



(51) МПК  
*A61L 15/28* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/722* (2006.01)  
*C08L 5/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61L 15/28* (2019.02); *A61K 9/00* (2019.02); *A61K 31/722* (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2018104349, 06.02.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
06.02.2018

Дата регистрации:  
22.07.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.02.2018

(45) Опубликовано: 22.07.2019 Бюл. № 21

Адрес для переписки:

410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, СГУ,  
ЦПУ, Гембицкой Е.И.

(72) Автор(ы):

Журавлева Юлия Юрьевна (RU),  
Малинкина Ольга Николаевна (RU),  
Шиповская Анна Борисовна (RU),  
Хонина Татьяна Григорьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Саратовский национальный  
исследовательский государственный  
университет имени Н.Г. Чернышевского"  
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2617501 C1, 25.04.2017. RU  
2468129 C2, 27.11.2012. RU 2583945 C1,  
10.05.2016.

(54) ГИДРОГЕЛЕВЫЙ МАТЕРИАЛ НА ОСНОВЕ СОЛИ ХИТОЗАНСОДЕРЖАЩЕГО ВЕЩЕСТВА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, биотехнологии, косметологии и фармацевтической промышленности, а именно к получению лечебно-профилактического гидрогелевого материала на основе соли хитозансодержащего вещества с собственной биологической активностью, обладающего антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием, который может быть использован для ухода и лечения различных видов ран, язв, пролежней и ожогов, возрастных и мимических морщин, питания и увлажнения эпидермиса, для доставки лекарств и других биологически активных соединений (местно, трансдермально, через слизистую оболочку), а также в области биотехнологии для получения матриц для выращивания клеточных культур. Технической проблемой заявляемой группы изобретений является создание эффективного, качественного гидрогелевого материала на

основе соли хитозансодержащего вещества, выполненного с возможностью применения в виде монолитной, эластичной и высококонгруэнтной (к поверхности со сложным рельефом) глицерогидрогелевой пластины, и обладающего собственной биологической активностью, антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием. Гидрогелевый материал содержит соль хитозансодержащего вещества, органическую кислоту, поливиниловый спирт, полиолаты кремния, глицерин и воду. Способ получения гидрогелевого материала заключается в растворении хитозансодержащего вещества в водном растворе органической кислоты, введении в эту смесь поливинилового спирта, затем - раствора глицеролата кремния в глицерине, заливке в форму полученной смеси и выдерживании ее до получения пленкоподобной структуры. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 30 пр., 3 ил., 4 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61L 15/28* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/722* (2006.01)  
*C08L 5/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61L 15/28 (2019.02); A61K 9/00 (2019.02); A61K 31/722 (2019.02)*(21)(22) Application: **2018104349, 06.02.2018**(24) Effective date for property rights:  
**06.02.2018**Registration date:  
**22.07.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **06.02.2018**(45) Date of publication: **22.07.2019** Bull. № 21

Mail address:

**410012, g. Saratov, ul. Astrakhanskaya, 83, SGU,  
TSPU, Gembitskoj E.I.**

(72) Inventor(s):

**Zhuravleva Yuliya Yurevna (RU),  
Malinkina Olga Nikolaevna (RU),  
Shipovskaya Anna Borisovna (RU),  
Khonina Tatyana Grigorevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Saratovskij natsionalnyj  
issledovatel'skij gosudarstvennyj universitet  
imeni N.G. Chernyshevskogo" (RU)**(54) **HYDROGEL MATERIAL BASED ON A SALT OF A CHITOSAN-CONTAINING SUBSTANCE AND A METHOD FOR PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; biotechnology.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, biotechnology, cosmetology and pharmaceutical industry, specifically to production of a therapeutic and preventive hydrogel material based on a salt of a chitosan-containing substance with intrinsic biological activity, having antibacterial, anti-inflammatory and wound-healing action, which can be used for care and treatment of various types of wounds, ulcers, bedsores and burns, age and mimic wrinkles, nutrition and moistening of the epidermis, for delivery of drugs and other biologically active compounds (topically, transdermally, through the mucosa), as well as in biotechnology for producing matrices for growing cell cultures. Hydrogel material contains a salt of a chitosan-containing substance, an organic acid,

polyvinyl alcohol, silicon polyolates, glycerine and water. Method of producing hydrogel material involves dissolving the chitosan-containing substance in an aqueous solution of organic acid, adding polyvinyl alcohol into the mixture, then adding the silicon glycerolate solution in glycerine, obtained mixture is pouring into the mold and holding it until a film-like structure is obtained.

EFFECT: creation of efficient, high-quality hydrogel material based on a salt of a chitosan-containing substance, which can be applied in the form of monolithic, elastic and high congruent (to surface with complex relief) of glycerol-hydrogel plate, and having its own biological activity, antibacterial, anti-inflammatory and wound-healing action.

8 cl, 30 ex, 3 dwg, 4 tbl

Группа изобретений относится к области медицины, биотехнологии, косметологии и фармацевтической промышленности, а именно к получению лечебно-профилактического гидрогелевого материала на основе соли гидрохлорида хитозана и/или хитозана, обладающего антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием, который может быть использован для ухода и лечения различных видов ран, язв, пролежней и ожогов, возрастных и мимических морщин, питания и увлажнения эпидермиса, для доставки лекарств и других биологически активных соединений (местно, трансдермально, через слизистую оболочку), а также в области биотехнологии для получения матриц для выращивания клеточных культур.

Наличие антимикробной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активности у аминополисахарида хитозана связывают с наличием в его макромолекулах аминогрупп, протонирование которых ( $-\text{NH}^{3+}$ ,  $\text{pK}_a=6.3$ ) придает полимеру растворимость в воде (Schnell C.N., Galván M.V., Peresin M.S., et al. Cellulose. 2017. Vol. 24. No. 10. P. 4393-4403). Благодаря положительному заряду макроцепи при физиологическом значении рН хитозан проявляет высокие биоадгезивные свойства, обеспечивая целесообразность трансбуккального и интраназального путей введения для системной доставки активных фармацевтических ингредиентов (Киржанова Е.А., Хуторянский В.В., Балабушевич Н.Г. и др. Фармацевтич. технология и нанотехнологии. 2014. Т. 8. №3. С. 66-80). При этом хитозан метаболизируется некоторыми ферментами человека, особенно лизоцимом, что позволяет рассматривать его как биорезорбируемый полимер (Muzzarelli R.A.A. Cell. Mol. Life Sci. 1997. Vol. 53. No. 2. P. 131-140).

Для создания препаратов медицинского, косметологического и фармакологического назначения перспективно использование хитозана в качестве компонента гидрогелей, стабилизированных сеткой ковалентных связей или физико-химических взаимодействий (ионных, водородных, гидрофобных). Ковалентное сшивание структурных единиц макроцепей хитозана бифункциональными реагентами (глиоксаль, глутаровый альдегид и т.п.) сопровождается образованием токсичных продуктов альдольно-кетоновой конденсации, что ограничивает использование данных систем в биомедицинских целях (см. патент РФ №2099352, МПК C08B 37/08, опубл. 20.21.1997). Для устранения этого недостатка в качестве сшивающих реагентов предложены диальдегидные производные нуклеотидов и нуклеозидов (см. патент РФ №2408618, МПК C08L 5/08, A23P 1/08, C12N 11/04, A61K 9/50, A61L 15/28, A61L 27/50, опубл. 10.01.2011). Однако биосовместимость таких гидрогелей еще не доказана. Наилучшей биосовместимостью обладают ионноштитые гидрогели хитозана, получаемые посредством электростатических взаимодействий протонированных аминогрупп с низкомолекулярными анионами, с противоположно заряженными полиэлектролитами и поверхностно-активными веществами (Mocchiutti P., Schnell C.N., Rossi G.D. Carbohydr. Polym. 2016. Vol. 150. P. 89-98). Однако ионноштитые гидрогели хитозана кинетически не стабильны.

Сравнительно новым направлением в создании гибридных гелей хитозана с уникальной структурой и комплексом новых полезных свойств является биомиметический золь-гель синтез, моделирующий процесс биоминерализации в живой природе. При этом перспективными биологически активными прекурсорами являются полиолаты кремния (Шадрина Е.В., Малинкина О.Н., Хонина Т.Г., Шиповская А.Б. и др. Изв. АН. Сер. химич. 2015. №7. С. 1633-1639).

Известно средство на основе кремнийхитозансодержащего гидрогеля, предназначенное для лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и способ лечения красного плоского лишая (см. патент РФ №2583945, МПК A61K 31/216, опубл. 10.05.2016), содержащее раствор глицеролата кремния в глицерине и

водный раствор хитозана со степенью дезацетилирования 82 мольн. % и молекулярной массой 50-100 кДа, при этом в качестве лекарственных добавок используют фурагин и анестезин.

Однако данное средство может быть использовано только в виде геля и не подразумевает использование в виде пластин для наложения на наружную поверхность кожи или слизистых оболочек.

Известно средство для лечения повреждений наружных тканей организма (варианты) и способ его получения (см. патент РФ №2578969, МПК А61L 15/28, опубл. 27.03.2016). Средство выполнено в виде многослойной пленки, в которой один из слоев содержит комплекс хитозана с хотя бы одной карбоновой кислотой с длиной цепи C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, а слой, прилегающий к ране, содержит гиалуроновую кислоту или ее производные, причем физиологически активные вещества содержатся в виде мицелл и размещаются исходно в слое, содержащем комплекс хитозана при травматических повреждениях, либо в обоих слоях. Средство получают введением мицелл с включенными физиологически активными или вспомогательными веществами в раствор выбранного полисахарида, последовательным формированием каждого отдельного слоя из растворов полисахаридов, содержащих мицеллы, и подсушиванием слоя до влажности 10-35%, после чего пленки снимают с подложки.

Недостатком является многостадийность и трудоемкость получения предложенной в способе многослойной пленки, необходимость дополнительного введения физиологически активных веществ для придания требуемой биологической активности, а также большое количество вспомогательных ингредиентов (пластификаторы, эмульгаторы, регуляторы вкуса, красители, консерванты, влагоудерживающие агенты). При этом перед введением физиологически активные вещества дополнительно переводятся в мицеллярную фазу. Заявленный в изобретении способ предусматривает получение материала только в воздушно-сухой пленочной форме.

Известно также биополимерное волокно, состав формовочного раствора для его получения, способ приготовления формовочного раствора, полотно биомедицинского назначения, способ его модификации, биологическая повязка и способ лечения ран (см. патент РФ №2468129, МПК D01F 4/00, опубл. 27.11.2012). Состав содержит хитозан, полиэтиленоксид, органическую кислоту и воду, при этом хитозан используют с молекулярной массой 30-500 кДа, степенью деацетилирования 80-95 мольн. %, полиэтиленоксид используют с молекулярной массой 2000-8000 кДа.

Способ приготовления формовочного раствора включает растворение хитозана и соответствующего полимера: полиэтиленоксида или поливинилового спирта или поливинилпирролидона или полиэтиленоксида и диацетата целлюлозы, при этом перед приготовлением раствора указанные компоненты смешивают в порошкообразном состоянии с последующим их растворением в соответствующем растворителе на магнитной мешалке до гомогенного состояния в течение 2-8 часов.

Биополимерное волокно содержит хитозан в виде соли органической кислоты и полиэтиленоксид. Полотно биомедицинского назначения представляет собой нетканый волокнисто-пористый материал, сформированный из биополимерных волокон, характеризующееся средним диаметром волокон из диапазона 50-600 нм, поверхностной плотностью из диапазона 5-25 г/м<sup>2</sup>, разрывной нагрузкой при одноосном растяжении 0.61-33.6 Н, относительным удлинением при разрыве 6.0-16.4%, степенью сорбции паров воды 55-110 мас. % и паров 0.5 Н соляной кислоты 450-1500 мас. %, степенью сорбции физиологического раствора 600-800 мас. % и дистиллированной воды 450-650 мас. %.

Способ модификации полотна биомедицинского назначения заключается в набухании

его в физиологическом растворе и дистиллированной воде.

Биологическая повязка представляет собой нетканое волокнисто-пористое полотно, сформированное из биополимерных волокон хитозана или соли хитозана и органической кислоты.

5 Однако, данный способ предусматривает получение воздушно-сухого биополимерного волокна методом электроформования, требующего наличия дорогостоящего оборудования. Получение полотна биомедицинского назначения и биологической повязки на его основе в гидрогелевой форме по заявленному в изобретении способу невозможно.

10 Наиболее близким к заявляемой группе изобретений является гидрогель на основе комплексной соли хитозана и способ его получения (см. патент РФ №2617501, МПК C08J 3/075, опубл. 25.04.2017). Способ заключается в растворении хитозансодержащего вещества в водном растворе органической кислоты и последующем введении в раствор гелеобразователя, при этом в качестве хитозансодержащего вещества используют  
15 гидрохлорид хитозана, в качестве органической кислоты - аскорбиновую или молочную кислоту, в качестве гелеобразователя - растворы глицеролата кремния в глицерине при мольном соотношении глицеролат кремния : глицерин 1:2-1:6, причем исходные компоненты взяты в количестве, мас. %:

20	гидрохлорид хитозана	1.5-20.0
	аскорбиновая кислота	1.5-10.0
	или молочная кислота	0.5-2.0
	раствор глицеролата кремния в глицерине	10.0-60.0
	вода	остальное

25 Гидрогель содержит гидрохлорид-аскорбат или гидрохлорид-лактат хитозана, в котором 3.2-35 мас. % глицерина и 0.3-2.9 мас. % кремния.

Однако данный материал может быть использован только в виде геля. Формирование по заявленному в изобретении способу получения гидрогелевых пластин для наложения на наружную поверхность кожи или слизистых оболочек не представляется возможным.

30 Технической проблемой заявляемой группы изобретений является создание эффективного, качественного лечебно-профилактического гидрогелевого материала, выполненного с возможностью применения в виде монолитной, эластичной и высококонгруэнтной (к поверхности со сложным рельефом) глицерогидрогелевой пластины, и обладающего собственной биологической активностью, антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием.

35 Техническим результатом является получение монолитной, формоустойчивой и эластичной глицерогидрогелевой пластины на основе соли гидрохлорида хитозана и/или хитозана за счет сочетания ионного гелеобразования с биомиметическим золь-гель синтезом, т.е. без использования катализаторов, сшивающих реагентов ковалентного типа и образования побочных продуктов, отрицательно влияющих на компоненты  
40 исходной гелеобразующей смеси и готового гидрогелевого материала в виде глицерогидрогелевой пластины, при сохранении высокой биологической активности готового материала, его биосовместимости с тканями человека, упрощении процесса и снижении времени гелеобразования.

45 Техническая проблема группы изобретений достигается тем, что лечебно-профилактический гидрогелевый материал, обладающий антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием, содержит соль гидрохлорида хитозана и/или хитозана, гликолевую и/или аскорбиновую и/или салициловую и/или азелаиновую и/или аминокaproновую органические кислоты, полиолат кремния,

поливиниловый спирт и воду при следующем соотношении компонентов, мас. %:

	соль гидрохлорида хитозана и/или хитозана	0.65-8.2
	гликолевая и/или аскорбиновая и/или салициловая и/или азелаиновая	
5	и/или аминокaproновая органические кислоты	0.09-2.4
	поливиниловый спирт	1.6-4.0
	полиолат кремния	4.9-29.5
	глицерин	2.6-20.5
	вода	остальное

10 Способ получения лечебно-профилактического гидрогелевого материала заключается в растворении гидрохлорида хитозана и/или хитозана в водном растворе органической кислоты, введении в эту смесь раствора глицеролата кремния в глицерине, согласно изобретению, перед введением раствора глицеролата кремния в глицерине в смесь 15 гидрохлорида хитозана и/или хитозана с органической кислотой вводят водный раствор поливинилового спирта, а после введения глицеролата кремния в глицерине полученную смесь заливают в форму и выдерживают до получения пленкоподобной структуры, причем исходные компоненты берут в соотношении, мас. %:

	гидрохлорид хитозана и/или хитозан	0.6-5.3
	гликолевая и/или аскорбиновая и/или салициловая и/или азелаиновая	
20	и/или аминокaproновая органические кислоты	0.4-5.3
	раствор глицеролата кремния в глицерине	8.3-50.0
	поливиниловый спирт	1.6-4.0
	вода	остальное

25 В способе предпочтительно использовать раствор глицеролата кремния в глицерине при мольном соотношении 1:2-1:3.

В качестве органической кислоты предпочтительно использовать гликолевую и/или аскорбиновую и/или салициловую и/или азелаиновую и/или аминокaproновую.

30 Смесь выдерживают в форме при температуре 50-80°C в течение 0.5-3 часов, либо при температуре 20±2°C в течение 1-7 суток. При использовании в качестве органической кислоты аминокaproновой кислоты смесь выдерживают в форме при температуре 20±2°C в течение 9-23 минут.

35 Предпочтительно использовать гидрохлорид хитозана и/или хитозан с молекулярной массой 30-700 кДа и степенью деацетилирования ≥75-80 мольн. % при мольном соотношении гидрохлорид хитозана: хитозан 1:0.15-1:0.82. Предпочтительно использовать гидрохлорид хитозана в количестве 0.6-3.6 мас. %, либо хитозан в количестве 1.3-5.3 мас. %.

40 В настоящее время неизвестен лечебно-профилактический гидрогелевый материал в виде биосовместимой кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины, содержащий предложенную совокупность компонентов в определенных заявляемых пределах их содержания, характеризующийся удовлетворительной прочностью, хорошей эластичностью и высокой конгруэнтностью к поверхности со сложным рельефом, а также собственной биологической активностью, антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием.

45 Экспериментально установлено, что в результате взаимодействия гидрохлорид хитозана и/или хитозана, гликолевой и/или аскорбиновой и/или салициловой и/или азелаиновой и/или аминокaproновой органических кислот, глицеролата кремния, поливинилового спирта образуется гидрогелевый материал в виде монолитной глицерогидрогелевой пластины. Продукт стабилен во времени, фазовое разделение

отсутствует.

Использование биоактивных глицеролатов кремния позволяет проводить безкаталитический золь-гель синтез полиолатов кремния в мягких условиях без образования при гидролизе и конденсации побочных продуктов, отрицательно влияющих на компоненты гелеобразующей смеси, свойства глицерогидрогелевой пластины и на ткани человека.

Биологически инертный поливиниловый спирт выполняет роль темплата для конденсации  $\equiv\text{Si-OH}$  групп в дисилоксановые группировки  $\equiv\text{Si-O-Si}\equiv$ .

Глицерин в составе глицерогидрогелевой пластины выполняет роль пластификатора и влагоудерживающего компонента, препятствует синерезису.

Группа изобретений иллюстрируется фотографиями и таблицами, на которых представлены:

на фиг. 1 - фото гидрогелевого материала в виде пластины на основе гликолята хитозана;

на фиг. 2 - фото гидрогелевого материала в виде пластины на основе D-аскорбата хитозана;

на фиг. 3 - фотография монослоя дермальных фибробластов, культивированных в питательной среде, дополненной исходными компонентами гидрогелевого материала;

в таблице 1 представлено содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе гидрохлорида хитозана или хитозана и гликолевой кислоты (примеры №1-10);

в таблице 2 представлено содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе хитозана и L-(D-) аскорбиновой кислоты (примеры №11-15);

в таблице 3 представлено содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе гидрохлорида хитозана и аминокaproновой кислоты (примеры №16-21);

в таблице 4 представлено содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе гидрохлорида хитозана и/или хитозана и/или салициловой и/или азелаиновой кислоты и/или их смесей с аминокaproновой и/или гликолевой кислотой (примеры №22-30).

Способ получения гидрогелевого материала осуществляется следующим образом.

Готовят водный раствор хитозансодержащего вещества концентрации 3.0-9.0 мас. % в водном растворе органической кислоты концентрации 1.5-6.0 мас. %. При этом, в качестве хитозансодержащего вещества используют гидрохлорид хитозана и/или хитозан с молекулярной массой 30-700 кДа и степенью деацетилирования  $\geq 75-80$  мольн. %, в качестве органической кислоты используют гликолевую и/или L-(D-)аскорбиновую, и/или аминокaproновую, и/или салициловую, и/или азелаиновую кислоту. В полученный раствор вводят водный раствор высокомолекулярного темплата - поливинилового спирта концентрации 8.0-10.0 мас. %, затем гелеобразователь - раствор глицеролата кремния в глицерине ( $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot (2-3)\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ ) концентраций 55-70 мас. % для протекания золь-гель синтеза и, при втором варианте выполнения, ионный сшиватель - глицериновый раствор тетрабората натрия ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ) концентрации 10-20 мас. %.

Смешение исходных компонентов проводят в смесителе, снабженном механическим гомогенизатором, согласно рецептуре.

Полученный гидрогелевый материал заливают в специальную пластиковую или силиконовую форму (стерильная, одноразовая форма из инертного материала с размерами сторон 50×50×5.0 мм, 50×70×5.0 мм, 70×70×5.0 мм, 70×100×5.0 мм или др.), помещают в термошкаф с температурой 50-80°C и оставляют в статических условиях при 20±2°C для гелеобразования в течение 0.5-3 ч до получения гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины размером 50-70×50-100 мм или др. и толщиной 2-7 мм, которую помещают в герметичную упаковку и хранят при 25±5°C согласно инструкции. При необходимости, получение пластины можно проводить при комнатной температуре (20±2°C) в течение 1-7 суток, а в случае использования аминокaproновой кислоты - в течение 9-23 минут. Выбор температурного диапазона 50-80°C при получении гидрогелевого материала обусловлен наиболее оптимальным временем гелеобразования. При температуре ниже 50°C гелеобразование замедляется и время формирования гидрогелевого материала становится соизмеримым с временем его формирования при температуре 20±2°C. При температуре выше 80°C, наряду с ускорением процесса гелеобразования возможна термодеструкция компонентов и снижение биологической активности гидрогелевого материала.

Группу изобретений иллюстрируют примеры №1-30.

Примеры №1-10 иллюстрируют получение гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины с использованием гликолевой кислоты.

Пример №1. Для приготовления 100 г гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины в смеситель помещают 1.3 мл 70% гликолевой кислоты, 54.8 г дистиллированной воды, 2.3 г порошка гидрохлорида хитозана и непрерывно перемешивают в течение 1-1.5 часов при 20±2°C (обычная температура в помещении, нет необходимости ни нагревать, ни охлаждать) до получения гомогенного раствора. Параллельно готовят раствор поливинилового спирта. Для этого в специальную емкость помещают 22.5 г дистиллированной воды, вносят при перемешивании 2.5 г порошка поливинилового спирта, помещают в печь СВЧ (при мощности ~850 Вт) на 1-2 минуты до полного растворения полимера, переливают в смеситель с раствором хитозана и гомогенизируют в течение 5-10 минут. Полученную систему фильтруют через тканевый фильтр, вводят 16.6 г раствора глицеролата кремния в двухмольном избытке глицерина и гомогенизируют механическим перемешиванием в течение 5 минут. Состав и содержание исходных реагентов гидрогелевого материала, мас. %:

гликолевая кислота - 0.90;  
 гидрохлорид хитозана - 2.30;  
 поливиниловый спирт - 2.50;  
 раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.6;  
 вода - остальное.

Полученную композицию заливают в специальную пластиковую или силиконовую форму (стерильная, одноразовая форма из инертного материала с размерами сторон 50×50×5.0 мм, 50×70×5.0 мм, 70×70×5.0 мм, 70×100×5.0 мм или др.), помещают в термошкаф с температурой 50±0.1°C, оставляют в статических условиях для гелеобразования в течение 3 часов до получения кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины в виде гелеобразной пленкоподобной структуры размером 50-70×50-100 мм или др. и толщиной 2-7 мм, которую помещают в герметичную упаковку и хранят при 25±5°C согласно инструкции.

Состав и содержание конечных компонентов в готовой пластине, мас. %:

гидрохлорид-гликолят хитозана - 2.41;  
гликолевая кислота - 0.79;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
полиолаты кремния - 11.3;  
5 глицерин - 5.30;  
вода - остальное.

Пример №2. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 1, отличие заключается в содержании компонентов, проведении гелеобразования при температуре  $80 \pm 0.1^\circ\text{C}$ , время гелеобразования до получения кремнийхитозансодержащей  
10 глицерогидрогелевой пластины составляет 0.5 часа. Состав и содержание исходных реагентов для получения гидрогелевого материала, мас. %:

гликолевая кислота - 1.00;  
гидрохлорид хитозана - 2.70;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
15 раствор глицеролата кремния в глицерине - 8.30;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины, мас. %:

гидрохлорид-гликолят хитозана - 2.83;  
20 гликолевая кислота - 0.87;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
полиолаты кремния - 5.70;  
глицерин - 2.60;  
вода - остальное.

Пример №3. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 1, однако используют хитозан и раствор глицеролата кремния в трехмольном избытке глицерине. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание  
25 исходных реагентов для получения гидрогелевого материала, мас. %:

гликолевая кислота - 0.40;  
30 хитозан - 1.30;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 50.0;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале в виде  
35 кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины, мас. %:

Гликолят хитозана - 1.61;  
гликолевая кислота - 0.09;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
полиолаты кремния - 29.5;  
40 глицерин - 20.5;  
вода - остальное.

Пример №4. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 3, отличие заключается в содержании компонентов, проведении гелеобразования при температуре  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , время гелеобразования до получения кремнийхитозансодержащей  
45 глицерогидрогелевой пластины составляет 1 сутки. Состав и содержание исходных компонентов для получения гидрогелевого материала, мас. %:

гликолевая кислота - 0.80;  
хитозан - 2.50;

поливиниловый спирт - 2.50;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 25.0;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале, мас. %:

- 5 Гликолят хитозана - 3.09;  
гликолевая кислота - 0.21;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
полиолаты кремния - 14.8;  
глицерин - 10.3;  
10 вода - остальное.

Пример №5. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 3, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов для получения гидрогелевого материала, мас. %:

- 15 гликолевая кислота - 0.80;  
хитозан - 2.80;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 18.8;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале, мас. %:

- 20 Гликолят хитозана - 3.46;  
гликолевая кислота - 0.14;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
полиолаты кремния - 11.1;  
глицерин - 7.70;  
25 вода - остальное.

Пример №6. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 3, однако используют раствор глицеролата кремния в двухмольном избытке глицерина. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов для получения гидрогелевого материала, мас. %:

- 30 гликолевая кислота - 0.90;  
хитозан - 2.90;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.6;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале, мас. %:

- 35 Гликолят хитозана - 3.58;  
гликолевая кислота - 0.22;  
поливиниловый спирт - 2.50;  
полиолаты кремния - 11.3;  
40 глицерин - 5.30;  
вода - остальное.

Пример №7. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 4, отличие заключается в содержании компонентов, время гелеобразования до получения кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины составляет 3 суток. Состав

- 45 и содержание исходных компонентов, мас. %:  
гликолевая кислота - 0.90;  
хитозан - 3.10;  
поливиниловый спирт - 1.90;

раствор глицеролата кремния в глицерине - 18.8;

вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в готовой пластине, мас. %:

Гликолят хитозана - 3.83;

5 гликолевая кислота - 0.17;

поливиниловый спирт - 1.90;

полиолаты кремния - 11.1;

глицерин - 7.70;

вода - остальное.

10 **Пример №8.** Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 3, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

гликолевая кислота - 0.90;

хитозан - 3.10;

15 поливиниловый спирт - 2.50;

раствор глицеролата кремния в глицерине - 12.5;

вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в готовой пластине, мас. %:

Гликолят хитозана - 3.83;

20 гликолевая кислота - 0.17;

поливиниловый спирт - 2.50;

полиолаты кремния - 7.40;

глицерин - 5.10;

вода - остальное.

25 **Пример №9.** Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 6, отличие заключается в содержании компонентов и проведении гелеобразования при температуре  $70 \pm 0.1^\circ\text{C}$ , время гелеобразования до получения кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины составляет 1 час. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

30 гликолевая кислота - 1.00;

хитозан - 3.30;

поливиниловый спирт - 2.50;

раствор глицеролата кремния в глицерине - 8.30;

вода - остальное.

35 Состав и содержание компонентов в гидрогелевой пластине, мас. %:

Гликолят хитозана - 4.08;

гликолевая кислота - 0.22;

поливиниловый спирт - 2.50;

полиолаты кремния - 5.70;

40 глицерин - 2.60;

вода - остальное.

**Пример №10.** Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 6, отличие заключается в содержании компонентов, проведении гелеобразования при температуре  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , время гелеобразования до получения кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины составляет 7 суток. Состав и содержание исходных

45 компонентов, мас. %:

гликолевая кислота - 1.10;

хитозан - 3.80;

поливиниловый спирт - 1.70;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 8.30;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

5 Гликолят хитозана - 4.70;  
гликолевая кислота - 0.20;  
поливиниловый спирт - 1.70;  
полиолаты кремния - 5.70;  
глицерин - 2.60;  
10 вода - остальное.

Из примеров №1-10 следует, что общее время получения гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины при температуре 50-80°C составляет 0.5-3 ч. При проведении процесса гелеобразования при комнатной температуре (20±2°C) общее время получения гидрогелевого материала увеличивается  
15 до 1-7 суток.

Гидрогелевый материал в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины на основе гликолята хитозана приведен на Фиг. 1.

В таблице 1 представлено содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом  
20 гидрогелевом материале на основе гидрохлорида хитозана или хитозана и гликолевой кислоты (примеры №1-10).

Примеры №11-15 иллюстрируют получение гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины с использованием L-(D-) аскорбиновой кислоты.

25 Пример №11. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 3, однако используют порошок D-аскорбиновой кислоты. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

D-аскорбиновая кислота - 2.30;  
хитозан - 2.30;  
30 поливиниловый спирт - 1.70;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 8.30;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины, мас. %:

35 D-аскорбатхитозана - 3.56;  
D-аскорбиновая кислота - 1.04;  
поливиниловый спирт - 1.70;  
полиолаты кремния - 4.90;  
глицерин - 3.40;  
40 вода - остальное.

Физико-механические свойства составили: относительное удлинение при разрыве  $\epsilon_p=15.7\%$ , разрывное напряжение  $\sigma_p=0.9$  МПа, модуль Юнга  $G=0.05$  МПа.

45 Пример №12. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 11, отличие заключается в содержании компонентов, проведении гелеобразования при температуре 20±2°C, время гелеобразования до получения кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины составляет 1 сутки. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

D-аскорбиновая кислота - 3.00;

хитозан - 3.00;  
 поливиниловый спирт - 1.70;  
 раствор глицеролата кремния в глицерине - 8.30;  
 вода - остальное.

5 Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

D-аскорбатхитозана - 4.64;  
 D-аскорбиновая кислота - 1.36;  
 поливиниловый спирт - 1.70;  
 полиолаты кремния - 4.90;

10 глицерин - 3.40;  
 вода - остальное.

Физико-механические свойства пластины составили:  $\epsilon_p=21.1\%$ ,  $\sigma_p=1.9$  МПа,  $G=0.05$

МПа.

15 Пример №13. Все этапы получения пластины аналогичны примеру 11, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

D-аскорбиновая кислота - 3.80;  
 хитозан - 3.80;  
 поливиниловый спирт - 1.70;

20 раствор глицеролата кремния в глицерине - 8.30;  
 вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

D-аскорбатхитозана - 5.88;  
 D-аскорбиновая кислота - 1.72;  
 поливиниловый спирт - 1.70;  
 полиолаты кремния - 4.90;

25 глицерин - 3.40;  
 вода - остальное.

Физико-механические свойства пластины составили:  $\epsilon_p=42.8\%$ ,  $\sigma_p=2.4$  МПа,  $G=0.06$

30 МПа.

Пример №14. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 11, однако используют порошок L-аскорбиновой кислоты. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

35 Z-аскорбиновая кислота - 4.50;  
 хитозан - 4.50;

поливиниловый спирт - 1.70;  
 раствор глицеролата кремния в глицерине - 8.30;  
 вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

40 L-аскорбатхитозана - 6.96;  
 L-аскорбиновая кислота - 2.04;  
 поливиниловый спирт - 1.70;  
 полиолаты кремния - 4.90;

45 глицерин - 3.40;  
 вода - остальное.

Физико-механические свойства пластины составили:  $\epsilon_p=41.2\%$ ,  $\sigma_p=2.7$  МПа,  $G=0.10$

МПа.

Пример №15. Все этапы получения пластины аналогичны примеру 14, отличие заключается в содержании компонентов, проведении гелеобразования при температуре  $20\pm 2^\circ\text{C}$ , время гелеобразования до получения кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины составляет 3 суток. Состав и содержание исходных

5 компонентов, мас. %:

L-аскорбиновая кислота - 5.30;  
хитозан - 5.30;  
поливиниловый спирт - 1.70;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 8.30;  
10 вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

L-аскорбатхитозана - 8.20;  
L-аскорбиновая кислота - 2.40;  
15 поливиниловый спирт - 1.70;  
полиолаты кремния - 4.90;  
глицерин - 3.40;  
вода - остальное.

Физико-механические свойства пластины составили:  $\epsilon_p=33.7\%$ ,  $\sigma_p=3$ . МПа,  $G=0.09$  МПа.

20 В примерах 11-15 общее время получения гидрогелевого материала составляет 1-3 часа при температуре  $50\pm 0.1^\circ\text{C}$ . При проведении процесса гелеобразования при комнатной температуре ( $20\pm 2^\circ\text{C}$ ) общее время получения пластины увеличивается до 1-3 суток.

Гидрогелевый материал на основе D-аскорбатахитозана приведен на Фиг. 2.

25 В таблице 2 представлено содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе хитозана и L-(D-) аскорбиновой кислоты (примеры №11-15).

30 Примеры №16-21 иллюстрируют получение гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины с использованием аминокaproновой кислоты.

Пример №16. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 1, однако используют порошок аминокaproновой кислоты, раствор глицеролата кремния в трехмольном избытке глицерина. Процесс гелеобразования проводят при 35 комнатной температуре ( $20\pm 2^\circ\text{C}$ ). Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

аминокaproновая кислота - 1.20;  
гидрохлорид хитозана - 0.60;  
поливиниловый спирт - 4.00;  
40 раствор глицеролата кремния в глицерине - 40.0;  
вода - остальное.

Время формирования пластины составляет 8 мин. Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

45 гидрохлорид-аминокaproат хитозана - 0.65;  
аминокaproновая кислота - 1.15;  
поливиниловый спирт - 4.00;  
полиолаты кремния - 23.5;  
глицерин - 16.5;

вода - остальное.

Пример №17. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 16, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

- 5      аминокапроновая кислота - 1.20;  
        гидрохлорид хитозана - 1.00;  
        поливиниловый спирт - 4.00;  
        раствор глицеролата кремния в глицерине - 40.0;  
        вода - остальное.

10     Время формирования пластины составляет 11 мин. Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

- гидрохлорид-аминокапроат хитозана - 1.08;  
        аминокапроновая кислота - 1.12;  
        поливиниловый спирт - 4.00;  
15     полиолаты кремния - 23.5;  
        глицерин - 16.5;  
        вода - остальное.

Пример №18. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 16, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных

20     компонентов, мас. %:

- аминокапроновая кислота - 2.40;  
        гидрохлорид хитозана - 1.20;  
        поливиниловый спирт - 2.00;  
        раствор глицеролата кремния в глицерине - 40.0;  
25     вода - остальное.

Время формирования пластины составляет 9 мин. Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

- гидрохлорид-аминокапроат хитозана - 1.3;  
        аминокапроновая кислота - 2.30;  
30     поливиниловый спирт - 2.00;  
        полиолаты кремния - 23.5;  
        глицерин - 16.5;  
        вода - остальное.

Пример №19. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 16, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных

35     компонентов, мас. %:

- аминокапроновая кислота - 2.40;  
        гидрохлорид хитозана - 2.00;  
        поливиниловый спирт - 2.00;  
40     раствор глицеролата кремния в глицерине - 40.0;  
        вода - остальное.

Время формирования пластины составляет 12 мин. Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

- гидрохлорид-аминокапроат хитозана - 2.16;  
45     аминокапроновая кислота - 2.24;  
        поливиниловый спирт - 2.00;  
        полиолаты кремния - 23.5;  
        глицерин - 16.5;

вода - остальное.

Пример №20. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 16, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

- 5      аминокапроновая кислота - 1.80;  
         гидрохлорид хитозана - 2.10;  
         поливиниловый спирт - 4.00;  
         раствор глицеролата кремния в глицерине - 30.0;  
         вода - остальное.

10     Время формирования пластины составляет 23 мин. Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

- гидрохлорид-аминокапроат хитозана - 2.27;  
         аминокапроновая кислота - 1.63;  
         поливиниловый спирт - 4.00;  
 15     полиолаты кремния - 17.6;  
         глицерин - 12.4;  
         вода - остальное.

Пример №21. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 16, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных

20     компонентов, мас. %:

- аминокапроновая кислота - 2.40;  
         гидрохлорид хитозана - 3.60;  
         поливиниловый спирт - 2.00;  
         раствор глицеролата кремния в глицерине - 40.0;  
 25     вода - остальное.

Время формирования пластины составляет 15 мин. Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

- гидрохлорид-аминокапроатхитозана - 3.89;  
         аминокапроновая кислота - 2.11;  
 30     поливиниловый спирт - 2.00;  
         полиолаты кремния - 23.5;  
         глицерин - 16.5;  
         вода - остальное.

35     В таблице 3 представлено содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе гидрохлорида хитозана и аминокaproновой кислоты (примеры №16-21).

40     Примеры №22-30 иллюстрируют получение гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины с использованием гидрохлорида хитозана и/или хитозана и/или салициловой и/или азелаиновой кислоты и/или их смесей с аминокaproновой и/или гликолевой кислотой.

Пример №22. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 11, однако используют порошок салициловой кислоты и дополнительно порошок гидрохлорида хитозана, растворение хитозансодержащего вещества проводят при 60-  
 45     80±2°C в течение 0.5-1.0 часов. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

- салициловая кислота - 0.90;  
         гидрохлорид хитозана - 1.66;

хитозан - 1.00;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

5 Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:  
соль гидрохлорида хитозана и хитозана с салициловой кислотой - 3.09;  
салициловая кислота - 0.47;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
полиолаты кремния - 9.85;  
10 глицерин - 6.85;  
вода - остальное.

Пример №23. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 22, однако в смеситель дополнительно вводят порошок аминокaproновой кислоты.

Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных  
15 компонентов, мас. %:

салициловая кислота - 0.90;  
аминокaproновая кислота - 1.00;  
гидрохлорид хитозана - 2.00;  
хитозан - 1.00;

20 поливиниловый спирт - 1.66;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

25 соль гидрохлорида хитозана и хитозана с салициловой и аминокaproновой кислотой  
- 3.59;  
салициловая и аминокaproновая кислоты - 1.31;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
полиолаты кремния - 9.85;  
глицерин - 6.85;  
30 вода - остальное.

Пример №24. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 3, однако в смеситель дополнительно вводят порошок салициловой кислоты, растворение хитозансодержащего вещества проводят при 60-80±2°C в течение 0.5-1.0 часов. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание

35 исходных компонентов, мас. %:

салициловая кислота - 0.90;  
гликолевая кислота - 0.50;  
хитозан - 2.00;

40 поливиниловый спирт - 1.66;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

соль хитозана с салициловой и гликолевой кислотой - 2.66;  
салициловая и гликолевая кислоты - 0.74;  
45 поливиниловый спирт - 1.66;  
полиолаты кремния - 9.85;  
глицерин - 6.85;  
вода - остальное.

Пример №25. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 16, однако в смеситель дополнительно вводят порошок азелаиновой кислоты и порошок хитозана, растворение хитозансодержащего вещества проводят при  $60-80\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 0.5-1.0 часов. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и

5 содержание исходных компонентов, мас. %:

азелаиновая кислота - 0.40;  
аминокапроновая кислота - 1.30;  
гидрохлорид хитозана - 2.57;  
хитозан - 0.43;

10 поливиниловый спирт - 2.85;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 14.3;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

15 соль гидрохлорида хитозана и хитозана с азелаиновой и аминокапроновой кислотами  
- 3.44;

азелаиновая и аминокапроновая кислоты - 1.26;  
поливиниловый спирт - 2.85;  
полиолаты кремния - 8.44;  
глицерин - 5.86;

20 вода - остальное.

Пример №26. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 25, однако дополнительно используют порошок салициловой кислоты. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

25 азелаиновая кислота - 0.60;  
салициловая кислота - 0.66;  
аминокапроновая кислота - 0.66;  
гидрохлорид хитозана - 1.33;  
хитозан - 1.32;

30 поливиниловый спирт - 1.66;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

35 соль гидрохлорида хитозана и хитозана с азелаиновой, салициловой и  
аминокапроновой кислотой - 3.36;

азелаиновая, аминокапроновая и салициловая кислоты - 1.21;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
полиолаты кремния - 9.85;  
глицерин - 6.85;

40 вода - остальное.

Пример №27. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 24, однако дополнительно используют порошок азелаиновой кислоты. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %

45 азелаиновая кислота - 0.60;  
салициловая кислота - 0.60;  
гликолевая кислота - 0.33;  
хитозан - 1.80;

поливиниловый спирт - 1.66;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

- 5 соль хитозана с азелаиновой, салициловой и гликолевой кислотами - 2.67;  
азелаиновая, салициловая и гликолевая кислоты - 0.66;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
полиолаты кремния - 9.85;  
глицерин - 6.85;  
10 вода - остальное.

Пример №28. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 22, однако используют порошок азелаиновой кислоты. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

- азелаиновая кислота - 0.90;  
15 гидрохлорид хитозана - 1.66;  
хитозан - 1.00;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

- 20 соль гидрохлорида хитозана и хитозана с азелаиновой кислотой - 3.22;  
азелаиновая кислота - 0.34;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
полиолаты кремния - 9.85;  
25 глицерин - 6.85;  
вода - остальное.

Пример №29. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 24, однако вместо порошка салициловой кислоты используют порошок азелаиновой кислоты. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

- 30 азелаиновая кислота - 0.90;  
гликолевая кислота - 0.50;  
хитозан - 2.00;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.7;  
35 вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

- соль хитозана с азелаиновой и гликолевой кислотами - 2.79;  
азелаиновая и гликолевая кислоты - 0.61;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
40 полиолаты кремния - 9.85;  
глицерин - 6.85;  
вода - остальное.

Пример №30. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 28, однако в смеситель дополнительно вводят порошок аминокaproновой кислоты.

- 45 Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

азелаиновая кислота - 0.90;  
аминокaproновая кислота - 1.00;

гидрохлорид хитозана - 2.00;  
 хитозан - 1.00;  
 поливиниловый спирт - 1.66;  
 раствор глицеролата кремния в глицерине - 16.7;

5 вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

соль гидрохлорида хитозана и хитозана с азелаиновой и аминокaproновой кислотами  
 - 3.72;

азелаиновая и аминокaproновая кислоты - 1.18;

10 поливиниловый спирт - 1.66;

полиолаты кремния - 9.85;

глицерин - 6.85;

вода - остальное.

15 Проводили оценку биосовместимости и цитотоксичности исходного состава композиции, используемой для получения гидрогелевого материала.

Использовали исходные составы по примерам №1, 8, 11, 14 и 16. Каждый тестируемый состав готовили с использованием стерильной бидистиллированной воды (рН 6.8-7.0) с последующим разбавлением стерильной питательной средой DMEM до концентрации 0.1 мас. %. Полученные растворы в разведении 1:10-1:14 помещали в стерильную чашку  
 20 Петри, заливали ростовой средой DMEM с добавлением 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота и вносили суспензию клеток дермальных фибробластов в концентрации не меньше  $10^6$  кл./мл. Культивирование осуществляли в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Жизнеспособность клеток оценивали на флуоресцентном  
 25 микроскопе «МикМед-2» (Россия), окрашивание проводили акридиновым оранжевым и этидиумом бромидом. Наблюдение за адгезией и пролиферацией клеток проводили на сканирующем электронном микроскопе Tescan MIRA LMU (Чехия).

Во всех опытах образование полноценного монослоя клеток наблюдалось в сроки от 3 до 5 дней. Это свидетельствует об отсутствии цитотоксичности и высокой  
 30 биосовместимости исходного состава кремнийхитозансодержащей гелеобразующей композиции с дермальными клетками, что позволяет дать положительные рекомендации к применению гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащих  
 глицерогидрогелевых пластин в медицине, фармакологии, косметологии и других  
 областях.

35 На Фиг. 3 приведена фотография монослоя дермальных фибробластов, культивированных в питательной среде, дополненной исходным составом по примеру №16.

40 Экспериментально установлено, что при использовании соотношения компонентов в гидрогелевом материале, взятых в большем или меньшем количествах заявленных в примерах №1-30 интервалов, технический результат группы изобретений не достигается. При меньшем содержании компонентов гидрогелевый материал в виде монолитной и формоустойчивой глицерогидрогелевой пластины не формируется, при большем - снижается эластичность гидрогелевого материала, наблюдается синерезис.

#### (57) Формула изобретения

45 1. Лечебно-профилактический гидрогелевый материал, обладающий антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием, характеризующийся тем, что он содержит соль гидрохлорида хитозана и/или хитозана, гликолевую и/или аскорбиновую и/или салициловую и/или азелаиновую и/или

аминокапроновую органические кислоты, полиолат кремния, поливиниловый спирт и воду при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5	соль гидрохлорида хитозана и/или хитозана	0.65-8.2
	гликолевая и/или аскорбиновая и/или салициловая и/или азелаиновая и/или аминокaproновая органические кислоты	0.09-2.4
	поливиниловый спирт	1.6-4.0
	полиолат кремния	4.9-29.5
10	глицерин	2.6-20.5
	вода	остальное

2. Способ получения лечебно-профилактического гидрогелевого материала по п. 1, заключающийся в растворении гидрохлорида хитозана и/или хитозана в водном растворе органической кислоты, введении в эту смесь раствора глицеролата кремния в глицерине, отличающийся тем, что перед введением раствора глицеролата кремния в глицерине в смесь гидрохлорида хитозана и/или хитозана с органической кислотой вводят водный раствор поливинилового спирта, а после введения глицеролата кремния в глицерине полученную смесь заливают в форму и выдерживают до получения пленкоподобной структуры, причем исходные компоненты берут в соотношении, мас. %:

20	гидрохлорид хитозана и/или хитозан	0.6-5.3
	гликолевая и/или аскорбиновая и/или салициловая и/или азелаиновая и/или аминокaproновая органические кислоты	0.4-5.3
	раствор глицеролата кремния в глицерине	8.3-50.0
25	поливиниловый спирт	1.6-4.0
	вода	остальное

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что используют раствор глицеролата кремния в глицерине при мольном соотношении 1:2-1:3.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что смесь выдерживают в форме при температуре 50-80°C в течение 0.5-3 часов.

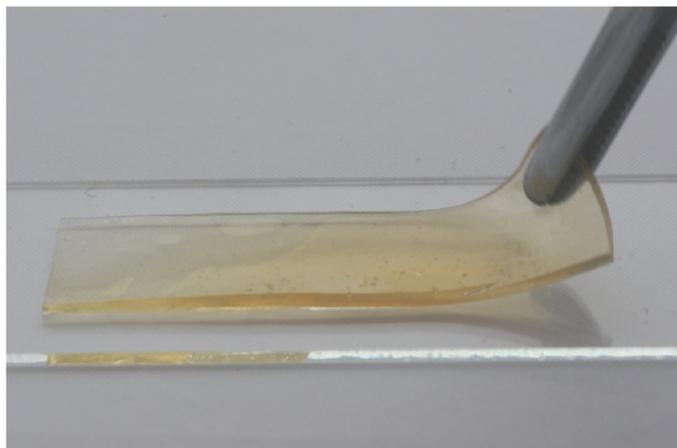
5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что смесь выдерживают в форме при температуре 20±2°C в течение 1-7 суток.

6. Способ по п. 2, отличающийся тем, что используют гидрохлорид хитозана и/или хитозан с молекулярной массой 30-700 кДа и степенью деацетилирования ≥75-80 мольн. %.

7. Способ по п. 2, отличающийся тем, что используют гидрохлорид хитозана и хитозан при мольном соотношении гидрохлорид хитозана : хитозан 1:0.15-1:0.82.

8. Способ по п. 2, отличающийся тем, что используют гидрохлорид хитозана в количестве 0.6-3.6 мас. %, либо хитозан в количестве 1.3-5.3 мас. %.

1

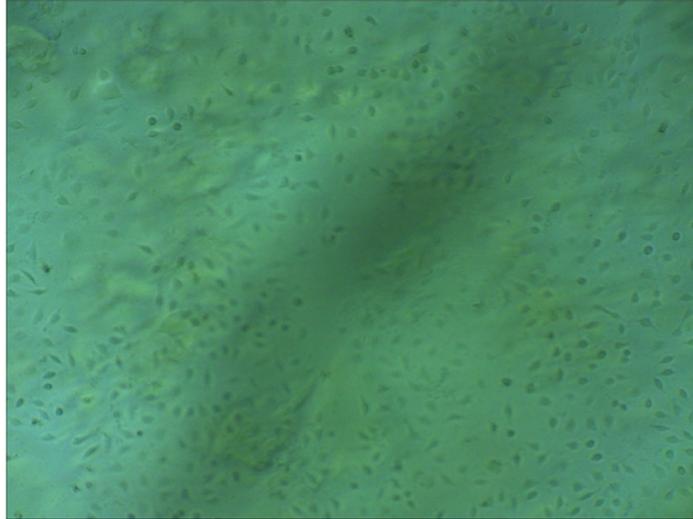


Фиг.1



Фиг.2

2



Фиг. 3

Таблица 1

Содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе гидрохлорида хитозана или хитозана и гликолевой кислоты (примеры №1–10).

Наименование реагентов	Содержание компонентов, мас. %									
	Примеры, №									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Содержание исходных компонентов в материале										
Гликолевая кислота	0.90	1.00	0.40	0.80	0.80	0.90	0.90	0.90	1.00	1.10
Гидрохлорид хитозана	2.30	2.70	–	–	–	–	–	–	–	–
Хитозан	–	–	1.30	2.50	2.80	2.90	3.10	3.10	3.30	3.80
Поливиниловый спирт	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	1.90	2.50	2.50	1.70
Раствор глицеролата кремния в 2-х мольном избытке глицерина	16.6	8.30	–	–	–	16.6	–	–	8.30	8.30
Раствор глицеролата кремния в 3-х мольном избытке глицерина	–	–	50.0	25.0	18.8	–	18.8	12.5	–	–
Вода	Остальное									
Содержание компонентов в гидрогелевом материале в виде пластины										
Гидрохлорид-гликолятхитозана	2.41	2.83	–	–	–	–	–	–	–	–
Гликолятхитозана	–	–	1.61	3.09	3.46	3.58	3.83	3.83	4.08	4.70
Гликолевая кислота	0.79	0.87	0.09	0.21	0.14	0.22	0.17	0.17	0.22	0.20
Поливиниловый спирт	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	1.90	2.50	2.50	1.70
ПолиолатыSi	11.3	5.70	29.5	14.8	11.1	11.3	11.1	7.40	5.70	5.70
Глицерин	5.30	2.60	20.5	10.3	7.70	5.30	7.70	5.10	2.60	2.60
Вода	Остальное									

Таблица 2

Содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе хитозана и *L-(D-)* аскорбиновой кислоты (примеры №11–15).

Наименование реагентов	Содержание компонентов, мас. %				
	Примеры, №				
	11	12	13	14	15
Содержание исходных компонентов в материале					
<i>L</i> -аскорбиновая кислота	–	–	–	4.50	5.30
<i>D</i> -аскорбиновая кислота	2.30	3.00	3.80	–	–
Хитозан	2.30	3.00	3.80	4.50	5.30
Поливиниловый спирт	1.70				
Раствор глицеролата кремния в 3-х мольном избытке глицерина	8.30				
Вода	Остальное				
Содержание компонентов в гидрогелевом материале в виде пластины					
<i>L</i> -аскорбат хитозана	–	–	–	6.96	8.20
<i>D</i> -аскорбат хитозана	3.56	4.64	5.88	–	–
<i>L</i> -аскорбиновая кислота	–	–	–	2.04	2.40
<i>D</i> -аскорбиновая кислота	1.04	1.36	1.72	–	–
Поливиниловый спирт	1.70				
Полиолаты Si	4.90				
Глицерин	3.40				
Вода	Остальное				
Физико-механические свойства пластины					
Смесь реагентов	Относительное удлинение при разрыве $\epsilon_p$ , %				
	15.7	21.1	42.8	41.2	33.7
	Разрывное напряжение $\sigma_p$ , МПа				
	0.9	1.9	2.4	2.7	3.1
	Модуль Юнга $G$ , МПа				
0.05	0.05	0.06	0.10	0.09	

Таблица 3

Содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе гидрохлорида хитозана и аминокaproновой кислоты (примеры №16–21).

Наименование реагентов	Содержание компонентов, мас. %					
	Примеры, №					
	16	17	18	19	20	21
Содержание исходных компонентов в материале						
Аминокaproновая кислота	1.20	1.20	2.40	2.40	1.80	2.40
Гидрохлорид хитозана	0.60	1.00	1.20	2.00	2.10	3.60
Поливиниловый спирт	4.00	4.00	2.00	2.00	4.00	2.00
Раствор глицеролата кремния в 3-х мольном избытке глицерина	40.0	40.0	40.0	40.0	30.0	40.0
Вода	Остальное					
Содержание компонентов в гидрогелевом материале в виде пластины						
Гидрохлорид- аминокaproатхитозана	0.65	1.08	1.30	2.16	2.27	3.89
Аминокaproновая кислота	1.15	1.12	2.30	2.24	1.63	2.11
Поливиниловый спирт	4.00	4.00	2.00	2.00	4.00	2.00
ПолиолатыSi	23.5	23.5	23.5	23.5	17.6	23.5
Глицерин	16.5	16.5	16.5	16.5	12.4	16.5
Вода	Остальное					
Время формирования пластины, мин						
Смесь реагентов	8	11	9	12	23	15

Таблица 4

Содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе гидрохлорида хитозана и/или хитозана и/или салициловой и/или азелаиновой кислоты и/или их смесей с аминокaproновой и/или гликолевой кислотой (примеры №22–32).

Наименование реагентов	Содержание компонентов, мас. %											
	Примеры. №											
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	
Содержание исходных компонентов в материале												
Азелаиновая кислота	–	–	–	0.40	0.60	0.60	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	
Салициловая кислота	0.90	0.90	0.90	–	0.66	0.60	–	–	–	–	–	
Аминокaproновая кислота	–	1.00	–	1.30	0.66	–	–	–	1.00	1.00	1.00	
Гликолевая кислота	–	–	0.5	–	–	0.33	–	0.50	–	–	–	
Гидрохлорид хитозана	1.66	2.00	–	2.57	1.33	–	1.66	–	2.00	2.00	2.00	
Хитозан	1.00	1.00	2.00	0.43	1.32	1.80	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	
Поливиниловый спирт	1.66			2.85	1.66						1.66	
Тетраборат натрия	–									0.05	0.08	
Раствор глицеролата кремния в 3-х мольном избытке глицерина	16.7			14.3	16.7							
Вода	Остальное											
Содержание компонентов в гидрогелевом материале в виде пластины												
Соль хитозансодер- жащего вещества	3.09	3.59	2.66	3.44	3.36	2.67	3.22	2.79	3.72	3.72	3.72	
Органическая кислота	0.47	1.31	0.74	1.26	1.21	0.66	0.34	0.61	1.18	1.18	1.18	
Поливиниловый спирт	1.66			2.85	1.66						–	
Соединение бора с поливиниловым спиртом	–									1.71	1.74	
Полиолаты Si	9.85			8.44	9.85							
Глицерин	6.85			5.86	6.85							
Вода	Остальное											