



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **155260** (13) **U**
(51) МПК (2024.01)
C09J 175/04 (2006.01)
A61L 24/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

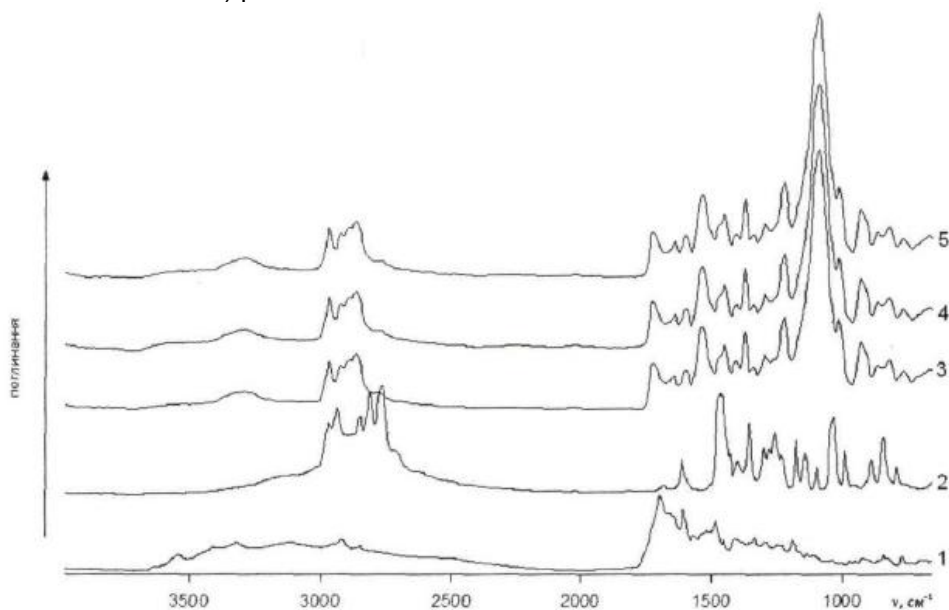
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2023 00961	(72) Винахідник(и): Галатенко Наталія Андріївна (UA), Кулеш Дмитро Володимирович (UA), Рожнова Ріта Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 09.03.2023	(73) Володілець (володільці): ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, Харківське шосе, 48, м. Київ, 02155 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 08.02.2024	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 07.02.2024, Бюл.№ 6	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІУРЕТАНОВОЇ КЛЕЙОВОЇ КОМПОЗИЦІЇ З БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

(57) Реферат:

Спосіб одержання поліуретанової клейової композиції з біологічною активністю для медицини шляхом змішування органічної складової з біологічно активною речовиною і подальшим додаванням прискорювача полімеризації. При цьому як органічну складову використовують 20-90 % розчин ізоціанатного форполімеру в толуїлендіізоціанаті, як біологічно активну речовину - фолієву кислоту, як прискорювач полімеризації (ПП 606/2) - 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол.



UA 155260 U

Корисна модель належить до способу одержання клейових композиційних матеріалів на основі сітчастого поліуретану, модифікованих біологічно активною речовиною (фолієвою кислотою), що дозволить покращити процес склеювати живих тканин організму, призведе до більш швидкого та повного процесу регенерації тканин в місці застосування клею та може бути використаний як ефективний спосіб заповнення тканинних дефектів в медичній практиці при проведенні різного роду операцій.

Відомий спосіб одержання клейових композицій полягає в отриманні матеріалів з органічною складовою, що успішно використовуються в хірургічній практиці, та відомі як 2-октіл ціаноакрилат (DERMABOND), "Tsianobond", "МК-6" [1], "Клей медицинский" [2], "МК-14И". Основним недоліком таких матеріалів є гостра запальна реакція тканин. У першу добу після склеювання м'якої тканини навколо плівки клею виникає гостра сегментно-ядерна реакція з помітним судинним компонентом та різним ступенем вираженості в різних тканинах.

Аналогом є спосіб отримання клею "Клей медичний МК-6", що містить 85 % етилового етеру 2-ціанакрилової кислоти та 15 % полівінілацетату. Цей клей використовується в хірургії для склеювання при резекції легень, розрізів ниркових балій та сечоводу, кісток, при пересадці шкіри, при склеюванні розривів м'язів.

В той же час відомий спосіб одержання клею не є досконалим та має ряд недоліків: - низьку механічну міцність та високу травматизацію оточуючих тканин; - високу швидкість затвердіння клейової плівки (2-5 хвилин), що ускладнює застосування та оперативну техніку; - повільне проростання сполучної тканини; - хронічний біль та запалення; - відсутність пролонгованої біологічної активності.

Найбільш близького аналога нами не виявлено.

Задачею корисної моделі є розробка способу одержання ефективної клейової поліуретанової композиції для медицини з біологічною активністю, з невисокою швидкістю затвердіння клейової плівки зі збільшеною механічною міцністю та еластичністю в умовах операційної рани, високою пористістю для більш повного проростання оточуючих тканин вглиб композиційного матеріалу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання поліуретанової клейової композиції з біологічною активністю для медицини шляхом змішування органічної складової з біологічно активною речовиною і подальшим додаванням прискорювача полімеризації, при цьому як органічну складову використовують 20-90 % розчин ізоціанатного форполімеру в толуїлендіізоціанаті, як біологічно активну речовину - фолієву кислоту, як прискорювач полімеризації (ПП 606/2) - 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол), при такій кількості 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.

При варіюванні кількості біологічно активної речовини досягаються різні фізико-механічні показники, що можуть суттєво впливати на характеристики заполімеризованого (готового) композиційного матеріалу залежно від поставлених задач.

В запропонованій корисній моделі застосовується органічна складова, що характеризується високою біосумісністю з тканинами живого організму за рахунок близької будови уретанової групи до пептидної групи білків [3], і біологічно активна речовина (фолієва кислота), що дозволена для використання в медичній практиці.

При запропонованому способі одержання клейової композиції до 20-90 % розчину ізоціанатного форполімеру (поліуретан - ПУ), отриманого з олігооксипропіленгліколю з молекулярною масою 1500 та толуїлендіізоціанату суміші ізомерів 2,4:2,6 у співвідношенні 80:20 додають від 0,1 до 1,0 мас. ч. фолієвої кислоти (ФК). Перед нанесенням на ділянки м'яких тканин до основи клею, що містить від 0,1 до 1,0 мас. ч. фолієвої кислоти додають 0,1 мас. ч. 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенолу (ПП 606/2), повільно перемішують отриману композицію протягом 30 с. Одержану таким способом клейову композицію наносять на одну зі склеюваних поверхонь живих тканин, фіксуючи їх на 1 хвилину. Можливе заповнення одержаним таким способом композиційним матеріалом з фолієвою кислотою порожнин, дефектів органів та тканин безпосередньо після хірургічних маніпуляцій.

В таблиці наведено приклади способів одержання клейових композицій, що впливають на їх фізико-механічні властивості.

Таблиця

№ п/п	Спосіб одержання клейової композиції, мас. ч.			Міцність при розриві, F, Н		Міцність плівки клею при вигині, мм	Швидкість затвердіння плівки клею, хв.
	ПУ	ПП 606/2	ФК	3 діб	7 діб		
1	Склад матеріалу аналога			87	112	5	2-5
2	100	0,1	0,2	205	215	1	5-10
3	100	0,1	0,5	175	224	1	5-10
4	100	0,1	0,1	180	193	1	5-10
5	100	0,1	1	164	207	1	5-10

З таблиці випливає, що кількісні межі складових обумовлені наступним: зменшення кількості фолієвої кислоти приводить до зменшення показників міцності при відриві, а збільшення її вмісту - до зменшення адгезії в місці склеювання.

Методом ІЧ-спектроскопії були зняті спектри на спектрофотометрі з Фур'є-перетворенням "Tensor-37" в області 650-4000 cm^{-1} , методом багаторазового порушеного повного внутрішнього відображення (БППВВ) з використанням призми-трапеції з KRS-5, на просвіт тонких плівок і таблеток порошків з KBr. Цим методом були досліджені зразки, що отримані різними способами, а саме зразки ПУ з ПП 606/2, зразки ПУ з ПП 606/2 з різним відсотковим вмістом ФК.

На кресленні (ІЧ-спектри досліджуваних зразків) представлені спектри ПУ+ПП+0,5 % ФК (спектр 5), ПУ+ПП+0,2 % ФК (спектр 4), ПУ+ПП (спектр 3), а також вихідні компоненти ФК (спектр 2), ПП (спектр 1). ІЧ-спектр ПП має ряд характеристичних смуг ν - та δ -коливаль, СН групи (2974, 2942, 2854, 2813, 2768, 1467 та 1357 cm^{-1} , площинні коливання бензольного кільця - 1611 cm^{-1} , ν_{OH} - 3162 cm^{-1} та $\nu_{\text{C=O}}$ - 1035 cm^{-1} . На спектрі в композиції ПУ+ПП смуги характерні для ПП не спостерігаються через те, що в полімері міститься незначна кількість ПП, а також характеристичні смуги самого ПП перекриваються смугами ПУ. ФК має ряд характеристичних смуг ν - та δ -коливаль СН, ν_{OH} , ν_{NH} (3545, 3413, 3321 cm^{-1}), δ_{NH} (1569 та 1521 cm^{-1}), $\nu_{\text{C=O}}$ - 1695 cm^{-1} .

В ряду композицій ПУ+ПП+0,5 % ФК, ПУ+ПП+0,2 % ФК, ПУ+ПП змін в ІЧ-спектрах практично не спостерігалось, що пов'язано з невеликою відсотковою концентрацією ФК в полімері. Також характерним є дуже незначне звуження смуги 1725 cm^{-1} в області великих частот та збільшення інтенсивності смуги 1643 cm^{-1} , що, ймовірно, пов'язане з наявністю смуг ФК, що міститься в композиції та бере участь в утворенні водневих зв'язків з ПУ. Отримані дані свідчать, що іммобілізація ФК на полімерному носії не змінює хімічної структури композиції, а сама ФК зв'язується з ПУ переважно за рахунок утворення водневих зв'язків, що може впливати на вивільнення ФК, пролонгуючи час її вивільнення зі структури композиційного матеріалу.

Для вивчення впливу поліуретанової клейової композиції для медицини, модифікованою фолієвою кислотою в кількості 1 мас. %, одержаної заявленим способом, на оточуючі тканини при імплантації в організм експериментальних тварин були проведені гістологічні дослідження, які показали, що вже на ранніх термінах дослідження (до 3 доби) відбувається міграція формених елементів крові та клітинних елементів в місце розташування клейової композиції. Утворюється широкий лейкоцитарний вал, що відмежовує клейову композицію від оточуючих тканин. В подальшому (на 7 добу), спостерігаються клітинні реакції направлені на формування сполучнотканинної капсули. На окремих ділянках спостерігалася зріла та тонка, як для такого терміну дослідження, капсула, яка складалася з фібробластичних елементів різного ступеня зрілості та пучків зрілих колагенових волокон. На деяких ділянках спостерігається нейтрофільна інфільтрація, яскраво виражена лімфоцитарна реакція та багато малодиференційованих клітин, що є наслідком поступового проростання молодшої сполучної тканини вглиб пористої клейової композиції. Починаючи вже з 14 доби дослідження, виявляється досить тонка і зріла сполучнотканинна капсула, що являє собою щільну неоформлену сполучну тканину, основна маса якої складається з волокнистих структур - колагенових волокон. Між пучками колагенових волокон розташовуються дещо витягнуті та овальні клітини фібробластичного ряду різного ступеня зрілості, які більшим своїм діаметром, в основному, направлені вздовж волокнистих структур. Крім них в різній кількості присутні лейкоцити, лімфоцити та макрофаги. На 30 добу після операції навколо клейової композиції спостерігається тонка сполучнотканинна капсула, що складається з декількох рядів колагенових волокон та зрілих фібробластів веретеноподібної форми між ними.

Таким чином, проведені гістологічні дослідження показали, що ФК у складі композиційного матеріалу пригнічувала ексудативну фазу запалення. Ймовірно, обмеження ексудації

призводило до уповільненого виходу формених елементів крові і плазменних білків, що в кінцевому підсумку, впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах, сприяючи більш швидкому формуванню сполучнотканинної капсули, що характеризувалася незначною товщиною та високим ступенем зрілості.

Одержана поліуретанова клейова композиція для медицини є біосумісною з тканинами експериментальних тварин, не викликає гострої та хронічної запальної реакції, за рахунок пористості відбувається проростання тяжів сполучної тканини вглиб полімерного імплантату. Морфологічні дослідженнями показали, що зміни, які відбуваються після імплантації композиційних матеріалів різного складу, відповідають картині практично нормального загоєння операційної травми і є фізіологічною відповіддю живого організму на присутність чужорідного тіла.

Спосіб одержання клейової композиції передбачає її отримання 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] Пхакадзе Г.А. Биодеструктурируемые полимеры. - Киев: Наукова думка. - 1990. - 160 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання поліуретанової клейової композиції з біологічною активністю для медицини шляхом змішування органічної складової з біологічно активною речовиною і подальшим додаванням прискорювача полімеризації, при цьому як органічну складову використовують 20-90 % розчин ізоціанатного форполімеру в толуїлендіізоціанаті, як біологічно активну речовину - фолієву кислоту, як прискорювач полімеризації (ПП 606/2) - 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол, при такій кількості компонентів (мас. ч.):

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

