



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 034 464** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **A 01 N 1/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5057637/14, 05.08.1992

(46) Дата публикации: 10.05.1995

(56) Ссылки: Авторское свидетельство СССР N
1697756, кл. А 61В 17/00, 1988.

(71) Заявитель:

Малое внедренческое предприятие
"Интерфалл"

(72) Изобретатель: Павлык Б.И.

(73) Патентообладатель:

Малое внедренческое предприятие
"Интерфалл"

(54) СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОПРОТЕЗОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Способ формирования анатомических органов заключается во введение в мягкие ткани инъекционным способом полимерной композиции ПААГ "Интерфалл" и отличается тем, что в качестве полимерной композиции используется 3,5 - 9% полиакриламидный гель, который вводят в мягкотканые

анатомические органы различного строения в количестве 5 - 150 см³ за курс лечения при температуре 36 - 37°С для достаточного функционального и косметического эффекта. Клинические данные свидетельствуют о нетоксичности, атравматичности и высокой физиологичности способа, что может быть использовано в пластической хирургии для увеличения объема анатомических органов.

RU 2 0 3 4 4 6 4 C 1

RU 2 0 3 4 4 6 4 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 034 464** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **A 01 N 1/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5057637/14, 05.08.1992

(46) Date of publication: 10.05.1995

(71) Applicant:

Maloe vnedrencheskoe predpriyatie "Interfall"

(72) Inventor: **Pavlyk B.I.**

(73) Proprietor:

Maloe vnedrencheskoe predpriyatie "Interfall"

(54) **METHOD OF FORMING ENDOPROSTHESIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: polymer composition is injected into anatomic organs having soft tissues, its quantity is 5 - 150 cm³. 3.5-9% polyacrylamide gel is used as

mentioned above composition, its injection takes place at 36-37 C. Proposed method is non-toxic, non-traumatic and has high physiologic ability. EFFECT: increases volume of anatomic organ.

RU 2 0 3 4 4 6 4 C 1

RU 2 0 3 4 4 6 4 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к способу формирования анатомических органов, который может быть использован в пластической хирургии для увеличения объема анатомических органов.

Целью изобретения является формирование органов путем инъекционного введения гелеобразного полимера на основе сшитого полиакриламида, сочетающего эластичность с высокими прочностными свойствами и химической инертностью.

Множество полимерных композиций в качестве аллопластических имплантатов в медицине использовались со следующими целями:

- исправление дефекта ткани;
- замена функционального компонента тела;
- соединение ткани (швы);
- блокирование определенных проходов и отверстий;
- обеспечение доставки лекарственных средств.

Гидрогели разбухающие, но не растворимые в воде полимеры, используются в качестве имплантируемых пластических материалов. Они обладают следующими преимуществами: водо-, ионо- и кислородопроницаемость, хорошая биологическая совместимость и контролируемые физические свойства.

Применяемые компактные полимерные имплантаты требуют проведения хирургических операций, сопровождаются грубой соединительнотканной капсулой, размеры и форма материалов определены заранее и любые их изменения требуют повторного хирургического вмешательства.

Известен эндопротез голосовой связки, полученный путем введения в слизистую оболочку голосовой связки гидрофильного полимерного геля, предварительно высушенного до хрупкого твердого состояния. Введение сухого гидрофильного полимерного эндопротеза в слизистую оболочку осуществляется через разрез длиной 2-3 мм, выполненный предварительно в слизистой оболочке голосовой связки. Эффект достигается тем, что сухой гидрофильный полимер набухает в голосовой связке и, следовательно, приводит к увеличению объема голосовой связки. Гидрофильный полимер синтезирован полимеризацией гликоля сложных эфиров метакриловой кислоты. Однако известный способ получения эндопротеза голосовой связки травматичен, так как связан с выполнением разрезов в слизистой оболочке голосовой связки. Кроме того, набухание полимера происходит непосредственно в мягких тканях голосовой связки и связанное с ним выполнение ее объема трудно прогнозировать, что может отрицательно сказаться на клинических результатах.

Известен эндопротез молочной железы, состоящий из целлофановой оболочки, внутри которой помещается жидкий силикон или тефлон. Однако имплантация данного эндопротеза производится хирургическим путем через разрез кожи. Формируется туннель, куда помещается протез. Также хирургическим способом проводится фаллопластика при лечении импотенции у мужчин методом имплантации в половой член жестких эндопротезов. Не говоря о

травматичности данных способов, отмечены случаи разрыва эндопротеза молочной железы при сильном внешнем физическом воздействии, что требует дополнительных корректирующих хирургических вмешательств, а также развитие трофических нарушений со стороны тканей.

Известен также эндопротез, который получен на основе тефлоновой пасты и глицерина. Однако полученный таким образом эндопротез не позволяет получить стойкий клинический эффект. Это вызвано тем, что со временем частички тефлона мигрируют, а глицерин рассасывается. При этом уменьшается объем эндопротеза, а, следовательно, ухудшаются функциональные результаты. Кроме того, тефлон вызывает выраженную воспалительную реакцию. При имплантации тефлона в слизистую оболочку гортани нередко наблюдается острый стеноз гортани, вплоть до трахеостомии).

В последнее время в качестве застывающей композиции использовался водный раствор очищенного бычьего коллагена, который вводился в ткань путем инъекции и при температуре 37°C превращался в гель при отсутствии токсических компонентов с низкой молекулярной массой. Сам коллаген является реагирующим, последовательно деградирует вследствие энзиматических реакций и поглощается после определенного промежутка времени.

Также известна полимерная композиция, растворенная в полярной смешивающейся с водой жидкостью вводится инъекционным методом в живые ткани, в которых она затвердевает. Используется композиция, содержащая органические растворители типа диметилсульфоксида, вызывающие эритему и шок, что нежелательно и является отрицательным фактором при эндопротезировании анатомических органов. Кроме того, имплантат из несшитого геля обладает недостаточными механическими свойствами для эндопротезирования.

Также известен эндопротез голосовой связки. Для улучшения голосовой функции гортани вводят инъекционным способом в голосовую складку 3%-ный полиакриламидный гель. Однако, данный 3%-ный полимерный композит адаптирован только для пластики гортани при небольших количествах вводимого вещества. Также не указан температурный режим инъекцируемого через иглу полимера, что может иметь важное значение при увеличении плотности (концентрации) полимера.

Вышесказанное послужило основанием для разработки способа формирования анатомических органов, где в качестве эндопротеза используется большая концентрация (3,5-9%) и большее количество (5,0-150,0 см³) полиакриламидного геля, имплантируемого при определенном его режиме (температура 36-37°C) в различные мягкотканые анатомические органы инъекционным путем для достижения необходимого функционального и косметического эффекта.

Поставленная задача решается тем, что в известном способе формирования анатомических органов, включающим введение в мягкие ткани гидрофильного полимерного геля, в качестве гидрофильного

полимерного геля используют 3,5-9% -ную готовую полимерную композицию ПААГ "Интерфалл", которую вводят в мягкие ткани, например ретрамаммарное пространство, половые органы, в необходимом количестве (5,0-150,0 см³) путем инъекции при температурном режиме имплантата 36-37°С.

Предлагаемый способ формирования анатомических органов обеспечивает стойкий клинический эффект. Это объясняется тем, что 3,5-9%-ная готовая полимерная композиция имеет консистенцию, которую можно вводить в мягкие ткани инъекционным способом при указанном температурном режиме, что не ведет к травматизации тканей и позволяет вводить его в количествах, соответствующих анатомическим особенностям органа и обеспечивающих достаточный функциональный и косметический эффект. Указанная полимерная композиция имеет трехмерное строение, биологически инертна, эластична, устойчива к изменениям рН среды и ферментативному воздействию. Она легко повторяет полости любой формы, хорошо удерживает необходимую форму, сохраняет стабильность объема во времени. Кроме того, указанная полимерная композиция обладает высокой степенью гидрофильности, кислородо- и ионопроводимостью, а также в силу химической природы трехмерной полимерной сетки обладает малым сродством к белковым молекулам, в результате чего устойчива к белковым загрязнениям и обеспечивает необходимые условия для процесса нежного капсулирования.

Использование полиакриламидного геля с концентрацией больше, чем 9% не представляется возможным, так как он не может быть введен инъекционным способом, а полимерная композиция с концентрацией менее 3% гелеобразной консистенции не образует.

Способ эндопротезирования полового члена у мужчин (при импотенции) и молочной железы (при ее аплазии) осуществляется следующим образом. Метод имплантации осуществляется под местной инфильтрационной анестезией инъекционным способом в 2-3 этапа до достижения функционального и косметического эффекта. Перед имплантацией полимерная композиция в силу ее физико-химических свойств (гидрофилии) насыщается антибактериальными препаратами. Насыщаемость водными препаратами полимерной композиции доказана методом спектрофотометрии.

Фаллопластика проводится внутрикавернозно сегментарным способом в количестве 40-60 см³, чем достигается достаточная упругость и величина органа. Метод малотравматичен, проводится в амбулаторных условиях, исключает осложнения, связанные с нарушением трофики мягких тканей, что имеет место при хирургической фаллопластике. Для прохождения через иглу полимерной композиции в силу изменения ее физико-химических свойств, связанных с увеличением ее плотности, температурный режим полимера должен составлять 36-37°С. При соблюдении этих условий структура и функции органа не нарушаются.

Проведенные в эксперименте морфологические исследования подтверждают вышесказанное. В результате проведенного морфологического исследования установлено, что визуально макроскопически и морфометрически размеры и форма полового члена собак через 12 мес. после введения полимерной композиции ПААГ "Интерфалл" сходны с таковыми после его первичного введения в первые сутки наблюдения. Патологических макроскопических изменений полового члена собак при введении полимерной композиции не отмечается. Введение внутрикавернозно полимерной композиции не вызывает раздражающего действия на окружающие ткани, о чем свидетельствует отсутствие в них воспалительных изменений, в том числе и формирования гранулемы инородного тела с гигантскими клетками рассасывания инородных тел. Процессы адаптации окружающих гелем тканей ограничиваются воспалением типа асептического, которое проявляется слабо выраженной пролиферацией клеточных элементов и процессами организации в виде формирования нежнволокнистой тонкостенной соединительнотканной капсулы. Эти признаки характерны для инертного инородного тела и свидетельствуют о том, что гель с морфологической точки зрения является малореактивным материалом. Альтернативных изменений в виде мукоидного или фибриноидного набухания, гиалиноза, некробиоза или некроза не отмечается. Не обнаруживаются признаков расстройств кровообращения в виде полнокровия сосудов или их заустения, кровоизлияний, отека, предстаза, стаза, тромбоза, ишемии, инфаркта или эмболии. Гель не подвергается рассасыванию, фрагментации или отторжению. Он постоянно присутствует в месте его введения, окруженный тонкой соединительнотканной капсулой, вследствие чего распространение его по межтканевым щелям и попадание в сосуды не происходит, что исключает попадание в кровь и лимфу частичек геля и закупорку ими кровеносных и лимфатических сосудов, что и подтверждается отсутствием частичек геля в регионарных лимфатических узлах, межтрабекулярных пространствах пещеристых тел, в венозных сосудах полового члена, а также легких. Макро- и микроскопических признаков кальциноза в местах введения геля не обнаруживается. Явления клеточного и тканевого атипизма через 12 мес после введения геля не определяются.

Маммопластика также проводится под местной инфильтрационной анестезией инъекционным способом. Полимерная композиция вводится внутрикапсулярно или субфасциально в зависимости от анатомических особенностей молочных желез в количестве 40-160 см³ в 2-3 этапа при указанном выше температурном режиме. В постеманипуляционном периоде пациенты в медикаментозной профилактике практически не нуждаются, поскольку полимерная композиция сама обладает антибактериальными противовоспалительными свойствами в течение длительного периода времени.

Проведенные токсикологические

испытания ПААГ "Интерфалл" для эндопротезирования (Заключение ВНИИМТ от 27.03.92 г.) показали, что отклонение значений рН вытяжки по сравнению с контролем не превышали +1,0. Окисляемость и бромлируемость составляли 0,2 мг O_2 /л и 0,1 мг Br_2 /л соответственно, что не превышает допустимых нормативов для изделий медицинского назначения. Активность органических веществ, поглощающих в области длин воды 190-300 нм не обнаружено в вытяжках на 3, 14 и 30-е сут, что указывает на отсутствие мономера в растворе. Исследование вытяжки из 6%-ного гидрогеля методом тканевой культуры показало отсутствие гистотоксического действия на фибропластические элементы. Показатель гистотоксичности составлял 0,86, что свидетельствует об отсутствии токсичности геля. В токсикологическом эксперименте при введении гидрогеля в мышцу бедра белым крысам в течение 90 сут установлено, что воспалительная реакция в тканях проходит по типу асептического воспаления, характерного для инертного инородного тела и гидрогель с морфологической точки зрения является малореактивным материалом. С целью выявления канцерогенного воздействия гидрогель вводили белым крысам субкутально на сроки до 6 мес. Гистологические исследования не выявили клеточной атипии. Исследование мутагенной активности гидрогеля с использованием микроядерного теста на ретикулоцитах костного мозга мышей показали отсутствие мутагенного эффекта гидрогеля. В опытах на животных (белые крысы-самки) не выявлено эмбриотоксического действия 5%-ного гидрогеля. Выводы по результатам испытаний: полиакриламидный 5%-ный гель "Интерфалл" отвечает требованиям, предъявляемым к материалам, контактирующим с внутренней средой организма и рекомендуется для применения для эндопротезирования по показателю нетоксичности.

Пример 1. Предлагаемый способ получения эндопротеза мужского полового члена осуществляли следующим образом. Пациенту с различными формами импотенции выполняли фаллопластику 3,5%-ной полимерной композицией в количестве 40-60 $см^3$ внутрикавернозно. Реактивные изменения в послеоперационном периоде незначительные, исчезали в течение 2-3 дней. Отмечен устойчивый клинический эффект.

Пример 2. Предлагаемый способ получения эндопротеза мужского полового члена осуществляли следующим образом. Пациенту с различными формами импотенции выполняли фаллопластику 9%-ной полимерной композицией в количестве 40-60 $см^3$ внутрикавернозно. Реактивные изменения в послеоперационном периоде

незначительные, исчезали в течение 2-3 дней. Отмечен устойчивый клинический эффект.

Пример 3. Предлагаемый способ получения эндопротеза молочной железы осуществляли следующим образом. Пациентке с косметической целью (аплазия молочной железы) инъекционным способом выполняли маммопластику 3,5%-ной полимерной композицией в количестве 40-160 $см^3$. Реактивных изменений в послеоперационном периоде не обнаруживалось. Отмечен устойчивый клинический эффект.

Пример 4. Предлагаемый способ получения эндопротеза молочной железы осуществляли следующим образом. Пациентке с косметической целью (аплазия молочной железы) инъекционным способом выполняли маммопластику 9%-ной полимерной композицией в количестве 40-160 $см^3$. Реактивных изменений в послеоперационном периоде не обнаруживалось. Отмечен устойчивый клинический эффект.

Наиболее успешно осуществление предлагаемого способа возможно при использовании 5%-ной полимерной композиции ПААГ "Интерфалл", которую вводят в мягкие ткани инъекционным способом в необходимых количествах. Эта модификация предпочтительна, однако с успехом могут использоваться и другие модификации способа.

Клинические данные свидетельствуют о малой токсичности травматичности и физиологичности способа; гидрофильность, пористость и возможность насыщения полимерной композиции лекарственными препаратами в значительной степени снижают лейкоцитарно-макрофагальную реакцию на имплантат, что способствует нежному капсулообразованию, сводит на нет возможность отторжения имплантата. Адгезивные и достаточные механические свойства полимерной композиции не дают возможности миграции его в другие анатомические области, включая сосудистое русло.

Клиническая апробация заявленного способа эндопротезирования проведена в Киевском НИИ эндокринологии и обмена веществ МЗ Украины и Киевском НИИ отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко МЗ Украины, получены положительные отзывы.

Формула изобретения:

СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОПРОТЕЗОВ путем инъекции полиакриламидного геля в мягкие ткани, отличающийся тем, что для мягкотканых органов различного строения используют 3,5 9,0%-ный полиакриламидный гель и вводят его в количестве 5,0 150 $см^3$ в каждый поврежденный участок ткани при температуре геля 36 37°C.