



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79521 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 51/00

A61L 27/00

C08G 18/00

A61F 2/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) МАТЕРІАЛ ОБОЛОНКИ ЕНДОПРОТЕЗА

1

2

(21) а200506749

(22) 11.07.2005

(24) 25.06.2007

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

(72) Галатенко Наталія Андріївна, Рожнова Ріта
Анатоліївна, Кебуладзе Іван Михайлович(73) Галатенко Наталія Андріївна, Рожнова Ріта
Анатоліївна, Кебуладзе Іван Михайлович(56) Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Закашун Т.Е.,
Мнышенко Т.И. Токсиколого-гигиеническая оценка
полимерных имплантатов - носителей биоло-
гически активных соединений. Сучасні проблеми
токсикології. №4. 2002

US 5824049, 20.10.1998

SU 1050699, 30.10.1983

(57) 1. Матеріал оболонки ендопротеза, який міс-
тить поліуретан, який **відрізняється** тим, що як
поліуретан містить поліуретан-алофанатний елас-
томер типу спандекс та додатково нестероїдний
протизапальний лікарський препарат при такому
співвідношенні компонентів (мас. %):

поліуретан-алофанатний еластомер	
типу спандекс	91-99
протизапальний нестероїдний лікарсь- кий препарат	1-9.

2. Матеріал оболонки ендопротеза за п. 1, який
відрізняється тим, що поліуретан-алофанатний
еластомер типу спандекс отриманий шляхом вза-
ємодії ізоціанатного форполімеру за реакцією
надлишку одного або декількох ароматичних або
аліфатичних діізоціанатів з поліольним компонен-
том та з дигідроксильним подовжувачем макрола-
нцюга з групи гліколів, або дигідроксильного та
мультигідроксильного подовжувачів макроланцюга
із групи дисахаридів.3. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що в поліуретан-
алофанатному еластомері типу спандекс ізоціанат-
ний форполімер з кінцевими ізоціанатними гру-
пами має вміст вільних ізоціанатних груп 6,4-9,0 %.4. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 1, 2, 3, який **відрізняється** тим, що поліуретан-
алофанатний еластомер типу спандекс містить
алофанатні вузли розгалуження.5. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що поліуретан-
алофанатний еластомер типу спандекс як поліо-
льний компонент містить прості полієфіри ММ 500-
3000 дальтон.6. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що поліуретан-
алофанатний еластомер типу спандекс як простий
полієфір містить поліоксипропіленгліколь ММ 500-
3000 дальтон.7. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що поліуретан-
алофанатний еластомер типу спандекс як простий
полієфір містить політетраметиленгліколь ММ
1000-2000 дальтон.8. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що поліуретан-
алофанатний еластомер типу спандекс як дигідро-
ксильний подовжувач макроланцюга містить глі-
коль, вибраний з ряду етиленгліколь, 1,2-
пропандіол, 1,3-пропандіол, 1,2-бутандіол, 1,3-
бутандіол, 1,4-бутандіол, 2,3-бутандіол.9. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що поліуретан-
алофанатний еластомер типу спандекс як гліколь
містить 1,4-бутандіол.10. Матеріал оболонки ендопротеза за п. 2, який
відрізняється тим, що співвідношення дигідрок-
сильного та мультигідроксильного подовжувачів
макроланцюга складає, моль: (0,5-0,9)/(0,1-0,5).11. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 2,10, який **відрізняється** тим, що поліуретан-
алофанатний еластомер типу спандекс як мульти-
гідроксильний подовжувач макроланцюга містить
дисахарид, вибраний з ряду мальтоза, сахароза,
лактоза, целобіоза.12. Матеріал оболонки ендопротеза за п. 11, який
відрізняється тим, що поліуретан-алофанатний
еластомер типу спандекс як мультигідроксильний
подовжувач макроланцюга містить переважно лак-
тозу.13. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з
пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що поліуретан-
алофанатний еластомер типу спандекс як несте-

(13) C2

(11) 79521

(19) UA

роїдний протизапальний лікарський препарат містить лікарський препарат, вибраний з ряду мелосикам, теносикам, піроксикам.

14. Матеріал оболонки ендопротеза за п. 13, який **відрізняється** тим, що як протизапальний нестероїдний препарат використаний переважно піроксикам.

15. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що виконаний з можливістю використання для оболонок гідрофільних ендопротезів, які імплантують в м'які тканини.

Винахід відноситься до полімерів медичного призначення та може бути використаний для оболонок ендопротезів при реконструкції молочних залоз, фаллопластики, контурної і лицевої пластики в реконструктивно-відновлювальній та пластичній хірургії, онкології.

В теперішній час для ендопротезування молочних залоз з метою збільшення об'єму, а також після мастектомії запропонована велика кількість гідрофільних ендопротезів в оболонках різної форми, конфігурації, складу.

Матеріал оболонки повинен відповідати наступним вимогам: бути біосумісним, не викликати побічних ефектів при використанні, за густиною та консистенцією максимально наближатися до густини та консистенції тканини, яку він заміщує, забезпечувати гарний косметичний ефект, не викликати розвитку капсулярних контрактур, фіброзів, гематом, кальцифікації, відторгнення. При використанні оболонок для реконструкції молочної залози після мастектомії не повинно виникати запальних процесів, які супроводжуються інтенсивним судиноутворенням, тому що інвазія судин в пухлину дозволяє пухлинним клітинам проникати в систему кровообігу і, таким чином, метастазувати в інші органи і тканини.

Відомий матеріал оболонки ендопротезу молочної залози [EP 1214953 A1, 19.06.2002.], виконаний з високоеластичного матеріалу - силікону, наповнену поліакриламідним гідрогелем.

Однак у зв'язку з тим, що олігомери силіконового матеріалу дифундують в оточуючі тканини, існує можливість тяжких токсичних реакцій, утворення капсулярної контрактури, розвитку канцеру молочної залози на віддалених строках експлуатації. Оболонка не має протизапальних властивостей, не інгібує процеси судиноутворення.

Відомий матеріал оболонки ендопротезу молочної залози [RU 96110800 A, опубл. 20.03.99.], в якому оболонка виконана у формі еліпсоїду, сфери або напівсфери та виготовлена з синтетичних полімерів або біополімерів. Використання біополімерів зменшує ризик виникнення ускладнень та онкологічної небезпеки.

Проте оболонка не має протизапальних властивостей, не інгібує процеси судиноутворення.

Відомий матеріал оболонки ендопротезу молочної залози [RU 2127095 C1, опубл. 10.03.99.] із

16. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що виконаний з можливістю використання для ендопротезів молочних залоз та ендопротезів, які імплантують в м'які тканини.

17. Матеріал оболонки ендопротеза за будь-яким з пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що виконаний з можливістю використання як покриття на поверхні синтетичних та/або металевих імплантатів.

18. Матеріал оболонки ендопротеза за п. 17, який **відрізняється** тим, що виконаний з можливістю використання для покриття шляхом занурювання, розбризкування та намазування.

синтетичних полімерів і біополімерів. Оболонка наповнена гідрогелем, який містить 4,0-8,0 мас.% сополімеру акриламідів та метилен-біс-акриламідів. Ендопротез у цілому забезпечує гарний косметичний ефект, не викликає фіброзів, не потребує проведення додаткових операцій.

Проте така оболонка ендопротезу не має протизапальних властивостей, не інгібує процеси судиноутворення, тому залишається можливість рецидивів при її використанні після мастектомії.

Відомий матеріал оболонки ендопротезу для реконструктивно-відновлювальної та пластичної хірургії [RU 2055544 C1, опубл. 10.03.1996.], при цьому полімерна оболонка виконана з еластичного матеріалу і наповнена гідрогелем на основі зшитого полігідроксиетилметакрилату з вмістом води 90%.

Проте полімерна оболонка ендопротезу не володіє протизапальними властивостями, не інгібує процес судиноутворення.

В цілому вищевизначені матеріали оболонки ендопротезів не мають протизапальних властивостей, не інгібують процеси судиноутворення. У разі їх використання залишається можливість вірогідності розвитку капсулярних контрактур, фіброзів, гематом, кальцифікації, відторгнення. Використання перерахованих оболонок ендопротезів при відновлюванні молочної залози після мастектомії зберігає можливість росту судин, і, як наслідок, рецидиву.

Найбільш близьким по технічній суті до запропонованого винаходу є матеріал резорбуючої оболонки, яка наповнена гідрогелем для ендопротезування [Заявка Пат. США 20050065616, 24/03/2005]. Резорбуюча оболонка може бути виготовлена з поліуретану, аліфатичних поліефірів, поліамінокислот, сополімерів простих та складних ефірів, поліалкіленоксалатів, поліамідів, полігліколевих кислот, полілактидів, тирозин похідних полікарбонатів, полиімінокарбонатів, поліортоєфірів, поліоксоефірів, полиамідоєфірів, поліоксоефірів, що містять аміні групи, поліангідридів, поліфосфазенів, колагену, еластину, біоабсорбуючого крохмалю, та комбінації указаних полімерів. Резорбуюча оболонка може бути у вигляді конверту або покриття, нанесеного на поверхню гідрогеля шляхом хімічної модифікації гідрогелю. Резорбуюча оболонка, отримана з полі-

уретану, є тимчасовим бар'єром між гідрогелем та оточуючою тканиною і дозволяє сформуватися тонкій сполучно - тканинній капсулі навколо ендопротезу, та запобігти насичення гелю тканинної рідиною. Резорбуюча поліуретанова оболонка біодеградує на протязі 12 місяців, при цьому спостерігається зменшення відносного подовження та еластичності.

Основним недоліком є те, що матеріал оболонки не має протизапальних властивостей, не інгібує процеси судиноутворення. При використанні матеріалу оболонки при реконструкції молочної залози після мастектомії не виключається можливість рецидиву. Також суттєвим недоліком цього матеріалу є значне зменшення відносного подовження та еластичності, і, як наслідок, збільшення жорсткості матеріалу після імплантації. Біодеструкція поліуретану в цьому випадку відбувається з утворенням жорстких сегментів, що призведе до травмування оточуючих тканин, розриву сполучно - тканинної капсули, насичення гелю тканинною рідиною, і, як результат, виникнення фіброзів, гематом, капсулярних контрактур, келлоїдних рубців. В процесі біодеструкції вищезумовлена поліуретанова оболонка фрагментуючись може сповзати з гідрогелевого імплантату та збиратися в субм'ямарному просторі, що в результаті призведе до відторгнення ендопротезу в цілому.

Задачею винаходу є створення матеріалу оболонки ендопротезу, який має протизапальні властивості та здатен місцево інгібувати процеси судиноутворення.

Технічним результатом винаходу є створення матеріалу оболонки ендопротезу для використання в реконструктивно-відновлювальній і пластичній хірургії, онкології, який забезпечує зменшення післяопераційних ускладнень, рецидивів за рахунок пролонгованого вивільнення лікарських препаратів.

Поставлена задача вирішується тим, що матеріал оболонки ендопротезу з поліуретану, згідно винаходу, в якості поліуретану містить поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс і додатково нестероїдний протизапальний лікарський препарат при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Поліуретан-аллофанатний еластомер	
типу спандекс	91-99
нестероїдний лікарський препарат	1-9

Поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс отриманий шляхом взаємодії ізоціанатного форполімеру за реакцією надлишку одного або декількох ароматичних або аліфатичних діізоціанатів з поліольним компонентом та з дигідроксильним подовжувачем макроланцюга з групи гліколів, або співвідношенням дигідроксильного та мультигідроксильного подовжувачів макроланцюга із групи дисахаридів.

Поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс, в якому ізоціанатний форполімер з кінцевими ізоціанатними групами має вміст вільних ізоціанатних груп 6,4-9,0%

Поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс містить аллофанатні вузли розгалуження.

Поліуретан-аллофанатний еластомер типу

спандекс як поліольний компонент містить прості полієфіри ММ 500-3000 дальтон.

Поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс як простий полієфір містить переважно поліоксипропіленгліколь ММ 500-3000 дальтон.

Поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс у якості простого полієфіру містить переважно політетраметиленгліколь ММ 1000-2000 дальтон.

Поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс як дигідроксильний подовжувач макроланцюга містить гліколь, обраний з ряду етиленгліколь, 1,2-пропандіол, 1,3-пропандіол, 1,2-бутандіол, 1,3-бутандіол, 1,4-бутандіол, 2,3-бутандіол, переважно 1,4-бутандіол. В окремих випадках як мультигідроксильний подовжувач макроланцюга поліуретан-аллофанатний еластомер містить дисахарид, обраний з ряду мальтоза, сахароза, лактоза, целобіоза, переважно лактоза при співвідношенні гліколь /дисахарид відповідно, моль: (0,5-0,9)/(0,1-0,5).

Поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс, як нестероїдний протизапальний лікарський препарат, містить лікарський препарат обраний з ряду мелосикам, теносикам, піроксикам, переважно піроксикам.

Матеріал оболонки ендопротезу може бути використаний у виді плівки, розчину.

Матеріал оболонки ендопротезу може бути використаний для виготовлення оболонок гідрофільних ендопротезів, які імплантують в м'які тканини.

Матеріал оболонки ендопротезу може бути використаний для виготовлення ендопротезів молочних залоз та ендопротезів, які імплантують в м'які тканини.

Матеріал оболонки ендопротезу може бути використаний як покриття на поверхні синтетичних та/або металевих імплантатів.

Матеріал оболонки ендопротезу використовується як покриття на поверхні синтетичних та/або металевих шляхом занурювання, розбризкування та намазування.

Виявлено несподіваний ефект, який полягає в тому, що введення в структуру поліуретан-аллофанатного еластомеру типу спандекс нестероїдного протизапального лікарського препарату (Таблиця 1) дозволяє уникнути недоліку поліуретанового матеріалу за прототипом, а саме зменшення відносного подовження поліуретанового матеріалу при його біодеструкції. Фізико-механічні випробування матеріалу оболонки до та після імплантації експериментальним тваринам показали, що введення до структури поліуретан-аллофанатного еластомеру типу спандекс нестероїдного протизапального лікарського препарату призводить до збільшення значення відносного подовження як наслідок еластичності поліуретанової оболонки під час її біодеструкції (Таблиця 2)

Несподіваний ефект можна пояснити наявністю в структурі матеріалу оболонки лікарського препарату, який утворює з полімерною ланкою поліуретан-аллофанатного еластомеру типу спандекс додаткові водневі зв'язки, що доказано з використанням методу ІЧ-спектроскопії, і, таким чином, призводить до додаткового розгалуження еластомеру типу спандекс. Під час біодеструкції

відбувається розрив водневих зв'язків, і лікарський препарат виходить в оточуючі тканини. При цьому, структура поліуретану становиться менш розгалуженою наближаючись до лінійної, що призводить до підвищення відносного подовження матеріалу під час його біодеструкції.

Наявність в структурі поліуретан-аллофанатного еластомеру типу спандекс вторинних аллофанатних зв'язків було визначено з використанням методу ІЧ-спектроскопії по спектрам

продуктів амінолізу вторинних зв'язків діетиламіном по оптичній густині смуги поглинання 1655см⁻¹. [Метод определения вторичных связей в полиуретанах. Колусов Л.И., Жарков В.В. Пластические массы. - 1972, №9.- с.63-64].

Суть винаходу пояснюється прикладами, наведеними у таблицях (Таблиця 1, 2), які ні в якому разі не обмежують об'єм патентних домагань.

Приклади складу матеріалу оболонки ендопротезу

Таблиця 1

№ Позиції	Форполімер		Вільні NCO форполімеру	Подовжувачі макроланцюга			Нестероїдний протизапальний лікарський пре- парат
	Поліол	Діізоціанат		Гліколь	Дисахарид	Співвідношення гліколь/дисахарид, моль	
	Поліол/діізоціанат, моль						
1	ПОПГ ММ1000	ДФМДІ	6,4	1,4- бутандіол	-	1:0	піроксикам, 9мас.%
2	ПОПГ ММ2000	ТДІ	7,0	1,4- бутандіол	-	1:0	піроксикам, 3мас.%
3	ПОПГ ММ1000	ТДІ	8,5	1,4- бутандіол	-	1:0	піроксикам, 2мас.%
4	ПОПГ ММ3000, ПОПГ ММ500	Гексаметилен- діізоціанат	9,0	1,4- бутандіол	-	1:0	піроксикам, 1мас.%
5	Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ), ММ1500	2,4; 2,6- толуїлендіі- зоціанат (ТДІ)	6,4	1,4- бутандіол	лактоза	0,5:0,5	піроксикам 2мас.%
6	ПОПГ, ММ2000	Гексаметилен- діізоціанат (ГМДІ)	7,0	1,4- бутандіол	лактоза	0,9:0,1	піроксикам 9мас.%
7	Політетраметиленгліколь (ПТМГ) ММ2000	ДФМДІ	8,0	1,4- бутандіол	лактоза	0,75:0,25	піроксикам 3мас.%
8	Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ), ММ1000	ТДІ	9,0	1,4- бутандіол	лактоза	0,83:0,17	піроксикам 1мас.%
9	Прототип						-

Фізико-механічні показники матеріалу оболонки ендопротезу

Таблиця 2

№ позиції	До імплантації		Після імплантації							
	Міцність на розрив, МПА	Відносне подовження, %	Міцність на розрив, МПА				Відносне подовження, %			
			Місяць				Місяць			
			1	3	6	12	1	3	6	12
1	7,050	930	4,740	2,5	1,44	0,56	900	890	928	2000
2	0,446	1346	0,315	0,115	0,094	0,056	1400	1501	1746	>2500
3	0,634	958	0,528	0,430	0,250	0,18	1200	1500	2500	>2500
4	0,327	1045,0	0,314	0,307	0,192	0,12	1094	2187	2400	2800
5	2,87	900	2,646	2,37	1,5	0,68	978	1500	2500	>2500
6	6,47	1656	5,76	4,20	3,00	2,5	1720,0	2000	2500	>2500
7	1,52	2473	1,2	0,87	0,59	0,10	2500	>2500	>2500	>2500
8	0,13	2800	0,121	0,116	0,015	0,010	>2800	>2800	>2800	>2800
9 прототип	-	-	зменшується				зменшується			

Приклад 1. Поліуретан-аллофанатний еластомер типу спандекс синтезовано через ізоціанатний форполімер з вмістом вільних ізоціанатних груп від 6,4 до 9,0% (Таблиця 1, позиції 1-4), отриманого шляхом взаємодії простих полієфірів з надлишком діізоціанату. Синтез ізоціанатного форполімеру проводили в реакторі, обладнаному мішалкою в середовищі інертного газу при температурі 60°C. До ізоціанатного форполімеру поступово при перемішуванні добавляють розрахункову кількість 1,4-бутандіола. Реакцію проводять при постійному перемішуванні протягом 2-4 годин при

температурі 40-70°C. Отвердіння проводять на фторопластовій підложці при температурі 60-70°C на протязі 9-12 годин. Імобілізацію лікарського препарату проводили шляхом введення піроксикаму в 20% розчин синтезованого поліуретан-аллофанатного еластомеру типу спандекс в ДМФА в кількості від 1мас.% до 9мас.%. Для отримання плівки розчин дегазують вакуумом, виливають на фторопластові підкладки, сушать при температурі 70°C на протязі 3-7 діб.

Приклад 2. Синтез ізоціанатного форполімеру (Таблиця 1, позиції 5-8) здійснюють аналогічно

прикладу 1. У ізоціанатний форполімер послідовно протягом 1 години вводять 1,4-бутандіол та розчин лактози в ДМФА з розрахунку мольного співвідношення лактоза/бутандіол згідно позиціям 5-8 Таблиця 1. Реакцію проводять при постійному перемішуванні протягом 2-4 годин при температурі 40-70°C до повного вичерпання вільних ізоціанатних груп. Імобілізація піроксикаму та технологія отримання плівки згідно прикладу 1.

Технологія отримання оболонки для гідрофільних ендопротезів, які імплантуються в м'які тканини, гідрофільних ендопротезів молочної залози:

Приклад 3. Матеріал оболонки згідно прикладів 1, 2 у вигляді плівки фіксують на нижній частині прес-форми, після нагріву (Т 40-60°C) вакуумують. Місце зварювального шва знежирюють спиртом. Потім на сформовану першу половину оболонки накладають другу половину оболонки, сформовану тим же способом. Навантажують кришкою прес-форми. Температура нагріву прес-форми 70-150°C. Після остигання залишки полімеру обрізають по місцю зварювального шва.

Приклад 4. Оболонку, отриману за прикладом 3 через отвір або надсік вивертають таким чином, щоб зварювальний шов був усередині. Отвір заклеюють клапаном виконаним з того ж матеріалу шляхом температурного зварювання.

Приклад 5. Сформовану половинку оболонки за прикладом 3, яка розташована на нижній частині прес-форми, заповнюють біосумісним гідрогелем, накривають верхньою частиною оболонки та закривають навантаженою кришкою прес-форми попередньо нагрітою до 70-150°C. Залишки полімеру обрізають в місці зварного шва.

Отримані оболонки або ендопротези за прикладами 3, 4, 5 обробляють тальком, герметично упаковують, стерилізують γ -випромінюванням дозою 1,5-2,5 мрад. Замість талька може бути використана суміш антибіотиків.

Оболонки ендопротезів можуть мати різну форму та типорозміри.

Приклад 6. Використання матеріалу оболонки ендопротезів в якості покриття на поверхні синтетичних та/або металевих імплантатів може бути здійснено шляхом приготування 20-70% розчину матеріалу оболонки згідно прикладів 1, 2 в ДМФА з послідовним занурюванням імплантату в розчин та сушінням при температурі 70°C на протязі 3-7 діб. В залежності від необхідної товщини шару занурювання імплантату може відбуватися декілька разів. Наносити покриття можна також намазуванням або розбризкуванням розчину матеріалу оболонок 20-70% розчину матеріалу оболонки згідно прикладів 1, 2 на плоску поверхню імплантату з послідовним його сушінням.

Отриманий ефект може бути пояснений фізико-хімічними та біологічними дослідженнями проведеними в Інституті хімії високомолекулярних сполук НАН України. ІЧ-спектроскопічні дослідження кристалічної форми піроксикаму, поліуретан-аллофанатного еластомеру типу спандекс з/без іммобілізованого піроксикаму до та після імплантації експериментальним тваринам (білі щури) на термін 1 і 3, 6, 9 місяців, які містили 1мас.%, 3мас.%, 9мас.% піроксикаму показали, що введення піроксикаму до поліуретан-

аллофанатного еластомеру типу спандекс приводить до перерозподілу існуючої системи водневих зв'язків та утворення нових з участю карбонільних груп полімеру та аміногруп піроксикаму, тобто надання поліуретан-аллофанатному еластомеру типу спандекс пролонгованої лікувальної дії відбувається за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків між полімерним носієм та лікарською речовиною. При імплантації зразків полімеру з іммобілізованим піроксикамом має місце пролонговане вивільнення лікарської речовини, на що вказує зменшення інтенсивності смуг поглинання характерних для піроксикаму в спектрі імплантованого матеріалу. ІЧ-спектроскопічні дослідження підтвердили перерозподіл системи водневих зв'язків в поліуретан-аллофанатному еластомері типу спандекс після вивільнення лікарського препарату. Матеріал оболонки ендопротезу забезпечує пролонговане вивільнення нестероїдних протизапальних лікарських препаратів в оточуючі тканини, що дозволяє оказувати місцеву протизапальну дію при його використанні в якості оболонки гідрофільного ендопротезу.

Гістологічні дослідження проводили на білих щурах (самці). Експериментальний матеріал оболонки ендопротезу субкутально імплантували в області спини на терміни 1,3, 14 діб та 1, 3, 6 місяців. Тварин забивали передозуванням сірчанам етером. Матеріал поміщували в 10-12% нейтральний формалін. Обробка проводилась за загальновідомою методикою. Матеріал фарбували гематоксилін-еозіном.

При заборі матеріалу макроскопічно на ранніх строках дослідження 1-3 діб у тварин з імплантованими контрольними зразками були декілька інтенсивніше виражена судинна реакція в оточуючий імплантат сполучної тканини. На великих строках макроскопія без особливостей.

Макроскопічно на ранніх строках 1-3 діб навколо контрольних зразків спостерігались виражені альтернативні зміни у вигляді набряку, реакції мікро-циркуляторного русла та виражених клітинних реакцій з перевагою клітин лейкоцитарного ряду. На 3 доби спостерігається циркуляція лейкоцитів та поява макрофагальних та лімфоїдних елементів, а також незначна кількість гістоцитів та молодих фібробластичних елементів.

Через 2 тижня навколо контрольних зразків формується сполучнотканинна капсула різного ступеню зрілості з ділянками круглоклітинної інфільтрації та місцями слабо - вираженої судинної реакції. Аналогічна картина спостерігається через 1 місяць. Відмічається тільки більш упорядковане розташування колагенових волокон відносно полімерного зразка та менш виражена круглоклітинна реакція.

Через 3 та 6 місяців після імплантації навколо полімерного зразка має місце зріла сполучнотканинна капсула яка складається з правильно орієнтованих колагенових волокон зі зрілими веретеноподібними фібробластами між ними. По внутрішньому краю капсули спостерігається слабо виражена кругло клітинна реакція, типова для усіх інертних полімерних зразків.

Навколо полімерних зразків, які містять піроксикам вже на 1 добу наряду з поліморфно ядер-

ними лейкоцитами спостерігаються лімфоїдні елементи та крупні макрофаги, які можна бачити в перикапілярних просторах оточуючої сполучної тканини. Лімфоїдна реакція збільшується к 3-м добам та починає замінюватись на репаративні процеси, про що говорить поява епітелоїдних клітин та молодих фібробластичних форм. Можна відмітити також менше виражені альтернативні зміни судинного русла в порівнянні з контрольними зразками.

Через 2 тижня навколо полімерного зразка формується сполучнотканинна капсула різного ступеню зрілості, що підтверджується різною направленістю пучків колагенових волокон та різним ступенем зрілості клітин фібробластичного ряду. В оточуючій сполучній тканині, особливо в перикапілярних просторах спостерігається слабо виражена лімфоїдна реакція, а також макрофаги та тучні клітини. Аналогічна картина з декілька більшим ступенем зрілості оточуючої сполучнотканинної капсули спостерігається через 1 місяць після імплантації.

Через 6 місяців капсули навколо зразків з піро-

ксихомом мало відрізняються від контрольних зразків. Вона тонка та достатньо зріла. За своєю гістологічною характеристикою вона мало відрізняється від контролю.

Проведені гістологічні дослідження при субкутальній імплантації зразків з піроксихомом показали, що на ранніх строках імплантації (1-3 діб) зменшується явище альтерації викликане операційною травмою. Має місце активація клітинних та тканинних процесів, які сприяють загоєнню. Спостерігається також стимуляція гуморального імунітету, що підтверджується більш раннім виходом лімфоїдних елементів (1 доба) в область імплантації та більш тривалою їх присутністю (до 3 місяців) навколо імплантованих зразків. К більш пізньому строку (6 місяців) вплив препарату на оточуючу тканину виражається у формуванні навколо імплантату більш щільної та тонкої капсули. Таким чином, протизапальна дія матеріалу оболонки, який містить нестероїдний лікарський препарат, полягає в зменшенні запальних процесів при імплантації та місцевому інгібуванні процесів судиноутворення.