



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61L 15/28 (2019.08); A61K 31/722 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019104336, 15.02.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
06.02.2018

Дата регистрации:  
03.12.2019

Приоритет(ы):

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2018104349 06.02.2018

(45) Опубликовано: 03.12.2019 Бюл. № 34

Адрес для переписки:  
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, ЦПУ,  
СГУ, 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  
2432954 C1, 10.11.2011. RU 2611400 C2,  
21.02.2017. RU 2613112 C2, 15.03.2017. RU  
2482133 C2, 05.20.2013. US 6960617 B2,  
11.01.2005.

## (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 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. Технической проблемой заявляемой группы изобретений

является создание эффективного, качественного гидрогелевого материала на основе соли гидрохлорида хитозана и/или хитозана, выполненного с возможностью применения в виде монолитной, эластичной и высококонкрементной (к поверхности со сложным рельефом) глицерогидрогелевой пластины, и обладающего собственной биологической активностью, антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием. Лечебно-профилактический гидрогелевый материал содержит соль гидрохлорида хитозана и/или хитозана, гликолевую или аскорбиновую или салициловую или азелаиновую и/или аминокaproновую органические кислоты, соединение бора с поливиниловым спиртом, полиолат кремния, глицерин и воду. Способ заключается в

растворении гидрохлорида хитозана и/или хитозана в водном растворе органической кислоты, введении в эту смесь поливинилового спирта, затем - глицеролата кремния в глицерине, добавлении тетрабората натрия в глицерине при

мольном соотношении тетраборат натрия : глицерин 1:1.8-1:4.0, заливке в форму полученной смеси и выдерживании ее до получения пленкоподобной структуры. 2 н. и 7 з.п. ф-лы, 4 ил., 1 табл.

R U 2 7 0 7 9 7 3 C 1

R U 2 7 0 7 9 7 3 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61L 15/28* (2006.01)  
*A61K 31/722* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*A61L 15/28* (2019.08); *A61K 31/722* (2019.08)

(21)(22) Application: **2019104336, 15.02.2019**

(24) Effective date for property rights:  
**06.02.2018**

Registration date:  
**03.12.2019**

Priority:

(62) Number and date of filing of the initial application,  
from which the given application is allocated:  
**2018104349 06.02.2018**

(45) Date of publication: **03.12.2019 Bull. № 34**

Mail address:

**410012, g. Saratov, ul. Astrakhanskaya, 83, TSPU,  
SGU, 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 CHITOSAN-CONTAINING SALT AND A METHOD FOR PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; biotechnology; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, biotechnology, cosmetology and pharmaceutical industry, namely to production of therapeutic and preventive hydrogel material based on chitosan hydrochloride salt and/or chitosan, 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 facial wrinkles, nutrition and moistening of the epidermis, for delivery of drugs and other biologically active compounds (locally, transdermally, through the mucosa), as well as in the field biotechnologies for producing matrices for growing cell cultures. Therapeutic hydrophile hydrogel material contains chitosan hydrochloride salt and/or chitosan, glycol or ascorbic or salicylic or azelaic and/or aminocaproic organic acids, a boron compound with polyvinyl

alcohol, silicon polyolate, glycerin and water. Method comprises dissolving chitosan hydrochloride and/or chitosan in an aqueous solution of an organic acid, adding polyvinyl alcohol into the mixture, then adding silicon glycerolate in glycerol, adding sodium tetraborate in glycerine in molar ratio sodium tetraborate: glycerine 1:1.8–1:4.0, pouring into the mold of the obtained mixture and holding it until a film-like structure is obtained.

EFFECT: efficient, high-quality hydrogel material based on chitosan hydrochloride salt and/or chitosan, which can be used in form of a monolithic, elastic and highly complex (to surface with complex relief) glycerogel plate, and having its own biological activity, antibacterial, anti-inflammatory and wound-healing action.

9 cl, 4 dwg, 1 tbl

RU 2 707 973 C1

RU 2 707 973 C1

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 ( $-NH^{3+}$ ,  $pK_a=6.3$ ) придает полимеру растворимость в воде (Schnell C.N., <sup>заяв.</sup> 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-кратоновой конденсации, что ограничивает использование данных систем в биомедицинских целях (см. патент РФ №2099352 по кл. МПК C08B 37/08, опуб. 20.11.1997). Для устранения этого недостатка в качестве сшивающих реагентов предложены диальдегидные производные нуклеотидов и нуклеозидов (см. патент РФ №2408618 по кл. МПК C08L 5/08, A23P 1/08, C12N 11/04, A61K 9/50, A61L 15/28, A61L 27/50, опуб. 10.01.2011). Однако, биосовместимость таких гидрогелей еще не доказана. Наилучшей биосовместимостью обладают ионнообменные 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, ионнообменные 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 по кл. МПК

А61К 31/216, опуб. 10.05.2016), содержащее раствор глицеролата кремния в глицерине и водный раствор хитозана со степенью дезацетилирования 82 молн. % и молекулярной массой 50-100 кДа, при этом в качестве лекарственных добавок используют фурагин и анестезин.

5 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 по кл. МПК А61L 15/28, опуб.  
10 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 С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub>, а слой, прилегающий к ране, содержит гиалуроновую кислоту или ее производные, причем физиологически активные вещества содержатся в виде мицелл и размещаются  
15 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.

20 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).  
25 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  
30 получения, способ приготовления формовочного раствора, полотно биомедицинского назначения, способ его модификации, биологическая повязка и способ лечения ран (см. патент РФ №2468129, по кл. МПК D01F 4/00, опуб. 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 молн. %, полиэтиленоксид используют с молекулярной массой 2000-8000 кДа.

35 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  
40 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  
45 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.

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.

Наиболее близким к заявляемой группе изобретений является гидрогель на основе комплексной соли хитозана и способ его получения (см. патент РФ №2617501 по кл. МПК C08J 3/075, опуб. 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 гидрохлорид хитозана, в качестве органической кислоты - аскорбиновую или молочную кислоту, в качестве гелеобразователя - глицеролат кремния в глицерине при мольном соотношении глицеролат кремния: глицерин 1:2-1:6, причем исходные компоненты взяты в количестве, мас. %:

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

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.

Технической проблемой заявляемой группы изобретений является создание эффективного, качественного гидрогелевого материала на основе соли гидрохлорида хитозана и/или хитозана, выполненного с возможностью применения в виде монолитной, эластичной и высококонкрэнтной (к поверхности со сложным рельефом) глицерогидрогелевой пластины, и обладающего собственной биологической активностью, антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием.

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 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.

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 или аскорбиновую или салициловую или азелаиновую и/или аминокaproновую органические кислоты, соединение бора с поливиниловым спиртом, полиолат кремния, глицерин и воду при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5	соль гидрохлорида хитозана и/или хитозана гликолевая или аскорбиновая или салициловая или азелаиновая и/или аминокaproновая органическая кислота	2.77-4.81    0.35-2.19
10	соединение бора с поливиниловым спиртом полиолат кремния глицерин вода	1.71-1.74 4.9-11.3 3.4-6.85 остальное

Способ получения лечебно-профилактического гидрогелевого материала заключается в растворении гидрохлорида хитозана и/или хитозана в водном растворе органической кислоты, введении в эту смесь водного раствора поливинилового спирта, затем глицеролата кремния в глицерине, после чего добавляют тетраборат натрия в глицерине при мольном соотношении тетраборат натрия : глицерин 1:1.8-1:4.0, после чего полученную смесь заливают в форму и выдерживают до получения пленкоподобной структуры, причем исходные компоненты берут в соотношении, мас. %:

25	гидрохлорид хитозана и/или хитозан гликолевая или аскорбиновая или салициловая или азелаиновая и/или аминокaproновая органическая кислота глицеролат кремния в глицерине поливиниловый спирт тетраборат натрия в глицерине вода	2.57-4.28   0.9-3.54 8.3-16.7 1.66 0.05-0.08 остальное
----	--	---

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

Смесь выдерживают в форме при температуре 50-80°C в течение 0.5-2 часов, либо при температуре 20±2°C в течение 1-3 суток.

В способе предпочтительно использовать гидрохлорид хитозана и/или хитозан с молекулярной массой 30-700 кДа и степенью деацетилирования ≥75-80 мольн. %, при этом используют гидрохлорид хитозана в количестве 2.57-3.3 мас. %, либо хитозан в количестве 2.64-2.83 мас. %, либо смесь гидрохлорида хитозана с хитозаном при мольном соотношении гидрохлорид хитозана : хитозан 1:0.35-1:0.82 в количестве 2.66-4.28 мас. %.

В настоящее время в патентной и научно-технической литературе неизвестен 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.

Экспериментально установлено, что в результате взаимодействия хитозансодержащего вещества, органической кислоты, глицеролата кремния, поливинилового спирта и тетрабората натрия (Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>) в водно-глицериновой среде образуется гидрогелевый материал в виде монолитной глицерогидрогелевой пластины

с удовлетворительной прочностью, хорошей эластичностью и высокой конгруэнтностью к поверхности со сложным рельефом. Продукт стабилен во времени, фазовое разделение отсутствует.

5 Гидрогелевый материал содержит соединение бора с поливиниловым спиртом (В-поливиниловый спирт), образующийся вследствие образования межмолекулярных водородных, а также двойных и/или тройных ассоциатов при взаимодействии гидроксильных групп полимера с борат-ионами в водно-глицериновой среде, в количестве 1.71-1.74 мас. %.

10 При этом, матрица глицерогидрогелевой пластины представлена взаимопроникающими полимерными сетками органической (в том числе с участием протонированных аминогрупп хитозана) и неорганической природы (ковалентная полисилоксановая сетка  $\equiv\text{Si-O-S}\equiv$  связей) в водно-глицериновой среде.

15 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  $\equiv\text{Si-O-Si}\equiv$ .

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

Группа изобретений иллюстрируется фотографиями и таблицей на которых представлены:

25 на фиг. 1 - фото гидрогелевого материала в виде пластины на основе соли гидрохлорида хитозана и гликолевой кислоты (Пример №1);

на фиг. 2-3 - фото гидрогелевого материала в виде пластины на основе соли хитозана и гликолевой кислоты (Пример №3);

30 на фиг. 4 - фото гидрогелевого материала в виде пластины на основе соли гидрохлорида хитозана, соли хитозана и азелаиновой и аминокaproновой кислот (Пример №9).

В таблице представлено содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе соли гидрохлорида хитозана и/или соли хитозана с гликолевой или аскорбиновой или салициловой или азелаиновой и/или аминокaproновой кислотой (примеры №1-9).

Способ получения гидрогелевого материала осуществляется следующим образом.

40 Готовят водный раствор гидрохлорида хитозана и/или хитозана концентрации 3.0-7.0 мас. % в водном растворе органической кислоты концентрации 1.5-6.0 мас. %. При этом, используют гидрохлорид хитозана и хитозан с молекулярной массой 30-700 кДа и степенью деацетилирования  $\geq 75-80$  мольн. %, в качестве органической кислоты используют гликолевую или аскорбиновую или салициловую или азелаиновую и/или аминокaproновую.

В полученный раствор вводят водный раствор высокомолекулярного темплата - поливинилового спирта концентрации 8.0-10.0 мас. %, затем гелеобразователь - глицеролат кремния в глицерине ( $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot (2-3)\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ ) концентрации 55-70 мас. % для протекания золь-гель синтеза и ионный сшиватель - тетраборат натрия в глицерине ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ) 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±20C) в течение 1-3 суток, а в случае использования аминокaproновой кислоты - в течение 5-20 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 №1-9.

Пример №1. Для приготовления 100 г гидрогелевого материала в виде кремнийхитозансодержащей глицерогидрогелевой пластины в смеситель помещают 1.43 мл 70% гликолевой кислоты, 62.5 г дистиллированной воды, 3.3 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 14.4 г дистиллированной воды, вносят при перемешивании 1.66 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 16.7 г глицеролата кремния в двухмольном избытке глицерина, после чего добавляют 0.4 мл 20%-ного тетрабората натрия в глицерине и гомогенизируют механическим перемешиванием в течение 5 минут.

Состав и содержание исходных реагентов для получения гидрогелевого материала, мас. %:

гликолевая кислота - 1.00;  
гидрохлорид хитозана - 3.30;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
тетраборат натрия в глицерине - 0.08;  
глицеролат кремния в глицерине - 16.7;  
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 не более 2 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 компонентов в пластине, мас. %:

соль гидрохлорида хитозана с гликолевой кислотой - 3.47;  
гликолевая кислота - 0.83;  
соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.74;  
полиолат кремния - 11.3;  
5 глицерин - 5.3;  
вода - остальное.

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

гликолевая кислота - 1.00;  
гидрохлорид хитозана - 1.66;  
15 хитозан - 1.33;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
тетраборат натрия в глицерине - 0.06;  
глицеролат кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

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

соль гидрохлорида хитозана и хитозана с гликолевой кислотой - 3.39;  
гликолевая кислота - 0.60;  
соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.72;  
полиолат кремния - 11.3;  
25 глицерин - 5.3;  
вода - остальное.

Пример №3. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 1, однако вместо гидрохлорида хитозана используют порошок хитозана. Отличие  
30 заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных реагентов для получения гидрогелевого материала, мас. %:

гликолевая кислота - 1.00;  
хитозан - 2.64;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
тетраборат натрия в глицерине - 0.05;  
35 глицеролат кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

соль хитозана с гликолевой кислотой - 3.31;  
гликолевая кислота - 0.35;  
40 соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.71;  
полиолат кремния - 11.3;  
глицерин - 5.3;  
вода - остальное.

Пример №4. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 1,  
45 однако используют порошок аминокaproновой кислоты, глицеролат кремния в трехмольном избытке глицерина. Процесс гелеобразования проводят при комнатной температуре ( $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

аминокапроновая кислота - 1.30;  
гидрохлорид хитозана - 2.57;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
тетраборат натрия в глицерине - 0.07;  
5 глицеролат кремния в глицерине - 16.7;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

соль гидрохлорида хитозана с аминокaproновой кислотой - 2.77;  
аминокапроновая кислота - 1.1;  
10 соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.73;  
полиолат кремния - 9.85;  
глицерин - 6.85;  
вода - остальное.

Пример №5. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 4,  
15 однако используют порошок салициловой кислоты и дополнительно порошок хитозана,  
растворение хитозансодержащего вещества проводят при  $60-80\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 0.5-1.0  
часа. Отличие заключается также в содержании компонентов. Состав и содержание  
исходных компонентов, мас. %:

салициловая кислота - 0.90;  
20 гидрохлорид хитозана - 1.66;  
хитозан - 1.00;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
тетраборат натрия в глицерине - 0.05;  
глицеролат кремния в глицерине - 16.7;  
25 вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

соль гидрохлорида хитозана и хитозана с салициловой кислотой - 4.64;  
салициловая кислота - 0.58;  
соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.71;  
30 полиолат кремния - 9.85;  
глицерин - 6.85;  
вода - остальное.

Пример №6. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 4,  
однако используют порошок аскорбиновой кислоты, вместо гидрохлорида хитозана  
35 используют порошок хитозана. Отличие заключается также в содержании компонентов.

Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

аскорбиновая кислота - 2.83;  
хитозан - 2.83;  
поливиниловый спирт - 1.66;  
40 тетраборат натрия в глицерине - 0.05;  
глицеролат кремния в глицерине - 8.30;  
вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

соль хитозана с аскорбиновой кислотой - 3.51;  
45 аскорбиновая кислота - 2.15;  
соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.71;  
полиолат кремния - 4.90;  
глицерин - 3.40;

вода - остальное.

Пример №7. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 6, однако дополнительно используют порошок гидрохлорида хитозана. Отличие

5 компонентов, мас. %:

аскорбиновая кислота - 3.54;

гидрохлорид хитозана - 2.62;

хитозан - 1.66;

поливиниловый спирт - 1.66;

10 тетраборат натрия в глицерине - 0.08;

глицеролат кремния в глицерине - 8.30;

вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

соль гидрохлорида хитозана и хитозана с аскорбиновой кислотой - 4.81;

15 аскорбиновая кислота - 2.19;

соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.74;

полиолат кремния - 4.90;

глицерин - 3.40;

вода - остальное.

20 Пример №8. Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 5, однако используют порошок азелаиновой и аминокaproновой кислот. Отличие заключается также в содержании компонентов.

Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

азелаиновая кислота - 0.90;

25 аминокaproновая кислота - 1.00;

гидрохлорид хитозана - 2.00;

хитозан - 1.00;

поливиниловый спирт - 1.66;

тетраборат натрия в глицерине - 0.05;

30 глицеролат кремния в глицерине - 16.7;

вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

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

35 азелаиновая и аминокaproновая кислоты - 1.18;

соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.71;

полиолат кремния - 9.85;

глицерин - 6.85;

вода - остальное.

40 Пример №9 Все этапы получения гидрогелевого материала аналогичны примеру 8, отличие заключается в содержании компонентов. Состав и содержание исходных компонентов, мас. %:

азелаиновая кислота - 0.90;

аминокaproновая кислота - 1.00;

45 гидрохлорид хитозана - 2.00;

хитозан - 1.00;

поливиниловый спирт - 1.66;

тетраборат натрия в глицерине - 0.08;

глицеролат кремния в глицерине - 16.7;

вода - остальное.

Состав и содержание компонентов в пластине, мас. %:

соль гидрохлорида хитозана и хитозана с азелаиновой и аминокaproновой кислотами  
5 - 3.72;

азелаиновая и аминокaproновая кислоты - 1.18;

соединение бора с поливиниловым спиртом - 1.74;

полиолат кремния - 9.85;

глицерин - 6.85;

10 вода - остальное.

Экспериментально установлено, что при использовании соотношения компонентов в гидрогелевом материале, взятых в большем или меньшем количествах заявленных в примерах №1-9 интервалов, технический результат группы изобретений не достигается. При меньшем содержании компонентов гидрогелевый материал в виде монолитной и  
15 формоустойчивой глицерогидрогелевой пластины не формируется, при большем - снижается эластичность гидрогелевого материала, наблюдается синерезис.

Определено, что при содержании тетрабората натрия в системе в диапазоне 0.05-0.08 мас. % наблюдаются оптимальные условия для формирования сетки межмолекулярного соединения поливинилового спирта с борат-ионами (В-

20 поливинилового спирта). Введение тетрабората натрия в количестве меньшем 0.05 мас. % не влияет на процесс формирования и свойства глицерогидрогелевой пластины, а более 0.08 мас. % затрудняет смешение компонентов гелеобразующей композиции.

Проводили оценку биосовместимости и цитотоксичности исходного состава композиции, используемого для получения гидрогелевого материала по примерам №1,  
25 4, 7.

Каждый тестируемый состав готовили с использованием стерильной бидистиллированной воды (рН 6.8-7.0) с последующим разбавлением стерильной питательной средой ДМЕМ до концентрации 0.1 мас. %. Полученные растворы в разведении 1:10-1:14 помещали в стерильную чашку Петри, заливали ростовой средой  
30 ДМЕМ 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  $\text{CO}_2$ -инкубаторе в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$  при 37°C. Жизнеспособность клеток оценивали на флуоресцентном микроскопе «МикМед-2» (Россия), окрашивание проводили акридиновым оранжевым и этидиумом бромидом.  
35 Наблюдение за адгезией и пролиферацией клеток проводили на биологическом микроскопе Биолам (АО «ЛОМО», СПб, РФ).

Во всех опытах образование полноценного монослоя клеток наблюдалось в сроки от 3 до 5 дней. Это свидетельствует об отсутствии цитотоксичности и высокой  
40 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.

45

Таблица

Содержание и массовый состав исходных компонентов для получения гидрогелевого материала и содержание компонентов в готовом гидрогелевом материале на основе соли гидрохлорида хитозана и/или соли хитозана с гликолевой или аскорбиновой или салициловой или азелаиновой и/или аминокaproновой кислотой (примеры № 1–9).

Наименование реагентов	Содержание компонентов, мас. %								
	Примеры, №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Содержание исходных компонентов в материале									
Азелаиновая кислота	–	–	–	–	–	–	–	0.90	0.90
Аминокaproновая кислота	–	–	–	1.30	–	–	–	1.00	1.00
Аскорбиновая кислота	–	–	–	–	–	2.83	3.54	–	–
Гликолевая кислота	1.00	1.00	1.00	–	–	–	–	–	–
Салициловая кислота	–	–	–	–	0.90	–	–	–	–
Гидрохлорид хитозана	3.30	1.66	–	2.57	1.66	–	2.62	2.00	2.00
Хитозан	–	1.33	2.64	–	1.00	2.83	1.66	1.00	1.00
Поливиниловый спирт	1.66								
Тетраборат натрия в глицерине	0.08	0.06	0.05	0.07	0.05	0.05	0.08	0.05	0.08
Глицеролат кремния в 2-х мольном избытке глицерина	16.7			–					
Глицеролат кремния в 3-х мольном избытке глицерина	–			16.7		8.3		16.7	
Вода	Остальное								
Содержание компонентов в гидрогелевом материале в виде пластины									
Соль хитозансодержащего вещества	3.47	3.39	3.31	2.77	4.64	3.51	4.81	3.72	3.72
Органическая кислота	0.83	0.60	0.35	1.10	0.58	2.15	2.19	1.18	1.18
Соединение бора с поливиниловым спиртом	1.74	1.72	1.71	1.73	1.71	1.71	1.74	1.71	1.74
Полиолат Si	11.3			9.85		4.90		9.85	
Глицерин	5.30			6.85		3.40		6.85	
Вода	Остальное								

## (57) Формула изобретения

1. Лечебно-профилактический гидрогелевый материал, обладающий антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием, характеризующийся тем, что он содержит соль гидрохлорида хитозана и/или хитозана, гликолевую или аскорбиновую или салициловую или азелаиновую и/или аминокaproновую органические кислоты, соединение бора с поливиниловым спиртом,

полиолат кремния, глицерин и воду при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5	соль гидрохлорида хитозана и/или хитозана	2.77-4.81
	гликолевая или аскорбиновая или салициловая или азелаиновая и/или аминокaproновая органическая кислота	0.35-2.19
	соединение бора с поливиниловым спиртом	1.71-1.74
10	полиолат кремния	4.9-11.3
	глицерин	3.4-6.85
	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 глицеролата кремния в глицерине, отличающийся тем, что перед введением 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 добавляют тетраборат натрия в глицерине при мольном соотношении тетраборат натрия : глицерин 1:1.8-1:4.0, после чего полученную смесь заливают в форму и выдерживают до получения пленкоподобной структуры, причем исходные компоненты берут в соотношении, мас. %:

25	гидрохлорид хитозана и/или хитозан	2.57-4.28
	гликолевая или аскорбиновая или салициловая или азелаиновая и/или аминокaproновая органическая кислота	0.9-3.54
	глицеролат кремния в глицерине	8.3-16.7
	поливиниловый спирт	1.66
	тетраборат натрия в глицерине	0.05-0.08
	вода	остальное

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что используют раствор глицеролат 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 0.5-2 часов.

5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что смесь выдерживают в форме при температуре 20±2°C в течение 1-3 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 в количестве 2.57-3.3 мас. %.

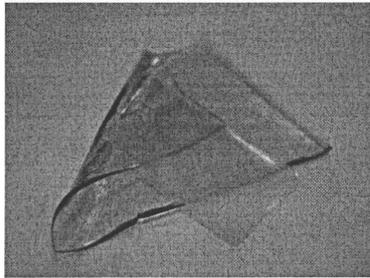
8. Способ по п. 2, отличающийся тем, что используют хитозан в количестве 2.64-2.83 мас. %.

9. Способ по п. 2, отличающийся тем, что используют смесь гидрохлорида хитозана с хитозаном при мольном соотношении гидрохлорид хитозана : хитозан 1:0.35-1:0.82 в количестве 2.66-4.28 мас. %.

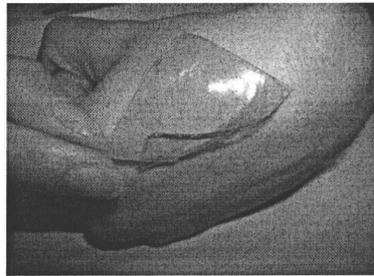
45



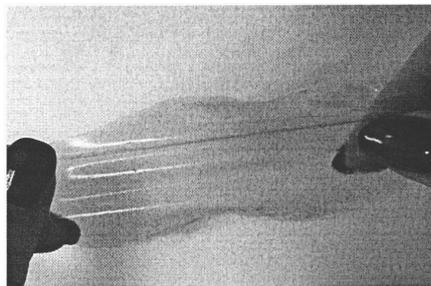
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4