



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231 700

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 23 08 83

(21) PV 6134-83

(51) Int. Cl.¹

A 61 K 49/04

(40) Zveřejněno 16 04 84

(45) Vydáno 01 05 86

(75)
Autor vynálezu

TROSTENJUK NADEŽDA VLADIMIROVNA, GUMARGALIEVA KLARA ZENNONOVNA,
MOJSEJEV JURIJ VASILJEVIČ, MOSKVA, (SU),
LOPOUR PETR ing. CSc., ŠULC JIŘÍ ing.,
VACÍK JIŘÍ ing. CSc.,
KÁLAL JAROSLAV prof. ing. DrSc., PRAHA, (CS)

(54)

Způsob přípravy hydrogelů s rentgenokontrastními
vlastnostmi

Vynález se týká způsobu přípravy hydrogelů s rentgenokontrastními vlastnostmi pro použití v lékařství jako implantáty.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy hydrogelů s rentgenokontrastními vlastnostmi s obsahem vody při rovnovážném zbobtnání od 10 do 90 % vyznačený tím, že rentgenokontrastní látka obsažená v hydrogelu je sraženina AgI, AgI₃ nebo AgI_n kde n 3, připravená reakcí dvou ve vodě rozpustných látek přímo ve hmotě hydrogelu tak, že hydrogel zbobtnalý vodným roztokem jedné z těchto látek o koncentraci 1 - 60 % se ponoří do roztoku druhé látky o koncentraci 1 - 60 % a po vysrážení rentgenokontrastní látky se ve vodě rozpustné látky odstraňují z hydrogelu opakovaným vypíráním vodou.

Postupem podle vynálezu lze získat hydrogely s rentgenokontrastními vlastnostmi beze změny jejich ostatních vlastností, podstatných pro použití v lékařské praxi. Rentgenokontrastnost je do té míry výrazná, že je možno zobrazovat i implantáty malých rozměrů, například tzv. umělé emboly s rozměrem 1 mm.

231 700

Vynález se týká způsobu přípravy hydrogelů s rentgenkontrastními vlastnostmi pro použití v lékařství jako implantáty.

Jako protetické materiály jsou v lékařství používány hydrofilní gely zejména na bázi polymerů a kopolymerů 2-hydroxyethylmethakrylátu, některých dalších esterů kyseliny methakrylové, methakrylamidu, akrylamidu a jejich derivátů. Způsob přípravy těchto materiálů buď v kompaktní nebo v porézní formě je předmětem celé řady patentů a autorských osvědčení (čs. pat. č. 91 918, čs. pat. č. 92 010, čs. pat. č. 131 188, čs. pat. č. 131 449, AO č. 153 762, AO č. 234 156 "Způsob přípravy houbovitých syntetických hydrogelů se zlepšenými mechanickými a biologickými vlastnostmi" Štol a kol.).

V mnoha případech je žádoucí aby polohu implantátu v těle pacienta nebo během jeho zavádění bylo možno kontrolovat rentgenoskopicky.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy hydrogelů s rentgenkontrastními vlastnostmi na bázi polymerů a kopolymerů akrylátů či methakrylátů s obsahem vody při rovnovážném zbobtnání od 10 do 90% vyznačený tím, že rentgenkontrastní látka obsažená v hydrogelu je sraženina jodidu stříbrného, trijodidu stříbrného nebo polyjodidu stříbrného AgI_n kde $n > 3$, připravená reakcí ve vodě rozpustné soli stříbra a ve vodě rozpustného jodidu, trijodidu nebo polyjodidu přímo ve hmotě hydrogelu tak, že hydrogel zbobtnalý vodným roztokem jodidu, trijodidu nebo polyjodidu o koncentraci 1 - 60% se ponoří do roztoku soli stříbra o koncentraci 1 - 60% a po vysrážení rentgenkontrastní látky se ve vodě rozpustné látky odstraňují z hydrogelu opakovaným vypíráním vodou.

Postupem podle vynálezu lze získat hydrogely s rentgenkon-
trastními vlastnostmi beze změny jejich ostatních vlastností,

podstatných pro použití v lékařské praxi. Rentgenkontrastnost je do té míry výrazná, že je možno zobrazovat i implantáty malých rozměrů, například tzv. umělé emboly s rozměrem kolem 1 mm.

Rentgenkontrastnosti je dosaženo vysrážením jodidu stříbrného, trijodidu stříbrného nebo polyjodidu stříbrného ve hmotě hydrogelu. Tyto anorganické látky jsou netoxické vzhledem ke svému velmi nízkému součinu rozpustnosti ve vodě a v tělních tekutinách a vyznačují se opacitou dostačující pro dobré rentgenoskopické zobrazení i při relativně nízkých koncentracích. Příprava hydrofilních gelů, obsahujících tyto rentgenkontrastní látky využívá té skutečnosti, že hydrogely jsou schopny bobtnat vodnými roztoky látek, jejichž reakcí vzniká příslušná nerozpustná sloučenina stříbra. Postupuje se tak, že hydrogel buď ve stavu zbobtnalém vodou nebo bezvodý se ponechá nejprve po určité době ponořen do roztoku ve vodě rozpustné soli stříbra například dusičnanu stříbrného a poté se ponoří do vodného roztoku jodidu, trijodidu nebo polyjodidu například jodidu draselného. Reakcí rozpustné soli stříbra obsažené v hydrogelu a příslušného jodidu obsaženého v roztoku, do něhož byl hydrogel ponořen, vznikne ve hmotě hydrogelu nerozpustná stříbrná sůl. Vysrážení stříbrné soli v hydrogelu lze provést i opačným způsobem, tj. tak, že nejdříve se hydrogel ponoří do roztoku jodidu a potom do dusičnanu stříbrného. Rentgenkontrastní stříbrná sůl se v důsledku nepříliš rychlé difuze roztoku jedné z reakčních složek do hydrogelu zbobtnalého roztokem druhé složky vysrážuje postupně ve formě velmi jemných krystalků, což má za následek optimální zobrazovací vlastnosti při rentgenografii. Rentgenkontrastní hydrogely, obsahující jodidy stříbra se vyznačují vysokou stálostí stupně opacity v průběhu doby po implantaci do tkáně živého organismu a lze je tedy s výhodou použít v těch případech, kdy rentgenografické sledování implantátu je žádoucí i po delší době po jeho voperování případně zavedení.

Příklad 1

231 700

Polymerací směsi 98,75% 2-hydroxyethyl-methakrylátu a 0,2% ethylendimethakrylátu iniciovanou 0,05% isopropylperkarbonátu byl připraven transparentní válcovitý blok polymeru o průměru 80 mm. Z tohoto bloku byly odděleny hranolky o rozměrech 10x2x2 mm. Hranolky byly ponořeny do roztoku připraveného rozpuštěním 6,2 g jodidu draselného a 3,8 g jodu v 90 ml vody a ponechán v tomto roztoku po dobu 48 hodin při 25°. Poté byly zbobtnalé hranolky vloženy do roztoku obsahujícího dusičnan stříbrný, připraveného rozpuštěním 2,5 g dusičnanu stříbrného ve 25 ml vody a ponechán v tomto roztoku po dobu 48 hodin. Hranolky byly potom vymývány po dobu 3 dní při teplotě 40° v destilované vodě, která byla každodenně měněna. Vymyté hranolky byly přechovávány v destilované vodě, zatavené ve skleněných ampulkách a sterilisované vařením po dobu 2 hodin.

Příklad 2

Příprava rentgenkontrastního hydrogelu byla prováděna podle příkladu 1 s tím rozdílem, že pro urychlení zbobtnání byly hranolky poly-(2-hydroxyethyl-methakrylátu) ponořeny do roztoku 6,2 g jodidu draselného a 3,8 g jodu ve směsi 45 ml etanolu a 45 ml vody.

Příklad 3

Příprava rentgenkontrastního hydrogelu byla prováděna podle příkladu 1 s tím rozdílem, že vysrážení stříbrné soli bylo prováděno v makroporézním hydrogelu ve formě válečků o průměru 3 mm a délce ca 20 mm. Tento makroporézní hydrogel byl připraven polymerací směsi 15% 2-hydroxyethyl-methakrylátu, 0,15% ethylendimethakrylátu, 34,75% diacetátu glycerolu, 0,1% 2,2'-azobis(isobu-

tyronitrilu) a 50% jemně práškovitého chloridu sodného o velikosti částic do 0,09 mm a následujícím vypráním chloridu sodného z polymeru vodou.

Způsob přípravy hydrogelů s rentgenkontrastními vlastnostmi na bázi polymerů a kopolymerů akrylátů či methakrylátů s obsahem vody při rovnovážném zbobtnání od 10 do 90% vyznačený tím, že rentgenkontrastní látka obsažená v hydrogelu je sraženina jodidu stříbrného, trijodidu stříbrného nebo polyjodidu stříbrného AgI_n , kde $n \geq 3$, připravená reakcí ve vodě rozpustné soli stříbra a ve vodě rozpustného jodidu, trijodidu nebo polyjodidu přímo ve hmotě hydrogelu tak, že hydrogel zbobtnalý vodným roztokem jodidu, trijodu nebo polyjodidu o koncentraci 1 až 60% se ponoří do roztoku soli stříbra o koncentraci 1 až 60% a po vysrážení rentgenkontrastní látky se ve vodě rozpustné látky odstraňují z hydrogelu opakovaným vypíráním vodou.