

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033140**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.08.30(21) Номер заявки
201800262(22) Дата подачи заявки
2018.04.04(51) Int. Cl. **A61K 35/74** (2015.01)
C08B 15/02 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКИСЛЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ**(43) **2019.08.30**(96) **2018/EA/0024 (BY) 2018.04.04**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**УЧЕБНО-НАУЧНО-
ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ "УНИТЕХПРОМ
БГУ" (УП "УНИТЕХПРОМ БГУ");
УЧРЕЖДЕНИЕ БЕЛОРУССКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА "НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ФИЗИКО-
ХИМИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ" (НИИ
ФХП БГУ) (BY)**(72) Изобретатель:
**Бычковский Павел Михайлович,
Юркштович Татьяна Лукинична,
Голуб Наталья Васильевна,
Соломевич Сергей Олегович,
Юркштович Николай****Константинович, Дрепаков Евгений
Геннадьевич, Тагиль Ирина
Ивановна, Артюкевич Валерий
Иванович (BY), Ткаченко Альбина
Александровна, Хрипунов Альберт
Константинович, Смыслов Руслан
Юрьевич (RU)**(56) **БЫЧКОВСКИЙ П.М.** и др. Получение полимерных лекарственных форм противоопухолевых веществ на основе окисленной бактериальной целлюлозы. Российский биотерапевтический журнал, 2017, том. 16, № 6, с. 17**АДАМЧИК Д.А.** Сравнительная оценка противоопухолевой активности цисплатина, иммобилизованного на модифицированных хлопковой и бактериальной целлюлозах. Онкологический журнал, 2012, том. 6, № 3 (23), с. 30-33**DMITRY S. ZIMNITSKY et al.** Adsorption of zwitterionic drugs onto oxidized cellulose, Journal of Colloid and Interface Science, 2006, vol. 295, p. 33-40
RU-C1-2568605
RU-C1-2536973(57) Изобретение относится к области медицины, биотехнологии и фармацевтической промышленности, касается способа получения окисленной бактериальной целлюлозы с высокой водопоглощающей способностью и эластичной в набухшем состоянии, которая может использоваться в качестве основы для раневых покрытий, наносомальных систем адресной доставки лекарств, тканевых инженерных скаффолдов и др. Задачей изобретения является разработка способа получения окисленной бактериальной целлюлозы с содержанием карбоксильных групп от 3,2 до 25,6%, характеризующейся высокой водопоглощающей способностью и эластичностью. Поставленная задача достигается тем, что в способе получения окисленной бактериальной целлюлозы, включающем окисление биосинтезированной в статической культуре штамма *Komagataeibacter rhaeticus* ВКПМ В-13015 целлюлозы 5-40%-ми растворами оксида азота(IV) в неполярных органических растворителях, бактериальную целлюлозу дополнительно обрабатывают перед окислением последовательно полярным и неполярным растворителями, а после завершения процесса окисления и отмытки от окислительной смеси пленки на основе окисленной бактериальной целлюлозы выдерживают в течение 0,5-2,0 ч в фосфатном буферном растворе с pH 5,8-7,4 или в 2,0-2,5 М водном растворе хлорида натрия, обрабатывают в течение 10-24 ч 1-2%-ным водным раствором глицерина и лиофильно высушивают.**B1****033140****033140 B1**

Изобретение относится к области медицины, биотехнологии и фармацевтической промышленности, касается способа получения окисленной бактериальной целлюлозы с высокой водопоглощающей способностью и эластичной в набухшем состоянии, которая может использоваться в качестве основы для раневых покрытий, наносомальных систем адресной доставки лекарств, тканевых инженерных скаффолдов и др.

Бактериальная целлюлоза (БЦ), известная также как наноцеллюлоза, отличается от растительной целлюлозы высокой чистотой, кристалличностью и биосовместимостью. Характерной особенностью гелевых пленок БЦ является трехмерная микропористая структура, имеющая морфологическое сходство с коллагеном. Благодаря уникальной структуре БЦ обладает высокими степенями водопоглощения (80-100 г/г) и набухания (20-30 г/г), способностью регулировать функциональное состояние клеток, управлять процессами восстановления живых тканей, что позволяет использовать ее в качестве нового класса раневых покрытий, подложки для выращивания ауто- и донорских тканей, систем адресной доставки лекарств и др.

Вместе с тем, БЦ, как и растительная целлюлоза, не является резорбируемым в организме человека материалом, не содержит в своем составе функционально активных групп для связывания биологически активных веществ и пролонгирования их действия, что существенно ограничивает использование БЦ в медицине. Для устранения отмеченных недостатков БЦ подвергают химическому модифицированию с целью введения в ее состав ацетатных, альдегидных, карбоксильных и др. групп, присутствие которых позволяет регулировать такие свойства материалов на основе БЦ, как скорость биодеградации, сорбционная емкость, скорость высвобождения лекарственного средства.

Одним из наиболее эффективных способов придания целлюлозе способности к биодеградации, увеличения водопоглощающих свойств и сорбционной емкости по отношению к биологически активным веществам (БАВ) является ее окисление. Известно, что окисленная растительная целлюлоза приобретает способность к рассасыванию в живом организме в сроки, зависящие от используемого окислителя, условий проведения процесса, степени замещения по окисленным группам. В качестве окислителей целлюлозы используют перекись водорода, йодную кислоту, кислород, гипохлорит натрия в среде производных циклических нитрооксидов (ТЕМРО), оксид азота (IV) и др.

Среди разнообразных окислителей целлюлозы наибольшее значение имеет оксид азота (IV), что обусловлено следующими причинами:

- обеспечивается избирательное окисление первичных гидроксильных групп в положении С₆ глюкопиранозного цикла макромолекулы целлюлозы до карбоксильных;

- сохраняется исходная физическая форма целлюлозного материала;

- в зависимости от условий окисления обеспечивается получение окисленной целлюлозы с широким диапазоном содержания карбоксильных групп, вплоть до максимального теоретически возможного (25,6%);

- сроки резорбции окисленной оксидом азота (IV) целлюлозы зависят от содержания в ней карбоксильных групп, что позволяет получать материалы медицинского назначения с заданными сроками рассасывания.

Следует отметить, что способ окисления целлюлозы оксидом азота (IV) имеет промышленное значение для получения гемостатиков Surgicel™, Ethicon and Oxycell™, Becton-Dickinson, кровоостанавливающей марли и др.

Известные способы окисления растительной и древесной целлюлозы, а также вискозы не могут в полной мере использоваться для окисления БЦ в силу особенностей ее происхождения, структуры и необходимости хранения в воде или водных растворах электролитов. В связи с тем, что при окислении целлюлозы оксидом азота (IV) присутствие воды в системе вызывает интенсивное протекание процессов нитрования и гидролитической деструкции макромолекул полисахарида, необходимым условием является максимальное удаление воды из БЦ перед ее окислением.

В то же время высушивание БЦ на воздухе при комнатной или повышенной температуре, в вакууме над оксидом фосфора (V) или методом лиофильной сушки сопровождается ее коллапсом, что выражается в усадке материала (вплоть до 80% уменьшения объема), потере мягкости и эластичности, уменьшении внутренней поверхности и пористости. Как результат, высушенные образцы БЦ характеризуются низкими значениями водопоглощающей способности (уменьшение с 85,4 до 2,9 г/г), теряют эластичность, становятся жесткими, что препятствует их использованию в медицинских целях.

В литературе имеются сведения по получению окисленной бактериальной целлюлозы (ОБЦ) с использованием в качестве окислителя периодата натрия [1], ТЕМРО [2-4] (гипохлорит натрия в среде производных циклических нитрооксидов), газообразного оксида азота (IV) [5], растворов оксида азота (IV) в азотной кислоте [6] или индифферентных органических растворителях [7].

В работе [1] описывается способ окисления БЦ периодатом натрия с получением образцов ОБЦ разной степени окисления. При этом основным типом образующихся функциональных групп являются альдегидные, что существенно ограничивает возможность применения такой ОБЦ в качестве носителя и пролонгатора действия лекарственных веществ. Известно, что предпочтительным типом реализуемых взаимодействий в системах доставки лекарственных веществ являются электростатические [8].

Известен способ получения ОБЦ путем окисления с применением ТЕМПО [2-4]. Получаемые согласно данному способу ОБЦ содержат до 6,8% карбоксильных групп и характеризуются частичной потерей физической формы исходной БЦ.

Известен способ получения ОБЦ путем длительного воздействия на БЦ газообразного оксида азота (IV) [5]. Получаемые в этих условиях ОБЦ частично резорбируются в условиях *in vitro* в средах, имитирующих биологические жидкости, с потерей 45% массы исходной ОБЦ в течение 60 суток. Недостатком известного способа является длительность процесса окисления (12 суток), низкая скорость резорбции ОБЦ, что при имплантации в организм может вызвать воспалительную реакцию на длительно присутствующее инородное тело.

В работе [6] описывается способ получения ОБЦ посредством обработки БЦ раствором оксида азота (IV) в азотной кислоте. Способ позволяет получать ОБЦ с содержанием карбоксильных групп до 8,5% (степень замещения до 0,33) и разной скоростью биodeградации. Данный способ не позволяет получать образцы ОБЦ с высоким содержанием карбоксильных групп и достаточной сорбционной способностью по отношению к БАВ.

Наиболее близким аналогом заявленному изобретению является способ получения ОБЦ путем окисления БЦ раствором оксида азота (IV) в индифферентных органических растворителях (хлороформ, циклогексан) [7]. В известном способе перед окислением из образцов БЦ удаляли воду лиофильным высушиванием, а также путем отжима. Получаемые образцы ОБЦ содержали от 1,5 до 25,6% карбоксильных групп при минимальном содержании нитрогрупп (0,3% и ниже), однако теряли эластичность, становились жесткими как в сухом, так и в набухшем состоянии, а их водопоглощающая способность по сравнению с исходной БЦ уменьшалась более чем в 15 раз [9].

Задачей изобретения является разработка способа получения ОБЦ с содержанием карбоксильных групп от 3,2 до 25,6%, характеризующейся высокой водопоглощающей способностью и эластичностью.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения ОБЦ, включающем окисление биосинтезированной в статической культуре штамма *Komagataeibacter ghaticus* ВКПМ В-13015 целлюлозы 5-40%-ми растворами оксида азота (IV) в неполярных органических растворителях, БЦ перед окислением обрабатывают последовательно полярным и неполярным растворителями, а после завершения процесса окисления и отмывки от окислительной смеси ОБЦ выдерживают в течение 0,5-2,0 ч в фосфатном буферном растворе с pH 5,8-7,4 или в 2,0-2,5 М водном растворе хлорида натрия, обрабатывают в течение 10-24 ч 1-2%-ным водным раствором глицерина и лиофильно высушивают.

Преимуществом изобретения является то, что заявленный способ позволяет получать ОБЦ с содержанием карбоксильных групп 3,2-25,6% (степень замещения от 0,1 до 1,0) с высокой водопоглощающей способностью и эластичностью, разной скоростью деградации в фосфатном буферном растворе с pH 7,4, что позволяет предполагать возможность ее применения в качестве раневых покрытий, подложки для выращивания ауто- и донорских тканей, биodeградируемых систем адресной доставки лекарств и др.

Сущность изобретения поясняется фиг. 1-6.

На фиг. 1 представлены оптические фотографии высушенной окисленной бактериальной целлюлозы, полученной заявляемым способом (содержание карбоксильных групп 10,6%).

На фиг. 2 представлены оптические фотографии набухшей окисленной бактериальной целлюлозы (время набухания 3-10 мин), полученной заявляемым способом (содержание карбоксильных групп 10,6%).

На фиг. 3 представлены оптические фотографии высушенной окисленной бактериальной целлюлозы, полученной известным способом (содержание карбоксильных групп 5,2%).

На фиг. 4 представлены оптические фотографии высушенной и вновь набухшей окисленной бактериальной целлюлозы с содержанием карбоксильных групп 5,2%, полученной известным способом (прототип).

На фиг. 5 представлена оптическая фотография влажной (невысушенной) БЦ, полученной в результате биосинтеза в статической культуре штамма *K. ghaticus* ВКПМ В-13015 [10].

На фиг. 6 представлена оптическая фотография высушенной и вновь набухшей в воде окисленной бактериальной целлюлозы, полученной заявляемым способом (содержание карбоксильных групп 5,4%).

Заявляемое изобретение иллюстрируется примерами конкретного выполнения.

Пример 1. 1000 г БЦ, продуцируемой штаммом *K. ghaticus* ВКПМ В-13015 в статической культуре (содержание воды в 1 г БЦ - 84,5 г), извлекали из воды (хранение), отжимали между двумя валиками до степени дегидратации 40% и помещали в 1000 мл ацетона. Образец извлекали из емкости с ацетоном и дважды обрабатывали циклогексаном. Время каждой обработки в полярных растворителях составляло 24 ч, объем циклогексана при первой и второй обработках составлял 500 мл.

20 г обработанной растворителями БЦ помещали в 200 мл 5% раствора оксида азота (IV) в циклогексане и окисляли при температуре 18-20°C в течение 48 ч. После окончания процесса окисления ОБЦ извлекали из реакционного сосуда, компоненты окислительной смеси частично удаляли вентилированием на воздухе в течение 30-45 мин, помещали в багательный стакан и промывали 3-5 раз дистиллированной водой. Образец ОБЦ помещали в 80 мл фосфатного буферного раствора с pH 6,8 (ФБР), выдерживали в течение 1 ч, после чего раствор электролита сливали, 4-6 раз промывали образец водой, помещали в

100 мл 1%-го раствора глицерина на 12 ч и далее лиофильно высушивали.

Содержание карбоксильных групп в ОБЦ составляло 3,2%; водопоглощающая способность - 43,3 г/г, степень набухания в воде - 15,2 г/г. В набухшем состоянии образец был высокоэластичным. Потеря в массе за 7 суток хранения в фосфатном буферном растворе составила 52,9%.

Пример 2. 20 г БЦ, продуцируемой *K. rheticus* ВКПМ В-13015 в статической культуре и обработанной органическими растворителями, как в примере 1, окисляли 10% раствором оксида азота (IV) в хлороформе. Последующие операции осуществляли аналогично примеру 1.

Содержание карбоксильных групп в ОБЦ составляло 5,4%; водопоглощающая способность - 44,3 г/г, степень набухания в воде - 14,5 г/г. В набухшем состоянии образец был высокоэластичным. Потеря в массе за 7 суток хранения в фосфатном буферном растворе составила 57,0%.

Примеры 3, 4, 5. ОБЦ получали аналогично примеру 1 при концентрации окислителя в реакционной смеси 20% и разным времени реакции. В качестве раствора электролита использовали 2 М раствор NaCl при разном времени обработки. Условия получения в соответствии с заявленным способом и характеристики ОБЦ приведены в таблице.

Примеры 6, 7. ОБЦ получали аналогично примеру 4 при концентрации окислителя в реакционной смеси 40% и разным времени реакции. Условия получения в соответствии с заявленным способом и характеристики ОБЦ приведены в таблице.

Пример 8. ОБЦ получали аналогично примеру 1 при концентрации окислителя в реакционной смеси 20% и времени окисления 24 ч. В качестве раствора электролита использовали раствор ФБР с pH 7,4; время обработки - 0,5 ч. Условия получения в соответствии с заявленным способом и характеристики ОБЦ приведены в таблице.

Пример 9. ОБЦ получали аналогично примеру 8 при времени окисления 48 ч. В качестве раствора электролита использовали раствор ФБР с pH 5,8; время обработки - 2 ч. Условия получения в соответствии с заявленным способом и характеристики ОБЦ приведены в таблице.

Влияние заявляемого способа получения на содержание карбоксильных групп в составе окисленной бактериальной целлюлозы (ОБЦ), свойства и скорость гидролиза в условиях *in vitro*

| № примера | Условия получения ОБЦ | | | | | | | | Свойства ОБЦ | | | | Потеря в массе (%) при выдерживании в фосфатном буферном растворе с pH=7,4 в течение различного времени (сутки) | | | |
|-----------|---|---|--------------------|------------------------|----------|-------------------------------|----------|--------------------------|---------------------|------------------------|----------------------|------|---|------|------|--|
| | Обработка БЦ перед окислением | Концентрация оксида азота(IV) в растворителе, % | время окисления, ч | Обработка электролитом | | Обработка раствором глицерина | | Содержание COOH-групп, % | Водопоглощение, г/г | Степень набухания, г/г | Жесткое (эластичное) | 1 | 3 | 7 | 14 | |
| | | | | электролит | время, ч | концентрация, % | время, ч | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| 1 | Последовательно ацетоном и циклогексаном | 5 | 48 | ФБР с pH=6,8 | 1 | 1 | 12 | 3,2 | 43,3 | 15,2 | Эласт. | 5,6 | 10,5 | 52,9 | 56,2 | |
| 2 | | 10 | 48 | -/- | -/- | -/- | -/- | 5,4 | 44,3 | 14,5 | Эласт. | 9,1 | 13,2 | 57,0 | 60,7 | |
| 3 | | 20 | 24 | 2 М NaCl | 1 | -/- | -/- | 10,6 | 63,4 | 13,7 | Эласт. | 15,3 | 50,7 | 51,0 | 51,5 | |
| 4 | | 20 | 48 | -/- | -/- | -/- | -/- | 22,1 | 63,0 | 12,6 | Эласт. | 98,4 | 100 | | | |
| 5 | | 20 | 72 | -/- | -/- | -/- | -/- | 25,6 | Пастообразная масса | - | - | 99,2 | 100 | | | |
| 6 | Последовательно метанолом и циклогексаном | 40 | 48 | -/- | -/- | -/- | -/- | 17,7 | 25,3 | 6,3 | Эласт. | 98,5 | 100 | | | |
| 7 | | 40 | 72 | -/- | 0,5 | -/- | -/- | 25,3 | Пастообразная масса | - | - | 99,6 | 100 | | | |
| 8 | | 20 | 24 | ФБР с pH=7,4 | 0,5 | 1 | 12 | 10,6 | 41,2 | 16,2 | Эласт. | 9,3 | 10,0 | 50,4 | 55,9 | |
| 9 | | 20 | 48 | ФБР с pH=5,8 | 2 | 1 | 12 | 22,1 | 65,1 | 13,5 | Эласт. | 97,3 | 100 | | | |
| 10 | | 20 | 48 | 2,5 М NaCl | 2 | 1 | 12 | 22,1 | 64,8 | 12,9 | Эласт. | 98,3 | 100 | | | |
| 11 | Последовательно метанолом и циклогексаном | 20 | 48 | 2 М NaCl | 1 | 1 | 12 | 22,1 | 43,7 | 13,3 | Эласт. | 96,9 | 100 | | | |
| 12 | | 20 | 48 | 2,5 М NaCl | 1 | 2 | 12 | 22,1 | 46,3 | 14,5 | Эласт. | 98,7 | 100 | | | |
| 13 | | 20 | 48 | 2,5 М NaCl | 1 | 1 | 24 | 22,1 | 47,1 | 13,9 | Эласт. | 96,9 | 100 | | | |

Пример 10. ОБЦ получали аналогично примеру 9 при использовании в качестве раствора электролита 2,5 М раствор NaCl. Условия получения в соответствии с заявленным способом и характеристики ОБЦ приведены в таблице.

Пример 11. 1000 г влажной БЦ извлекали из воды (хранение), отжимали между двумя валиками до

степени дегидратации 40% и помещали в 1000 мл метанола. Последующие операции осуществляли аналогично примеру 4. Условия получения в соответствии с заявленным способом и характеристики ОБЦ приведены в таблице.

Пример 12. ОБЦ получали аналогично примеру 11 за исключением изменений условий дополнительной обработки растворами электролита и глицерина. Условия получения в соответствии с заявленным способом и характеристики ОБЦ приведены в таблице.

Пример 13. ОБЦ получали аналогично примеру 11 за исключением изменения времени дополнительной обработки глицерином. Условия получения в соответствии с заявленным способом и характеристики ОБЦ приведены в таблице.

Полученные согласно заявляемому способу лиофильно высушенные образцы ОБЦ, также как и полученные согласно известному способу, сохраняют физическую форму исходной БЦ. На фиг. 1, 2 и 6 представлены пленки в сухом (фиг. 1), набухшем (фиг. 2) состоянии, губка ОБЦ (фиг. 6) в набухшем состоянии, полученные по заявляемому способу (время набухания 3-10 мин). Видно, что образцы ОБЦ, полученные по заявляемому способу, в отличие от образцов ОБЦ, полученных известным способом (фиг. 3 и 4), эластичны, легко сгибаются (фиг. 2), повторяют рельеф поверхности и по внешнему виду подобны влажной (невывсушенной) БЦ (фиг. 5). Пленки ОБЦ, полученные известным способом, являются жесткими (фиг. 3), обладают низкой водоудерживающей способностью, сохраняют жесткость и в набухшем состоянии, что не позволяет использовать их в медицинских целях из-за риска дополнительного травмирования раневой поверхности.

Результаты исследования свойств, определяющих применение пленок ОБЦ в медицине в качестве раневых покрытий, а именно водоудерживающая способность, степень набухания, степень деградации в условиях *in vitro*, представлены в таблице.

Степень водопоглощения и степень набухания. Водопоглощение полимерных пленок измерялось в соответствии со стандартом [11], степень набухания - гравиметрически [12].

Для определения водопоглощения пленочные образцы на сутки погружали в деионизированную воду (температура 25°C). После удаления капель воды образцы взвешивали, высушивали в течение суток в вакуумном шкафу при температуре 50°C в присутствии оксида фосфора (V), остаточном давлении 0,1 атм и вновь взвешивали (m_c). Водопоглощение (г/г) пленок рассчитывали по формуле:

$$\text{Водопоглощение} = \frac{m - m_c}{m},$$

где m и m_c - массы насыщенного водой и обезвоженного образцов соответственно.

Для оценки степени набухания БЦ и ОБЦ образцы отделяли от избытка воды центрифугированием на стеклянном фильтре с размером пор 160 мкм при центробежной силе 2400 g.

Степень набухания рассчитывали по формуле:

$$Q = \frac{m_1 - m_2}{m_2},$$

где Q - степень набухания, (Q , г/г);

m_1 - масса набухшего в воде образца, г;

m_2 - масса образца, высушенного до постоянной массы, г.

Из представленных в таблице результатов следует, что ОБЦ, полученная заявляемым способом, лучше (примерно в 10-60 раз) поглощает воду, чем лиофильно высушенная БЦ (2,9 г/г), а также ОБЦ без дополнительной обработки (степень водопоглощения составляет 1,0-5,0 г/г [9]).

Определение скорости деградации окисленной бактериальной целлюлозы. Степень деградации образцов ОБЦ определяли на основании показателя потери массы полимера в фосфатном буферном растворе с pH 7,4:

$$\Delta m = \frac{m_c - m_3}{m_c},$$

где m_c и m_3 - масса образцов до и после выдерживания в фосфатном буферном растворе при pH 7,4.

Экспериментальные данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что скорость деградации образцов ОБЦ в фосфатном буфере с pH 7,4 увеличивается как по мере роста степени окисления, так и их водоудерживающей способности. Следует отметить, что ОБЦ в зависимости от скорости деградации можно разделить на две группы:

1) образцы ОБЦ с содержанием карбоксильных групп 13,5-25,6%, которые полностью разрушаются в течение трех суток;

2) образцы ОБЦ с содержанием карбоксильных групп в интервале 3,2-9,9%, более устойчивые к деградации в условиях *in vitro* (продолжительность процесса гидролиза составляет более 28 суток). Следует отметить, что после инкубации в фосфатном буферном растворе указанные образцы ОБЦ сохраняют целостность, хорошо моделируются на поверхностях со сложным рельефом, легко из нее удаляются.

Таким образом, полученная по заявленному способу окисленная бактериальная целлюлоза является эластичной, характеризуется высокой степенью водопоглощения, подвергается биodeградации в фосфатном буферном растворе с pH 7,4 (имитирует кровь), полнота и сроки которой определяются преимущественно содержанием карбоксильных групп. Образцы ОБЦ, получаемые заявляемым способом, хорошо моделируются на различных участках поверхности, способны создавать влажную среду, оптимальную

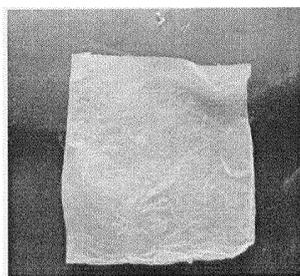
для миграции эпителиальных клеток, представляют большой интерес в качестве нового класса раневых покрытий для лечения ожогов, поверхностных ран, трофических язв различного происхождения, тяжелых ран онкологических больных, в качестве подложки для выращивания ауто- и донорских тканей и т.д.

Источники информации.

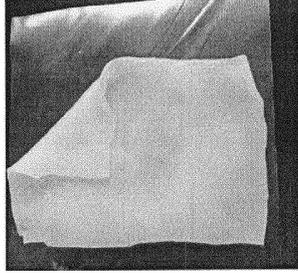
1. Патент US 7709631, A61K 31/727, C08B 16/00, A61F 2/02, C08B 1/00, A61F 2/00; опубл. 04.05.2010.
2. Chuan, L. TEMPO-Mediated Oxidation of Bacterial Cellulose in Buffer Solution / L. Chuan, C. Shiyan, Y. Zheng, W. Zheng, C. Xiang, H. Wang // *Materials Science Forum* ISSN: 1662-9752. 2014. Vol. 789. P. 90-94.
3. Honglin, L. Characterization of TEMPO-oxidized bacterial cellulose scaffolds for tissue engineering applications / L. Honglin, G. Xiong, D. Hu, K. Ren, F. Yao, Y. Zhu, C Gao, Y. Wan // *Materials Chem. and Phys.* 2013. Vol. 143. Is. 1. P. 373-379.
4. Патент CN103157515; C08D 11/12; D01J 31/26; опубл. 25.03.2015.
5. Shi, X. Effect of selective oxidation of bacterial cellulose on degradability in phosphate buffer solution and their affinity for epidermal cell attachment / X. Shi, Q. Cui, Y. Zheng, S. Peng, G. Wang, Y. Xie // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. P. 607-649.
6. Cui, Q. Selective oxidation of bacterial cellulose by $\text{NO}_2\text{-HNO}_3$ / Q. Cui, Y. Zheng, Q. Lin, W. Song, K. Qiao, S. Liu // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. P. 1630-1639.
7. Юркштович Т.Л. Модифицированные полисахариды как основа для создания оригинальных лекарственных средств для локальной химиотерапии злокачественных новообразований / Т.Л. Юркштович, П.М. Бычковский, Д.А. Адамчик // *Межд. научн. конф. "Россия - Беларусь - Сколково: единое инновационное пространство"*. 19 сентября 2012 г. Минск. С. 177.
8. Goncalves, C. Hydrogel Nanoparticles for Drug Delivery Applications / C. Goncalves, P. Pereira, M. Gama // *Materials*. 2010. V.3. P. 1420-1460.
9. Бычковский П.М. Получение полимерных лекарственных форм противоопухолевых веществ на основе окисленной бактериальной целлюлозы / П.М. Бычковский, Т.Л. Юркштович, Д.А. Адамчик, Е.Г. Дрепаков, И.И. Тагиль // *Рос. биотерапевт. журн.* 2017. Т. 16. С. 17.
10. Machado, R.T.A. Komagataeibacter rhaeticus as an alternative bacteria for cellulose production / R.T.A. Machado, J. Gutierrez, A. Tercjak, E. Trovatti, F.G.M. Uahib, G. de P. Moreno, A.P. Nascimento, A.A. Berreta, S.J.L. Ribeiro H.S. Barud // *Carbohydr. Polym.* 2016. Vol. 152. P. 841-849.
11. *Plastics - Determination of water absorption (ISO 62:2008)*
12. Патент BY 16349, МПК⁷ C08B 37/02, A64P 35/00, опубл. 30.10.2012.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

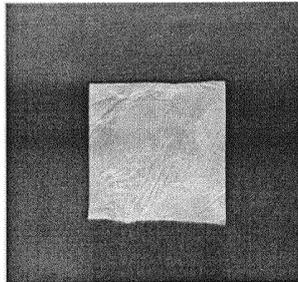
Способ получения окисленной бактериальной целлюлозы, включающий окисление биосинтезированной в статической культуре штамма *Komagataeibacter rhaeticus* ВКПМ В-13015 целлюлозы 5-40%-ным раствором оксида азота (IV) в неполярном органическом растворителе, отличающийся тем, что бактериальную целлюлозу перед окислением обрабатывают последовательно полярным и неполярным растворителями, а после завершения процесса окисления и отмывки от окислительной смеси окисленную бактериальную целлюлозу выдерживают в течение 0,5-2,0 ч в фосфатном буферном растворе с pH 5,8-7,4 или в 2,0-2,5 М водном растворе хлорида натрия, обрабатывают в течение 10-24 ч 1-2%-ным водным раствором глицерина и лиофильно высушивают.



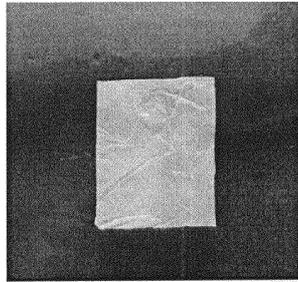
Фиг. 1



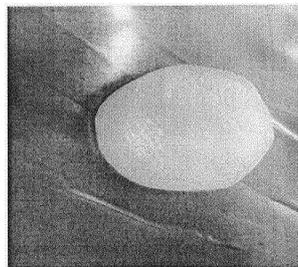
Фиг. 2



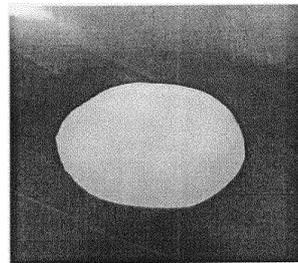
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6