



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 033 165** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 35/12, 35/44**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 4745668/14, 13.10.1989

(46) Дата публикации: 20.04.1995

(56) Ссылки: Авторское свидетельство СССР N 1747075, кл. А 61К 35/44, 1987.

(71) Заявитель:

Межотраслевой научно-технический комплекс
"Микрохирургия глаза"

(72) Изобретатель: Федоров С.Н.,

Багров С.Н., Осипов А.В., Линник

Е.А., Маклакова И.А., Космынин А.Н., Ларионов
Е.В.

(73) Патентообладатель:

Межотраслевой научно-технический комплекс
"Микрохирургия глаза"

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛАСТИЧНОГО МАТЕРИАЛА ИЗ КОЛЛАГЕНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, касается офтальмологии. Целью изобретения является увеличение газопроницаемости материала и повышение его биосовместимости. Для этого проводят депигментацию коллагена, затем его добавляют в раствор щелочных металлов кремниевой кислоты до значения рН системы 4,5 - 6,0, полученный гель выдерживают при постоянном перемешивании, отделяют гель

от жидкости, промывают в деионизированной воде до удаления катионов, полученный диафильтрованный гель насыщают водорастворимыми акрилатными или винильными мономерами с последующим радиационным облучением при дозах от 5 до 15 кГр, высушивании, механической обработки, помещении в раствор химически чистой фтористоводородной кислоты с последующим электрохимическим очищением целевого продукта от анионов и катионов.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 033 165** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 35/12, 35/44**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4745668/14, 13.10.1989

(46) Date of publication: 20.04.1995

(71) Applicant:

**Mezhotraslevoj nauchno-tekhnicheskij
kompleks "Mikrokhirurgija glaza"**

(72) Inventor: Fedorov S.N.,

**Bagrov S.N., Osipov A.V., Linnik E.A., Maklakova
I.A., Kosmynin A.N., Larionov E.V.**

(73) Proprietor:

**Mezhotraslevoj nauchno-tekhnicheskij
kompleks "Mikrokhirurgija glaza"**

(54) **PROCESS FOR MANUFACTURE OF PLASTIC MATERIAL FROM COLLAGEN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, particularly, ophthalmology. SUBSTANCE: object of this invention is stepping up gas permeability and biological compatibility of material. For this purpose, claimed process prescribes carrying out depigmentation of collagen, introducing it into solution of silicic acid alkaline metals to obtain pH value of 4.5 to 6.0, standing thus prepared gel with stirring, isolating gel from liquid, washing

it in deionized water to remove cations, saturating thus produced diafiltrated gel by water-soluble acrylate or vinyl monomers, exposing it to radiation at doses of 5 to 15 kG, and drying it. Further steps are mechanical treatment, immersing resultant stock into solution of chemically pure hydrofluoric acid, and then electrochemical purification of end product to remove anions and cations. EFFECT: higher gas permeability and biological compatibility of desired product.

Изобретение относится к медицине, касается офтальмологии.

Целью изобретения является увеличение газопроницаемости материала и повышение его биосовместимости за счет уменьшения отека роговицы.

Пример 1. 40 г очищенной и промытой стромы склеры помещают в 1 л 0,1М уксусной кислоты, в раствор добавляют 0,1 г трипсина, раствор оставляют инкубироваться при 37 °С в течение 1 ч, после этого склеру промывают в 10 л дистиллированной воды. Остатки пигмента удаляют механически. Строму нарезают и заливают 2 л 10%-ного едкого натра и оставляют при 18-20 °С на 48 ч, раствор сливают. Ткань промывают небольшим количеством воды дистиллированной, заливают 2 л 2% -ного раствора борной кислоты и перемешивают на магнитной мешалке в течение 2 ч, дважды меняя раствор борной кислоты. Ткань при непрерывном перемешивании тщательно промывают дистиллированной водой (объем воды 5 л) до полного удаления сульфата иона из промывной ткани, прибавляют 700 мл 0,5М уксусной кислоты, раствор оставляют на сутки при 4°С. Затем массу гомогенизируют при помощи механического измельчителя тканей, центрифугируют 30 мин при 3000 об/мин и оставляют на 3 сут при 4 °С. Полученный раствор фильтруют через стеклянный фильтр. В полученный раствор коллагена добавляют трипсин 0,1 г на 1200 мл раствора, смесь инкубируют при 37°С в течение 1 ч. После чего полученный раствор диафильтруют 10 л 0,1М уксусной кислоты до концентрации в растворе коллагена 4%. Раствор коллагена добавляют по каплям при постоянном размешивании в 20% -ный раствор Na_2SiO_3 , фильтрованный через фильтр 0,22 мкм. Раствор смешивают до pH 6,0, до получения геля ортокремниевой кислоты. Полученный гель оставляют при 4 °С на сутки. Гель сепарируют от избытка воды, центрифугируют при 3000 об/мин 30 мин. Гель измельчают в 1 л деионизированной воды, центрифугируют при 3000 об/мин, операцию повторяют 6 раз. К 100 г полученного геля добавляют 700 г 2-гидроксиэтилметакрилата, измельчают гель в растворе мономера, центрифугируют при 3000 об/мин 30 мин. Насыщенный гель переносят в форму, охлаждают до 4 °С и облучают дозой излучения 15 кГр. Полученный гель высушивают при 100°С не менее 3 дней, изготавливают линзы методом точения из этого материала, обрабатывают 0,4%-ным раствором плавиковой кислоты 1 сут при 25°С. Изделие помещают в деионизированную воду из расчета 10 г на 1 л воды, операцию повторяют 6-7 раз, после чего материал переносят в электрохимическую ванну и производят электрохимическую очистку материала в 10^{-3} М р-ре соляной кислоты от ионов F^- , $[\text{SiF}_6]^{2-}$, при 300 В при мощности W 8 Вт. Изделие промывают от HCl в деионизированной воде из расчета 1 г материала на 10 л воды, изделие промывают фосфатным буфером, упаковывают и стерилизуют. Полученная контактная линза была фиксирована на поверхность роговой оболочки кролика, отек роговицы на 2-3 сут 0,1% что говорит о хорошей проницаемости

для кислорода и биосовместимости.

Пример 2. Аналогично примеру 1, за исключением того, что полученный раствор диафильтруют 10 л 0,5М уксусной кислоты до концентрации коллагена 35 мас. Раствор коллагена добавляют при постоянном перемешивании по каплям 35% в раствор Na_2SiO_3 , фильтрованный через фильтр 0,22 мкм. Раствор смешивают до pH 5,5 до получения геля полиортокремниевой кислоты. Полученный гель оставляют на сутки при 0 °С. Гель сепарируют от избытка воды, центрифугируют при 3000 об/мин в течение 30 мин. Гель измельчают на микроизмельчителе в 1 л деионизированной воды при pH 4,5, операцию повторяют 6-8 раз до полного удаления катионов металлов, контроль осуществляют на пламенно-эмиссионном анализаторе. К 100 г полученного геля прибавляют 800 г смеси, состоящей из 600 г акриламида, 0,1 г N-метиленабисакриламид, остальное вода, гель измельчают в растворе мономера на микроизмельчителе, пульпу центрифугируют при 3000 об/мин 30 мин. Насыщенный гель переносят в форму, охлаждают до 0°С и облучают дозой γ -излучения 5 кГр.

Биосовместимость материала определяли по адгезии культуральных клеток фибропластического и макрофагального ряда, а более конкретно, на культуре кератоцитов и перитонеальных макрофагах. С этой целью кусочки материала размером 20x20 мм помещали в культуральную среду, после чего туда вносили суспензию клеток. Отмечали, что фибропласты роговицы хорошо адгезируют (80-90% общего количества) и распластываются на материале, а клетки воспалительного ряда практически не прикрепляются к поверхности материала.

В другой серии экспериментов контактные линзы помещали на роговицу кролика. Всего в эксперименте было использовано 30 кроликов. Состояние биосовместимости в этом случае оценивали по наличию отека конъюнктивы глаза, во всех случаях не отмечалось какой-либо отечности с момента помещения линзы на глаз кролика.

Определение газопроницаемости целевого продукта проводилось селективным электродом. Пленка закреплялась в специальном штативе держателя, за которым помещался электрод для определения концентрации кислорода. Площадь окошка, через которое осуществлялось измерение, составила 0,56 см². Толщину пленки определяли микрометром с электрической фиксацией поверхности образца, таким образом, полностью исключался эффект сжатия образца при определении его толщины. Толщина образца выбиралась ($1 \pm 0,05$ мм). Контролем был выбран материал гиполан, из которого изготавливают мягкие контактные линзы и известный материал сополимер. Определялось время, за которое концентрация кислорода за и перед диафрагмой уравнивалось.

Коэффициент диффузии кислорода через предлагаемый материал в 5,4 раза выше стандарта.

Электрохимическую очистку и подбор ее оптимальных параметров осуществляли эмпирически.

Формула изобретения:

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛАСТИЧНОГО МАТЕРИАЛА ИЗ КОЛЛАГЕНА, включающий отделение стромы склеры глаз сельскохозяйственных животных, отмывку ее от механических примесей, измельчение ткани, обработку щелочью, отмывку ее дистиллированной водой, закисление, перемешивание, гомогенизацию, центрифугирование, фильтрование надосадочной жидкости, диализ, вакуумирование, насыщение закисью азота, центрифугирование, облучение 1-15 кГр целевого продукта, герметизацию и

стерилизацию, отличающийся тем, что, с целью улучшения газопроницаемости и повышения биосовместимости материала за счет уменьшения отека роговицы, строму перед отмывкой от примесей и после измельчения инкубируют в растворе трипсина в уксусной кислоте, затем раствор фильтруют, добавляют по каплям щелочные металлы кремниевой кислоты до значений pH 4,5-6,0, выдерживают на холоде, отделяют избыток воды от геля, центрифугируют, измельчают; промывают в деионизированной воде, добавляют акрилатные или винильные мономеры, центрифугируют, а целевой продукт электрохимически очищают.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60