



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006109078/04, 22.03.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.03.2006

(45) Опубликовано: 27.10.2007 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: MARVEL C.S., LEVESQUE C.L. The structure of vinyl polymers. III. The polymer from ANGELICA LACTONE. J. AM. CHEM. SOC. 1939, v.61, p.1682-1684. US 6537727 B2, 25.03.2003. US 6492087 B1, 10.12.2002. US 2005/0171374 A1, 04.08.2005.

Адрес для переписки:

660049, г.Красноярск, пр. Маркса, 42, ИХХТ СО РАН, В.Е. Тарабанько

(72) Автор(ы):

Тарабанько Валерий Евгеньевич (RU),  
Кайгородов Константин Леонидович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Институт химии и химической технологии СО РАН (RU),  
Тарабанько Валерий Евгеньевич (RU)

## (54) ПРОДУКТЫ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ АЛЬФА-АНГЕЛИКАЛАКТОНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области получения биоразлагаемых полимеров, применяемых в медицине для изготовления фармацевтических препаратов пролонгированного действия, хирургических нитей, а также для производства биоразлагаемой тары и упаковочных материалов. Продукт полимеризации альфа-ангеликалактона получают полимеризацией альфа-ангеликалактона в присутствии бутилата натрия при 18-25 °С в течение 220-315 часов. Далее проводят очистку продукта диэтиловым эфиром, удаляют летучие

вещества нагреванием до 80°С в течение 4 часов при давлении 14 мм рт.ст. и подвергают гамма- или ультрафиолетовому облучению. Полученный продукт характеризуется двумя типами межзвенных связей углерод-углеродными - полиолефиновыми и углерод-кислородными - полиэфирными и содержит полиэфирные межзвенные связи в количестве от 0,01 до 0,99 в расчете на мономерное звено и сшивки между цепями в количестве от 0 до 1,94 в расчете на мономерное звено полимера. Изобретение позволяет получить полимер, обладающий регулируемой способностью к биодegradации.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006109078/04, 22.03.2006**(24) Effective date for property rights: **22.03.2006**(45) Date of publication: **27.10.2007 Bull. 30**

Mail address:

**660049, g.Krasnojarsk, pr. Marksa, 42, IKhKhT  
SO RAN, V.E. Taraban'ko**

(72) Inventor(s):

**Taraban'ko Valerij Evgen'evich (RU),  
Kajgorodov Konstantin Leonidovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Institut khimii i khimicheskoy tekhnologii SO  
RAN (RU),  
Taraban'ko Valerij Evgen'evich (RU)**

(54) **ALPHA-ANGELICALACTONE POLYMERIZATION PRODUCT**

(57) Abstract:

FIELD: biodegradable polymers, medicine.

SUBSTANCE: claimed product is obtained by polymerization of alpha-angelicalactone in presence of sodium butylate at 18-25°C for 220-315 hours. Further product is purified with diethyl ether, volatile matters are removed by heating up to 80°C for 4 h under pressure of 14 Hg mm and product is exposed with gamma- or ultraviolet irradiation. Obtained product is characterized

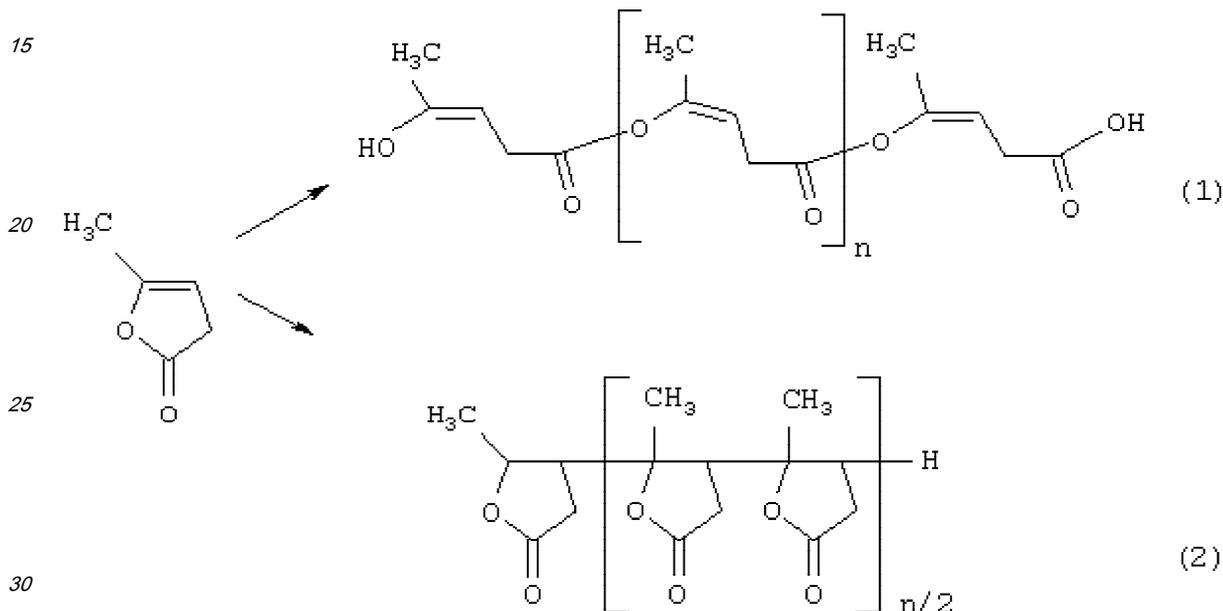
with two kinds of interunit bonds, namely carbon-carbon polyolefin bonds and carbon-carbon polyester bonds and contains polyester bonds in amount of 0.01-0.99 as calculated to monomer unit and cross-links between chains in amount of 0-1,94 as calculated to monomer unit. Polymers of present invention are useful in medicine in production of pharmaceutical preparations, surgery filaments, packing materials, etc.

EFFECT: polymer with controlled biodegradation.

7 ex

Заявляемое изобретение относится к области полимерных материалов, получаемых путем полимеризации циклических лактонов, и может быть использовано для производства биodeградируемых полимеров, применяемых в медицине, для производства упаковочных изделий, тары и др. Более узкая область заявляемого изобретения - полиэфирные полимерные материалы на основе альфа-ангеликалактона (5-метил-2(3H)-фуранона), получаемого дегидратацией левулиновой (4-оксопентановой) кислоты.

Известен полимерный материал, получаемый сополимеризацией альфа-ангеликалактона с метиладамантилметакрилатом, малеиновым ангидридом, норборненом [US Pat 6537727]. Сополимеризация проводится путем радикального инициирования. И приводит к полиолефину, а не полиэфиру. Альфа-ангеликалактон имеет в своей структуре две функциональные группы, способные к полимеризации: двойную связь и сложноэфирную группировку. Поэтому он потенциально способен полимеризоваться по двум маршрутам, в полиэфиры (1) и в полиолефины (2):



Получаемый в соответствии с известным изобретением полимер обладает олефиновой структурой (2), и поэтому недостатком этого полимера является его неспособность к биodeградации, т.е. медленному разрушению под действием различных ферментативных систем.

Известен сополимер альфа-ангеликалактона с полигидроксистиреном [US Pat 6492087]. Полимер также имеет межмономерные С-С-связи, образующиеся при раскрытии двойных связей фуранового кольца (2), и практически не поддается биodeградации.

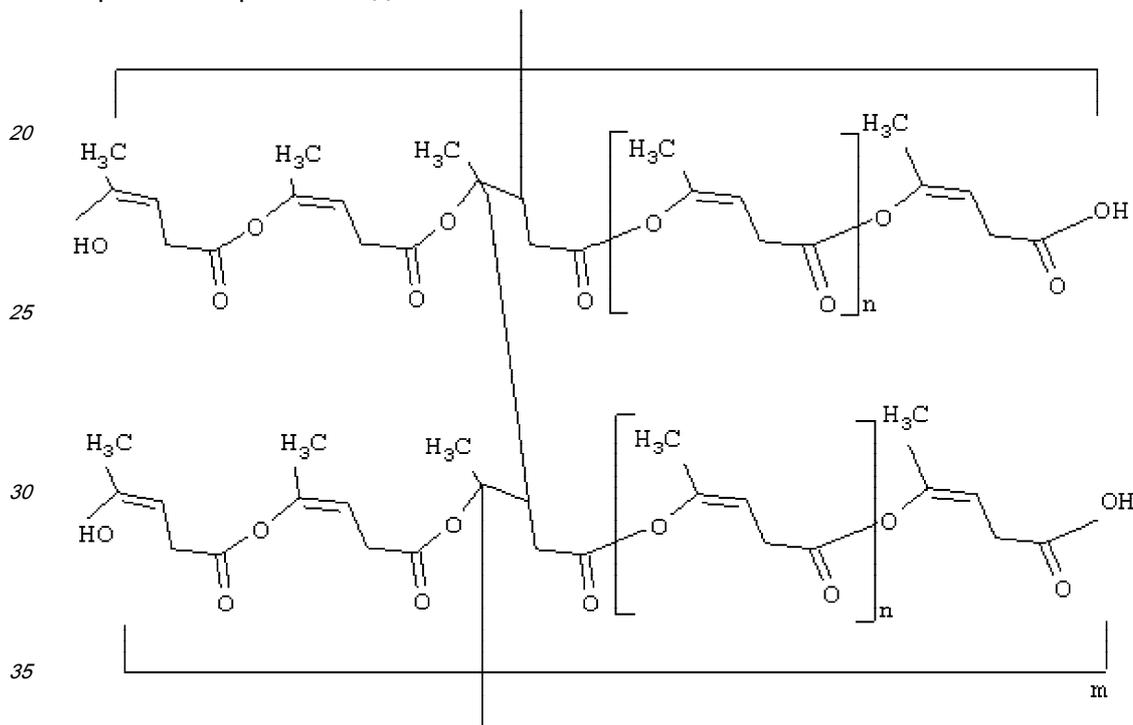
Наиболее близким к предлагаемому полимерному материалу является гомополимер, получаемый полимеризацией чистого альфа-ангеликалактона под действием трифторида бора без сомономеров [Marvel C.S., Levesque C.L. J. Am. Chem. Soc. - 1939. - V.61. - P.1682-1684]. К раствору 15 г альфа-ангеликалактона в 40 мл сероуглерода добавляли 0,4 мл эфирата трифторида бора. Раствор перемешивали в течение 5 часов. Затем декантировали поверхностный слой растворителя с вязкого слоя полимера. Полимер промывали диэтиловым эфиром и отгоняли летучие вещества. В итоге получали 14,7 г темно-красного твердого вещества, клейкого, но не проявляющего текучести. Получаемое таким способом известное вещество имеет структуру полиолефина (2), целиком состоящего из гидрофурановых звеньев.

Основным недостатком известного вещества является его устойчивость к ферментативной деструкции, т.е. отсутствие способности к биodeградации. Отмеченный недостаток известного вещества обусловлен его существенным признаком: отсутствием в его структуре сложноэфирных межзвенных связей типа (1). Известно, что пятичленные лактоны в общем несклонны к полимеризации путем превращения лактонной связи в

полиэфирную (1) [Сазанов Ю.Н. Успехи химии - 1968. - Т.XXXVII. - вып.6 - С.1084-1096] и такие циклы раскрываются только при полимеризации смесей мономеров.

Цель заявляемого изобретения - новый полимерный материал на основе альфа-ангеликалактона, обладающий регулируемой способностью к биodeградации.

5        Поставленная цель достигается тем, что целевой продукт содержит полиэфирные связи в своей структуре. Нами установлено, что под действием некоторых катализаторов основного типа альфа-ангеликалактон полимеризуется путем раскрытия цикла (1). Это исключительное поведение альфа-ангеликалактона в ряду пятичленных лактонов объясняется, вероятно, влиянием двойной связи на способность фуранового цикла к его раскрытию. В подходящих условиях полимеризация возможна по обоим маршрутам (1) и (2), и это позволяет получать гомополимеры альфа-ангеликалактона с двумя типами межзвенных связей - углерод-углеродными (раскрытие двойной связи) (2) и углерод-кислородными, сложноэфирными (1) (раскрытие цикла). Так как молекула мономера содержит две функциональные группы, способные к полимеризации, в определенных условиях возможно образование сшитых полимеров, в которых некоторые звенья связаны с тремя-четырьмя соседними:



По этим причинам заявляемое вещество в зависимости от соотношения количеств полиэфирных, углерод-углеродных связей и сшивок цепей обладает широким диапазоном скорости биохимической деградации, что делает его пригодным для использования в различных областях: матрицы для лекарственных препаратов пролонгированного действия (период деструкции несколько суток), хирургические нити (период деструкции несколько недель), биоразлагаемая тара и упаковка (период деструкции от несколько месяцев до нескольких лет).

Заявляемое вещество (полимерный материал) характеризуется следующей совокупностью существенных признаков.

Основной отличительный признак предлагаемого изобретения состоит в том, что предлагаемое вещество содержит в своей структуре межзвенные полиэфирные связи, причем их доля в общем количестве межзвенных связей составляет от 99% до 1%.

Второй отличительный признак заявляемого вещества заключается в наличии в его структуре сшивок между полимерными цепями, количество которых находится в интервале от нуля до 1,94 в расчете на одно мономерное звено полимера.

Названные отличительные признаки обуславливают достижение технического результата заявляемого изобретения: биodeградируемость полимерного материала, т.е.

способность заявляемого вещества подвергаться биохимической деструкции с широким диапазоном ее скоростей, от нескольких суток до нескольких лет.

Названный технический результат является следствием специфики молекулярного строения предлагаемого вещества, т.е. отличительных признаков изобретения. Это

5 означает, что технические результаты и отличительные признаки изобретения находятся в причинно-следственной связи между собой.

Положительные эффекты заявляемого изобретения проявляются в представленном интервале соотношений полиэфирных и углерод-углеродных межзвенных связей, а также сшивок между цепями полимера.

10 При содержании полиэфирных межзвенных связей менее 1%, а также при содержании сшивок между цепями полимера более 1,95 в расчете на мономерное звено технический результат предлагаемого изобретения теряется, т.е. получаемый полимер практически не поддается биodeградации.

Предлагаемое изобретение и его технический результат иллюстрируются

15 нижеприведенными примерами.

Пример 1.

Тщательно осушенный альфа-ангеликалактон (17 г) смешали с 0,5 г свежеприготовленного бутилата натрия. Смесь термостатировали при температуре 25°C в течение 220 часов. Полученный полимер очистили промывкой несколькими порциями

20 диэтилового эфира, затем летучие вещества удалили нагреванием до 80°C в течение 4 часов при давлении 14 мм рт.ст. Получено 15,4 г твердого вещества, клейкого, проявляющего текучесть. Средневесовая молекулярная масса определена вискозиметрическим методом [ISO 1628-5:1998] и составила 1320 а.е.м. (n=13).

Содержание полиэфирных связей в полученном полимере определяли по данным <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (химсдвиг, ppm (интегральная интенсивность)): 2.22(43.59), 2.6(7.41), 2.63(7.60), 2.75(7.32), 2.78(7.06), 4.47(2.15), 5.2(12.64) согласно общепринятой методике [Koenig J.L. Spectroscopy of Polymers. - Washington, DC: American Chemical Society, 1992.] Рассчитанное содержание полиэфирных связей в полученном полимере составляет 0,6 в расчете на одно звено мономера.

30 Способность к биodeградации оценивали по методике определения прироста сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* (ВСБ-906) по ГОСТ 171-81 и по изменению реологических свойств полимера. Прирост сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* составил за одну неделю 124 и 52% соответственно. Уменьшение средневесовой молекулярной массы полимера

35 составило 80% в течение двух недель.

Пример 2 (прототип).

К раствору 10 г альфа-ангеликалактона в 30 мл сероуглерода добавили 0,27 мл эфирата трифторида бора. Раствор умеренно перемешивали в течение 5 часов. Затем

40 декантировали поверхностный бесцветный слой растворителя с вязкого слоя полимера. Полимер несколько раз промыли диэтиловым эфиром, затем летучие вещества удалили нагреванием до 80°C в течение 4 часов при давлении 14 мм рт.ст. Получено 9,3 г темно-красного твердого вещества, клейкого, не проявляющего текучести. Молекулярная масса, определенная вискозиметрически [ISO 1628-5:1998], составляет 690 а.е.м.

45 Согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии полученного полимера (химсдвиг, ppm (интегральная интенсивность)): 2.01(68.20), 2.05(64.31), 2.55(45.92), 2.58(41.51), 2.67(40.96), 2.70(47.25), 3.24(6.94), 3.27(13.92), 3.30(13.90), 3.33(6.95), а также описанию прототипа [Marvel C.S., Levesque C.L. J. Am. Chem. Soc. - 1939. - V.61. - P.1682-1684], полученный полимер не имеет полиэфирных межзвенных связей.

50 Способность к биodeградации оценивали по методике определения прироста сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* (ВСБ-906) по ГОСТ 171-81 и по изменению реологических свойств полимера в процессе биodeградации. Полученный полимер (прототип) не поддается биodeградации в течение года.

Пример 3.

Тщательно осушенный альфа-ангеликалактон (19 г) смешали с 0,1 г свежеприготовленного бутилата натрия и 0,1 г перекиси бензоила. Смесь термостатировали при температуре 25°C в течение 220 часов. Полученный полимер очистили промывкой несколькими порциями диэтилового эфира, затем летучие вещества удалили нагреванием до 80°C в течение 4 часов при давлении 14 мм рт.ст. Получено 18,6 г твердого вещества, клейкого, проявляющего текучесть. Содержание полиэфирных связей в полученном полимере, определенное по данным <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии полученного полимера (химсдвиг, ppm (интегральная интенсивность)): 2.01(68.20), 2.05(64.31), 2.55(45.92), 2.58(41.51), 2.67(40.96), 2.70(47.25), 3.24(6.94), 3.27(13.92), 3.30(13.90), 3.33(6.95), 5.02(0.72), составляет 0,01 в расчете на одно звено мономера. Способность к биodeградации определяли по методике определения прироста сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* (ВСБ-906) по ГОСТ 171-81 и по изменению реологических свойств полимера. Прирост сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* не регистрируется. Уменьшение средневесовой молекулярной массы полимера составило 20% в течение года.

#### Пример 4.

Тщательно осушенный альфа-ангеликалактон (19 г) смешали с 0,9 г свежеприготовленного бутилата натрия. Смесь термостатировали при температуре 18°C в течение 315 часов. Полученный полимер очистили промывкой несколькими порциями диэтилового эфира, затем летучие вещества удалили нагреванием до 80°C в течение 4 часов при давлении 14 мм рт.ст. Получено 17,3 г твердого вещества, клейкого, проявляющего текучесть при н.у. Молекулярная масса составила 16500 а.е.м. (n=168). Содержание полиэфирных связей в полученном полимере, определенное по данным <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (химсдвиг, ppm (интегральная интенсивность)): 2.25(32.18), 2.62(5.33), 2.65(5.42), 2.78(5.39), 2.81(5.36), 4.50(0.13), 5.13(9.26)), составляет 0,99 в расчете на одно звено мономера.

Способность к биodeградации определяли по методике определения прироста сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* (ВСБ-906) по ГОСТ 171-81 и по изменению реологических свойств полимера. Прирост сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* составил за неделю 182 и 56% соответственно. Уменьшение средневесовой молекулярной массы полимера, определяемое методом вискозиметрии, снизилось в течение недели с 16500 а.е.м. до 3300 а.е.м., т.е. на 80%.

#### Пример 5.

Полимер с содержанием полиэфирных связей 0,99 на звено, полученный, как в примере 4, подвергали гамма-облучению ( $2,7 \cdot 10^3$  рентген/час) в течение десяти суток. Получено твердое вещество, не проявляющее текучести. Молекулярная масса  $\approx 280000$  а.е.м. Содержание межмономерных связей и сшивок в полученном полимере определяли по данным <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (химсдвиг, ppm (интегральная интенсивность)): 2.31(47.32), 2.68(8.21), 2.71(8.05), 2.84(8.16), 2.87(8.10), 4.50(0.19), 5.13(0.41), 5.64(12.83) согласно общепринятой методике [Koenig J.L. Spectroscopy of Polymers. - Washington, DC: American Chemical Society, 1992.].

Получен полимер с количеством сшивок 1,94 в расчете на мономерное звено полимера. Расчет значений коэффициентов m и n дает значения  $m \approx 5820$  и  $n \approx 3000$ .

Способность к биodeградации определяли по методике определения прироста сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* (ВСБ-906) по ГОСТ 171-81 и по изменению реологических свойств полимера. Прирост сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* не регистрируется. Уменьшение средневесовой молекулярной массы полимера, определяемое методом вискозиметрии, снизилось в течение года с 280000 а.е.м. до 224000 а.е.м., т.е. на 20% течение года.

Пример 6.

Полимер с содержанием полиэфирных связей 0,99 на звено, полученный, как в примере 4, подвергали ультрафиолетовому облучению (50 ватт) в течение суток. Получено вещество с молекулярной массой 145000 а.е.м. Содержание межмономерных связей и сшивок в полученном полимере определяли по данным  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (ppm(int) 2.28(38.52), 2.59(6.40), 2.62(6.39), 2.75(6.45), 2.78(6.42), 4.48(0.15), 5.20(8.71), 5.64(1.86)).

Получен полимер с количеством сшивок 0,3 в расчете на мономерное звено полимера. Расчет значений коэффициентов  $m$  и  $n$  дает значения  $m \approx 450$  и  $n \approx 1400$ .

Способность к биодegradации определяли по методике определения прироста сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* (ВСБ-906) по ГОСТ 171-81 и по изменению реологических свойств полимера. Прирост сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* не регистрируется. Уменьшение средневесовой молекулярной массы полимера составило 70% в течение года.

Пример 7.

Полимер с содержанием полиэфирных связей 0,99 на звено, полученный, как в примере 4, подвергали ультрафиолетовому облучению (50 ватт) в течение 1 часа. Получено вещество с молекулярной массой 52840 а.е.м. Содержание межмономерных связей и сшивок в полученном полимере определяли по данным  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (ppm(int) 2.3(40,12), 2.61(6.60), 2.64(6.59), 2.77(6.55), 2.80(6.62), 4.51(0.15), 5.10(10.32)).

Получен полимер с количеством сшивок 0,01 в расчете на мономерное звено полимера. Расчет значений коэффициентов  $m$  и  $n$  на с.3) дает значения  $m \approx 5$  и  $n \approx 540$ .

Способность к биодegradации определяли по методике определения прироста сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* (ВСБ-906) по ГОСТ 171-81 и по изменению реологических свойств полимера. Прирост сухого веса микроорганизмов *Sacharomices cerevisiae* и *Candida parapsilosis* составил за неделю 180 и 57% соответственно. Уменьшение средневесовой молекулярной массы полимера составило 80% в течение недели.

#### Формула изобретения

Продукт полимеризации альфа-ангеликалактона, характеризующийся двумя типами межзвенных связей - углерод-углеродными полиолефиновыми и углерод-кислородными полиэфирными, содержащий полиэфирные межзвенные связи в количестве от 0,01 до 0,99 в расчете на мономерное звено и сшивки между цепями в количестве от нуля до 1,94 в расчете на мономерное звено полимера, полученный полимеризацией альфа-ангеликалактона в присутствии бутилата натрия при 18-25°C в течение 220-315 ч, с дальнейшей очисткой диэтиловым эфиром, удалением летучих веществ нагреванием при 80°C в течение 4 ч при давлении 14 мм рт.ст., и далее подвергнутый гамма- или ультрафиолетовому облучению.