



(51) МПК

C08B 15/04 (2006.01)*C08B* 15/02 (2006.01)*A61L* 15/42 (2006.01)*A61P* 7/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014132666/05, 07.08.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.08.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.08.2014

(45) Опубликовано: 20.09.2015 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2448892 A1, 07.09.1948. US 2232990
A1, 25.02.1941. TW 212805 B, 11.09.1993. SU
937462 A1, 23.06.1982

Адрес для переписки:

630055, г.Новосибирск, ул. Речкуновская, 15,
ФГБУ "ННИИПК имени акад. Е.Н.
Мешалкина" Минздрава России

(72) Автор(ы):

Григорьев Игорь Алексеевич (RU),
Морозов Сергей Владимирович (RU),
Ткачева Наталья Ивановна (RU),
Панкрушина Наталья Алексеевна (RU),
Чернявский Александр Михайлович (RU),
Таркова Александра Романовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Новосибирский научно-
исследовательский институт патологии
кровообращения имени академика Е.Н.
Мешалкина" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ФГБУ "ННИИПК
имени акад. Е.Н. Мешалкина" Минздрава
России) (RU),
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии
наук (НИОХ СО РАН) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОВОЛНОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Изобретение относится к производству монокарбоксилцеллюлозы для получения гемостатических материалов. Согласно изобретению предложены два варианта получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы под воздействием микроволнового излучения. Вариант 1 осуществляется следующим образом: окисляют медицинскую марлю раствором двуокиси азота в инертном растворителе, окисление проводят под воздействием микроволнового излучения мощностью 70-100 Вт в течение 4-5 часов при температуре 40-50°C, при этом используют постоянное внешнее охлаждение сосуда током воздуха, затем раствор удаляют в вакууме водоструйного насоса, окисленную ткань промывают и высушивают. Вариант 2 осуществляется следующим образом:

порошковую целлюлозу окисляют раствором двуокиси азота в инертном растворителе, окисление проводят под воздействием микроволнового излучения мощностью 60-100 Вт в течение 1-5 часов при температуре 40-50°C с перемешиванием, при этом используют постоянное внешнее охлаждение реакционного сосуда током воздуха, затем раствор декантируют и удаляют в вакууме водоструйного насоса, затем окисленную порошковую целлюлозу промывают и высушивают. Техническим результатом является сокращение времени окисления целлюлозы и, соответственно, процесса получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы, а также получение окисленной целлюлозы с высоким содержанием карбоксильных групп. 2 н. и 11 з.п. ф-лы, 3 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 563 279** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.

C08B 15/04 (2006.01)

C08B 15/02 (2006.01)

A61L 15/42 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014132666/05, 07.08.2014

(24) Effective date for property rights:
07.08.2014

Priority:

(22) Date of filing: 07.08.2014

(45) Date of publication: 20.09.2015 Bull. № 26

Mail address:

630055, g.Novosibirsk, ul. Rechnunovskaja, 15,
FGBU "NNIIPK imeni akad. E.N. Meshalkina"
Minzdrava Rossii

(72) Inventor(s):

Grigor'ev Igor' Alekseevich (RU),
Morozov Sergej Vladimirovich (RU),
Tkacheva Natal'ja Ivanovna (RU),
Pankrushina Natal'ja Alekseevna (RU),
Chernjavskij Aleksandr Mikhajlovich (RU),
Tarkova Aleksandra Romanovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie "Novosibirskij nauchno-
issledovatel'skij institut patologii
krovoobrashchenija imeni akademika E.N.
Meshalkina" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (FGBU "NNIIPK imeni
akad. E.N. Meshalkina" Minzdrava Rossii) (RU),
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Novosibirskij institut
organicheskoy khimii im. N.N. Vorozhtsova
Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii nauk
(NIOKh SO RAN) (RU)

(54) METHOD OF PRODUCING HAEMOSTATIC AGENT BASED ON OXIDISED CELLULOSE USING MICROWAVE ACTION (VERSIONS)

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention provides two versions of a method of producing a haemostatic agent based on oxidised cellulose under the effect of microwave radiation. Version 1 is carried out as follows: oxidising a medical gauze with nitrogen dioxide solution in an inert solvent, the oxidation being carried out under the effect of 70-100 W microwave radiation for 4-5 hours at 40-50°C, wherein the vessel is constantly cooled with an external air current; the solution is then removed in a vacuum created by a water-jet pump; the oxidised tissue is washed and dried. Version 2 is carried out as follows: oxidising powdered cellulose with nitrogen

dioxide solution in an inert solvent, the oxidation being carried out under the effect of 60-100 W microwave radiation for 1-5 hours at 40-50°C while stirring, wherein the reaction vessel is constantly cooled with an external air current; the solution is then decanted removed in a vacuum created by a water-jet pump; the oxidised powdered cellulose is then washed and dried.

EFFECT: faster cellulose oxidation and, as a result, the process of producing a haemostatic agent based on oxidised cellulose, obtaining oxidised cellulose with high content of carboxyl groups.

13 cl, 3 tbl

Изобретение относится к способу получения монокарбоксицеллюлозы для создания гемостатических материалов. Одной из важнейших проблем современной медицины является остановка кровотечений, возникающих во время хирургических операций и при травматических повреждениях органов. Особое внимание уделяется местным
5 гемостатическим средствам, которые эффективно действуют в локальных зонах и могут быть использованы в случаях диффузной кровоточивости (раневая поверхность паренхиматозного органа, губчатая ткань и др.), когда другие методы остановки кровотечений могут быть малоэффективными. На сегодняшний день существует широкий набор гемостатических средств различного химического строения и механизма
10 действия, а также комбинированных препаратов для местной остановки кровотечений.

Получение монокарбоксицеллюлозы для использования в медицинской практике в качестве гемостатического средства, способного рассасываться в тканях живого организма, проводят путем окисления целлюлозы окислами азота - диоксидом азота (NO_2) или четырехокисью азота (N_2O_4) в газовой фазе и в среде органических
15 растворителей. Продолжительность процесса окисления целлюлозы и качество окисленной целлюлозы в значительной степени зависят от условий окисления: концентрации оксида азота (IV), температуры и продолжительности процесса, агрегатного состояния окислителя (газообразное или жидкое), природы используемого растворителя, вида окисляемого материала. Окисленная целлюлоза с содержанием
20 карбоксильных групп 12-25% пригодна для использования в качестве биоразлагаемых гемостатических средств.

Известен способ получения монокарбоксицеллюлозы окислением целлюлозы газообразным диоксидом азота (NO_2) (US 2232990). При продолжительности процесса окисления от 7 до 71 часа содержание карбоксильных групп составляет 16.3-23.6%.

Недостатки этого способа состоят в том, что при окислении целлюлозы в газовой фазе не может быть гарантирована равномерность распределения карбоксильных групп в материале за счет сложности создания однородных газовых потоков между
25 слоями окисляемой целлюлозы, что может приводить к потерям целлюлозных материалов вследствие необходимости удаления участков с низким содержанием COOH -групп, а также существует опасность создания в реакционных сосудах
30 труднорегулируемых давлений, поскольку процесс сопровождается выделением тепла сорбции и экзотермической реакции окисления. Кроме того, недостатком известного способа является длительность процесса окисления.

Другим известным способом является способ получения окисленной целлюлозы (авторское свидетельство SU 937462, C08B 15/04), в котором окисленную целлюлозу получают обработкой исходной целлюлозы 20-40% раствором четырехокси азота в инертном растворителе, где целлюлозу предварительно обрабатывают 5-30 мин 45-85% раствором четырехокси азота в том же растворителе для сокращения времени
35 последующего окисления. При общей продолжительности процесса окисления 3.5-5.5 часа содержание карбоксильных групп составляет 9.6-14.5%.

Недостатком этого способа является получение окисленной целлюлозы с недостаточно высоким содержанием карбоксильных групп для использования в качестве эффективных гемостатических средств.

К наиболее близкому техническому решению относится способ получения окисленной целлюлозы (Patent US 2448892), в котором окисленную целлюлозу с содержанием карбоксильных групп 6-15.6% получают окислением жидкой NO_2 в четыреххлористом углероде при комнатной температуре в течение 16-64 часов.

Недостатками этого способа являются использование в качестве растворителя четыреххлористого углерода - озоноразрушающего высоколетучего растворителя, опасного для окружающей среды и здоровья человека, длительность процесса окисления для использования полученных материалов в качестве гемостатических средств и
5 необходимость использования высоких концентраций диоксида азота для получения материалов с содержанием карбоксильных групп более 16%, которые могут быть использованы как эффективные биоразлагаемые гемостатики.

Задачей заявляемого изобретения является ускорение процесса окисления целлюлозы и получение гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы.

10 Сущность заявляемого способа заключается в том, что в процессе окисления целлюлозы двуокисью азота в инертном экологически безопасном растворителе (гексане) используется микроволновое излучение. В изобретении предложены два варианта получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы под воздействием микроволнового излучения.

15 Вариант 1 осуществляется следующим образом:

Окисляют медицинскую марлю раствором двуокиси азота в инертном растворителе, окисление проводят под воздействием микроволнового излучения мощностью 70-100 Вт в течение 4-5 часов при температуре 40-50°C°, при этом используют постоянное внешнее охлаждение сосуда током воздуха, затем растворитель удаляют в вакууме
20 водоструйного насоса.

Затем окисленную ткань промывают гексаном 2×20 мл, после этого промывают с перемешиванием смесью этанола с водой 1:1, отфильтровывают в вакууме водоструйного насоса, при этом промывание смесью этанола с водой повторяют 3-4
25 раза до нейтральной реакции. Промытую ткань высушивают сначала под вакуумом, а затем на воздухе.

Вариант 2 осуществляется следующим образом.

Порошковую целлюлозу окисляют раствором двуокиси азота в инертном растворителе, окисление проводят под воздействием микроволнового излучения мощностью 60-100 Вт в течение 1-5 часов при температуре 40-50°C с перемешиванием,
30 при этом используют постоянное внешнее охлаждение реакционного сосуда током воздуха, затем раствор декантируют, растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса.

Полученную порошковую окисленную целлюлозу промывают гексаном 2×20 мл, гексан удаляют декантированием, затем промывают с перемешиванием смесью этанола
35 с водой 1:1, отфильтровывают в вакууме водоструйного насоса, при этом промывание смесью этанола с водой повторяют 3-4 раза до нейтральной реакции. Промытую порошковую окисленную целлюлозу высушивают сначала под вакуумом, а затем на воздухе.

Эксперименты проводили в лабораторной микроволновой мономодовой системе
40 Discover™ System S-Class (CEM corp., USA), работающей на частоте 2.45 ГГц, снабженной системой контроля температуры, давления, подаваемой мощности и встроенной магнитной мешалкой. Мощность микроволновой энергии в резонаторе регулируется в интервале 0-300 Вт с дискретностью 1 Вт. Используемая установка обеспечивает непрерывную регистрацию по времени поверхностной температуры реакционного
45 сосуда и избыточного давления в нем, динамику изменения микроволновой мощности при достижении и поддержании заданных значений температуры.

ПРИМЕР 1 (№2 в табл. 1)

В реакционный сосуд емкостью 35 мл помещают 0.124 г медицинской марли,

добавляют 16.0 мл раствора NO_2 в гексане (концентрация 20.80 г NO_2 в 100 мл гексана), закрывают специальной крышкой и помещают в микроволновой реактор. Режим проведения реакции: время 4 часа, температура 50°C , мощность МВ-излучения 100 Вт. Для поддержания уровня микроволновой энергии используют систему внешнего охлаждения реакционного сосуда постоянным током воздуха $t=27-28^\circ\text{C}$. По истечении времени реакции реакционный сосуд извлекают из микроволнового реактора, вскрывают крышку и раствор вместе с тканью помещают на пористый стеклянный фильтр №4. Растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса, ткань промывают на фильтре гексаном 2×20 мл. Затем ткань переносят в колбу, добавляют 50 мл смеси этанола с водой 1:1 по объему, перемешивают стеклянной палочкой, раствор отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре в вакууме водоструйного насоса. Операцию промывания повторяют 3-4 раза до нейтральной реакции промывного раствора по универсальному бумажному индикатору. Отмытую ткань сушат сначала на пористом стеклянном фильтре под вакуумом водоструйного насоса, затем на воздухе до постоянного веса. Содержание карбоксильных групп в полученном образце ткани определено стандартным кальций-ацетатным методом и составило 11.60%.

При проведении окисления медицинской марли в аналогичных условиях без воздействия микроволнового излучения получен образец с содержанием карбоксильных групп 9.50%.

Условия и результаты экспериментов приведены в таблице 1.

Таблица 1						
Окисление микроволновой активации медицинской марли действием NO_2 в условиях						
№	Целлюлоза, г	NO_2 в гексане, концентрация	Время МВ активации, час	Мощность МВ, Вт	$T^\circ\text{C}$	Содержание карбоксильных групп, %
1	0.080	13.0 мл, 20.8 г/100 мл	5	70	40	8.90
2	0.124	16.0 мл, 20.8 г/100 мл	4	100	50	11.60
3	0.121	19.0 мл, 20.8 г/100 мл	5	100	50	14.20

ПРИМЕР 2 (№3 в табл. 2) В реакционный сосуд емкостью 35 мл с встроенной магнитной мешалкой помещают 0.504 г порошковой целлюлозы, добавляют 20 мл раствора NO_2 в гексане (концентрация 30.0 г NO_2 в 100 мл гексана), закрывают сосуд специальной крышкой и помещают в микроволновой реактор. Режим проведения реакции: время 4 часа, температура 40°C , мощность МВ-излучения 80 Вт, постоянное перемешивание. Для поддержания уровня микроволновой энергии используют систему внешнего охлаждения реакционного сосуда постоянным током воздуха $t=27-28^\circ\text{C}$. По истечении времени реакции реакционный сосуд извлекают из микроволнового реактора и растворитель декантируют. Окисленную порошковую целлюлозу в реакционном сосуде промывают гексаном 2×20 мл, гексан удаляют декантированием, затем продукт переносят в колбу, добавляют 50 мл смеси этанола с водой 1:1 по объему, перемешивают стеклянной палочкой, раствор отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре №4 в вакууме водоструйного насоса. Операцию промывания смесью этанола с водой повторяют 3-4 раза до нейтральной реакции промывного раствора по универсальному бумажному индикатору. Отмытый порошкообразный продукт сушат сначала на пористом стеклянном фильтре под вакуумом водоструйного насоса, затем на воздухе до постоянного веса. Содержание карбоксильных групп составило 18.90%.

При проведении окисления порошкообразной целлюлозы в аналогичных условиях без воздействия микроволнового излучения получен образец с содержанием карбоксильных групп 15.40%.

ПРИМЕР 3 (№5 в табл. 2)

В реакционный сосуд емкостью 35 мл с встроенной магнитной мешалкой помещают 0.504 г порошковой целлюлозы, добавляют 16 мл раствора NO₂ в гексане (концентрация 42.0 г NO₂ в 100 мл гексана), закрывают специальной крышкой и помещают в микроволновой реактор. Режим проведения реакции: время 1 час, температура 40°C, мощность МВ-излучения 60 Вт, постоянное перемешивание. Для поддержания уровня микроволновой энергии используют систему внешнего охлаждения реакционного сосуда постоянным током воздуха t=27-28°C°. По истечении времени реакции реакционный сосуд извлекают из микроволнового реактора и растворитель декантируют. Окисленную порошковую целлюлозу в реакционном сосуде промывают гексаном 2×20 мл, гексан удаляют декантированием, затем продукт переносят в колбу, добавляют 50 мл смеси этанола с водой 1:1 по объему, перемешивают стеклянной палочкой, раствор отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре №4 в вакууме водоструйного насоса. Операцию промывания смесью этанола с водой повторяют 3-4 раза до нейтральной реакции промывного раствора по универсальному бумажному индикатору. Отмытый порошкообразный продукт сушат сначала на пористом стеклянном фильтре под вакуумом водоструйного насоса, затем на воздухе до постоянного веса. Содержание карбоксильных групп составило 15.80%.

Условия и результаты экспериментов приведены в таблице 2.

Таблица 2. Окисление порошковой целлюлозы действием NO ₂ в условиях микроволновой активации						
№	Целлюлоза, г	NO ₂ в гексане, концентрация	Время МВ активации, час	Мощность МВ, Вт	T°C	Содержание карбоксильных групп, %
1	0.124	19.0 мл, 20.8 г/100 мл	5	100	50	12.00
2	0.502	25.0 мл, 30.0 г/100 мл	5	100	45	18.80
3	0.504	20.0 мл, 30.0 г/100 мл	4	80	40	18.90
4	0.500	8.0 мл, 30.0 г/100 мл	2	80	45	16.70
5	0.504	16.0 мл, 42.0 г/100 мл	1	60	40	15.80
6	0.506	14.0 мл, 42.0 г/100 мл	2	80	40	16.40

Техническим результатом является сокращение времени окисления целлюлозы и соответственно процесса получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы, а так же получение окисленной целлюлозы с высоким содержанием карбоксильных групп.

Полученные образцы окисленной целлюлозы охарактеризованы спектральными методами. В ИК-спектре образцов окисленной целлюлозы наблюдается интенсивная полоса поглощения при 1740 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям С=О свободной карбоксильной группы, и интенсивная, широкая полоса поглощения при 3440 см⁻¹, относящаяся к валентным колебаниям гидроксильных групп. В спектре ЯМР ¹³С наблюдается характерный сигнал карбоксильного атома углерода при 173 м.д. Содержание связанного азота в образцах окисленной целлюлозы не превышало 0,5 мас. %.

Исследование гемостатических свойств окисленной медицинской марли (образец ОЦ) и сравнение их со свойствами известного на мировом рынке гемостатического материала «Surgicel» (фирма "Ethicon, Johnson&Johnson") проводили путем нанесения стандартной резаной раны на печень лабораторного животного (белые крысы) и прикладывании к раневой поверхности салфетки образца ОЦ или «Surgicel». Время остановки кровотечения определялось по прекращению истечения крови после очередного снятия образца ОЦ или «Surgicel» с поверхности раны. Величина кровопотери определялась взвешиванием матрицы до и после пропитывания ее кровью.

Интенсивность кровопотери рассчитывалась по формуле экспоненциальной зависимости интенсивности кровотечения от времени, а затем осуществлялась сравнительная оценка этих показателей. Критериями проявления гемостатических свойств у исследуемых препаратов считалось снижение интенсивности кровопотери (в мг) по сравнению с показателями спонтанно останавливающего кровотечения (контроль) (таблица 3).

Таблица 3			
Оценка влияния гемостатических препаратов на кровотечение из паренхиматозного органа у крыс (среднее из семи опытов в каждом случае)			
Исследуемый материал	Интенсивность кровопотери		Время кровотечения, сек
	(M±m)	% от контроля	(M±m)
Образец ОЦ	0,09±0,01	40	300±24
«Surgicel»	0,04±0,01	36	273±36

Таким образом, полученные образцы обладают гемостатической активностью: выявлено снижение интенсивности кровопотери на 60% при использовании образцов ОЦ и на 64% при использовании «Surgicel» в сравнении с результатами спонтанно останавливающегося кровотечения (контроля).

Формула изобретения

1. Способ получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы, включающий окисление медицинской марли раствором двуокиси азота в инертном растворителе, отличающийся тем, что проводят окисление под воздействием микроволнового излучения мощностью 70-100 Вт в течение 4-5 часов при температуре 40-50°C, при этом используют внешнее охлаждение реакционного сосуда током воздуха, затем раствор удаляют в вакууме водоструйного насоса, ткань промывают и высушивают.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ткань промывают гексаном 2×20 мл.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ткань промывают с перемешиванием смесью этанола с водой 1:1.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ткань отфильтровывают в вакууме водоструйного насоса.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что промывание смесью этанола с водой повторяют 3-4 раза до нейтральной реакции.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ткань высушивают сначала под вакуумом водоструйного насоса, а затем на воздухе.

7. Способ получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы, включающий окисление порошковой целлюлозы раствором двуокиси азота в инертном растворителе, отличающийся тем, что проводят окисление под воздействием микроволнового излучения мощностью 60-100 Вт в течение 1-5 часов при температуре 40-50°C с перемешиванием, при этом используют внешнее охлаждение реакционного сосуда током воздуха, затем раствор декантируют и удаляют в вакууме водоструйного насоса, затем порошковую целлюлозу промывают и высушивают.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что окисленную порошковую целлюлозу промывают гексаном 2×20 мл.

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что гексан удаляют декантированием.

10. Способ по п. 7, отличающийся тем, что окисленную порошковую целлюлозу промывают с перемешиванием смесью этанола с водой 1:1.

11. Способ по п. 7, отличающийся тем, что окисленную порошковую целлюлозу отфильтровывают в вакууме водоструйного насоса.

12. Способ по п. 7, отличающийся тем, что промывание смесью этанола с водой повторяют 3-4 раза до нейтральной реакции.

13. Способ по п. 7, отличающийся тем, что высушивают под вакуумом водоструйного насоса, а затем на воздухе.

5

10

15

20

25

30

35

40

45