(19) **RU** (11) **2 139 017** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 F 9/00, A 61 K 35/12**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97117697/14, 23.10.1997

(24) Дата начала действия патента: 23.10.1997

(46) Дата публикации: 10.10.1999

(56) Ссылки: 1. RU 2033165 C1, 20.04.95. 2. RU 2054283 C1, 20.02.96. 3. RU 2089198 C1, 19.09.97. 4. RU 94027790 A1, 27.03.97.

(98) Адрес для переписки:
127247, Москва, ул.800-летия Москвы, д.6, кв. 213, Маклаковой Ирине Александровне

(71) Заявитель:
Общество с ограниченной ответственностью Научно-экспериментальное производство "Микрохирургия глаза"

(72) Изобретатель: Багров С.Н., Маклакова И.А., Ларионов Е.В.

(73) Патентообладатель:
Общество с ограниченной ответственностью Научно-экспериментальное производство "Микрохирургия глаза"

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМОГО МАТЕРИАЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к офтальмологии, и может быть использовано для изготовления внутриглазных имплантатов, а также контактных линз и слезоотводящих приспособлений. Технический результат: получен биосовместимый материал для внутриглазных имплантатов и контактных линз, способный предотвращать процесс фиброзообразования на своей поверхности. Проводят объемную радикальную полимеризацию мономеров акрилового и/или винилового ряда в присутствии воды и сшивателя, а в полимеризуемую смесью добавляют нативный гепарин или химически модифицированный гепарин с реакционноспособными группами в молекуле в количестве 20-200 мкг/мл смеси, или гликозаминогликоны в нативном или модифицированном виде в количестве 40-200 мкг/мл. При этом полимеризацию проводят либо с помощью облучения, либо с помощью вещественного инициирования. 2 з.п.ф-лы.

RU 2139017 C1

RU 2139017 C1

(19) **RU** (11) **2 139 017** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 F 9/00, A 61 K 35/12**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **97117697/14, 23.10.1997**

(24) Effective date for property rights: **23.10.1997**

(46) Date of publication: **10.10.1999**

(98) Mail address:
127247, Moskva, ul.800-letija Moskvy, d.6, kv. 213, Maklakovoj Irine Aleksandrovne

(71) Applicant:
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju Nauchno-ehksperimental'noe proizvodstvo "Mikrokhirurgija glaza"

(72) Inventor: **Bagrov S.N., Maklakova I.A., Larionov E.V.**

(73) Proprietor:
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju Nauchno-ehksperimental'noe proizvodstvo "Mikrokhirurgija glaza"

(54) METHOD OF BIOCOMPATIBLE MATERIAL PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: medicine, ophthalmology. SUBSTANCE: method involves the volume radical polymerization of monomers of acrylic and/or vinylic order in the presence of water and a cross-linking agent. To the mixture to be polymerized native heparin or chemically modified heparin containing reactive groups at amount 20-200 mcg/ml of the mixture or native or modified glycoseaminoglycans at amount 40-200 mcg/ml are added. Polymerization is carried out by irradiation or the substance initiation. Invention can be used for preparing intraocular implants, contact lens and tear-diverting devices. Obtained biocompatible material for intraocular implants and contact lens is able to prevent the process of fibrosis formation on the surface. EFFECT: improved method of preparing. 3 cl, 5 ex

RU 2139017 C1

RU 2139017 C1

Изобретение относится к области медицины, а именно к офтальмологии, и может быть использовано для изготовления внутриглазных имплантатов (интраокулярных линз - ИОЛ, дренажей, кератопротезов, внутрироговичных линз, заменителей стекловидного тела и др.), а также контактных линз и слезоотводящих приспособлений.

Известен способ получения пластичного материала из коллагена для офтальмологии (патент РФ N 2033165), который заключается в сополимеризации сорбированного на поликремневую кислоту коллагена с мономерами акрилового и/или винилового ряда путем радиационного облучения. Такой материал является биосовместимым, однако он не обладает антифиброзными свойствами, что является причиной возникновения экссудатов.

Задачей изобретения является разработка способа получения биосовместимого материала для внутриглазных имплантатов и контактных линз, обладающего антифиброзными свойствами, т.е. способного предотвращать процесс фиброзообразования на своей поверхности.

Техническим результатом, достигаемым при использовании изобретения, является снижение или отсутствие экссудативных реакций на внутриглазной имплантат или контактную линзу.

Технический результат предлагаемого изобретения достигается тем, что проводят объемную радикальную полимеризацию мономеров акрилового и/или винилового ряда в присутствии воды и сшивателя, отличающийся тем, что в полимеризуемую смесь добавляют нативный гепарин или химически модифицированный гепарин с реакционноспособными группами в молекуле в количестве 20 - 2000 мкг/мл смеси, или гликозаминогликаны в нативном или модифицированном виде в количестве 40 - 2000 мкг/мл.

Одним из вариантов способа является тот, в котором полимеризацию проводят с помощью облучения.

Одним из вариантов является тот, в котором полимеризацию проводят с помощью вещественного инициирования.

Гликозаминогликаны представляют собой полисахариды, построенные из повторяющихся дисахаридных компонентов, которые обычно содержат аминосахара и уроновую кислоту. К гликозаминогликанам относятся гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, кератансульфаты, гепарин, гепарансульфат, дерматансульфат. Все ГАГ являются полианионами благодаря присутствию в их структурах кислых сульфатных групп или карбоксильных групп уроновых кислот. С этой особенностью гликозаминогликанов связаны многие их функциональные свойства. ГАГ являются неотъемлемой частью соединительной ткани. Они активно участвуют в водно-солевом обмене, способны снижать воспалительную и экссудативную реакцию при травмах, стимулируют репарацию поврежденных тканей. Гепарин отличается от остальных ГАГ тем, что наряду с указанными свойствами обладает противосвертывающей активностью, а его комплексы с белками плазмы обладают фибринолитическим действием. То есть гепарин способен активно воздействовать как на процесс фибринообразования, так и на процесс лизиса свежего полимерного фибринового экссудата. Такие свойства гепарина частично объясняются высоким отрицательным зарядом на его молекуле. Высокая специфичность гепарина объясняет его высокую активность при низких концентрациях. Так, например, гепарансульфат, сходный по структуре с гепарином, также обладает противосвертывающей активностью, но по эффекту значительно уступает гепарину. Поскольку удельная активность гепарина зависит от способа и источника выделения, количество гепарина, выраженное в весовых единицах, варьируется в более широких пределах.

В качестве химически модифицированного гепарина может быть использован гепарин, содержащий одну или несколько реакционноспособных групп на молекулу, например двойных связей (Ж.Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева, том XXX, N 4, 1985, 402-410).

Гликозаминогликаны также могут быть использованы в модифицированном виде.

При использовании гепарина или ГАГ в нативном виде в процессе полимеризации происходит физическое включение молекул данных веществ в полимеризуемую полимерную матрицу. При этом часть этих молекул вымывается со временем из поверхностного слоя полимера. Если в полимеризуемую смесь добавляют химически модифицированный гепарин или ГАГ, то в процессе полимеризации происходит как физическое включение данных веществ, так и ковалентное присоединение их к полимерной матрице. В последнем случае получаются полимеры более устойчивые к внешним воздействиям, таким как процесс вымывания.

Интервал концентрации гепарина выбран экспериментально. Для этого получали полимерный материал по заявляемому способу в виде тонких пластин, кусочки которых имплантировали в переднюю камеру кролика. При концентрации гепарина в полимеризуемой смеси менее 20 мкг/мл в первые 4 - 7 суток после имплантации на поверхности полимера наблюдали фибриновый экссудат, который затем исчезал. При концентрации гепарина выше 20 мкг/мл в первые сутки после операции поверхность полимера была практически чистая. При концентрации гепарина в полимеризуемой смеси выше 2000 мкг/мл наблюдали после имплантации повышенную кровоточивость.

Интервал ГАГ подбирали экспериментально аналогичным способом. При этом концентрация ГАГ от 40 до 2000 мкг/мл полимеризуемой смеси оказалась оптимальной и получаемые полимеры не вызывали фибринообразования.

Биосовместимость и антифиброзные свойства получаемых полимеров оценивали в эксперименте на глазах кроликов. С этой целью небольшие стерильные кусочки полимера (примерно 2x3 мм, толщиной ≈ 100 мкм) помещали в переднюю камеру. Наблюдение вели визуально с помощью щелевой лампы. Контролем служил полимер, полученный в идентичных условиях, но без

RU 2139017 C1

RU 2139017 C1

добавки гепарина или ГАГ в полимеризуемую смесь. На следующие сутки после имплантации в контрольных глазах наблюдали экссудативную реакцию слабой и средней степени, в зависимости от конкретного полимера, которая постепенно исчезала к 4-7 дню после операции. При этом поверхность полимера была покрыта преципитатами белковой или клеточной природы. В опытных глазах в первые сутки после имплантации наблюдали слабовыраженную реакцию либо ее отсутствие. На вторые сутки после операции глаза были спокойными, поверхность имплантата чистая.

Биосовместимый полимерный материал получали следующим способом. К мономеру акрилового или винилового ряда, или к их смеси, добавляли воду, сшиватель и водный раствор гепарина или химически модифицированного гепарина, или ГАГ в нативном или модифицированном виде. Смесь перемешивали, дегазировали, насыщали инертным газом, вновь дегазировали, а затем добавляли вещественные инициаторы, смесь помещали в формы и выдерживали в течение нескольких часов до окончания полимеризации. Вместо вещественного инициирования разлитую в формы смесь полимеризовали с помощью облучения, например гамма-облучения, или ультрафиолетового облучения. Полимер извлекали из форм, формировали из него изделие, которое промывали водой, физиологическим раствором, а затем стерилизовали.

В качестве мономера предпочтительно использовали 2-гидроксиэтилметакрилат или акриламид, или N-винилпирролидон, или их смеси.

В качестве сшивающего агента предпочтительно использовали N,N-метиленбисакриламид, этиленгликольдиакрилат, или этиленгликольдиметакрилат, или их смеси.

Способ поясняется конкретными примерами.

Пример 1. 15 г Акриламида и 0,05 г N,N-метиленбисакриламида помещают в колбу и доводят объем до 100 мл водным раствором гепарина с концентрацией 20 мкг/мл. Раствор дегазируют, насыщают аргоном, вновь дегазируют и добавляют 0,8 мл ТЕМЕД (NNNN-тетраметилэтилендиамин) и 1,0 мл 10% раствора персульфата аммония. Смесь быстро, не взбалтывая, перемешивают и заливают в формы. Оставляют на ночь до полной полимеризации. Далее полимер извлекают из форм, промывают несколько раз дистиллированной водой при температуре 50 °С до полной регидратации. Затем троекратно промывают физиологическим раствором, укупоривают во флаконы и стерилизуют 40 мин при 120°С.

Пример 2. 10 г Акриламида, 5 г винилпирролидона и 0,05 г бисакриламида доводят водой до 50 мл. К раствору добавляют 50 мл водного раствора гепарина концентрацией 4000 мкг/мл, при этом конечная концентрация гепарина в смеси составляет 2000 мкг/мл. Раствор дегазируют, насыщают аргоном, дегазируют вновь, разливают в формы и облучают гамма-излучением с дозой 1,5 Мрад. Полимер извлекают из форм, промывают и стерилизуют согласно примеру 1.

Пример 3. К 60 г гидроксиэтилметакрилата и 1,0 г триэтиленгликольдиметакрилата добавляют дистиллированную воду до объема 80 мл. К раствору добавляют 20 мл водного раствора химически модифицированного гепарина, с ковалентно присоединенными двойными связями, способными вступать в реакцию полимеризации, в концентрации 100 мкг/мл. При этом конечная концентрация модифицированного гепарина в смеси составляет 20 мкг/мл. Раствор дегазировали и насыщали инертным газом согласно примеру 1, а затем разливали в формы и облучали с помощью гамма-излучения дозой 2,0 Мрад. Полимер извлекали из форм, высушивали при температуре 90°С в течение трех суток, а затем из него вытачивали ИОЛ требуемой диоптрийности. ИОЛ отмывали, регидратировали и стерилизовали согласно примеру 1. 20 ИОЛ различной диоптрийности были имплантированы пациентам после экстракции катаракты. Во всех случаях на следующие сутки после операции глаза были спокойными, на поверхности ИОЛ отсутствовали фибриноподобные или экссудативные образования, передняя камера оставалась чистой.

Пример 4. К 15 г акриламида и 0,1 г NN-метиленбисакриламида добавляют воду до объема 50 мл и 50 мл раствора ГАГ с концентрацией 80 мкг/мл. Раствор дегазируют, добавляют 1,1 мл 10% раствора персульфата натрия и 0,85 мл ТЕМЕД, быстро перемешивают, дегазируют и разливают в формы для внутриглазничных имплантатов. Формы помещают в термошкаф и выдерживают при температуре 40°С в течение двух часов. Затем полимер извлекают из форм, регидратируют, промывают и стерилизуют согласно примеру 1. При имплантации такого полимера в слои роговицы отмечали отсутствие фиброзообразования на границе полимер-строма роговицы.

Вследствие этого и роговица и полимер оставались прозрачными.

Пример 5. К 50 мл винилпирролидона и 0,01 г триэтиленгликольдиакрилата добавляли 50 мл водного раствора химически модифицированного ГАГ с концентрацией 4000 мкг/мл, конечная концентрация модифицированного ГАГ составляла 2000 мкг/мл. Раствор перемешивали, дегазировали, заливали в формы для кератопротеза и облучали дозой 2,0 Мрад.

Затем полимер извлекали из форм, промывали и стерилизовали согласно примеру 1. При имплантации полученного кератопротеза отмечали отсутствие фиброзной пленки на внутренней поверхности имплантата, что обеспечивало его прозрачность.

Таким образом, получение полимерных изделий для офтальмологии с помощью предложенного способа позволяет значительно снизить экссудативную реакцию и уменьшить процесс фиброзообразования со стороны тканей глаза.

Формула изобретения:

1. Способ получения биосовместимого материала, включающий объемную радикальную полимеризацию мономеров

RU 2139017 C1

RU 2139017 C1

акрилового и/или винилового ряда в присутствии воды и сшивателя, отличающийся тем, что в полимеризуемую смесь добавляют нативный гепарин, или химически модифицированный гепарин с реакционноспособными группами в молекуле в количестве 20-2000 мкг/мл смеси, или гликозаминогликаны в нативном или модифицированном виде в количестве 40-2000 мкг/мл.

2. Способ получения биосовместимого материала по п.1, отличающийся тем, что полимеризацию проводят с помощью облучения.

3. Способ получения биосовместимого материала по п.1, отличающийся тем, что полимеризацию проводят с помощью вещественного инициирования.

RU 2139017 C1

RU 2139017 C1