанием полилактида 50 мас.% оказывает угнетающее действие на все виды культур бактерий.

Блок-сополимеры были исследованы на биостойкость. В качестве биодеградантов были использованы гостирующие штаммы микромицетов: *A. oguzae*, *A. terreus*, *P. chrysogenum*. Все композиции оказались биодеградируемыми. Скорость биодеградации зависит от состава композиции и природы микромицета. Наименьшая скорость биоразложения наблюдается для блок-сополимеров, содержащих 10 мас.% полилактида, для всех изученных микромицетов. Наиболее активно биодеградация протекает под действием *A. terreus*, в случае которого, для блок-сополимеров, содержащих 20 и 30% полилактида, степень обраствания составила 5 баллов. Таким образом, варьируя состав полимерной композиции, можно управлять временем биодеградации.

Из блок-сополимера хитозана с лактидом были изготовлены стержни длиной 2 см и шириной 0.5 см и исследованы их биодеградация *in vivo* на экспериментальных животных. Лабораторным животным были сделаны разрезы в бедренной части и под кожу введены и зашиты стержни-имплантанты. Длительность опыта составляла 3 недели. Оказалось, что имплант полностью рассосался под кожей без признаков воспаления. Таким образом, можно предположить, что данный имплант перспективен для использования в качестве матрицы для наращивания ткани.

Таким образом, изложенные сведения свидетельствуют о том, что заявляемый материал отвечает требуемым критериям патентоспособности и обладает значительными преимуществами по сравнению с известными композициями того же назначения. Полученные композиции на основе смесей и блок-сополимеров хитозана с лактидом являются биоразлагаемыми и обладают достаточно хорошим уровнем физико-механических характеристик с регулируемым временем биодеградации.

Формула изобретения

1. Способ получения композиционных рассасывающихся материалов на основе

хитозана и полилактида, включающий приготовление разбавленного раствора хитозана в минеральной или органической кислоте и приготовление раствора полилактида в одном или нескольких органических растворителях, при этом в раствор хитозана добавляют от 10 до 50% раствора полилактида от массы хитозана при непрерывном перемешивании, полученную смесь подвергают ультразвуковой обработке до получения блок-сополимера хитозана с полилактидом.

2. Способ по п.1, в котором в качестве минеральной кислоты используют соляную кислоту, в качестве органической используют уксусную кислоту и в качестве органического растворителя используют тетрагидрофуран, диоксан.