



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124860** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

C09J 175/04 (2006.01)

C08L 75/04 (2006.01)

A61L 26/00

A61L 24/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2020 00223**

(22) Дата подання заявки: **14.01.2020**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **02.12.2021**

(41) Публікація відомостей **10.07.2020, Бюл.№ 13**
про заявку:

(46) Публікація відомостей **01.12.2021, Бюл.№ 48**
про державну
реєстрацію:

(72) Винахідник(и):

Денисенко Валерій Дмитрович (UA),

Галатенко Наталія Андріївна (UA),

Рожнова Рита Анатоліївна (UA),

Кулеш Дмитро Володимирович (UA)

(73) Володілець (володільці):

**ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ
СПОЛУК НАН УКРАЇНИ,**

Харківське шосе, 48, м. Київ, 02160 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 80117 U, 13.05.2013

CN 106938060 A, 11.07.2017

CN 110575561 A, 17.12.2019

CN 108635618 A, 12.10.2018

KR 20180057931 A, 31.05.2018

CN 1403164 A, 19.03.2003

RU 2008133703 A, 10.03.2010

Характер реакції м'яких тканин на
імплантацію синтетичного полімерного
матеріалу на основі сітчастого поліуретану
з біологічно активною речовиною
(альбуцид, дакарбазин) в

експериментальних дослідженнях /

Галатенко Н. А. та ін. //

Офтальмологический журнал. – 2018. - №
6(485). – С. 53-58

SU 884705 A1, 30.11.1981

(54) КЛЕЙОВА КОМПОЗИЦІЯ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до клейових композицій на основі поліуретансечовини, які можуть знайти застосування в медичній практиці для з'єднання м'яких тканин при хірургічних операціях, яка містить олігоуретандіізоціанат та лікарську речовину дакарбазин, за наступного співвідношення компонентів, мас. ч.:

олігоуретандіізоціанат	100
дакарбазин	1-5.

UA 124860 C2

Винахід належить до клейових композицій на основі поліуретансечовини, які можуть знайти застосування в медичній практиці для з'єднання м'яких тканин при хірургічних операціях.

Відомі такі клейові композиції як медичний клей "МК-6" (85 % етилового етеру 2-ціанакрилової кислоти та 15 % полівінілацетату) [1] та "Клей медицинский" (20-90 %-ий розчин макродіізоціанату в толуїлендіізоціанаті - 90,0-99,9 мас. % та 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол - 0,1-1,0 мас. %) [2]. Найбільш близьким до композиції, що заявляється, є клейова композиція для з'єднання м'яких тканин [3], за такого співвідношення компонентів (мас. ч.):

20-90 % розчин ізоціанатного форполімеру в толуїлендіізоціанаті	100,0
2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол	0,1
фолієва кислота	0,1-1,0

В цьому технічному рішенні застосовується органічна складова, що характеризується біосумісністю з тканинами живого організму за рахунок близької будови уретанової групи до пептидної групи білків і лікарської речовини, дозволені для використання в медичній практиці.

Недоліком цього технічного рішення є недовго тривале подовження (еластичність) та міцність при розриві, що обумовлюється вмістом в композиції великого надлишку толуїлендіізоціанату (ТДІ), що утворює жорстку поліуретансечовину, яка може травмувати м'які тканини живого організму. Також до недоліків цієї композиції можна віднести присутність в ній прискорювача реакції полімеризації ПП 606/2, що вимагає спеціальної хімічної очистки цього реактиву від значних домішок формальдегіду та фенолу, які токсичні для організму [4].

Завданням запропонованого винаходу є створення клейової композиції, що має високі механічні властивості, а саме міцність при розриві та високу еластичність, при цьому має більш пролонговану швидкість тверднення (близько 30 хв.) та може мати пролонгований лікувальний ефект.

Поставлене завдання досягається тим, що клейова композиція медичного призначення на основі ізоціанатної складової згідно із запропонованого винаходу, як ізоціанатну складову містить олігоуретандіізоціанат (ОУДІ) і додатково містить дакарбазин (ДК) (4-(3,3-диметил-1-триазино)імідазол-5-карбоксамід), як лікарську речовину, за такого співвідношення компонентів (мас. ч.):

ОУДІ	(100)
ДК	(1-5)

Запропоновану клейову композицію готують наступним чином: спочатку одержують ОУДІ додаванням до ретельно очищеного толуїлендіізоціанату (2,4; 2,6 80:20) в сухій інертній атмосфері за кімнатної температури олігооксипропіленгліколю (ОППГ) з молекулярною масою 1000, який був осушений у вакуумі (1 мм рт. ст. за температури 80-90 °С протягом 6 годин). Співвідношення компонентів (моль) ОУДІ/ ОППГ=2,05/1. Після цього компоненти змішують протягом 3 годин та піднімають температуру до 60 °С і змішують ще протягом 1-єї години. Приготований олігоуретандіізоціанат охолоджують до кімнатної температури і фасують у просушені стерильні флакони. Дакарбазин фасують в ампули в кількості від 1 до 5 мас. ч. в залежності від методики застосування.

Для застосування заявленої композиції відкорковують флакон з олігоуретандіізоціанатом та додають з ампули дакарбазин і ретельно змішують у заданому співвідношенні протягом 5-10 хв. Клей зберігає рідкий стан протягом 30 хв., що збільшує технологічні можливості його застосування і також можливо віднести до переваг запропонованої клейової композиції. В Таблиці 1 наведено приклади складу клейової композиції.

Таблиця 1

	Склад клейової композиції мас. ч.		Міцність при розриві, МПа		Відносне подовження, %	
	ОУДІ	ДК	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб
1К	100	0,75	1,26	2,7	235	250
2	100	1,0	2,5	3,8	276	343
3	100	2,0	3,2	7,4	298	351
4	100	5,0	4,1	7,5	310	348
5К	100	10,0	4,5	7,9	326	355
	Склад по прототипу		1,75	2,24	196	210

Одержані результати згідно з ГОСТ 18299-72 показують значне зростання міцності на розрив та відносного подовження в порівнянні з прототипом. Це відбувається за рахунок утворення поліуретансечовини з олігоуретандіізоціанату, в якій кількість жорстких блоків, що

утворилася внаслідок реакції з вологою менше ніж у прототипу, що в свою чергу, зумовлено надлишком толуїлендіізоціанату.

Для підтвердження каталітичної дії дакарбазину методом ІЧ-спектроскопії були проведенні кінетичні дослідження швидкості тверднення олігоуретандіізоціанату від вологи повітря з дакарбазином та без дакарбазину в кількості 0,75 % та 10 % від маси олігомеру (Таблиця 2).

Таблиця 2

Склад клейової композиції

ОУДІ		ОУДІ + 0,75 ДК		ОУДІ + 10 % ДК	
Час, год.	% NCO груп	Час, год.	% NCO груп	Час, год.	% NCO груп
3	86	3	81	3	78
18	83	18	55	18	36
24	54	54	44	24	23
48	19	48	17	48	7
72	15	72	8	72	0
96	10	96	0	96	0
120	8	120	0	120	0

Кінетичні дослідження проводили на ІЧ спектрометрі з Фур'є перетворенням TENSOR-37 фірми Bruker методом на просвіт тонкого шару клейової композиції нанесеного на скло КВг в діапазоні частот від 600 см⁻¹ до 4000 см⁻¹.

Отримані результати свідчать, що введення 0,75 мас. % дакарбазину в олігоуретандіізоціанат всі NCO-групи вступали в реакцію вже за 4 доби, тоді як олігоуретандіізоціанат на 6-ту добу мав ще 8 % NCO-груп. При введенні 10 мас. % дакарбазину NCO-групи зникали на спектрі вже через 2 доби. Така швидкість реакції обумовлена не тільки каталітичною дією третинного атому азоту, а також взаємодією ізоціанату з дакарбазином.

Оптимальна кількість дакарбазину для отримання клейової композиції складає 1-5 мас. ч.

Проведені дослідження методом спектрофотометрії на приладі "SPECORD M-40" показують, що при утворенні поліуретансечовини вивільнення дакарбазину складає 14 %, та взагалі припиняється через 28 діб.

Таким чином, порівняльні характеристики випробування на міцність та еластичність (відносне подовження) запропонованою клейовою композицією та композиції за прототипом, а також заміна ПП 606/2, який не є лікарським засобом, на дакарбазин дає можливість отримати клей медичного призначення, що не містить реагентів, які можуть викликати побічні реакції в організмі.

Клейова композиція готується за простою технологією та з сировини, що не є дефіцитною.

Джерела інформації:

1. ТУ 64-3-138-77/Медицинский клей МК-6.

2. Свидетельство № 884705, Клей медицинский, заявл. 14.11.1969, опубл. 30.11.1981. Бюл. №44.

3. Патент UA 80117 Клейова композиція для з'єднання м'яких тканин, заявл. 13.12.2012, опубл. 13.05.2013, Бюл. №9.

4. Пхакадзе Г.А. Биодеструктируемые полимеры. - К.: Наукова думка, 1990 - С. 23.

5. <https://compendium.com.ua/akt768/3202/dacarbazinum/>

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Клейова композиція медичного призначення на основі ізоціанатної складової, яка відрізняється тим, що як ізоціанатну складову містить олігоуретандіізоціанат та додатково містить лікарську речовину дакарбазин (4-(3,3-диметил-1-триазино)імідазол-5-карбоксамід), за наступного співвідношення компонентів, мас. ч.:

олігоуретандіізоціанат 100
дакарбазин 1-5.