



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75104** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**C08F 220/00**  
**A61K 31/78** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 04207</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Зленко Артур Борисович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>04.04.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Зленко Артур Борисович,</b> вул. Робоча, 9, м. Луганськ, 91002 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>26.11.2012</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.11.2012, Бюл.№ 22</b>	

**(54) ГІДРОФІЛЬНИЙ ПОЛІАКРИЛАМІДНИЙ ГЕЛЬ "ЕСТЕФОРМ"**

**(57) Реферат:**

Гідрофільний поліакриламідний гель містить поліакриламід, зшитий N,N'-метилен-біс-акриламідом, дисперсійне середовище та бактеріостатичну речовину. Як дисперсійне середовище та бактеріостатичну речовину гель містить засіб "Полюс+".

**UA 75104 U**



Корисна модель належить до рецептури біосумісного гідрофільного поліакриламідного гелю, який може бути використано як матеріал медичного або косметичного призначення, а також як носій для клітин людини і тварин, імплантованих в організм ссавців, як депо для лікарських препаратів при тривалому медикаментозному лікуванні, наприклад, пухлин або абсцесів.

Відомий імплантат для реконструктивно-відновної хірургії [див. патент Росії № 2120254, МПК А61F2/14, А61L27/00, дата публікації: 20.10.1998], в якому як гідрогелевий матеріал застосований зшитий співполімер 77,5-84,0 % гідроксіетилметакрилату 15,0-22,0 % акриламід, 0,5-1,0 % диметакрилату тридекаетиленгліколю, а також як бактеріостатична речовина - 0,02-0,2 % антибіотик і 0,01-0,1 % кортикостероїд.

Застосування в гелі для імплантації як бактеріостатичної речовини антибіотику небажано тому, що деякими пацієнтами антибіотик індивідуально не переноситься, може викликати алергічні реакції, знижує місцевий імунітет і природну гормональну саморегуляцію організму і тканини.

Відомий гідрофільний поліакриламідний гель [див патент України № 64849, МПК: С08F220/00, А61К31/78 дата публікації: 15.03.2004, номер бюлетеня: 3], що містить поліакриламід, зшитий N, N'-метилен-біс-акриламідом, дисперсійне середовище, за який застосовано 0,85 % розчин натрію хлориду, 0,5 % розчин глюкози, розчин Рингера-Лока, розчин Ерла, розчин Хенкса, боратний або фосфатний буфери та пластифікатор, в якості якого застосовано поліоксіетилен, метилцелюлозу, желатин, полівінілпіролідон, полівініловий спирт. Як свідчить опис до патенту № 64849 відомий гідрофільний поліакриламідний гель має рН 6,9-8,2.

Використані у відомому гідрофільному поліакриламідному гелі метилцелюлоза та желатин застосовуються як живильне середовище для мікрофлори, яка може бути і патогенною. Тому застосування таких інгредієнтів сприяє розвитку та розростанню мікрофлори.

В умовах організму з температурою 37 °С та рН 6,9-8,2, яке має відомий гель, при попаданні в це середовище патогенної мікрофлори висока вірогідність післяопераційних ускладнень внаслідок того, що зазначені умови є оптимальними для розвитку запального процесу.

Екструзія такого гелю через тонкі голки утруднена. При екструзії гелю через тонкі голки часто екструдат формується окремими фрагментами. В відомому гелі присутні ділянки з різною густиною, формуються окремі фрагменти речовини. Це при імплантації приводить до швидкого проростання сполучної тканини в імплантований гель і до його швидкої усадки і резорбції [A.B. Shekhter et al "Injectable hydrophilic polyacrylamide gel Formacryl and tissue response to its implantation", в журн. "Аннали пластичної, реконструктивної і естетичної хірургії", 1997 № 2, стор. 19].

Крім того, такий гель містить незв'язані молекули тетраметилетилендіаміну, вільні NH<sub>2</sub> радикали і мономери акриламід, що може викликати асептичну запальну реакцію на ранній стадії введення гелю в організм.

Задачею корисної моделі є створення гідрофільного поліакриламідного гелю, в якому шляхом зміни його складу, співвідношення інгредієнтів (та вилучення речовин, які сприяють розвитку мікрофлори) забезпечується формування однорідного гелю, в якому відсутні ділянки з різною густиною, не формуються фрагменти речовини, при імплантації зменшується ступінь його усадки без зміни інших фізико-механічних характеристик, забезпечується більш висока формостійкість і більш низька можливість заселення і розмноження в ньому патогенної мікрофлори.

Для вирішення цієї задачі гідрофільний поліакриламідний гель містить поліакриламід, зшитий N, N'-метилен-біс-акриламідом, дисперсійне середовище та бактеріостатичну речовину.

Новим в гідрофільному поліакриламідному гелі є те, що поліакриламід він містить у кількості 2,0-6,0 % мас, а як дисперсійне середовище та бактеріостатичну речовину - Засіб "Полюс+".

Введення до складу пропонованого гелю нової речовини - засобу "Полюс+", який також є інгібітором негативних зарядних об'єктів забезпечує зменшення ступеню його усадки без зміни інших фізико-механічних характеристик. Крім того, новий склад гелю практично не спричиняє тканинної реакції, не спричиняє сенсibiliзації організму, не спричиняє дистрофічних і некротичних змін в організмі і може бути використаний для ендопротезування і контурної пластики м'яких тканин, а також для ендопротезування суглобів і як синовіальне середовище в суглобах і протез-суглобів, як депо лікарських засобів і імуноізолятор для трансплантації клітин.

Порівняно з відомим гідрофільним поліакриламідним гелем пропонований гель має більш низьку тканинну реакцію організму на його імплантацію, більш високу формостійкість при імплантації і більш низьку можливість заселення і розмноження в ньому патогенної мікрофлори.

Пропонований гель може бути використаний також як наповнювач при виготовленні ендопротезів, що містять оболонку і наповнювач, а також як депо для лікарських препаратів при тривалому медикаментозному лікуванні, наприклад, пухлин або абсцесів, і як носій для культивування клітин людини і тварин з подальшою імплантацією гелю, що містить вказані

5 клітки, в організм ссавців.

Розробка ілюструється прикладами її виконання.

Для здійснення способу і одержання гелю згідно з розробкою використовують наступні реагенти: акриламід:  $C_3H_5NO$ , молекулярна маса 71,08, білий кристалічний порошок без запаху, температура плавлення  $84,5\text{ }^{\circ}C$ , вміст основної сполуки  $>99,5\%$ , виробництво фірми Sigma (США), придатний для біомедичного використання;  $N_1N^1$ -метилен-біс-акриламід:  $C_7H_{10}N_2O_2$ , молекулярна маса 154,16, білий кристалічний порошок без запаху, температура плавлення  $195\text{ }^{\circ}C$ , вміст основного компонента  $>99,0\%$ , виробництво фірми Sigma (США), придатний для біомедичного використання; персульфат амонію:  $(NH_4)_2S_2O_8$ , молекулярна маса 228,19, безбарвні плоскі кристали, температура руйнування  $120\text{ }^{\circ}C$ , вміст основної речовини  $>98,0\%$ , виробництво фірми Sigma (США) придатний для біомедичного використання; N, N,N',N'-тетраметилетилендіамін:  $C_6H_{16}N_2$  молекулярна маса 116,21, безбарвна масляниста рідина, вміст основної речовини  $>99,0\%$ , виробництво фірми Sigma (США) придатний для біомедичного використання.

Засіб "Полюс+" (дозвіл Мінздрава України від 21.12.2003) отримується за допомогою плазмового електролізу

Склад і основні фізичні властивості:

- вода ( $H_2O$ ) 99,95 %

- метали і їх водорозчинні сполуки (у тому числі оксиди, солі):

- заліза  $<250\text{ мг/л}$

- марганцю  $<100\text{ мг/л}$

- кремнію  $<100\text{ мг/л}$

- інші добавки (метали, не більше 0,5 металоїди, гази і їх мг/л по кожній з водорозчинні сполуки) добавок

- сухий залишок не більше 500 мг/л (0,05 %)

- Ph (водневий показник)

для лікарських форм 2,3-3,5

- питома вага 1,0 кг/дм<sup>3</sup>

- температура

замерзання  $-3\text{ }^{\circ}C$ .

Засіб "Полюс+" має жовтий колір, прозорий, що має характерний кислотний запах і кислий смак.

Концентрації інгредієнтів складу не перевищують ПДК при вживанні всередину до 1000 мл засобу на добу. Лікувальна доза для людини в найгостріших випадках (важкі випадки нейровірусних енцефалітів) не перевищує 150 мл на добу. При радикальному лікуванні ВІЧ, вірусних гепатитів, терапевтична доза не перевищує 75 мл на добу. Профілактична доза знаходиться в межах від 0,5 мл однократно до 10 мл щодоби протягом 5 діб, з періодичним повторенням курсу в міру необхідності. Токсична доза для людини більше 30 г на кілограм ваги.

Засіб "Полюс+" є універсальним інгібітором негативних зарядних об'єктів, до яких відносяться багато біологічних ефекторних елементів, у тому числі епітопи (антигенні детермінанти) антигенів. Слід відмітити що практично всі механізми взаємодії мікробіологічних об'єктів можуть бути зведені до зарядних процесів на основі фізичних сил Кулона і Ван дер-Ваальса, у тому числі і взаємодії об'ємних зарядів, що має вирішальне значення при рецепції. Застосування інгібітора негативних зарядних об'єктів змінює вплив об'ємного заряду вірусу на поверхню мембрани клітини.

Приклади

Запропонований гідрофільний поліакриламідний гель "Естеформ" в загальному випадку одержують наступним шляхом. Беруть його компоненти при наступному співвідношенні, мас. %:

Таблиця 1

Приклади:	1	2	3
Компоненти:			
Акриламід	6,0	4,0	2,0
N,N'-метилден-біс-акриламід	0,1	0,08	0,03
N, N,N',N'-тетраметилетилендіамін	0,08	0,1	0,03
Персульфат амонію	0,15	0,4	0,1
"Полюс+"	3,0	0,05	0,1
Фізіологічний розчин	90,67	95,37	97,74

В асептичному приміщенні готують розчин акриламідів та N, N'-метилден-біс-акриламідів, фільтрують, змішують з засобом "Полюс+", після чого додають розчин зазначеного ініціатора полімеризації. Полімеризацію здійснюють в стакані зі скла ємністю 1 літр протягом 45-60 хвилин при кімнатній температурі. Первинно синтезований гель відмивають по чергові водною для ін'єкцій та фізіологічним розчином, до 20 годин, внаслідок чого видаляють рештки ініціаторів полімеризації і мономерів. Після завершення відмивки в первинно синтезований гель додають "Полюс+" в кількості до 3 % від маси гелю і механічно порушують гель пристроєм типу міксера протягом 5-10 хвилин. Разом з порушенням у міксері відбувається другий етап полімеризації. Після завершення другого етапу співполімеризації напівпродукт додатково контролюють на мікробіологічну чистоту та pH та розфасовують у контейнери полівінілхлориду ємністю 50-100 мл або шприци 2-4 мл. Далі розфасований напівпродукт обробляють в автоклаві при температурі 121 °C, тиску 1,5-2,0 бар, протягом 12-30 хвилин.

Таблиця 2

Приклади	Зона придушення розростання золотавого стафілокока	Проходження через голку G 30	Наявність фрагментів (розрив екструдату)	Наявність полоси 1620 см <sup>-1</sup> (Деформаційні коливання MN <sub>2</sub> радикалів)
1	3,5 мм	легко	відсутні	відсутня
2	3,3 мм	легко	відсутні	відсутня
3	2,5 мм	легко	відсутні	відсутня.

Як свідчать результати проведених досліджень зона придушення розростання золотавого стафілокока (*Staphylococcus aureus*) навколо вирізаних зі зразків гелю дисків визначена для прикладів за способом, як описано в [методичному посібнику "Метод определения антибиотической чувствительности микроорганизмов методом дисковой диффузии". М., Минздрав, 1984], становила залежно від щільності зразка (вмісту в ньому поліакриламідів) 2,5-3,5 мм.

Дослідження, проведені Центром молекулярних та клітинних досліджень Національного університету "Києво-Могилянська академія" свідчать, що присутність гелю "Естеформ" у черевній порожнині пацюків протягом багатьох місяців не здійснювало токсичної дії на організм, про що свідчить збільшення ваги тварин, їхній ріст і нормальний розвиток. Спостереження за тваринами протягом піврічного періоду, аналіз результатів дослідження периферичної крові, динаміка ваги тварин, їхніх органів (печінки, селезінки, серця, нирок, тимуса, насінників) надає право зробити висновок, що внутрішньоочеревинне введення "Естеформа" не впливає на показники периферичної крові (вміст гемоглобіну еритроцитів і загальна кількість лейкоцитів) і вагові коефіцієнти органів, що свідчить на користь біологічної інертності дослідженого матеріалу і його явної переваги порівняно з вивченими аналогами.

Отриманий в прикладах гель досить легко вводиться через голку G 30 інсуліновим шприцом, при цьому (як показують додаткові дослідження, проведені у Медичному центрі "Альфа", м. Сімферополь) у випадку введення у шкіру обличчя не залишається ніяких слідів, що дозволяє працювати з його допомогою над невеликими зморшками обличчя. При цьому місце ін'єкції закривається практично миттєво після вилучення голки і не потребує пов'язок та наліпок.

Отримана таким чином трьохмірна сітка макромолекули поліакриламідів, у чарунках якої утримується водне середовище, більш рухлива, що підтверджується властивостями гелю при набуханні і промивці при температурі 22-24 °C.

Випробування гідрофільного поліакриламідного гелю "Естеформ" також проведені в багатьох НДІ і клініках України протягом тривалого періоду і їх результати показали відсутність яких-небудь негативних змін в навколишніх щодо імплантату тканинах і органах.

У відгуку Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МЗ України, Кафедри мікробіології і епідеміології зокрема зазначено:

З чотирьох наданих зразків поліакриламідних гелів при контакті з біологічними середовищами і тканинами гідрофільний поліакриламідний гель "Естеформ" проявив значно більшу біологічну сумісність,  $\text{Ca}^{+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  йонопроникність.

Це підтверджується відсутністю зміни форми еритроцитів і ознак гемолізу при з'єднанні з донорською кров'ю, а також протягом всього періоду досліджень. Перевірка матеріалу по прискореному методу старіння підтвердила, що він має стабільність, зберігає свої фізико-хімічні властивості не залежно від строків імплантації.

Гідрофільний поліакриламідний гель "Естеформ" є чистим полімером, що не містить білкових і інших органічних сполук.

Гідрофільний поліакриламідний гель "Естеформ" не проявляє в організмі людини токсичної, алергічної дії, апірогенний.

Гідрофільний поліакриламідний гель "Естеформ" має гідрофільність,  $\text{Ca}^{+}$ ,  $\text{Mg}^{+}$  йонопроникність,  $\text{O}_2$  проникність, еластичність, прозорість, необхідну ізоосмотичність і Ph.

Гідрофільний поліакриламідний гель "Естеформ" має високу пористість, що дозволяє депонувати в ньому різні речовини, лікарські препарати і забезпечувати їх пролонговану дію, розташувавши безпосередньо у вогнищі захворювання або поряд з ним, для забезпечення максимального терапевтичного ефекту.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гідрофільний поліакриламідний гель, що містить поліакриламід, зшитий N,N'-метилен-біс-акриламідом, дисперсійне середовище та бактеріостатичну речовину, який **відрізняється** тим, що поліакриламід у ньому містить у кількості 2,0-6,0 мас. %, а як дисперсійне середовище та бактеріостатичну речовину - засіб "Поліус+".

---

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601