



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015117222/15, 06.05.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.05.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.05.2015

(45) Опубликовано: 27.05.2016 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU2461575 C2, 20.09.2012. RU2429022 C1, 20.09.2011. RU2293751 C2, 20.02.2007. КУЛИШ Е.И. и др., Пленочные покрытия хtz-лекарственное вещество, Вестник Казанского университета, 2013, т.16, 13, стр. 214-216, найдено 14.01.2016 в Интернете на сайте <http://cyberleninka.ru/article/n/plenochnyepokrytiya-htz-lekarstvennoe-veschestvo>. ХЛУСОВ И.А. и др., (см. прод.)

Адрес для переписки:

119334, Москва, Ленинский пр., 49, ИМЕТ РАН

(72) Автор(ы):

Севостьянов Михаил Анатольевич (RU),
Баикин Александр Сергеевич (RU),
Федотов Александр Юрьевич (RU),
Насакина Елена Олеговна (RU),
Тетерина Анастасия Юрьевна (RU),
Сергиенко Константин Владимирович (RU),
Колмаков Алексей Георгиевич (RU),
Комлев Владимир Сергеевич (RU),
Баринов Сергей Миронович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО ПОЛИМЕРНОГО ПОКРЫТИЯ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫХОДОМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно малоинвазивной медицине. Способ получения биodeградируемого полимерного покрытия для контролируемого выхода лекарственного средства включает растворение хитозана в кислотах, добавление лекарственного средства, окунание проволоки из никелида титана в полученный раствор, фиксацию покрытия и сушку. Для растворения хитозана в качестве растворителя используют фосфорную, соляную, глутаминовую или уксусную кислоты с

концентрацией от 1 до 4% вес. В качестве лекарственного средства используется линкомицин, гентамицин или цефотоксим с концентрацией от 0,9 до 7% вес. Фиксация покрытия происходит в спиртовом аммиачном растворе в соотношении 1:2 с последующей сушкой при температуре 40-45°C в течение 24 часов. Изобретение обеспечивает однородную толщину покрытия и контролируемую скорость выхода лекарственного средства в зависимости от толщины покрытия. 3 ил., 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

Принципы создания и функционирования систем лекарственных средств, изд. ТПУ, 2008, стр. 31-41, найдено 14.01.2016 в Интернете на сайте http://portal.tpu.ru:7777/departments/otdel/publish/izdaniya_razrabotanye_v_ramkah_IOP/Tab1/principyu_sozdaniya_and_funkcionirov_zac.pdf.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015117222/15, 06.05.2015

(24) Effective date for property rights:
06.05.2015

Priority:

(22) Date of filing: 06.05.2015

(45) Date of publication: 27.05.2016 Bull. № 15

Mail address:

119334, Moskva, Leninskij pr., 49, IMET RAN

(72) Inventor(s):

Sevostyanov Mikhail Anatolevich (RU),
Baikin Aleksandr Sergeevich (RU),
Fedotov Aleksandr YUrevich (RU),
Nasakina Elena Olegovna (RU),
Teterina Anastasiya YUrevna (RU),
Sergienko Konstantin Vladimirovich (RU),
Kolmakov Aleksej Georgievich (RU),
Komlev Vladimir Sergeevich (RU),
Barinov Sergej Mironovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i
materialovedeniya im. A.A. Bajkova Rossijskoj
akademii nauk (IMET RAN) (RU)

(54) **METHOD OF PRODUCING BIODEGRADABLE POLYMER COATING WITH CONTROLLED OUTPUT OF DRUG FOR MINIMALLY INVASIVE SURGERY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method of producing biodegradable polymer coating for controlled drug release involves dissolving chitosan in acids, addition of medicinal agent, dipping of titanium nickelide wire to obtained solution, fixation of coating and drying. For chitosan dissolution in solvent phosphoric, hydrochloric, glutamic or acetic acid with concentration from 1 to 4 wt% is used. As medicinal agent lincomycin, gentamicin or cefotaxime

with concentration from 0.9 to 7 wt% is used. Fixation of coating is performed in alcoholic ammonia solution in ratio of 1:2, followed by drying at temperature of 40-45°C for 24 hours.

EFFECT: invention ensures uniform thickness of coating and controlled drug release rate depending on thickness of coating.

1 cl, 3 dwg, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к получению биodeградируемых полимерных покрытий для малоинвазивной хирургии.

Патологические изменения в просветах сосудов и других трубчатых органов могут вести к их сужению и полному закупориванию. Атеросклероз, как и острый тромбоз, часто является причиной таких состояний, как инфаркт миокарда или апоплексия.

Другой обычной опасностью, которой подвергаются просветы сосудов и других трубчатых органов, является рост злокачественных и доброкачественных новообразований. В результате интенсивного неконтролируемого деления клеток опухоли, находящейся вблизи или внутри какого-либо трубчатого органа, сужаются или закупориваются просветы затронутых процессом трубчатых органов. В качестве примеров таких состояний можно назвать рак желудка, рак кишечника, рак легких, рак почки, закупоривание (окклюзию) желчных протоков, протоков поджелудочной железы и мочеиспускательного канала.

За последние два десятилетия для местного лечения сужения кровеносных сосудов во многих случаях хорошо зарекомендовало себя применение стентов. После расширения пораженного участка сосуда баллонным катетером - или даже после удаления суженного участка - в этой области устанавливается стент, который при раскрытии расширяет стенку трубчатого органа, восстанавливая диаметр просвета до нормальной величины, и поддерживает проходимость трубчатого органа в дальнейшем. В частности, важным обстоятельством является то, что стент при контакте с кровью может вызвать, как чужеродное тело, развитие повторного сужения (рестеноза) просвета. Усилия по совершенствованию стентов направлены на повышение биологической совместимости материалов для стентов, на повышение эластичности и упругости материалов в сочетании со снижением склонности материалов к усталости, а также на уменьшение площади поверхности контакта с чужеродным материалом, благодаря чему снижается риск рестеноза, вызванного имплантацией стента.

В дополнение к упомянутым основным направлениям совершенствования стентов, многообещающим направлением оказалось нанесение на поверхность стента покрытия, состоящего из биосовместимых, биорасщепляемых (рассасывающихся) или биостабильных материалов, которые могут служить также в качестве носителей активных веществ, противодействующих рестенозу.

Одним из возможных решений данной проблемы может быть формирование биоактивных и биоинертных покрытий на основе производных природных биополимеров (например, хитозан различной молекулярной массы) на медицинском изделии с целью оптимизации процесса биоинтеграции имплантата. Обладая высокой биосовместимостью, антибактериальным эффектом, способный к полной биodeградации, хитозан используется во многих областях медицины. Из-за большого количества водородных связей, которые может образовывать хитозан, он способен удерживать в своей структуре растворитель и растворенное вещество, давая возможность ввести лекарственное средство для улучшения противовоспалительных свойств покрытия. Эти активные вещества должны, как предполагается, останавливать процесс рестеноза, поступая в организм в течение желательного периода времени и в требуемой концентрации. Постепенная контролируемая за счет изменения молекулярной массы и толщины слоя биodeградация хитозана обеспечивает пролонгированный местный выход медицинского препарата, снижая вероятный риск послеоперационных осложнений.

В патенте WO 2004112863 A1 получают пористое хитозановое покрытие, используя пластификатор, преимущественно полиэтиленоксид (ПЭО). Хитозан растворяли в 0,1

М растворе уксусной кислоты (2% вес.) в течение ночи и фильтровали. ПЭО растворяли в ледяной уксусной кислоте и добавляли к раствору хитозана в соотношении 70/30. Смесь перемешивалась в течение 4 часов, дегазировалась и наносилась методом литья, после чего сушилась и промывалась 1 н. раствором NaOH. Предлагалось также введение гепарина для улучшения тромбогенных свойств покрытия. Однако при пористой структуре покрытия выход лекарственного агента оказывается неравномерным, а предлагаемый контроль скорости биодеградации покрытия за счет изменения толщины оказывается неэффективным из-за потери требуемых механических свойств.

Наиболее близким к заявляемому является способ получения биодеградируемого хитозанового покрытия с введенным лекарственным средством, описанный в патенте WO 2012138184 A2. Хитозан растворяли в 0,2 М уксусной кислоты и смешивали с раствором дексаметазона. Нанесение на стент осуществлялось методом окунания и последующей сушкой в течение часа при температуре 100°C. При использовании сушки для фиксации покрытия его толщина оказывается неоднородна, что ведет к неравномерным биодеградации и выходу лекарственного средства.

Задачей изобретения является создание способа получения биодеградируемого полимерного покрытия для малоинвазивной хирургии.

Техническим результатом является однородная толщина покрытия и контролируемая скорость выхода лекарственного средства.

Технический результат достигается тем, что способ получения биодеградируемого полимерного покрытия с контролируемым выходом лекарственного средства для малоинвазивной хирургии включает:

- 1) растворение хитозана в кислотах, добавление лекарственного средства, окунание проволоки из никелида титана в полученный раствор, фиксацию покрытия раствором аммиака и сушку;
- 2) использование в качестве растворителя фосфорной, или соляной, или глутаминовой, или уксусной кислоты с концентрацией от 1 до 4% вес.;
- 3) использование в качестве лекарственного средства линкомицина, либо гентамицина, либо цефотоксима с концентрацией от 0,9 до 7% вес.;
- 4) фиксирование покрытия в спиртовом аммиачном растворе в соотношении 1:2 с последующей сушкой при температуре 40-450°C в течение 24 часов.

Сущность изобретения

Биодеградируемое полимерное покрытие должно обладать возможностью длительного и стационарного поддержания необходимого уровня лекарственного препарата в зоне имплантации в течение требуемого времени несмотря на ток крови, что может быть обеспечено равномерным контролируемым выходом лекарственного средства из покрытия.

В качестве исходных компонентов для покрытия используется хитозан (линейный биодеградируемый полисахарид, известен своей нетоксичностью, неиммуногенностью, заживлением ран и антимикробными свойствами; в структуре хитозана присутствуют активные amino- и гидроксильные функциональные группы, пригодные для закрепления и постепенного выделения лекарственных средств непосредственно в месте лечения) высокомолекулярный (500 кДа) и средномолекулярный (500 кДа).

Растворы хитозана готовят на основе уксусной, соляной, фосфорной и глутаминовой кислот концентрацией от 1 до 4%, способствующей гомогенности полимерного слоя толщиной от 4 до 70 мкм. Из таблицы 1 видна зависимость толщины покрытия от типа и концентрации растворителя. Оптимальной выбрана концентрация кислоты 3%, способствующая формированию толщины 15-30 мкм с наилучшими механическими

характеристиками и биодegradацией. В качестве наполнителя слоя используются антибиотики. Скорость биодegradации покрытия при рН среды от 5,8 до 9,2 в зависимости от хитозана (высокомолекулярный или средномолекулярный) и типа антибиотика (линкомицин, цефотоксим, гентамицин) составляет от 4 до 358 дней. В зависимости от вводимого антибиотика и его концентрации от 0,9 до 7% наблюдается изменение скорости выхода от 100% в течение первых суток до начала выхода только на 10 сутки. При разном составе и толщине покрытия можно получить различную биодegradацию покрытий в зависимости от необходимого применения.

Пример 1

Получали покрытие хитозан с введенным линкомицином на проволоке из никелида титана.

Приготовление 3%-ных растворов высокомолекулярного хитозана (500 кДа, поставщик Aldrich) в 3%-ных растворах кислот (на 100 грамм дистиллированной воды 3,2 грамма хитозана и 3,2 грамма кислоты) проводили перемешиванием до гомогенного состояния в течение полутора часов с помощью верхнеприводной мешалки при температуре раствора 40°C. В качестве исходной кислоты использовалась глутаминовая. В полученный гомогенный раствор вводили лекарственный препарат (линкомицин) в количестве, необходимом для получения 3,2% растворов (в 50 мл раствора добавляют 2 г порошка антибиотика). Смешивание производится в стеклянном стакане с помощью механической лопастной мешалки. Скорость перемешивания составляет 200 об/мин, время перемешивания - 30 мин.

Проволока из никелида титана окунается в охлажденный (+5°C) раствор хитозана с лекарственными препаратами, после чего перекладывается в фиксирующий раствор (готовят смешением аммиачной воды и этилового спирта в отношении 2 к 1) и выдерживается. Затем проводят сушку при температуре 40-45°C в течение 24 часов. Образцы отмывают в фиксирующем растворе для нейтрализации и удаления кислот в течение 5 часов при комнатной температуре с последующей промывкой в дистиллированной воде, а затем в этиловом спирте. Полученное покрытие, нанесенное на никелид титана, сушат при 40°C в течение 24 часов.

Динамика выхода линкомицина из покрытия в растворы, моделирующие внеклеточные жидкости организма, представлена на рис. 1, из которого видно, что равномерный выход линкомицина достигается на 6-й день.

Пример 2

Получали покрытие хитозан с введенным цефотоксимом на проволоке из никелида титана.

Приготовление 3%-ных растворов высокомолекулярного хитозана (500 кДа, поставщик Aldrich) в 3%-ных растворах кислот (на 100 грамм дистиллированной воды 3,2 грамма хитозана и 3,2 грамма кислоты) проводили перемешиванием до гомогенного состояния в течение полутора часов с помощью верхнеприводной мешалки при температуре раствора 40°C. В качестве исходной кислоты использовалась глутаминовая. В полученный гомогенный раствор вводили лекарственный препарат (цефотоксим) в количестве, необходимом для получения 3,2% растворов (в 50 мл раствора добавляют 2 г порошка антибиотика). Смешивание производится в стеклянном стакане с помощью механической лопастной мешалки. Скорость перемешивания составляет 200 об/мин, время перемешивания 30 мин.

Проволока из никелида титана окунается в охлажденный (+5°C) раствор хитозана с лекарственными препаратами, после чего перекладывается в фиксирующий раствор (готовят смешением аммиачной воды и этилового спирта в отношении 2 к 1) и

выдерживается. Затем проводят сушку при температуре 40-45°C в течение 24 часов. Образцы отмывают в фиксирующем растворе для нейтрализации и удаления кислот в течение 5 часов при комнатной температуре с последующей промывкой в дистиллированной воде, а затем в этиловом спирте. Полученное покрытие, нанесенное на никелид титана, сушат при 40°C в течение 24 часов.

Динамика выхода цефотоксима из покрытия в растворы, моделирующие внеклеточные жидкости организма, представлена на рис. 2, из которого видно, что равномерный выход цефотоксима достигается на 1-й день.

Пример 3

Получали покрытие хитозан с введенным гентамицином на проволоке из никелида титана.

Приготовление 3%-ных растворов высокомолекулярного хитозана (500 кДа, поставщик Aldrich) в 3%-ных растворах кислот (на 100 грамм дистиллированной воды 3,2 грамма хитозана и 3,2 грамма кислоты) проводили перемешиванием до гомогенного состояния в течение полутора часов с помощью верхнеприводной мешалки при температуре раствора 40°C. В качестве исходной кислоты использовалась глутаминовая. В полученный гомогенный раствор вводили лекарственный препарат (гентамицин) в количестве, необходимом для получения 3,2% растворов (в 50 мл раствора добавляют 2 г порошка антибиотика). Смешивание производится в стеклянном стакане с помощью механической лопастной мешалки. Скорость перемешивания составляет 200 об/мин, время перемешивания 30 мин.

Проволока из никелида титана окунается в охлажденный (+5°C) раствор хитозана с лекарственными препаратами, после чего перекладывается в фиксирующий раствор (готовят смешением аммиачной воды и этилового спирта в отношении 2 к 1) и выдерживается. Затем проводят сушку при температуре 40-45°C в течение 24 часов. Образцы отмывают в фиксирующем растворе для нейтрализации и удаления кислот в течение 5 часов при комнатной температуре с последующей промывкой в дистиллированной воде, а затем в этиловом спирте. Полученное покрытие, нанесенное на никелид титана, сушат при 40°C в течение 24 часов.

Динамика выхода гентамицина из покрытия в растворы, моделирующие внеклеточные жидкости организма, представлена на рис. 3, из которого видно, что равномерный выход гентамицина достигается на 7-й день.

Таблица 1.

Кислоты	1 %	2 %	3 %	4 %
Уксусная	5±1 мкм	8±2 мкм	17±3 мкм	35±4 мкм
Соляная	4±1 мкм	8±1 мкм	16±3 мкм	31±5 мкм
Фосфорная	5±1 мкм	10±2 мкм	18±3 мкм	53±5 мкм
Глутаминовая	10±2 мкм	23±3 мкм	30±4 мкм	70±6 мкм

Формула изобретения

Способ получения биodeградируемого полимерного покрытия с контролируемым выходом лекарственного средства для малоинвазивной хирургии, включающий растворение хитозана в кислотах, добавление лекарственного средства, окунание проволоки из никелида титана в полученный раствор, фиксацию покрытия и сушку, отличающийся тем, что для растворения хитозана в качестве растворителя используются фосфорную, или соляную, или глутаминовую, или уксусную кислоты с концентрацией от 1 до 4% вес., в качестве лекарственного средства используется линкомицин, либо гентамицин, либо цефотоксим с концентрацией от 0,9 до 7% вес., фиксация покрытия происходит в спиртовом аммиачном растворе в соотношении 1:2 с последующей сушкой при температуре 40-45°C в течение 24 часов.

15

20

25

30

35

40

45

Рисунок 1.

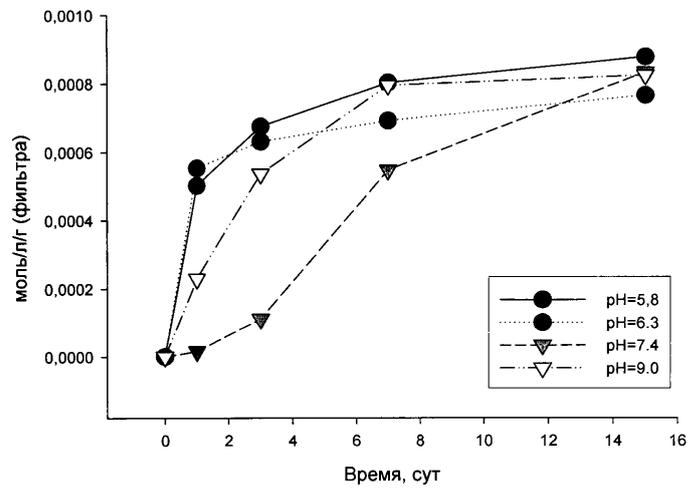


Рисунок 2.

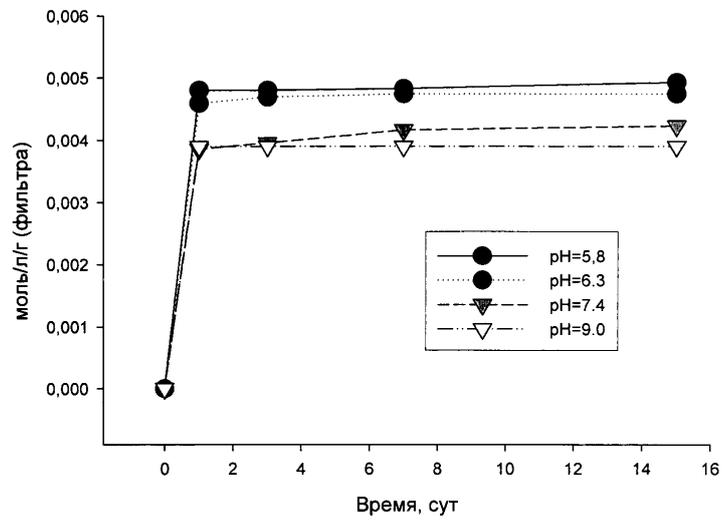


Рисунок 3.

