



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2012114744/05, 10.04.2012**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.04.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **10.04.2012**(43) Дата публикации заявки: **20.10.2013** Бюл. № 29(45) Опубликовано: **20.03.2014** Бюл. № 8(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 5906997 А, 25.05.1999. RU 2135212 С1, 27.08.1999. WO 02087643 А1, 11.07.2002. US 3731686 А, 08.05.1973. RU 2125859 С1, 10.02.1999.**

Адрес для переписки:

190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 54, лит. Б (для писем а/я 582), заместителю генерального директора Г.П. Лисовской

(72) Автор(ы):

**Жуковский Валерий Анатольевич (RU),
Немилов Вячеслав Евгеньевич (RU),
Ахметшина Ольга Закировна (RU),
Жуковская Ирина Ивановна (RU),
Едомина Надежда Андреевна (RU),
Красий Юрий Алексеевич (RU),
Сосина Ирина Михайловна (RU),
Липатов Вячеслав Александрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Общество с ограниченной
ответственностью "Линтекс" (RU)****(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОРИСТЫХ, ПЛЕНОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения пористых, пленочных материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы и может быть использовано при производстве пленок, при получении искусственных почв или в медицине, например в качестве средства профилактики образования послеоперационных спаек при операциях на органах, или в качестве водопоглощающих материалов для удаления слезы в офтальмологии. Способ включает растворение карбоксиметилцеллюлозы в водном растворе соляной кислоты с последующей сушкой. Сушку осуществляют при температуре 40-70°C

или при пониженном давлении и начальной температуре (-50)-(-30)°C и термообработке на воздухе при температуре 110-150°C в течение 30-360 мин. Способ позволяет упростить технологический процесс, повысить прочностные и эластические свойства пленочного, пористого материала на основе карбоксиметилцеллюлозы, обеспечить повышение эффективности противоспаечного действия, исключить полимеры, способные при деструкции загрязнять растения токсичными продуктами их распада, и расширить возможности регулирования влагоемкости. 6 з.п. ф-лы, 1 табл., 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C08J 5/18 (2006.01)
B01D 71/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012114744/05, 10.04.2012**

(24) Effective date for property rights:
10.04.2012

Priority:

(22) Date of filing: **10.04.2012**

(43) Application published: **20.10.2013 Bull. 29**

(45) Date of publication: **20.03.2014 Bull. 8**

Mail address:

**190068, Sankt-Peterburg, ul. Sadovaja, 54, lit. B
(dlja pisem a/ja 582), zamestitelju general'nogo
direktora G.P. Lisovskoj**

(72) Inventor(s):

**Zhukovskij Valerij Anatol'evich (RU),
Nemilov Vjacheslav Evgen'evich (RU),
Akhmetshina Ol'ga Zakirovna (RU),
Zhukovskaja Irina Ivanovna (RU),
Edomina Nadezhda Andreevna (RU),
Krasij Jurij Alekseevich (RU),
Sosina Irina Mihajlovna (RU),
Lipatov Vjacheslav Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Linteks" (RU)**

(54) METHOD OF PRODUCING POROUS, FILM-TYPE MATERIALS BASED ON CARBOXYMETHYL CELLULOSE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing porous, film-type materials based on carboxymethyl cellulose and can be used in producing films, artificial soil or in medicine, for example, as a means of preventing formation of post-surgical adhesion or as water-absorbing materials for removing tears in ophthalmology. The method involves dissolving carboxymethyl cellulose in aqueous hydrochloric acid, followed by drying. Drying is carried out at temperature of 40-70°C or at

low pressure and initial temperature of (-50)-(-30)°C and heat treatment is carried out on air at temperature of 110-150°C for 30-360 minutes.

EFFECT: method simplifies the process, improves strength and elastic properties of the film-type, porous material based on carboxymethyl cellulose, improves effectiveness of anti-adhesion action, excludes polymers which, upon decomposition, can contaminate plants with toxic products of their decomposition and improves moisture-retention capacity.

1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области химической технологии высокомолекулярных соединений, в частности к технологии получения пористых, пленочных материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), и может быть использовано в химической промышленности, например при производстве пленок, при получении искусственных почв, или в медицине, например в качестве средства профилактики образования послеоперационных спаек при операциях на органах, имеющих серозное покрытие, или в качестве водопоглощающих материалов для удаления слезы в офтальмологии.

Известен способ получения пленок, включающий растворение КМЦ в воде при 70°C, центрифугирование полученного раствора, выдерживание его при комнатной температуре в течение 5-7 суток, выливание на подложку, пластификационную вытяжку и сушку на воздухе в фиксированном состоянии (SU 1512983 А, опубл. 07.10.1989).

Недостатками данного способа является центрифугирование раствора и выдерживание в течение 5-7 суток, что усложняет и удорожает процесс получения пленок, не позволяет регулировать набухание пленок и тем самым ограничивает область применения.

Известен способ получения пленок на основе КМЦ, основанный на термообработке пленок КМЦ в Н-форме при температуре 150°C. При этом происходит образование сложноэфирных групп (Г.А.Петропавловский «Гидрофильные частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического сшивания». Л.: Наука, 1988, с.108-110, 272-273).

Недостатком данного способа является стадия перевода пленки из Na⁺-формы в Н-форму, которая предусматривает последующую длительную отмывку пленки от избытка кислоты и сушку, что усложняет процесс получения материалов на основе КМЦ и не позволяет получать пористые материалы из-за нарушения пористой структуры в процессе перезарядки из одной формы в другую и последующей отмывки от кислоты. Кроме того, полученные пленочные материалы обладают узким диапазоном водопоглощения - 80-40%, низкой прочностью (8,3-11,8 Н/м²×10⁻⁷) и низкой эластичностью. Получаемые по данному способу пленочные материалы из-за низких показателей по прочности и эластичности быстро теряют целостность и обладают повышенной раздражающей способностью, что затрудняет использование их для профилактики образования послеоперационных спаек при операциях на органах, имеющих серозное покрытие.

Известна искусственная почва, содержащая в качестве водосорбирующего пространственного полимера сополимер акриламида и акрилата калия (фракции 1-2 мм) или гидролизованый полиакриламид (фракции 2-2,5 мм) в количестве 0,5-1,0% мас. (Пат РФ №2345518, опубликован 10.02.2009).

Недостатком данной искусственной почвы является использование сополимеров акриламида или гидролизованного полиакриамида, которые отрицательно влияют на почву, так как эти полимеры являются синтетическими, а продукты их деструкции загрязняют не только почву, но и могут загрязнять культуры, выращенные на них. При этом акриламид является канцерогеном (Энциклопедия полимеров, т.1, М., 1972, с.29-32) Кроме того, использованные полимеры включают в себя только карбоксильные группы, что уменьшает сорбционные свойства полимеров.

Наиболее близким заявленному изобретению является способ получения мембран на основе КМЦ, включающий приготовление 2%-ного водного раствора КМЦ в Na⁺ форме, подкисление его концентрированной (37,9%) соляной кислотой, формование пленки поливом на подложку, вымачиванием в воде, промакиванием для удаления

влаги и сушкой в печи с естественной конвекцией при 50°C в течение нескольких часов (US 5906997, опубликованный 25.05.1999).

Полученные пленочные мембраны жесткие, достаточно быстро растворяются в физиологических средах, что вызывает значительное затруднение при их применении в качестве противоспаечных мембран. Технологический процесс достаточно сложен.

Технической задачей, на решение которой направлено данное изобретение, является упрощение технологического процесса, повышение прочностных и эластических свойств пленочных, пористых материалов на основе КМЦ, обеспечение повышения эффективности их противоспаечного действия, исключение полимеров, способных при деструкции загрязнять растения токсичными продуктами их распада, расширение возможности регулирования влагоемкости, что позволяет оптимизировать расход воды для различных растительных культур.

Кроме того, получение пленочных, пористых материалов с более широким диапазоном свойств позволяет значительно расширить области их применения, например при операциях в офтальмологии, в качестве атравматичных микротупферов.

Поставленная техническая задача решается за счет того, что в способе получения пленочных, пористых материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы растворение КМЦ проводят в водном 2-7%-ном растворе соляной кислоты, с последующей заливкой в кюветы и сушкой при температуре 40-70°C, или сушкой при пониженном давлении 1,5-2,0×10⁻¹ мбар и температуре (-50)-(-30)°C и термообработкой на воздухе при температуре 110-150°C в течение 30-360 мин.

Растворение можно осуществлять в присутствии структурирующего агента. В качестве него может быть использован танин в количестве 15-40% мас. или декстринов 10-30% мас., аминокaproновая кислота 5-20% мас. или амиококусная кислота 5-20% мас., салициловая кислота 5-15% масс.

Использование соляной кислоты при растворении полимера позволяет регулировать количество карбоксильных групп в Н-форме и тем самым регулировать степень сшивания КМЦ при термообработке и соответственно степень водопоглощения. Введение структурирующего агента и использование ионогенного полимера КМЦ позволяет более широким диапазоном регулировать водопоглощение и улучшить физико-механические свойства пленочных, пористых материалов, что позволяет использовать их также в качестве искусственных почв с предварительно закрепленным минеральным составом элементов необходимых для нормального роста растений.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1

20 г карбоксиметилцеллюлозы в Na⁺ форме растворяют при температуре 18°C в 1000 мл воды, содержащей 5% мас. соляной кислоты, выливают на подложку и сушат при температуре 40°C. Сухую пленку подвергают термообработке при температуре 110°C в течение 30 мин. Полученная пленка имеет набухание 800%.

Пример 2

спаечный процесс, возникающий после абдоминальных вмешательств, является серьезной проблемой общей хирургии. Это обусловлено большой вероятностью его развития - 67-93%. Послеоперационные спайки вызывают значительное число серьезных осложнений, наиболее частым и грозным из которых является кишечная непроходимость. Так, со спайками связано более 40% всех случаев кишечной непроходимости, летальность при этом колеблется от 8 до 12%. Кроме того, наличие послеоперационных болей в животе, дисфункции пищеварения отмечают до 40%

оперированных.

В основе образования послеоперационных спаек в брюшной полости лежит повреждение серозной поверхности брюшины. Сразу после этого начинается процесс восстановления повреждения. В этом процессе основную роль играет фибрин, который откладывается на десерозированных поверхностях. Если поврежденные участки находятся в соприкосновении, то они склеиваются и в дальнейшем на этом месте формируются соединительнотканые спайки.

Наиболее перспективным считается применение во время оперативного вмешательства так называемых временных барьерных средств, которые могут быть в виде геля или пленки. Барьер разобщает раневые поверхности и тем самым не дает появляться сращениям. К тому моменту, когда поврежденная поверхность восстановится, искусственный барьер полностью рассасывается.

Когда в брюшной полости не остается инородного тела, вполне эффективно применение в качестве барьерного средства противоспаечного геля.

В случае контакта серозных поверхностей органов брюшной полости с твердыми имплантатами (сетчатый эндопротез, шовный материал и т.п.) необходимо использовать пленки, обеспечивающие барьерное действие в течение более длительного периода, за который имплантат будет инкапсулирован соединительной тканью.

Были проведены две серии экспериментов на мелких и крупных животных, направленных на определение эффективности действия мембран.

Первая серия экспериментальных исследований заключалась в моделировании спаечного процесса в брюшной полости у крыс. Животные были разделены на две группы по 20 крыс. Использовались половозрелые лабораторные крысы линии Вистар массой 150-170 г.

Под ингаляционным эфирным наркозом производилась срединная лапаротомия, в рану выводили слепую кишку и десерозировали купол слепой кишки марлевой салфеткой.

Животным контрольной группы ничего не вводили в брюшную полость. Животным опытной группы на десерозированный участок помещалась пленка КМЦ, содержащая в качестве структурирующего агента декстрин в количестве 10% мас., термообработанной при температуре 125°C в течение 120 мин и обладающая набуханием 620%. Слепая кишка погружалась обратно в брюшную полость и рана послойно ушивалась. На 7-е сутки все животные выводились из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. Спаечный процесс оценивался в баллах. Результаты исследования обрабатывались статистически.

В контрольной группе спайкообразование отмечалось у всех животных и составило $18,171 \pm 1,01$ балла ($p < 0,001$), а в опытной группе - всего $1,57 \pm 0,87$ балла ($p < 0,001$).

В первой группе в области купола слепой кишки наблюдалось тотальное запаивание органа. При закрытии десерозированной поверхности пленкой (2 группа) спаяк практически не наблюдалось.

Следов пленки в брюшной полости не обнаружено. У некоторых животных второй группы наблюдалось небольшое количество прозрачного геля в ране.

Гистологические исследования внутренних органов животных всех групп патологических изменений не выявили. Морфологическая структура спаек в первой группе соответствует нормальным срокам созревания сращений. Во второй группе брюшинный покров в области слепой кишки практически не отличался от здоровой

брюшины.

Вторая серия экспериментов проводилась на 30 кроликах породы Шиншилла весом 2,5-3,0 кг.

5 Всем животным выполняли срединную лапаротомию и производили десерозирование участка париетальной брюшины размером 2×3 см на боковой поверхности передней брюшной стенки. Дефект в брюшине укрывали полипропиленовым сетчатым эндопротезом размером 2×3 см и фиксировали последний непрерывным швом, используя полипропиленовую мононить USP 4/0.

10 У 20 животных опытной группы между сеткой и внутренними органами помещали противоспаечную пленку КМЦ размером 4×6 см, содержащую в качестве структурирующего агента декстрина в количестве 10% мас., термообработанную при температуре 125°C в течение 120 мин и обладающую набуханием 620%, и рану послойно ушивали. В контрольной группе из 10 кроликов противоспаечную пленку в
15 брюшную полость не вводили.

В послеоперационном периоде поведение животных не изменялось, аппетит хороший, рана заживала первичным натяжением.

20 На седьмые сутки 10 кроликов из основной группы и все кролики контрольной группы были выведены из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза.

В контрольной группе животных отмечался массивный спаечный процесс в области полипропиленовой сетки. В спаечный процесс были вовлечены петли тонкой и толстой кишок. Сращения плотные, разделялись только острым путем, часто с нарушением целостности полого органа.

25 В группе животных, у которых применялась противоспаечная пленка, спаечного процесса не отмечалось. В брюшной полости имелось 30-50 мл прозрачного геля и мелкие фрагменты пленки (1,5×3,0 см). При осмотре установлено, что поверхность сетки гладкая, края не выступают. Гистологическое исследование участков брюшной
30 стенки с сеткой показало, что поверхность сетчатого эндопротеза покрыта грануляционной тканью, мезотелием.

Оставшихся кроликов основной группы выводили из эксперимента на 30-е сутки. Сетчатый эндопротез полностью покрыт брюшиной. В брюшной полости спайкообразования, остатков пленки или геля не наблюдалось.

35 При гистологическом исследовании внутренних органов во всех группах животных патологических изменений не обнаружено.

Остальные примеры представлены в таблице 1.

40

45

50

Таблица 1

| №№№ | Температура растворения, °С | Концентрация соляной кислоты, % мас. | Структурирующий агент | Концентрация структурирующего агента, % мас. | Температура сушки, °С | Температура сушки при пониженном давлении, °С | Остаточное давление, 10 ⁻¹ мбар | Температура термообработки, °С | Продолжительность термообработки, мин | Набухание, % | Выраженность спаянного процесса в баллах |
|-----|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--|-----------------------|---|--|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------|--|
| | | | | | | | | | | | |
| 3 | 25 | 5 | | | 50 | | | 110 | 30 | 790 | 4,44 |
| 4 | 20 | 5 | | | 50 | | | 110 | 30 | 780 | |
| 5 | 18 | 5 | | | 50 | | | 110 | 30 | 770 | 4,11 |
| 6 | 20 | 2 | | | 50 | | | 110 | 30 | 980 | 5,01 |
| 7 | 20 | 7 | | | 50 | | | 110 | 30 | 530 | |
| 8 | 20 | 5 | | | 40 | | | 110 | 30 | 800 | |
| 9 | 20 | 5 | | | 70 | | | 110 | 30 | 630 | |
| 10 | 20 | 5 | | | 50 | | | 125 | 30 | 510 | |
| 11 | 20 | 5 | | | 50 | | | 150 | 30 | 470 | |
| 12 | 20 | 5 | | | 50 | | | 125 | 360 | 375 | |
| 13 | 20 | 5 | | | 50 | | | 125 | 200 | 400 | |
| 14 | 20 | 5 | танин | 15 | 50 | | | 125 | 180 | 620 | 3,78 |
| 15 | 20 | 5 | танин | 40 | 50 | | | 125 | 180 | 218 | |
| 16 | 20 | 5 | танин | 25 | 50 | | | 125 | 180 | 287 | |
| 17 | 20 | 5 | дектрин | 10 | 50 | | | 130 | 200 | 620 | 3,57 |
| 18 | 20 | 5 | дектрин | 30 | 50 | | | 130 | 200 | 180 | |
| 19 | 20 | 5 | дектрин | 20 | 50 | | | 130 | 200 | 350 | |
| 20 | 20 | 5 | аминокапроновая кислота | 5 | 50 | | | 120 | 180 | 530 | |
| 21 | 20 | 5 | аминокапроновая кислота | 10 | 50 | | | 120 | 180 | 270 | 2,02 |
| 22 | 20 | 5 | аминокапроновая кислота | 20 | 50 | | | 120 | 180 | 200 | |
| 23 | 20 | 5 | аминокислота | 5 | 50 | | | 130 | 180 | 520 | |
| 24 | 20 | 5 | аминокислота | 10 | 50 | | | 130 | 180 | 280 | 1,97 |
| 25 | 20 | 5 | аминокислота | 20 | 50 | | | 130 | 180 | 210 | |
| 26 | 20 | 5 | салициловая кислота | 5 | 50 | | | 130 | 180 | 520 | |
| 27 | 20 | 5 | салициловая кислота | 10 | 50 | | | 130 | 180 | 280 | 1,77 |
| 28 | 20 | 5 | салициловая кислота | 15 | 50 | | | 130 | 180 | 210 | |
| 29 | 20 | 5 | | | -30 | 1,5 | | 130 | 180 | 375 | |
| 30 | 20 | 5 | | | -30 | 1,7 | | 130 | 180 | 400 | 1,65 |
| 31 | 20 | 5 | | | -30 | 2,0 | | 130 | 180 | 575 | |
| 32 | 20 | 5 | | | -40 | 1,7 | | 130 | 180 | 375 | 1,47 |
| 33 | 20 | 5 | | | -50 | 1,7 | | 130 | 180 | 315 | |
| 34 | 20 | 5 | танин | 20 | 50 | | | 130 | 180 | 255 | |
| 35 | 20 | 5 | танин | 20 | 50 | | | 130 | 180 | 280 | |
| 36 | 20 | 5 | танин | 20 | 50 | | | 130 | 180 | 355 | |
| 37 | 20 | 5 | дектрин | 25 | 40 | | | 130 | 180 | 300 | |
| 38 | 20 | 5 | дектрин | 25 | 40 | | | 130 | 180 | 340 | |
| 39 | 20 | 5 | дектрин | 25 | 40 | | | 130 | 180 | 370 | |
| 40 | 20 | 5 | аминокапроновая кислота | 15 | 50 | | | 130 | 180 | 255 | |
| 41 | 20 | 5 | аминокапроновая кислота | 15 | 50 | | | 130 | 180 | 310 | |
| 42 | 20 | 5 | аминокапроновая кислота | 15 | 50 | | | 130 | 180 | 265 | 1,79 |
| 43 | 20 | 5 | аминокислота | 15 | 40 | | | 130 | 180 | 370 | |
| 44 | 20 | 5 | аминокислота | 15 | 40 | | | 130 | 180 | 390 | |
| 45 | 20 | 5 | аминокислота | 15 | 40 | | | 130 | 180 | 400 | |
| 46 | 20 | 5 | салициловая кислота | 10 | 50 | | | 130 | 180 | 200 | |
| 47 | 20 | 5 | салициловая кислота | 10 | 50 | | | 130 | 180 | 310 | |
| 48 | 20 | 5 | салициловая кислота | 10 | 50 | | | 130 | 180 | 375 | |
| 49 | Искусственная почва | 5 | дектрин | | -30 | 1,7 | | 130 | 120 | Влагоёмкость - 860% | |
| 50 | Искусственная почва | 5 | дектрин | | -30 | 1,7 | | 130 | 120 | Влагоёмкость- 220% | |

Из данных, приведенных в таблице, видно, что во всем диапазоне предлагаемых параметров (примеры 1-46) свойства пленок высушенных при атмосферном давлении или в вакууме позволяют регулировать влагопоглощение в широких пределах.

Диапазон температур 110-150°C обусловлен протеканием двух параллельных процессов образование сшивки и термодеструкции. При температуре ниже 110°C процесс термообработки идет с очень маленькой скоростью, что приводит к значительному увеличению времени и соответственно к снижению эффективности термообработки за счет протекания окислительной деструкции полимера (пример 1-11). Повышение температуры выше 150°C не приводит к значительному снижению влагопоглощения и в тоже время увеличивает скорость термодеструкции, что может привести к снижению механических показателей и образованию токсичных продуктов распада молекул КМЦ.

Временные параметры термообработки выбраны с учетом получения пленок с широким диапазоном влагопоглощения (примеры 9-13) и сведению к минимуму процессов термодеструкции.

Параметры сушки при пониженном давлении определены возможностями существующих промышленных аппаратов (примеры 29-50).

Выбор структурирующего агента обусловлен возможностью применения его в медицине, а верхний предел концентрации структурирующего агента - стабильностью растворов карбоксиметилцеллюлозы в присутствии кислот.

Формула изобретения

1. Способ получения пленочных, пористых материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы с регулируемым влагопоглощением, включающий растворение карбоксиметилцеллюлозы в водном 2-7%-ном растворе соляной кислоты при 18-25°C, сушку при температуре 40-70°C или сушку при пониженном давлении 1,5-2,0·10⁻¹ мбар и температуре (-30)-(-50)°C с последующей термообработкой на воздухе при температуре 110-150°C в течение 30-360 мин.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что растворение осуществляют в присутствии структурирующего агента.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве структурирующего агента используют танин в количестве 15-40 мас. %.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве структурирующего агента используют декстрин в количестве 10-30 мас. %.

5. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве структурирующего агента используют аминокaproновую кислоту в количестве 5-15 мас. %.

6. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве структурирующего агента используют салициловую кислоту в количестве 5-15 мас. %.

7. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве структурирующего агента используют аминокусусную кислоту в количестве 5-20 мас. %.