



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **151428** (13) **U**

(51) МПК (2022.01)

C08F 271/00

C08L 39/00

C08J 3/02 (2006.01)

C08J 3/14 (2006.01)

A61F 2/06 (2013.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

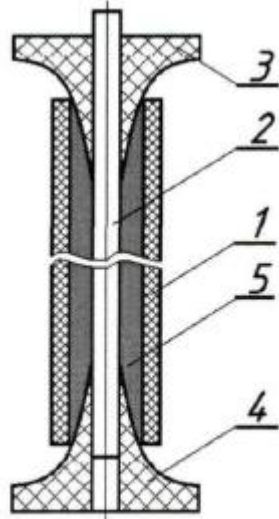
(21) Номер заявки: u 2022 00368	(72) Винахідник(и): Гриценко Олександр Миколайович (UA), Баран Наталія Миронівна (UA), Бережний Богдан-Володимир Вадимович (UA), Кушнірчук Микола Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.01.2022	(73) Володілець (володільці): НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА", вул. Степана Бандери, 12, м. Львів, 79013 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 21.07.2022	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 20.07.2022, Бюл.№ 29	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ АРМОВАНИХ ТРУБЧАСТИХ ВИРОБІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів, за яким гідрогелевий трубчастий виріб одержують заливанням у полімеризаційну форму та зміцнюють полімерною арматурою, згідно з корисною моделлю як гідрогелевий трубчастий виріб використовують гідрогелеві матеріали на основі кополімерів 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідонем, а як зміцнювальну полімерну арматуру використовують армувальний полімерний шар, який формують на зовнішній поверхні гідрогелевого трубчастого виробу контактуванням його з розчином полікапроаміду і полівінілпіролідону у мурашиній кислоті.

UA 151428 U



Фиг. 1

Корисна модель належить до хімії і технології полімерних матеріалів та композитів, зокрема до галузі одержання полімерних композиційних гідрогелевих матеріалів, які можуть знайти застосування в медицині, а саме - в тканинозамінній терапії та тканинній інженерії, а також серцево-судинній хірургії. Корисна модель може бути використана для виготовлення протезів судин крові, призначених для відновлення кровоносних судин при різних патологіях, зокрема через погіршення їх провідної здатності.

На даний час у клінічній практиці застосовують синтетичні судинні протези на основі таких полімерних матеріалів як поліетилентерефталат і політетрафторетилен. Полімерні судинні протези добре виконують свої функції у випадку заміщення судин великих діаметрів, однак у випадку малих діаметрів (менше 4 мм) виникає оклюзія та стеноз (Agaimy A., Ben-Izhak O., Lorey T., Scharpf M., Rubin B. P. Angiosarcoma arising in association with vascular Dacron grafts and orthopedic joint prostheses: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study // *Annals of diagnostic pathology*. - 2016. Vol.21. P. 21-28). Прохідність таких судинних протезів з часом суттєво погіршується, що викликає необхідність повторного хірургічного втручання (Klinkert P., Post P. N., Breslau P. J., van Bockel J. H. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature // *European journal of vascular and endovascular surgery*. - 2004. - 27(4). - P. 357-62). Зацікавленість, як матеріалів для виготовлення судинних протезів, представляють поліуретани (Tanzi M. C., Fare S., Petrini P. In vitro stability of polyether and polycarbonate urethanes // *Journal of biomaterials applications*. - 2000. - 14(4). - P. 325-48). Судини на основі поліуретанів характеризуються оптимальною міцністю під час розтягу і високою еластичністю. Поліуретани - одні з небагатьох матеріалів, які придатні для виготовлення судин малих діаметрів (Grasl C, Bergmeister H., Stoiber ML, Schima H., Weigel G. Electrospun polyurethane vascular grafts: In vitro mechanical behavior and endothelial adhesion molecule expression // *Journal of biomedical materials research. Part A*. - 2010. - 93(2). P. 716-723). У зв'язку з нестабільним характером поведінки судинних протезів на основі поліуретанів під час їх експлуатації (через окислювальну, гідролітичну або ферментативну деструкцію), їх використання на практиці на даний час є обмеженим (Huang C, Chen R., Ke Q., Morsi Y., Zhang K., Mo X. Electrospun collagen-chitosan-TPU nanofibrous scaffolds for tissue engineered tubular grafts. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. - 2011. - 82(2). - P. 307-315).

Завдяки хорошій біосумісності та механічним властивостям потенційним матеріалом для виготовлення судинних протезів є полімерні гідрогелеві трубчасті вироби. Гідрогелеві трубчасті вироби характеризуються такими перевагами, як пориста структура, високий вміст води та сприятлива еластичність і використовуються для виготовлення судинних протезів з високою податливістю (Xing M., Yu C, Wu Y., Wang L, Guan G. Preparation and characterization of a polyvinyl alcohol/polyacrylamide hydrogel vascular graft reinforced with a braided fiber stent // *Textile Research Journal*. - 2020. - 90(13-14). P. 1537-1548). Однак судинні протези на основі гідрогелевих трубчастих виробів потребують покращення механічних властивостей. Важливу роль для підтримання фізіологічних функцій, крім міцності на поздовжнє розтягування, відіграє стійкість стінок гідрогелевих трубчастих виробів до внутрішнього тиску. Тому, з метою підвищення механічної міцності гідрогелевих трубчастих виробів, їх модифікують методом армування.

Як найближчий аналог вибрано спосіб одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів (Xing M., Yu C, Wu Y., Wang L., Guan G. Preparation and characterization of a polyvinyl alcohol/polyacrylamide hydrogel vascular graft reinforced with a braided fiber stent // *Textile Research Journal*. - 2020. - 90(13-14). - P. 1537-1548), в якому гідрогелевий трубчастий виріб, одержаний заливанням у полімеризаційну форму, зміцнюють полімерною арматурою. Як матеріал гідрогелевого трубчастого виробу використано гідрогель на основі полівінілового спирту з поліакриламідом, а як полімерну арматуру було використано тканину сітку на основі поліетилентерефталату.

Гідрогелевий армований трубчастий виріб одержували методом заливання вихідної композиції у полімеризаційну форму в якій, попередньо, встановлювали полімерну арматуру у вигляді тканиної сітки. Отриманий гідрогелевий армований трубчастий виріб демонструє задовільні комплексні характеристики для клінічного застосування з точки зору стабільної структури та механічних властивостей. Гідрогелевий армований трубчастий виріб характеризується кращою податливістю порівняно з комерційними матеріалами для судинних протезів на основі політетрафторетилену.

Проте, такий гідрогелевий армований трубчастий виріб має гетерогенну, багат шарову структуру. Під час встановлення полімерної арматури у форму практично неможливо забезпечити співвісність полімерної арматури та трубчастого гідрогелевого виробу, особливо для довгих зразків. Відсутність співвісності є причиною утворення різної товщини зовнішнього та

внутрішнього (відносно полімерної арматури) гідрогелевих шарів за довжиною зразка і, відповідно, ізотропності властивостей гідрогелевого армованого трубчастого виробу. Представлений спосіб не забезпечує одержання зразків малих діаметрів та є технологічно ускладненим - стадія формування гідрогелевого трубчастого виробу потребує вакуумування, високих температур (80-120 °C), є довготривалою, а також є необхідність у додатковій стадії технологічного процесу - плетінні полімерної арматури різних діаметрів.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів, у якому використання нової полімерної арматури та нового матеріалу гідрогелевого трубчастого виробу забезпечило б формування тонкого зміцнювального армувального шару на його поверхні, що дозволить спростити технологію одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів підвищеної міцності, придатних для використання у медицині для виготовлення протезів судин крові, з можливістю направлено регулювання їх властивостей та геометричних розмірів.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів, за яким гідрогелевий трубчастий виріб, одержують заливанням у полімеризаційну форму та зміцнюють полімерною арматурою, згідно з корисною моделлю, як гідрогелевий трубчастий виріб використовують гідрогелеві матеріали на основі кополімерів 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом, а як зміцнювальну полімерну арматуру використовують армувальний полімерний шар, який формують на зовнішній поверхні гідрогелевого трубчастого виробу контактуванням його з розчином полікапроаміду і полівінілпіролідону у мурашиній кислоті.

Використання нової зміцнювальної полімерної арматури та нового способу армування, коли полімерна арматура наноситься у вигляді армувального полімерного шару на зовнішню поверхню гідрогелевого трубчастого виробу, дає змогу забезпечити співвісність полімерної арматури та трубчастого гідрогелевого виробу, особливо для довгих зразків, одержати гідрогелеві армовані трубчасті вироби рівнотовщинні, підвищеної міцності, з можливістю прогнозованого регулювання їх структури та властивостей, широким діапазоном геометричних розмірів (товщина стінки, довжина, внутрішній та зовнішній діаметр), зокрема малих діаметрів, а також за спрощеною технологією, яка не передбачає використання високих температур та стадії вакуумування під час одержання гідрогелевого трубчастого виробу, а також стадії плетіння полімерної арматури.

Спосіб одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів полягає у здійсненні стадії одержання гідрогелевого трубчастого виробу та стадії формування зміцнювального армувального полімерного шару.

Стадія одержання гідрогелевого трубчастого виробу включає наступні операції: приготування полімер-мономерної композиції на основі 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) з полівінілпіролідом (ПВП);

дозування композиції на основі ГЕМА з ПВП у формувальну порожнину полімеризаційної форми;

полімеризація та формування гідрогелевого трубчастого виробу;

видалення гідрогелевого трубчастого виробу з полімеризаційної форми;

механічна обробка гідрогелевого трубчастого виробу (відтинання нерівних країв);

Стадія формування зміцнювального армувального полімерного шару включає наступні операції:

приготування модифікувального розчину полікапроаміду (ПА-6) і ПВП у мурашиній кислоті (НСООН);

нанесення модифікувального розчину на зовнішню поверхню гідрогелевого трубчастого виробу;

випаровування розчинника (мурашиної кислоти) з модифікувального розчину та формування зміцнювальної полімерної арматури у вигляді армувального полімерного шару;

гідратування гідрогелевого армованого трубчастого виробу.

На фіг. 1. зображено полімеризаційну форму для виготовлення гідрогелевих трубчастих виробів, де: 1 - матриця; 2 - пуансон; 3, 4 - гумові калібрувальні вставки; 5 гідрогелевий трубчастий виріб. На фіг. 2. зображено структуру гідрогелевого армованого трубчастого виробу, де: 5 - гідрогелевий трубчастий виріб; 6 - зміцнювальний армувальний полімерний шар.

Основними формотвірними елементами полімеризаційної форми, які відповідають за геометричні розміри (довжина, товщина стінки, внутрішній та зовнішній діаметри) гідрогелевих трубчастих виробів є матриця 1, пуансон 2 та гумові калібрувальні вставки 3, 4. Використовуючи конусність зовнішньої поверхні та пружні характеристики гумових калібрувальних вставок, а також різні діаметри матриці та пуансона, можливо одержувати рівнотовщинні трубчасті

гідрогелеві вироби, із заданою товщиною, внутрішнім та зовнішнім діаметрами. Використання розробленої полімеризаційної форми із змінними пуансоном та матрицею забезпечує одержання трубчатих виробів з геометричними розмірами: довжина - від 100 до 400 мм, внутрішній діаметр - від 1,0 до 10 мм, товщина стінки - від 0,2 до 3,0 мм.

5 Як матеріал пдрогелевих трубчастих виробів використовують гідрогелі на основі рідкоструктурованих кополімерів ГЕМА з ПВП, одержаних у водному середовищі в присутності феруму (II) сульфату (FeSO_4). Здійснення кополімеризації ГЕМА з ПВП в присутності FeSO_4 забезпечує одержання гідрогелевого трубчастого виробу за кімнатної температури, на повітрі в присутності кисню, що дає можливість значно спростити та здешевити процес і скоротити його

10 тривалість (Патент 11818 України на винахід, МПК C08F 271/00, C08 L 33/00. Спосіб одержання гідрофільних полімерів / Суберляк О. В., Скорохода В. Й., Гриценко О. М.; заявник і власник НУ "Львівська політехніка". № u200506010; заявл. 21.06.2005; Опубл. 16.01.2006; Бюл. № 1).

Для одержання зміцнювального армувального полімерного шару використовують модифікувальний розчин ПА-6 з ПВП у мурашиній кислоті. Використання ПВП у

15 зміцнювальному армувальному полімерному шарі забезпечує ефективну дифузію модифікувального розчину у поверхневий шар гідрогелевого трубчастого виробу, що сприяє утворенню щільної армувальної поверхневої плівки і дає змогу одержати гідрогелеві армовані трубчасті вироби підвищеної міцності, з можливістю направленою регулювання їх властивостей (Патент 147593 України на корисну модель; МПК B01D 67/00B01D 69/12. Спосіб одержання композиційних гідрогелевих мембран / Суберляк О. В., Баран Н. М., Яцульчак Г. В., Мельник Ю. Я., Гриценко О. М.; заявник і власник НУ "Львівська політехніка". - № а201903228; заявл. 01.04.2019. опубл. 27.05.2021; Бюл. №21.).

Для виготовлення гідрогелевих трубчастих виробів були використані: 2-гідроксіетилметакрилат торгової марки Bisomer (США); полівінілпіролідон (ММ=12000) медичний, високої очистки, торгової марки SIAL "SigmaAldrich" (США); феруму (II) сульфат (FeSOWFhO) кваліфікації ЧДА (ГОСТ 4148-78); вода дистильована (ГОСТ 6709-72).

Для виготовлення зміцнювального армувального полімерного шару були використані: полікапроамід торгової марки "Tarnamid-27"; полівінілпіролідон (ММ=12000) медичний, високої очистки, торгової марки SIAL "SigmaAldrich" (США); мурашина кислота маркування "ч"; вода дистильована (ГОСТ 6709-72).

Міцність зразків із синтезованих гідрогелевих армованих трубчастих виробів характеризували максимальним тиском на розрив, який визначали за методикою, описаною у Suberlyak O., Grytsenko O., Baran N., Yatsulchak G., Berezhnyy B. Formation Features of Tubular Products on the Basis of Composite Hydrogels / Chemistry & Chemical Technology. - Vol. 14, No. 3. - pp. 312-317. З метою порівняння міцнісних характеристик, досліджували максимальний тиск на розрив гідрогелевих трубчастих виробів без та з нанесеним зміцнювальним армувальним полімерним шаром.

Спосіб одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів здійснюють наступним чином. Готують окремо полімер-мономерну композицію ГЕМА з ПВП та водний розчин FeSO_4 . Полімер-мономерну композицію та водний розчин FeSO_4 змішують і дозують в оформляючу порожнину полімеризаційної форми, представленої на фіг. 1. У полімеризаційній формі відбувається процес синтезу кополімеру ГЕМА з ПВП з одночасним формуванням гідрогелевого трубчастого виробу 5.

Процес здійснюють за кімнатної температури, на повітрі. Залежно від складу полімер-мономерної композиції, вмісту у композиції води та FeSO_4 тривалість стадії формування гідрогелевого трубчастого виробу становить 30-60 хв. Після формування видаляють гідрогелевий трубчастий виріб 5 разом з пуансоном 2 з матриці 1 полімеризаційної форми. З метою полегшення видалення виробу з матриці її виготовляють з поліпропілену або поліетилену, оскільки адгезія кополімерів ГЕМА з ПВП до цих матеріалів є найменшою. Перед нанесенням зміцнювального армувального полімерного шару одержаний гідрогелевий трубчастий виріб 5, не знімаючи з пуансона 2, гідратують у воді до рівноважно набряклого стану. Тонкий зміцнювальний шар наносять односторонньо на зовнішню поверхню гідрогелевого трубчастого виробу внаслідок його контакту з модифікувальним розчином та наступним випаровуванням розчинника мурашиної кислоти. Товщина зміцнювального шару 6 (фіг. 2) залежить від тривалості та кількості занурень гідрогелевого трубчастого виробу 5 у модифікувальний розчин. Після цього, одержаний гідрогелевий армований трубчастий виріб знімають з пуансона та гідратують у дистильованій воді.

Приклади конкретного виконання:

Приклад 1

Одержували гідрогелевий трубчастий виріб полімеризацією у формі вихідної композиції складу ГЕМА: ПВП: Н₂О = 90:10:75 мас. ч. у присутності 0,01 мас. % FeSO₄. На гідрогелевий трубчастий виріб (товщина δ=0,8мм, зовнішній діаметр D=9мм) методом занурення наносили зміцнювальний армувальний полімерний шар з модифікувального розчину складу ПА-6: ПВП: НСООН 6,65:0,35:93 мас. %. Здійснювали контактування гідрогелевого трубчастого виробу з модифікувальним розчином протягом 5 хв, після чого випаровували розчинник протягом 30 хв за температури 75...80 °С. Одержаний гідрогелевий армований трубчастий виріб перед дослідженням гідратували протягом 24 год. у дистильованій воді. Максимальний тиск на розрив гідрогелевого армованого трубчастого виробу становить 320 мм рт. ст. (для порівняння максимальний тиск на розрив гідрогелевого трубчастого виробу становить 169 мм рт. ст.).

Приклад 2

Гідрогелевий армований трубчастий виріб одержували аналогічно прикладу 1, використовуючи для формування вихідну композицію складу ГЕМА:ПВП:Н₂О = 80:20:75 мас. ч. Максимальний тиск на розрив гідрогелевого армованого трубчастого виробу становить 285 мм рт. ст. (для порівняння - максимальний тиск на розрив гідрогелевого трубчастого виробу становить 125 мм рт. ст.).

Приклад 3

Гідрогелевий армований трубчастий виріб одержували аналогічно прикладу 1, використовуючи для формування вихідну композицію складу ГЕМА:ПВП:Н₂О = 70:30:75 мас. ч. Максимальний тиск на розрив гідрогелевого армованого трубчастого виробу становить 185 мм рт. ст. (для порівняння - максимальний тиск на розрив гідрогелевого трубчастого виробу становить 92 мм рт. ст.).

Розроблений новий спосіб одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів забезпечує одержання гідрогелевих трубчастих виробів підвищеної міцності з можливістю прогнозованого регулювання їх структури та властивостей, з широким діапазоном геометричних розмірів (товщина стінки, довжина, внутрішній та зовнішній діаметр), зокрема малих діаметрів, а також за спрощеною технологією - відсутність стадії вакуумування, стадія формування гідрогелевих трубчастих виробів відбувається на повітрі за кімнатної температури, відсутність стадії плетіння полімерної арматури.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання гідрогелевих армованих трубчастих виробів, за яким гідрогелевий трубчастий виріб одержують заливанням у полімеризаційну форму та зміцнюють полімерною арматурою, який **відрізняється** тим, що як гідрогелевий трубчастий виріб використовують гідрогелеві матеріали на основі кополімерів 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом, а як зміцнювальну полімерну арматуру використовують армувальний полімерний шар, який формують на зовнішній поверхні гідрогелевого трубчастого виробу контактуванням його з розчином полікапроаміду і полівінілпіролідону у мурашиній кислоті.

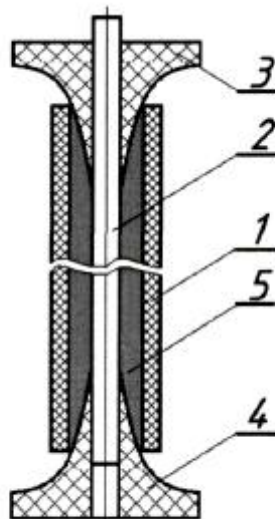
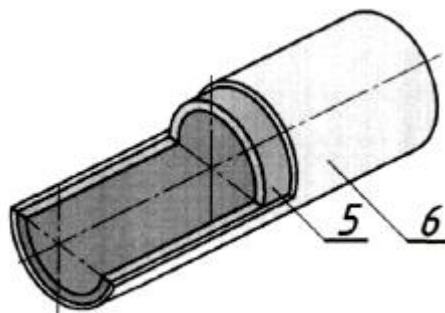


Fig. 1



Фиг. 2