



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125804** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
C08G 18/00
C08G 18/46 (2006.01)
A61L 33/00

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

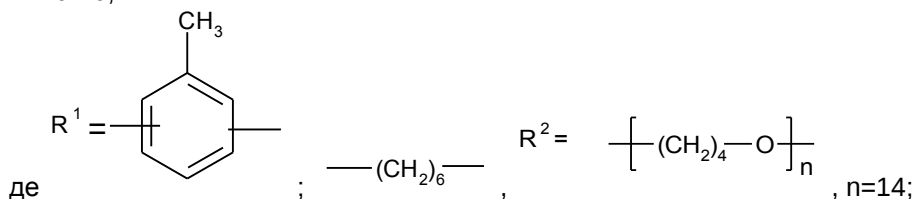
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

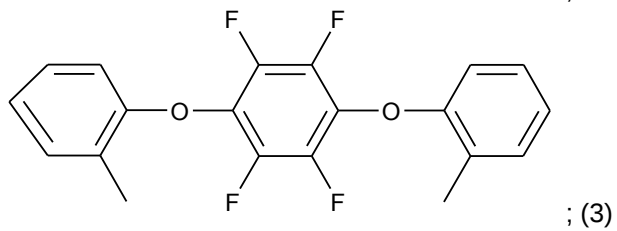
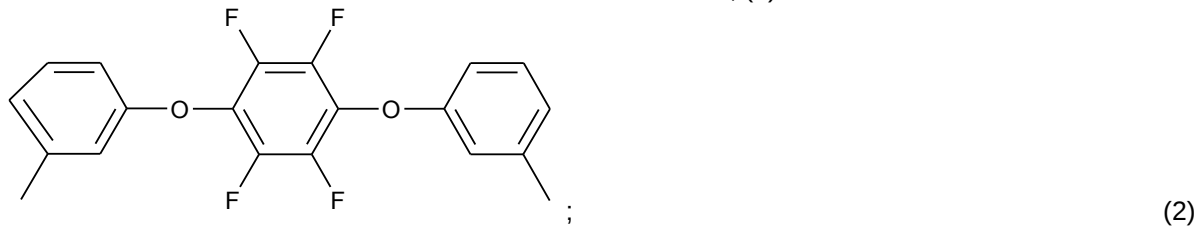
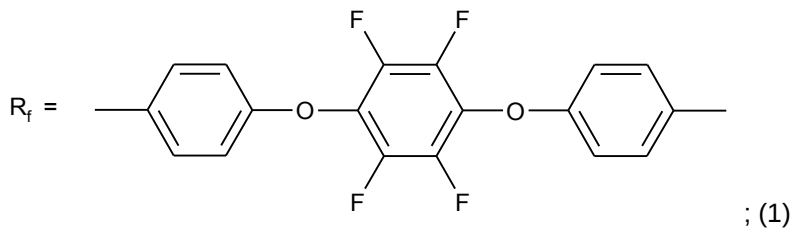
(21) Номер заявки: а 2020 05221	(72) Винахідник(и): Шекера Олег Васильович (UA), Мужев Валерій Вячеславович (UA), Ткаченко Ігор Михайлович (UA), Ласа Аня Володимирівна (UA), Горідько Тетяна Миколаївна (UA), Мотайло Олексій Володимирович (UA), Криничко Лілія Романівна (UA), Лазаренко Гліб Олегович (UA), Шевченко Валерій Васильович (UA)
(22) Дата подання заявки: 12.08.2020	(73) Володілець (володільці): ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК НАН УКРАЇНИ, Харківське шосе, 48, м. Київ-160, 02160 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 09.06.2022	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 119380 U UA 32620 C2 US 4 935 480 A Yong S.C, Ratner B.D. Surface structure of segmented poly(ether urethanes) and poly(ether urethane ureas) with various perfluoro chain extenders. An X-ray photoelectron spectroscopic investigation // Macromolecules.- 1986.- Vol. 19, No 4.-P. 1068-1079.
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.01.2021, Бюл.№ 4	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 08.06.2022, Бюл.№ 23	

(54) ФТОРОВІСНІ СЕГМЕНТОВАНІ ПОЛІУРЕТАНИ ЯК ПЛІВКОТВІРНІ МАТЕРІАЛИ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід належить до високомолекулярних сполук, які містять вуглець з воднем, галогенами та киснем або без них, які зв'язані з атомом вуглецю шестичленного ароматичного ядра, а саме фторовісних сегментованих поліуретанів (ФСПУ), загальної формули:

n=20-40;

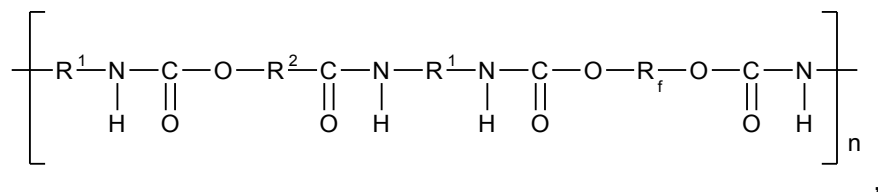
**UA 125804 C2**



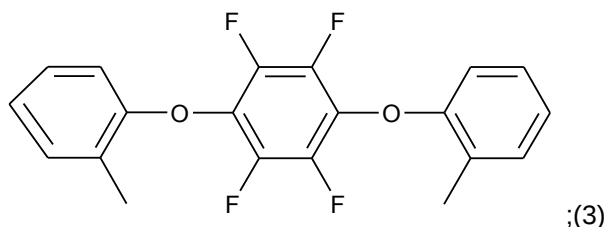
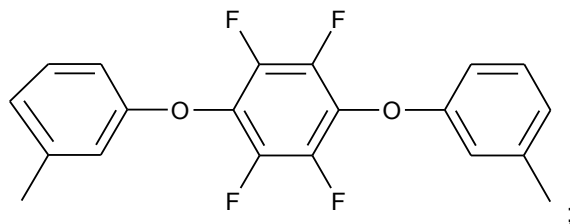
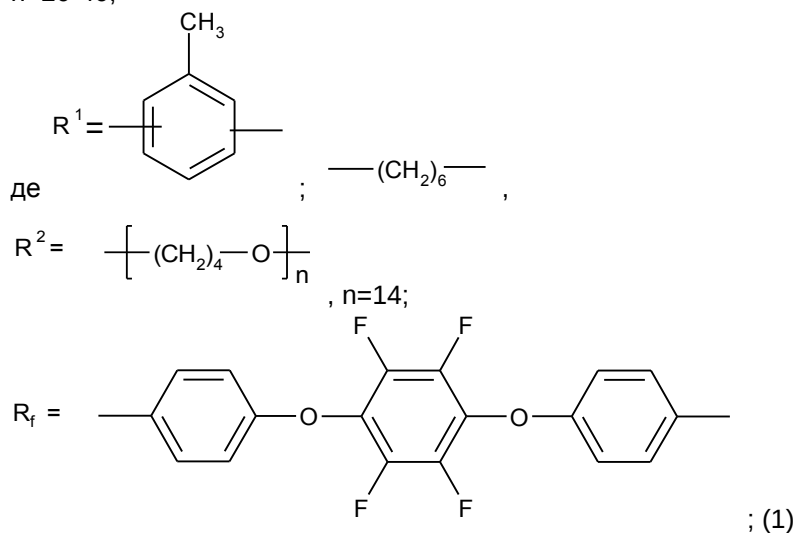
як плівкотвірні матеріали медичного застосування.

Зазначені сполуки можуть бути використані як плівкотвірні полімерні матеріали та покриття на їхній основі медичного призначення для застосування в хірургії, кардіології, отоларингології, ортопедії тощо. Синтезовані ФСПУ характеризуються високими міцнісними параметрами, розчинністю в типових полярних апротонних розчинниках, плівкоутворювальною здатністю, що дозволяє переробляти такі полімери у вироби медичного призначення. Вихід фторовмісних сегментованих поліуретанів складає 97-98 %.

Винахід належить до високомолекулярних сполук, які містять вуглець з воднем, галогенами та киснем або без них, які зв'язані з атомом вуглецю шестичленного ароматичного ядра, а саме фторовмісних сегментованих поліуретанів (ФСПУ), загальної формули:



5 n=20-40,



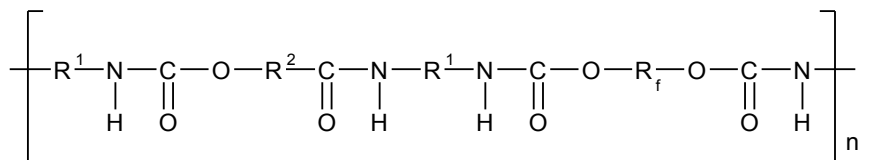
як плівкотвірні полімерні матеріали медичного застосування.

Зазначені сполуки можуть бути використані як плівкотвірні полімерні матеріали та покриття на їхній основі медичного використання для застосування в хірургії, кардіології, отоларингології, ортопедії тощо. Отримані ФСПУ характеризуються високими механічними параметрами, розчинністю в полярних апротонних розчинниках, таких як диметилформамід (ДМФА), диметилацетамід (DMAA), диметилсульфоксид та ін., плівкоутворювальною здатністю, що дозволяє переробляти полімери у вироби медичного призначення (плівки, покриття тощо) різного функційного призначення.

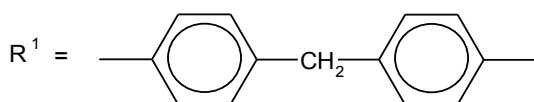
Відомі фторовмісні поліуретани які отримують форполімерним способом. На першій стадії, взаємодією 1,6-гексаметилендіізоціанату та оліготетраметиленгліколю молекулярної маси (ОТМГ, ММ 1000), у співвідношенні 2 до 1 по молям, отримують форполімер з кінцевими реакційноздатними ізоціанатними групами. На другій стадії, взаємодією форполімеру, отриманого на першій стадії, з подовжувачем (екстендером) полімерного ланцюга 2,2,3,3-тетра-2,2,3,3,4,4,5,5-октафторо-1,6-гександіолом або 2,2,3,3-тетрафторо-1,4-бутандіолом отримують ФСПУ [1]. Відомі поліуретани, які були синтезовані на основі 2,2,3,3,4,4,5,5-октафторогексаметилендіізоціанату, поліоксіалкіленів і фторованих діолів або діамінів. Вказані поліуретани, які містять атоми фтору в діізоціанатній компоненті та у складі екстендера полімерного ланцюга, синтезують форполімерним способом [2]. Авторами синтезовані

сегментовані поліуретани, які містять фторовані фрагменти у складі гнучкого або жорсткого сегментів відповідно та досліджені їхні властивості [3-5]. Отримані полімери характеризуються достатніми міцностними характеристиками і можуть бути використані як полімери медичного використання.

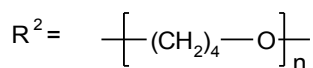
- 5 Найбільш близькою за хімічною будовою до сполук, які заявляються, є ФСПУ загальної формули:



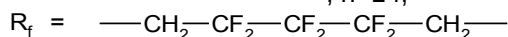
$n=15-25$;



де ;



10 , $n=14$;

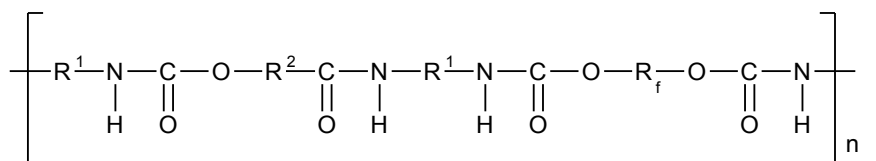


які отримують форполімерним способом. На першій стадії, взаємодією 4,4'-дифенілметандіізоціанату та ОТМГ (ММ 1000) одержують форполімер. На другій стадії, проводять поліконденсацію форполімера з подовжувачем полімерного ланцюга - 2,2,3,3,4,4-гексафторо-1,5-пентадіолом [6].

- 15 Вказані ФСПУ не забезпечують необхідний комплекс фізико-хімічних та медико-біологічних властивостей для їх використання в медицині.

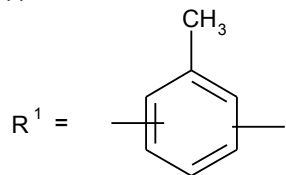
Завданням запропонованого винаходу є синтез ФСПУ, що відповідають загальній формулі як полімерні матеріали медичного застосування, які забезпечують комплекс фізико-хімічних та медико-біологічних властивостей для використання в медицині.

- 20 Поставлене завдання вирішується тим, що синтезовані нові хімічні сполуки - фторовмісні сегментовані поліуретани загальної формули:



$n=20-40$,

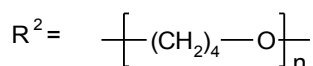
де



- толуїлендіізоціанат (ТДІ, 80/20);

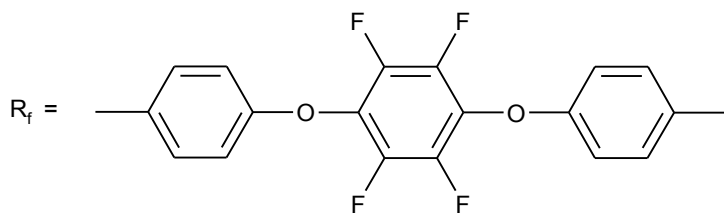


- 1,6-гексаметилендіізоціанат (ГМДІ);



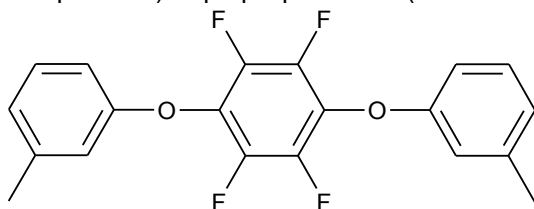
- оліготетраметиленгліколь (ОТМГ, ММ 1000);

$n=14$



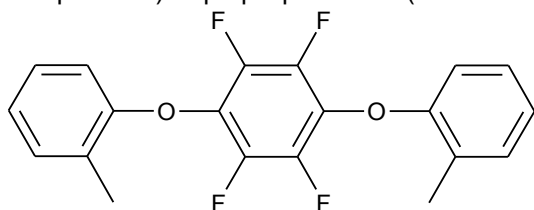
(1) - 1,4'-біс(4-

гідроксифенокси)тетрафторобензол (п-БГФТФБ);



(2) 1,4'-біс(3-

гідроксифенокси)тетрафторобензол (м-БГФТФБ);



(3) 1,4'-біс(2-

гідроксифенокси)тетрафторобензол (о-БГФТФБ).

як плівкотвірні матеріали медичного застосування.

Вказані фторовмісні сегментовані поліуретани, їх спосіб отримання та властивості в літературі не описані.

Синтезовані ФСПУ, які містять атоми фтору в бісфенольному компоненті, що були застосовані як екстендери полімерного ланцюга, характеризуються високими міцностними характеристиками, розчинністю в типових органічних розчинниках та плівкоутворювальною здатністю і можуть бути використані як полімерні матеріали медичного використання.

Суть запропонованого винаходу пояснюється прикладами.

Приклад 1

Синтез фторовмісного сегментованого поліуретану на основі ТДІ (R^1), ОТМГ (R^2) та п-БГФТФБ (R_f -1), (ФСПУ-1)

В тригорлий реактор, який забезпечений мішалкою, термометром, системою, яка забезпечує подачу інертного газу (азот), вносили 1.7229 г (0,00125 моля) форполімеру, синтезованого на основі ТДІ та ОТМГ в розчині 20 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 хв. Далі, при постійному перемішуванні, прибавляли 0.4578 г (0,00125 моля) п-БГФТФБ в 10 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20-30 хв. Як каталізатор використовували дибутилділауринат олова у кількості, яка не перевищувала одного мольного процента. Реакцію проводили при постійному перемішуванні протягом 8-10 год. при температурі 80-90 °С. По закінченню реакції, розчин ФСПУ висаджували в етиловий спирт, переосадили із дистильованої води. Отриманий в такий спосіб полімер висушували добу за кімнатної температури та 8 годин у вакуумній сушильній шафі (1-2 гПа) за температури 60 °С. Синтезований ФСПУ-1 розчинний в типових органічних розчинниках: ДМФА, ДМАА, та інших. Із розчинів відповідних розчинників утворює прозору плівку.

Вихід - 98 %.

Хімічні будова ФСПУ-1 доведена даними ІЧ-спектроскопії.

ІЧ-спектр (см): 1640-1720 (C=O), 3300 (=N-H).

Механічні властивості ФСПУ-1 наведені в таблиці 1.

Приклад 2

Синтез фторовмісного сегментованого поліуретану на основі ТДІ (R^1), ОТМГ (R^2) та л4-БГФТФБ (R_f -2), (ФСПУ-2)

Синтез ФСПУ-2 проводили аналогічно ФСПУ-1.

Вихід - 97 %.

Хімічні будова ФСПУ-2 доведена даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії.

Знайдено (%): C-73,56; F-3,87.

Вирахувано (%): C-74,82; F-4,55.

ІЧ-спектр (см): 1640-1720 (C=O), 3300 (=N-H).

Механічні властивості ФСПУ-2 наведені в таблиці.

Приклад 3

Синтез фторовмісного сегментованого поліуретану на основі ТДІ (R^1), ОТМГ (R^2) та о-БГФТФБ (R^3), (ФСПУ-3)

5 Синтез ФСПУ-3 проводили аналогічно ФСПУ-1.

Вихід - 97 %.

Хімічна будова ФСПУ-3 доведена даними елементного аналізу та 14-спектроскопії.

Знайдено (%): C-73,56; F-3,87.

ІЧ-спектр (см): 1640-1720 (C=O), 3300 (N-H).

10 Механічні властивості ФСПУ-3 наведені в таблиці.

Приклад 4

Синтез фторовмісного сегментованого поліуретану на основі ГМДІ (R^1), ОТМГ (R^2) та п-БГФТФБ, (R^3), (ФСПУ-4)

15 В тригорлий реактор, який забезпечений мішалкою, термометром, системою для подачі аргону, вносили 2,6098 г (0,00191 моля) форполімера на основі ГМДІ і ОТМГ в розчині 25 мл ДМФА. Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі на протязі 30 хв. Потім, при постійному перемішуванні, прибавляли 0,9824 г (0,00191 моля) п-БГФТФБ в 15 мл ДМФА. Як каталізатор використовували дибутилділауринат олова у кількості, яка не перевищувала одного мольного процента. Реакцію проводили при постійному перемішуванні на протязі 8-10 годин при температурі 80-90 °С. По закінченню реакції, розчин ФСПУ-4 висаджали в етиловий спирт, переосаджали із дистильованої води і висушували добу при кімнатній температурі та 8 годин у вакуумі (1-2 гПа) при температурі 60-80 °С. ФСПУ-4 розчинний в типових полярних апротонних органічних розчинниках, таких як: ДМФА, ДМАА, N-МП та інших. Із розчинів відповідних розчинників утворює прозору плівку.

25 Вихід - 98 %.

Хімічна будова ФСПУ-4 доведена даними елементного аналізу та 14-спектроскопії.

Знайдено (%): C - 71,29; F-7,46.

Вирахувано (%): C - 72,68; F-8,37.

ІЧ-спектр (см⁻¹): 1640-1720 (C=O); 3300 (N-H).

30 Механічні властивості ФСПУ-4 наведено в таблиці.

Приклад 5

Синтез фторовмісного сегментованого поліуретану на основі ГМДІ (R^1), ОТМГ (R^2) та м-БГФТФБ (R^3), (ФСПУ-5)

Синтез ФСПУ-5 проводили аналогічно ФСПУ-4.

35 Вихід - 97 %.

Хімічна будова ФСПУ-5 доведена даними елементного аналізу та 14-спектроскопії.

Знайдено (%): C - 71,29; F-7,46.

Вирахувано (%): C - 72,68 F-8,37.

ІЧ-спектр (см⁻¹): 1640-1720 (C=O); 3300 (N-H).

40 Механічні властивості ФСПУ-5 наведено в таблиці.

Приклад 6

Синтез фторовмісного сегментованого поліуретану на основі ГММДІ (R^1), ОТМГ (R^2) та о-БГФТФБ (R^3), (ФСПУ-6)

Синтез ФСПУ-6 проводили аналогічно ФСПУ-4.

45 Вихід - 97 %.

Хімічна будова ФСПУ-6 доведена даними елементного аналізу та 14-спектроскопії.

Знайдено (%): C - 71,29; F-7,46.

Вирахувано (%): C - 72,68 F-8,37.

ІЧ-спектр (см⁻¹): 1640-1720 (C=O); 3300 (N-H).

50 Механічні властивості ФСПУ-6 наведено в таблиці.

Механічні характеристики фторовмісних сегментованих поліуретанів

Полімер	Міцність на розрив, МПа	Модуль пружності, МПа	Відносне подовження, %	Залишкове подовження, %
ФСПУ-1	87	91	884	72
ФСПУ-2	85	88	881	73
ФСПУ-3	83	86	825	68
ФСПУ-4	84	85	810	64
ФСПУ-5	79	73	795	68
ФСПУ-6	81	74	770	65
ФСПУ (Takakura T. et al.)	60-70	—	540	—

Із даних, які наведені в таблиці видно, що синтезовані ФСПУ 1-6 характеризуються механічними властивостями, що відповідають показникам запропонованого аналога [2].

5 Приклад 7 Одержання плівок запропонованих ФСПУ

Плівки ФСПУ 1-6 отримували із 20 %-ного диметилформамідного розчину відповідних полімерів, відливаючи їх на тефлоновій поверхні. Розчин полімерів висушували в сушильній шафі при температурі 30-40 °С протягом доби та у вакуумній сушильній шафі при температурі 60-70 °С (1-2 Гпа) до постійної ваги зразків. В такий спосіб отримують прозорі плівки синтезованих ФСПУ медичного застосування.

10 Приклад 8 Дослідження біологічних властивостей запропонованих ФСПУ

Гемосумісність ФСПУ 1-6 оцінювали по зміні концентрації фібриногену та коагулологічних параметрів суцільної крові після контакту з плівками досліджених полімерів [7]. На основі одержаних результатів було встановлено, що незначне зниження концентрації фібриногену в модельному розчині та крові при контакті із ФСПУ, вказує на малу ймовірність утворення тромбів при застосуванні отриманих полімерів. Припустиме зниження кількості тромбоцитів, а також збереження їхніх функційних властивостей вказує на те, що отримані ФСПУ можуть бути використані як полімерні матеріали медичного призначення.

Джерела інформації:

20 1. Chen K.Y., Kuo J.-F. Synthesis and properties of novel fluorinated aliphatic polyurethanes with fluoro chain extenders // Macromol. Chem. and Phys.- 2000.-Vol. 201, No 18.- P. 2676-2686.

2. Takakura T., Kato M., Yamabe M. Fluorinated polyurethanes. 1. Synthesis and characterization of fluorine containing segmented poly(urethane-ureas) // Macromol. Chem.- 1990.- Vol. 191, No 3.- P. 625-632.

25 3. Li-Fen Wang, , Yu-Hong Wei. Effect of soft segment length on properties of fluorinated polyurethanes // Colloids and Surfaces B: Biomaterials.- 2005.- Vol. 41.- P. 249-255.

4. Effect of aromatic fluoro-diol and polycaprolactone on the properties of the resultant polyurethanes / Shuenn-Kung Su, Jia-Hao Gu, Hsun-Tsig Lee et al. // Adv. Polym. Tech.- 2016.- Vol. 37, No 4.- P. 1142-1152.

30 5. Synthesis and antifouling activities of fluorinated polyurethanes / Zhuangzhuang Qiao, Deqiu Xu, Yan Yao et al. // Polym. Int.- 2019.- Vol. 68.- P. 1361-1366.

6. Yong S.C., Ratner B.D. Surface structure of segmented poly(ether urethanes) and poly(ether urethane ureas) with various perfluoro chain extenders. An X-ray photoelectron spectroscopic investigation // Macromolecules.- 1986.- Vol. 19, No 4.-P. 1068-1079.

35 7. Баркаган З.С. Исследование системы гемостаза в клинике (методические указания).- Барнаул, 1975.- С. 83-87.

$$\left[\text{R}^1 - \underset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}} - \underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} - \text{O} - \text{R}^2 - \underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} - \underset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}} - \text{R}^1 - \underset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}} - \underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} - \text{O} - \text{R}_f - \text{O} - \underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} - \underset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}} \right]_r$$
Cc1ccc(R1)cc1
$$\text{---}(\text{CH}_2)_6\text{---}$$
$$R^2 = \left[(CH_2)_4 - O \right]_n$$

, n=14;

$$R_f = \text{—C}_6\text{H}_4\text{—O—C}_6\text{F}_4\text{—O—C}_6\text{H}_4\text{—}$$

, (1)



The chemical structure shows a central benzene ring with fluorine atoms at the 2, 4, and 6 positions. This central ring is connected via oxygen atoms to two 4-methylphenyl groups at the 1 and 3 positions. The 4-methylphenyl groups consist of a benzene ring with a methyl group at the para position relative to the oxygen attachment point.

(2)



The chemical structure shows a central benzene ring with fluorine atoms at the 2, 4, 6, and 8 positions. This central ring is connected via oxygen atoms at the 1 and 3 positions to two 4-methylphenyl groups. The 4-methylphenyl groups consist of a benzene ring with a methyl group at the para position relative to the oxygen atom.

, (3)

як плівкотвірні матеріали медичного застосування.