



(51) МПК
C08J 5/18 (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
C08L 3/02 (2006.01)
A61L 15/22 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C08J 5/18 (2006.01); C08L 5/08 (2006.01); C08L 3/02 (2006.01); A61L 15/22 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017127781, 03.08.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 03.08.2017

Дата регистрации:
 05.06.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.08.2017

(45) Опубликовано: 05.06.2018 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

119334, Москва, Ленинский пр-т, 49,
 Федеральное государственное бюджетное
 учреждение науки Институт металлургии и
 материаловедения им. А.А. Байкова Российской
 Академии Наук (ИМЕТ РАН)

(72) Автор(ы):

Фадеева Инна Вилоровна (RU),
 Трофимчук Елена Сергеевна (RU),
 Рогаткина Екатерина Владимировна (RU),
 Фомин Александр 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)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2458077 C1, 10.08.2012. RU
 2545293 C1, 27.03.2015. RU 2568919 C1,
 20.11.2015. ЧУДИНОВА Ю.В. Влияние
 физико-химических характеристик хитозана
 на структуру тонких пленок. Известия
 уфимского научного центра РАН, 2016, N
 3(1), с. 103-106. US 5919574 B1, 06.07.1999.
 YULIYA V.CHUDINOVA. Molecular structure
 and formation of chitosan and pecnin based
 (см. прод.)

(54) Способ получения биоразлагаемой пленки на основе хитозана и крахмала для медицины

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения биоразлагаемой пленки, содержащей крахмал и хитозан, для использования в фармацевтике, медицине, ветеринарии, пищевой или косметической промышленности. Способ получения биоразлагаемой пленки на основе хитозана и крахмала для медицины включает приготовление раствора хитозана в 2%-ной уксусной кислоте и водного раствора крахмала,

смешивание растворов, формование пленки, сушку, обработку водным раствором аммиака. Технический результат - уменьшение растворимости биоразлагаемой пленки и сохранение ее целостности в физиологическом растворе в течение 5-7 суток, в 0,9%-ном водном растворе хлорида натрия с ТРИС-буфером - в течение 20 суток. 2 пр.

(56) (продолжение):

thin films. Progress on chemistry and application of chitin and its derivatives, volume XXI, 2016, pp. 18-26.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C08J 5/18 (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
C08L 3/02 (2006.01)
A61L 15/22 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C08J 5/18 (2006.01); *C08L 5/08* (2006.01); *C08L 3/02* (2006.01); *A61L 15/22* (2006.01)(21)(22) Application: **2017127781, 03.08.2017**(24) Effective date for property rights:
03.08.2017Registration date:
05.06.2018

Priority:

(22) Date of filing: **03.08.2017**(45) Date of publication: **05.06.2018** Bull. № 16

Mail address:

119334, Moskva, Leninskij pr-t, 49, Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i materialovedeniya im. A.A. Bajkova Rossijskoj Akademii Nauk (IMET RAN)

(72) Inventor(s):

**Fadeeva Inna Vilorovna (RU),
Trofimchuk Elena Sergeevna (RU),
Rogatkina Ekaterina Vladimirovna (RU),
Fomin Aleksandr 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 FOR PRODUCING A BIODEGRADABLE FILM BASED ON CHITOSAN AND STARCH FOR MEDICINE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method for producing a biodegradable film that retains its integrity in a physiological solution for 5–7 days in a 0.9 % aqueous solution of sodium chloride with a TRIS buffer for 20 days containing starch and chitosan, for use in pharmaceuticals, medicine, veterinary medicine, food or cosmetic industry. Method for producing a

biodegradable film based on chitosan and starch for medicine includes the preparation of a solution of chitosan in 2 % acetic acid and an aqueous solution of starch, mixing solutions, forming the film, drying, processing with aqueous ammonia solution.

EFFECT: reduction of solubility of the biodegradable film.

1 cl, 2 ex

Изобретение относится к композициям биоразлагаемых пленок, содержащих крахмал и хитозан, для использования в фармацевтике, медицине, ветеринарии, пищевой или косметической промышленности.

Хитозан является биосовместимым и биodeградируемым полимером, проявляющим антибактериальную активность, что позволяет его использовать в различных областях медицины, в том числе для быстрого заживления ран различной этимологии (Хитин и Хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. академика РАСХН К.Г. Скрябина. Наука. 2002. 365 стр.). Пористые полимерные матрицы на основе хитозана предложено использовать в медицине для восстановления костной ткани (патент №2554811 «Способ получения пористых хитозановых губок, содержащих фосфаты кальция, для заполнения костных дефектов», патент РФ №2412711 «Пористый композиционный материал на основе хитозана и желатина, содержащий октакальцийфосфат для заполнения костных дефектов»).

В качестве сшивающего агента для понижения растворимости обычно используют бифункциональные альдегиды, такие как глиоксаль, глутаровый альдегид (Jóźwiak T. et al. Effect of ionic and covalent crosslinking agents on properties of chitosan beads and sorption effectiveness of Reactive Black 5 dye // Reactive and Functional Polymers. - 2017. - Т. 114. - С. 58-74). Пленки на основе хитозана, сшитого глутаровым альдегидом, или содержащим карбонильные группы сшивающим реагентом генипином (Mt F.-L., Huang C.-T., Liang H.-F. et al. // J. Agr. Food Chem., 2006, v. 54, p. 3290-3296), предложены в качестве покрытий различных пищевых продуктов; хитозановые пленки используют в качестве съедобных пленок для качественного хранения пищевых продуктов.

Использование глутарового альдегида при получении различных физических форм полимерных материалов на основе хитозана, в особенности биотехнологического и медицинского назначения, обладающих различными видами биологической активности, обусловлено его способностью при взаимодействии с аминополисахаридом образовывать обладающие высокой влагоудерживающей способностью прочные биосовместимые пористые структуры [Вихорева Г.А., Кильдеева Н.Р., Устинов М.Ю., Ночевкина Ю.Н. // Хим. волокна, 2002, №6, с. 29-33; Вихорева Г.А., Шаблыкova Е.А., Кильдеева Н.Р. // Хим. волокна, 2001, №3, с. 38-42; Acharya A.S., Suseman L.G., Manning J.M. /A J. Biol. Chem., 1983, v. 285, №4, p. 2296-2302; Jameela S.R., Jayakrishnan A. // Biomaterials, 1995, №16, p. 769-775]. Недостатком вышеперечисленных материалов является высокая токсичность реагента, используемого для частичного сшивания хитозана - глутарового альдегида.

Мембраны из полилактидов и/или полигликолидов, импрегнированные хондроцитами или МСК костного мозга, запатентованы как способ лечения костных и хрящевых дефектов человека и животных [Bostman O., Paivarinta U., Partio E., Vasenius J., Manninen M., Rokkanen P. Degradation and tissue replacement of an absorbable polyglycolide screw in the fixation of rabbit femoral osteotomies. J. Bone Joint. Surg. Am. 1992. Aug; 74 (4): 1021-31]. Недостатками таких мембран является быстрая и не всегда предсказуемая деградация, которая сопровождается локальным понижением рН в области имплантата, что снижает эффективность их применения.

В качестве прототипа выбрано наиболее близкое к заявляемому изобретению - патент №2458077 «Биоразлагаемая пленка на основе пектина и хитозана». Биоразлагаемая пленка содержит пектин, хитозан, воду, однонормальную соляную кислоту, пластификатор - глицерин и структурообразователь трехпроцентный раствор метилцеллюлозы. В изобретении описан способ получения однородной биоразлагаемой пленки без недостатков структуры, близкой по гомогенности, пластичности, прочности

к упаковочным полиэтиленовым пленкам бытового назначения. Недостатком вышеприведенного изобретения является слишком высокая скорость растворения пленки в модельных жидкостях - не более 3 суток: через 3 суток пленка полностью растворяется. 3 суток - слишком малый срок для использования такого материала в качестве мембраны в остеопластической хирургии.

Техническим результатом, на решение которого направлено данное изобретение, является уменьшение растворимости пленки.

Технический результат достигается тем, что состав и способ получения биоразлагаемой пленки на основе хитозана и крахмала для медицины, включающий приготовление раствора хитозана в 2%-ной уксусной кислоте и водного раствора крахмала, смешивание растворов, формование пленки, сушку, согласно изобретению, биоразлагаемая пленка содержит хитозан, крахмал и воду при следующем соотношении компонентов:

15	Хитозан	0,667-1,33 % масс.
	Крахмал	0,2-0,667 % масс.
	Вода	остальное,

а для уменьшения растворимости пленку после сушки обрабатывают 10%-ным водным раствором аммиака в течение 10-30 мин.

Для получения пленки готовят водные растворы хитозана с молекулярной массой 450-500 кДа в 2%-ной уксусной кислоте и 2%-ный раствор крахмала. Растворы смешивают в вышеуказанных соотношениях. Пленку формируют на полипропиленовых подложках и сушат на воздухе при комнатной температуре. Хитозан придает пленке антибактериальную активность. Введение крахмала в пленку способствует увеличению скорости растворения; введение в пленку количества крахмала, превышающего указанное, приводит к растворению пленки через 2 суток и менее. Однако оба альдегида являются высокотоксичными веществами, поэтому для их удаления из материала используют многократное промывание сшитых ими материалов этиловым спиртом и дистиллированной водой, что увеличивает длительность получения материала и его стоимость. В предлагаемом изобретении для уменьшения растворимости пленок использован водный раствор аммиака.

При обработке хитозансодержащей пленки аммиаком происходит снижение ее растворимости за счет перевода хитозана из более растворимой ионной формы в менее растворимую молекулярную форму.

35 Пример 1.

Предварительно готовят 2 мас. %-ный водный раствор хитозана в 2%-ной уксусной кислоте и 2 мас. %-ный водный раствор крахмала. 40 мл раствора хитозана смешивают с 20 мл раствора крахмала, после чего формируют пленку выливанием полученной смеси на подложку из полиэтилена или полипропилена и сушат на горизонтальной поверхности при комнатной температуре до полного высыхания. Полученную пленку погружают на 30 мин в 10%-ный водный раствор аммиака. После обработки аммиаком пленку сушат при комнатной температуре до полного высыхания. Время сохранения целостности пленки в физиологическом растворе составляет 5-7 суток.

45 Пример 2.

Предварительно готовят 2 мас. %-ный водный раствор хитозана в 2%-ной уксусной кислоте и 2 мас. %-ный водный раствор крахмала. 40 мл раствора хитозана смешивают с 10 мл раствора крахмала, после чего формируют пленку выливанием полученной смеси на подложку из полиэтилена или полипропилена и сушат на горизонтальной поверхности при комнатной температуре до полного высыхания. Полученную пленку погружают

на 30 мин в 10%-ный водный раствор аммиака. После обработки аммиаком пленку сушат при комнатной температуре до полного высыхания. Полученную пленку погружали в 0,9%-ный водный раствор хлорида натрия, содержащий ТРИС-буфер (рН 7,4). Через 20 суток пленка сохраняла целостность.

5

(57) Формула изобретения

Способ получения биоразлагаемой пленки на основе хитозана и крахмала для медицины, отличающийся тем, что для получения биоразлагаемой пленки смешивают растворы концентрации 2 мас.% хитозана с молекулярной массой 450-500 кДа в 2% уксусной кислоте, 2 мас.% водного раствора крахмала при объемном соотношении хитозан : крахмал от 4:1 до 2:1, формование пленки осуществляют выливанием полученной смеси на подложку из полиэтилена или полипропилена, сушку осуществляют при комнатной температуре, а для уменьшения растворимости высушенную пленку обрабатывают 10%-ным водным раствором аммиака в течение 30 мин.

15

20

25

30

35

40

45