РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 686 747** (13) **C1**

(51) МПК
A61L 31/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/727 (2006.01)
A61F 2/01 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61F 2/01 (2019.02); A61K 9/0092 (2019.02); A61K 31/727 (2019.02); A61L 31/10 (2019.02); A61F 2002/016 (2019.02)

(21) (22) Заявка: **2018139444, 08.11.2018**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.11.2018

Дата регистрации:
30.04.2019

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **08.11.2018**

(45) Опубликовано: **30.04.2019** Бюл. № **13**

Адрес для переписки:
119334, Москва, Ленинский пр-кт, 49, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН)

(72) Автор(ы):
Баикин Александр Сергеевич (RU),
Севостьянов Михаил Анатольевич (RU),
Насакина Елена Олеговна (RU),
Сергиенко Константин Владимирович (RU),
Каплан Михаил Александрович (RU),
Колмакова Анастасия Алексеевна (RU),
Конушкин Сергей Викторович (RU),
Шатова Людмила Анатольевна (RU),
Кирсанкин Андрей Александрович (RU),
Колмаков Алексей Георгиевич (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: **EP 1505930 B1, 30.07.2014. СЕВАСТЬЯНОВ М.А. и др. Наноструктурные биосовместимые композиты медицинского назначения, Сборник материалов Международной конференции со школой мастер-классами для молодых ученых "Химическая технология функциональных наноматериалов", 2017, М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, с. 233-234. RU 2585576 C1, 27.05.2016. RU** (см. прод.)

(54) Способ получения биодеградируемого полимерного покрытия на основе полилактида на проволоке TiNbTaZr

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения биодеградируемого полимерного покрытия на основе полилактида на проволоке TiNbTaZr для кава-фильтров, применяемых в эндоваскулярной профилактике тромбоэмболии легочной артерии. Способ включает растворение полилактида в хлороформе, добавление лекарственного средства, окунание проволоки в полученный раствор и сушку покрытия. Покрытие наносится на проволоку из сплава TiNbTaZr, для растворения используется Поли-D,L-лактид молекулярной массой от 45 до 180 кДа из расчета от 2 до 10 г на 200 мл хлороформа, в качестве лекарственного средства используется гепарин с

RU 2686747 C1

RU 2686747 C1

концентрацией от 1 до 5% вес., сушка осуществляется в течение 2-х суток на воздухе при 37°С в термостате. Изобретение позволяет получить покрытие с заданной толщиной и контролируемой биодеградацией. 2 пр.

(56) (продолжение):
2008117191 A, 29.04.2008. EP 1832301 A2, 12.09.2007. EA 11822 B1, 30.06.2009.

RU 2686747 C1

RU 2686747 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 686 747** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61L 31/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/727 (2006.01)
A61F 2/01 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
***A61F 2/01** (2019.02); **A61K 9/0092** (2019.02); **A61K 31/727** (2019.02); **A61L 31/10** (2019.02); **A61F 2002/016** (2019.02)*

(21) (22) Application: **2018139444, 08.11.2018**

(24) Effective date for property rights:
08.11.2018

Registration date:
30.04.2019

Priority:
(22) Date of filing: **08.11.2018**

(45) Date of publication: **30.04.2019** Bull. № **13**

Mail address:
119334, Moskva, Leninskij pr-kt, 49, Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i materialovedeniya im. A.A. Bajkova Rossijskoj akademii nauk (IMET RAN)

(72) Inventor(s):
Baikin Aleksandr Sergeevich (RU),
Sevostyanov Mikhail Anatolevich (RU),
Nasakina Elena Olegovna (RU),
Sergienko Konstantin Vladimirovich (RU),
Kaplan Mikhail Aleksandrovich (RU),
Kolmakova Anastasiya Alekseevna (RU),
Konushkin Sergej Viktorovich (RU),
Shatova Lyudmila Anatolevna (RU),
Kirsankin Andrej Aleksandrovich (RU),
Kolmakov Aleksej Georgievich (RU)

(73) Proprietor(s):
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i materialovedeniya im. A.A. Bajkova Rossijskoj akademii nauk (IMET RAN) (RU)

(54) **METHOD OF PRODUCING BIODEGRADABLE POLYMER COATING BASED ON POLYLACTIDE ON TiNbTaZr WIRE**

(57) Abstract:

FIELD: technological processes.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing a biodegradable polylactide-based polymer coating on TiNbTaZr wire for cava filters used in endovascular prevention of pulmonary artery thromboembolia. Method involves dissolving polylactide in chloroform, adding a drug, dipping the wire into the obtained solution and drying the coating. Coating is applied on TiNbTaZr alloy wire, poly-D,L-lactide with molecular weight from 45 to 180 kDa is used for dissolution in amount of 2 to 10 g per 200 ml of chloroform, heparin is used as medicinal agent with concentration of 1 to 5 % weight, drying is carried out for 2 days in air at 37 °C in thermostat.

EFFECT: invention enables to obtain a coating with given thickness and controlled biodegradation.

1 cl, 2 ex

RU 2686747 C1

RU 2686747 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к получению биодеградируемых полимерных покрытий на проволоке TiNbTaZr для кава-фильтров, применяемых в эндоваскулярной профилактике тромбоэмболии легочной артерии.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является третьей по частоте причиной внезапной смерти после инсультов и инфарктов. При отрыве тромба от стенки вены, он попадает в легочную артерию, что может вызвать тромбоэмболию - осложнение, которое часто приводит к смерти пациента. Для профилактики ТЭЛА широко используются медицинские изделия «кава-фильтр», которое имплантируется в просвет нижней полой вены для улавливания тромбов, несущих током крови. Однако имплантация медицинских изделий типа «кава-фильтр» имеет ряд послеоперационных рисков, таких как риск инфекционных осложнений, аллергической реакции, повреждения кровеносного сосуда, для устранения которых необходима дальнейшая модификация «кава-фильтров».

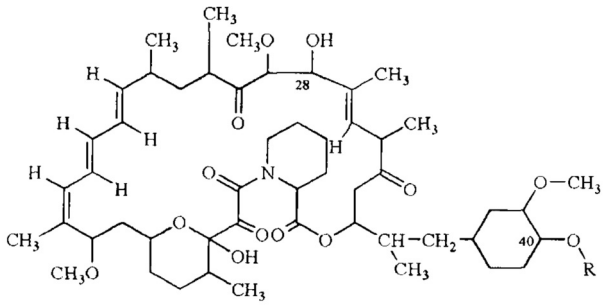
В настоящее время в медицинской практике широко распространены операции с применением «кава-фильтра» и продолжаются активные разработки новых изделий, поскольку помимо достоинств все они обладают и значительными недостатками. Последние во многом обусловлены свойствами используемых для их производства классическими материалами, а также ограничениями в дизайне изделий. Осложнения могут возникнуть как во время самой операции: кровотечение, пневмоторакс, перфорация вены или артерии, инфицирование, неправильное положение во время установки, так и в период реабилитации. Чем более продолжительное время кава-фильтр находится в организме, тем большему риску подвержен пациент: тромбоэмболия кава-фильтра с развитием окклюзии нижней полой вены, ТЭЛА, тромбозы почечных и периферических вен, перфорация стенок вены, перемещение кава-фильтра в правый желудочек сердца, фрагментация фильтра, аллергические реакции организма.

Как и во всех областях современной человеческой деятельности, в медицине в связи с повышающимися требованиями к производимым человеком изделиям возникает необходимость в создании все более сложных функциональных материалов структуры, объединяющих и улучшающих эксплуатационные характеристики, ранее считавшиеся несовместимыми. Эта тенденция ярко выражена при создании и производстве медицинских изделий, имплантируемых в человеческий организм - сложную, чувствительную и агрессивную среду. Разработка новых материалов медицинского назначения требует выполнения не только поставленных краткосрочных задач, но и соблюдение широкого спектра оперативных ограничений: минимальную травматичность внедрения изделия в человеческий организм, отсутствие отрицательного влияния материала на живые системы, максимальный срок службы изделия, возможность осуществления с помощью одного изделия сразу нескольких лечебных задач. Подобный широкий набор физико-химических свойств, высокая биосовместимость, долговечность, разнообразие форм и размеров медицинского изделия могут быть обеспечены сложной многокомпонентной структурой материала. Так в ИМЕТ РАН ранее (патент №2656626 от 15.05.2017) была получена проволока из сплава Ti-Nb-Ta-Zr с минимизированным образованием оксидов титана и тантала, что обеспечивало материалу повышенную прочность, пластичность и улучшенные эксплуатационные характеристики.

В дополнение к упомянутым основным направлениям совершенствования кава-фильтров, многообещающим оказалось нанесение на поверхность кава-фильтра покрытия, состоящего из биосовместимых, биорасщепляемых (рассасывающихся) или биостабильных материалов, которые могут служить также в качестве носителей активных веществ, выполняющих дополнительное терапевтическое воздействие.

Одним из возможных решений может быть формирование биоактивных и биоинертных покрытий на основе производных природных биополимеров (например: полилактида, различной молекулярной массы) на медицинском изделии с целью оптимизации процесса биоинтеграции имплантата. Обладая высокой биосовестимостью, способный к полной биодеградации, полилактид используется во многих областях медицины. Благодаря постепенной биодеградации полилактид способен выделять лекарственный препарат в течение заданного промежутка времени. Эти активные лекарственные вещества должны, как предполагается, останавливать процесс тромбообразования, поступая в организм в течение желательного периода времени и в требуемой концентрации. Постепенная контролируемая за счет изменения молекулярной массы и толщины слоя биодеградация полилактида обеспечивает пролонгированный местный выход медицинского препарата, снижая вероятный риск послеоперационных осложнений и обеспечивая терапевтический эффект.

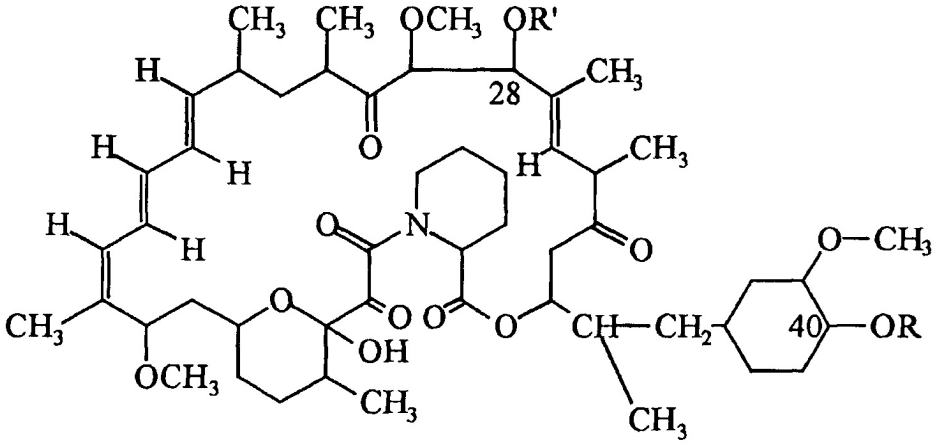
В патенте B2 7,682,387 US. A61F 2/82. Drug-delivery endovascular stent and method for treating restenosis / J.E. Shulze, R.E. Betts, D.R. Savage (Biosensors International Group, Ltd). - №382,426; Заявл. 05.03.2003 описывается покрытие толщиной 3-30 мкм, состоящее из поли-DL-молочной кислоты (25-50% масс.) и противорестенозного агента (50-75% масс), имеющего следущую форму (1).



(1)

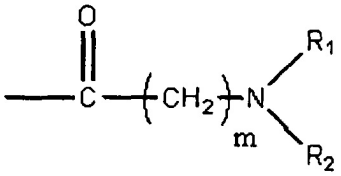
где R представляет собой H или CH 2 -X-OH, и X представляет собой CH 2. Это соединение известно как эверолимус. Нанесение покрытия осуществлялось на металлический стент либо на предварительно нанесенный методом плазменного осаждения подслой парилена. Подслой использовался для содействия адгезии покрытия, содержащего биологически активный агент, и\или для стабилизации полимерного покрытия на стенте (особенно при высокой концентрации активного агента: 40-80% масс). Раствор полимера с активным агентом подавался через подвижный капилляр с шагом 0,2 мм на стент, который вращался с шагом 0,5 градуса. Таким образом, получалось равномерное покрытие, но только с внешней и боковых сторон. Для покрытия внутренней стороны было необходимо уменьшать вязкость раствора путем увеличения количества растворителя. Изучение скорости выхода биоактивного агента происходило в растворе 25% этанола, которая варьировалась от 48 до 320 часов в зависимости от концентрации эверолимуса и наличия подслоя, в реальной среде, отмечают авторы, выход будет более продолжительным. Зависимость массы вышедшего активного вещества от времени имела экспоненциальный характер, что может являться минусом при длительном сроке эксплуатации стента, т.к. будет происходить снижение концентрации биоактивного агента. Исследования на свиньях показали, что площадь стеноза через 28 дней после операции составила 0,72% при использовании обычного металлического стента без покрытия и 0,45% при имплантации стента, полученного предлагаемым способом. Наиболее близким к заявляемому является способ получения покрытия в патенте A2 1505930 EP. A61F 2/06. Drug-delivery endovascular stent and method for treating restenosis / J.E. Shulze, R.E. Betts, D.R. Savage (Sun Biomedical LTD, BM). - № EP

20030747310 20030424; Заявл. 16.02.2005. Покрытие имеет толщину 3-15 мкм и состоит на 20-60% масс, из поли-DL-лактида и на 40-80% масс. из антирестенозного агента, имеющего формулу (2),



(2)

где R представляет собой H или CH 2 -X-OH, и X представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 7 атомов углерода, R'означает H или по меньшей мере один из радикалов R или R' имеет вид (3),



(3)

где m означает целое число от 1 до 3, R1 и R2 представляют собой атом водорода или алкильный радикал от 1 до 3 атомов углерода. Присутствует так же подслой из парилена толщиной 1-5 мкм. Нанесение осуществлялось через капилляр. Время высвобождения противорестенозного средства до 4 недель.

Использование противорестенозных препаратов для введения в покрытие направлено на предотвращение возможного повторного рестеноза, что не решает проблему тромбообразования.

Задачей изобретения является создание способа получения биодеградируемого полимерного покрытия на основе полилактида на проволоке TiNbTaZr для кава-фильтров, применяемых в эндоваскулярной профилактике тромбоэмболии легочной артерии.

Техническим результатом является заданная толщина покрытия и контролируемая биодеградация покрытия.

Технический результат достигается тем, что способ получения биодеградируемого полимерного покрытия на основе полилактида на проволоке TiNbTaZr для кава-фильтров включает:

1) Растворение полимера(масса от 2 до 10 г) в растворителе(объем 200 мл), добавление лекарственного средства, окунание проволоки из Ti-Nb-Ta-Zr в полученный раствор и сушку;

2) Использование в качестве полимера Поли-D,L-лактида молекулярной массы от 45 до 180 кДа, а в качестве растворителя - хлороформа;

3) Использование в качестве лекарственного средства гепарина с концентрацией от 1 до 5% вес.

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 контролируемой биодеградацией покрытия.

В качестве исходных компонентов для покрытия используют Поли-D,L-лактид различной молекулярной массы. Полилактид - это алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота. Он биоразлагаем, биосовместим и термопластичнен. Очевидным плюсом является тот факт, что сырьем для производства полилактида служат возобновляемые ресурсы, а именно силосообразующие сельскохозяйственные культуры.

Полилактид уже используется в медицине, для изготовления хирургических нитей и обработки штифтов. Полимер в организме разлагаются до самых безопасных соединений - углекислого газа и воды. Используя полилактида различной молекулярной массы можно варьировать скорости биодеградации.

Полилактид может инкапсулировать молекулы практически любого размера. Используя варьируемые молекулярные массы, различные концентрации растворов полимера, можно обеспечить получение широкого круга покрытий с различными свойствами с дальнейшим выбором требуемых характеристик.

Раствор полилактида в хлороформе готовят из расчета от 2 до 10 г на 200 мл хлороформа, что способствует получению гомогенного полимерного слоя толщиной от 30 до 300 мкм. Для дальнейшего создания кава-фильтров оптимальной выбрана масса 2 г, способствующая формированию толщины 30-35 мкм. В качестве наполнителя слоя используют гепарин от 1 до 5%. Изменением толщины покрытия и концентрации гепарина контролируется объем выхода лекарства в единицу времени. Изменяя молекулярную массу используемого для получения покрытия полимера от 45 кДа до 180 кДа можно варьировать скорость биодеградации от 150 до 360 дней. При разном составе и толщине покрытия можно получить различную биодеградацию покрытий в зависимости от необходимого применения.

Пример 1

Получали покрытие полилактида с введенным гепарином на проволоке из TiNbTaZr.

Для создания покрытий готовилась навеска Поли-D,L-лактида (45 кДа) массой 2 (±0,01) г.

Хлороформ объемом 200 мл помещался в колбу объемом 500 мл и нагревался до 80°С на магнитной мешалке.

Далее полученные навески полимеров растворялись до гомогенного состояния в хлороформе при 80°С в течение 1 часа при постоянном перемешивании с помощью электронной верхнеприводной мешалки.

В полученный гомогенный раствор вводили лекарственный препарат Гепарин в количестве, необходимом для получения 2% вес. покрытий. Смешивание производилось с помощью механической лопастной мешалки, при температуре раствора 30°С. Скорость перемешивания составляет 200 об/мин, время перемешивания 30 мин.

Полученный однородный раствор наносился на проволоку из TiNbTaZr.

Сушка осуществлялась в течение 2-х суток на воздухе при 37°С в термостате.

В итоге получали покрытие толщиной 42 мкм и степенью биодеградации 5,4% на 30 день.

Пример 2

Получали покрытие полилактида с введенным гепарином на проволоке из TiNbTaZr.

Для создания покрытий готовилась навеска Поли-D,L-лактида (180 кДа) массой 10 (±0,01) г.

Хлороформ объемом 200 мл помещался в колбу объемом 500 мл и нагревался до

80°C на магнитной мешалке.

Далее полученные навески полимеров растворялись до гомогенного состояния в хлороформе при 80°C в течение 1 часа при постоянном перемешивании с помощью электронной верхнеприводной мешалки.

В полученный гомогенный раствор вводили лекарственный препарат Гепарин в количестве, необходимом для получения 3% вес. покрытий. Смешивание производилось с помощью механической лопастной мешалки, при температуре раствора 30°C. Скорость перемешивания составляет 200 об/мин, время перемешивания 30 мин.

Полученный однородный раствор наносился на проволоку из TiNbTaZr.

Сушка осуществлялась в течение 2-х суток на воздухе при 37°C в термостате.

В итоге получали покрытие толщиной 152 мкм и степенью биодеградации 7,4% на 30 день.

(57) Формула изобретения

Способ получения биодеградируемого полимерного покрытия на основе полилактида на проволоке TiNbTaZr для кава-фильтров, применяемых в эндоваскулярной профилактике тромбоэмболии легочной артерии, включающий растворение полилактида в хлороформе, добавление лекарственного средства, окунание проволоки в полученный раствор и сушку покрытия, отличающийся тем, что покрытие наносится на проволоку из сплава TiNbTaZr, для растворения используется Поли-D,L-лактид молекулярной массой от 45 до 180 кДа из расчета от 2 до 10 г на 200 мл хлороформа, в качестве лекарственного средства используется гепарин с концентрацией от 1 до 5% вес., сушка осуществляется в течение 2-х суток на воздухе при 37°C в термостате.