



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83124 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/78 (2006.01)

C08F 220/00

A61F 2/12

A61L 27/00

A61P 41/00

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

(54) БІОСУМІСНИЙ ПОЛІАКРИЛАМІДНИЙ ГЕЛЬ ДЛЯ КОНТУРНОЇ ПЛАСТИКИ М'ЯКИХ ТКАНИН ТА ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЕНДОПРОТЕЗА МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ) ТА ЕНДОПРОТЕЗ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) а200610611

(22) 06.10.2006

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) ГАЛАТЕНКО НАТАЛІЯ АНДРІЇВНА, UA, РОЖ-
НОВА РІТА АНАТОЛІЇВНА, UA, КЕБУЛАДЗЕ ІВАН
МИХАЙЛОВИЧ, UA(73) ГАЛАТЕНКО НАТАЛІЯ АНДРІЇВНА, UA, РОЖ-
НОВА РІТА АНАТОЛІЇВНА, UA, КЕБУЛАДЗЕ ІВАН
МИХАЙЛОВИЧ, UA

(56) UA 64849 C2, 15.03.2004

UA 5637 U, 15.03.2005

UA 14050 U, 17.04.2006

RU 2 067 873 C1, 20.10.1996

RU 2 034 464 C1, 10.05.1995

RU 2 034 465 C1, 10.05.1995

EP 0 784 987 A2, 23.07.1997

EP 0 895 785 A2, 10.02.1999

(57) 1. Біосумісний поліакриламідний гель, що містить полімер на основі акриламід, зшитий метилен-біс-акриламідом поліакриламід у дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі хлориду натрію, який **відрізняється** тим, що він додатково містить зшитий метилен-біс-акриламідом оліго-N-вінілпіролідон, як дисперсійне середовище додатково містить буферний розчин або живильне середовище 199 (Medium nutretivus 199 sterile fluidum), при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

акриламід (AA)	0,1-20,0
оліго-N-вінілпіролідон (ОВП)	0,005-5,0
N,N-метилен-біс-акриламід (МБАА)	0,0001-1,0
персульфат амонію (ПА)	0,0001-0,3
N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД)	0,001-0,02
дисперсійне середовище	решта.

2. Біосумісний поліакриламідний гель за п. 1, який **відрізняється** тим, що буферний розчин вибраний з натрій-фосфатного буфера, тріс-боратного буфера, тріс-ацетатного буфера.

3. Біосумісний поліакриламідний гель, що містить полімер на основі акриламід, зшитий метилен-біс-акриламідом поліакриламід у дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі хлориду натрію, який **відрізняється** тим, що він як дисперсійне середовище містить живильне середовище 199 (Medium nutretivus 199 sterile fluidum) або натрій-фосфатний буфер при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

акриламід (AA)	0,1-20,0
N,N-метилен-біс-акриламід (МБАА)	0,0001-1,0
персульфат амонію (ПА)	0,0001-0,3
N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД)	0,001-0,02
дисперсійне середовище	решта.

4. Спосіб одержання біосумісного поліакриламідного гелю за п. 1 співполімеризацією акриламід з метилен-біс-акриламідом у дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі з використанням ініціатора полімеризації суміші персульфату амонію та тетраметилетилендіаміну, який **відрізняється** тим, що співполімеризацію акриламід та оліго-N-вінілпіролідону із зшивальним агентом метилен-біс-акриламідом проводять у дисперсійному середовищі у вакуумі в потоці аргону або азоту при температурі 20-60 °C протягом 10-20 хвилин, одержаний поліакриламідний гель витримують під вакуумом 24 години, поміщають в етиловий спирт або водно-спиртовий розчин, відмивають, піддають набряканню в дисперсійному середовищі до рівноважного стану 7-10 діб.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що дисперсійним середовищем є натрій-фосфатний буфер або тріс-боратний буфер, тріс-ацетатний буфер, живильне середовище 199 (Medium nutretivus 199 sterile fluidum).

(13) C2

(11) 83124

(19) UA

6. Спосіб за пп. 4, 5, який **відрізняється** тим, що рН натрій-фосфатного буфера, тріс-боратного буфера або тріс-ацетатного буфера лежить у межах від 8,0 до 9,5.

7. Спосіб одержання поліакриламідного гелю за п. 3 співполімеризацією акриламідом з метилен-біс-акриламідом у дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі хлориду натрію з використанням ініціатора полімеризації суміші персульфату амонію та тетраметилетилендіаміну, який **відрізняється** тим, що співполімеризацію акриламідом із зшивальним агентом метилен-біс-акриламідом проводять у дисперсійному середовищі у вакуумі в потоці аргону або азоту при температурі 20-60 °С протягом 10-20 хвилин, одержаний поліакриламідний гель витримують під вакуумом 24 години, поміщають в етиловий спирт або водно-спиртовий розчин, відмивають, піддають набряканню в дисперсійному середовищі до рівноважного стану 7-10 діб.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що дисперсійним середовищем є натрій-фосфатний буфер або живильне середовище 199 (Medium nutretivus 199 sterile fluidum).

9. Спосіб за п. 7, 8, який **відрізняється** тим, що рН натрій-фосфатного буфера лежить у межах від 8,0 до 9,5.

10. Ендопротез молочної залози з біосумісного поліакриламідного гелю, розташованого в еластичній поліуретановій оболонці, із здатного до біодеградації поліуретану, синтезованого взаємодією

гідроксилвмісних сполук, діізоціанатів та подовжувачів макроланцюга, вибраних з групи діаміни, гліколі, дигідразиди дикарбонових кислот, обробленого лікарськими препаратами, який **відрізняється** тим, що біосумісний поліакриламідний гель містить компоненти за п. 1, а еластична оболонка виконана з поліуретану з іммобілізованим нестероїдним протизапальним лікарським препаратом, вибраним з ряду піроксикам, мелоксикам, теноксикам, амізон, ацетилсаліцилова кислота у співвідношенні компонентів, мас. %:

поліуретан	80-99,99
нестероїдний лікарський препарат	0,01-20.

11. Ендопротез молочної залози з біосумісного поліакриламідного гелю, розташованого в еластичній оболонці із здатного до біодеградації поліуретану, синтезованого взаємодією гідроксилвмісних сполук та діізоціанатів з наступним введенням подовжувачів макроланцюга, вибраних з групи діаміни, гліколі, дигідразиди дикарбонових кислот, обробленого лікарськими засобами, який **відрізняється** тим, що біосумісний поліакриламідний гель містить компоненти за п. 3, а еластична оболонка виконана з поліуретану з іммобілізованим нестероїдним протизапальним лікарським препаратом, вибраним з ряду піроксикам, мелоксикам, теноксикам, амізон, ацетилсаліцилова кислота у співвідношенні компонентів, мас. %:

поліуретан	80-99,99
нестероїдний лікарський препарат	0,01-20.

Група винаходів відноситься до медицини, а саме, до реконструктивно-відновлювальної, пластичної хірургії і онкології, і можуть бути використані для контурної пластики м'яких тканин, ендопротезування молочних залоз.

Відомий біосумісний поліакриламідний гідрогель для ендопротезування м'яких тканин, який містить поліакриламід, зшитий N,N-метилен-біс-акриламідом, в кількості 0,5-70 мас.%, дисперсійне середовище та пластифікатор. Як дисперсійне середовище використовують фізіологічний розчин хлориду натрію, розчини глюкози, Рінгера-Локка, Ерла, Хенкса, боратний та фосфатний буфери, а як пластифікатори - поліоксиметилен, метилцеллюлозу, желатин, полівінілпіролідон, полівініловий спирт в кількості 0,01-3,0%.

Гідрогель за прикладом синтезують співполімеризацією акриламідом з метилен-біс-акриламідом в дисперсійному середовищі в присутності окислювально-відновлювальної системи та пластифікатора при температурі 35-40 °С, відмивають ізотонічним розчином, витримують до рівноважного стану, гомогенізують, стерилізують. Недолік цього способу - співполімеризація в системі без вакууму в відсутності аргону чи азоту тобто в присутності кисню, який як відомо є інгібітором процесу полімеризації. Гідрогель одержаний таким способом має незначну динамічну в'язкість, а значить і густину зшивання, і як результат нестабільну структуру і формостійкість при застосуванні [Пат. 64849 С2 України. Кокоша Н.В., Бюл. №3/2004 від

15.03.2004].

Найбільш близьким до технічної суті та досягаемому результату до запропонованого біосумісного поліакриламідного гелю є біосумісний гідрогель для контурної пластики м'яких тканин, який містить частково зшитий метилен-біс-акриламідом поліакриламід у кількості від 3,5 до 9 мас. %, фізіологічну нейтральну водорозчинну соль хлориду натрію [Пат. 10911 Україна, С1, Павлик Б.І., Бюл. №4 від 25.12.96]. Гідрогель отримують співполімеризацією акриламідом з метилен-біс-акриламідом у дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі хлориду натрію з використанням ініціатора полімеризації суміші персульфату амонію та тетраметилетилендіаміну. Спосіб одержання гідрогелю має недоліки: співполімеризацію здійснюють в системі без вакууму, тобто в присутності кисню, що негативно впливає на процес гелеутворення, відсутній етап відмивання гідрогелю від мономерів та низькомолекулярних домішок, гідрогель містить незначну кількість поліакриламідом, зшитого метилен-біс-акриламідом від 3,5 до 9%. Звідси витікають недоліки гідрогелю - низька густина зшивання, нестабільна структура і формостійкість при експлуатації.

Відомий ендопротез молочної залози [RU 2127095 C1], який містить оболонку, виповнену з синтетичних та біополімерів з гідрогелевим наповнювачем, який містить 4,0-8,0 мас.% сополімера акриламідом і метилен-біс-акриламідом при масовому співвідношенні 100:0,5-5,0, рН 6,9-8,9. Ендо-

протез за рахунок густини наповнювача, близької до густини молочної залози, забезпечує гарний косметичний ефект. Однак він не має пролонговану протизапальну лікувальну дію. При застосуванні такого ендопротеза не виключні запальні процеси або реакції оточуючої тканини на матеріал ендопротезу, що можуть призвести до утворення товстої, фіброзної капсули, і як слідство виникнення післяопераційних ускладнень та рецидивів.

Відомий імплантат для реконструктивно-пластичної хірургії для протезування молочних залоз [RU 2055544 С1], який виповнений з еластичної полімерної оболонки, заповненої гідрогелем на основі зшитого полігідроксиетилметакрилата з вмістом води від 38 до 99,9 мас. %. Ендопротез має максимальну топографоанатомію при використанні, однак він не має пролонговану протизапальну лікувальну дію. При його застосуванні також не виключні запальні процеси або реакції оточуючої тканини на матеріал ендопротезу.

Найбільш близьким до технічної суті та досягаємому результату до запропонованого ендопротезу молочної залози є ендопротез молочної залози з біосумісного поліакриламідного гелю, який розташований в еластичній поліуретановій оболонці заданої форми. Еластична поліуретанова оболонка виповнена з здатного до біодеградації поліуретану, синтезованого взаємодією гідроксилвмісних сполук та діізоціанатів з послідовним введенням подовжувачів макроланцюга, вибраних з групи діамінів, гліколей, дігідрозидів дікарбонових кислот та містить в поверхневому шарі комбінацію лікарських препаратів. Еластична поліуретанова оболонка виповнена у формі сфери, полусфери, еліпсоїда, краплі, сегмента та заповнена поліакриламідним гелем у кількості необхідній до досягнення заданої форми молочної залози, [пат. 5637 Україна, А61F2/12 Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Кебуладзе І.М., Павлик Б.І. Ендопротез молочної залози № Бюл. 3, 2005].

Однак, такий ендопротез молочної залози не має пролонгованої протизапальної дії, так як лікі, які розташовані на поверхні полімерного матеріалу дуже швидко інактивуються під впливом внутрішнього середовища організму.

Поліакриламідний гель представляє собою біосумісний гідрогель, який містить полімер на основі акриламиду отриманий з використанням ініціатора радикальної полімеризації в бідиствільованій апірогенній воді та додатково містить зшитий метилен-біс-акриламідом поліакриламід. Поліакриламідний гель не має стабільної структури, і таким чином не виключна можливість сорбування гелем тканинної рідини під час біодеградації поліуретанової оболонки, коли вона втрачає свою цілісність. Нестабільність структури гелю може призвести до зміни форми сполучно-тканинної капсули і стати причиною асиметрії молочних залоз після біодеградації поліуретанової оболонки.

Задачею винаходу є удосконалення біосумісного поліакриламідного гелю для контурної пластики м'яких тканин та для виготовлення ендопротезу молочної залози, в якому за рахунок вдосконалення способу одержання, підбору якісного та кількісного складу забезпечується стабіль-

ність структури гелю.

Задачею винаходу є також удосконалення ендопротезу молочної залози, в якому за рахунок використання запропонованого біосумісного гелю, вдосконалення способу одержання, якісного та кількісного складу матеріалу еластичної полімерної оболонки забезпечується пролонгована протизапальна дія, формування тонкої сполучно-тканинної капсули, яка зберігає свою форму та структуру на протязі всього періоду застосування ендопротезу.

Технічним результатом винаходу є створення біосумісного поліакриламідного гелю стабільної структури для контурної пластики м'яких тканин та ендопротезу молочної залози з пролонгованою протизапальною дією для використання в реконструктивно-відновлювальній і пластичній хірургії, онкології.

Поставлена задача вирішується запропонованим біосумісним поліакриламідним гелем, що містить полімер на основі акриламиду, зшитий метилен-біс-акриламідом поліакриламід у дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі хлориду натрію, який додатково містить зшитий метилен-біс-акриламідом оліго-N-вінілпіролідон, а як дисперсійне середовище додатково містить буферний розчин або живильне середовище 199 (Medium nutretivus 199 sterile fluidum), при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

акриламід (AA)	0,1-20,0
оліго-N-вінілпіролідон (ОВП)	0,005-5,0
N,N-метилен-біс-акриламід (МБАА)	0,0001-1,0
персульфат амонію (ПА)	0,0001-0,3
N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД)	0,001-0,02
дисперсійне середовище	решта.

Буферний розчин обраний з ряду натрій-фосфатний буфер, тріс-боратний буфер, тріс-ацетатний буфер.

Як другий варіант виконання поставлена задача вирішується запропонованим біосумісним поліакриламідним гелем, що містить полімер на основі акриламиду, зшитий метилен-біс-акриламідом поліакриламід у дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі хлориду натрію, який як дисперсійне середовище містить живильне середовище 199 (Medium nutretivus 199 sterile fluidum) або натрій-фосфатний буфер при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

акриламід (AA)	0,1-20,0
N,N-метилен-біс-акриламід (МБАА)	0,0001-1,0
персульфат амонію (ПА)	0,0001-0,3
N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД)	0,001-0,02
Дисперсійне середовище	решта.

Перший спосіб одержання поліакриламідного гелю співполімеризацією акриламиду з метилен-біс-акриламідом в дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі хлориду натрію з використанням ініціатора полімеризації суміші персульфату амонію та тетраметилетилендіаміну, який згідно запропонованого винаходу полягає в співполімериза-

ції акриламід у олиго-N-вінілпіролідону із зшиваючим агентом метилен-біс-акриламідом у дисперсійному середовищі в вакуумі в потоці аргону або азоту при температурі 20-60°C протягом 10-20 хвилин, одержаний поліакриламідний гель витримують під вакуумом 24 години, висаджують в етиловий спирт або водно-спиртовий розчин, відмивають, піддають набряканню в дисперсійному середовищі до рівноважного стану 7-10 діб.

Дисперсійним середовищем додатково є натрій-фосфатний буфер, тріс-боратний буфер, тріс-ацетатний буфер, живильне середовище 199 (Medium nutretivus 199 sterile fluidum).

pH натрій-фосфатного буфера, тріс-боратного буфера, тріс-ацетатного буфера лежить у межах від 8,0 до 9,5.

Другий спосіб одержання поліакриламідного гелю співполімеризацією акриламід у метилен-біс-акриламідом у дисперсійному середовищі апірогенної води або фізіологічно нейтральної водорозчинної солі хлориду натрію з використанням ініціатора полімеризації суміші персульфату амонію та тетраметилетилендіаміну, який згідно запропонованого винаходу полягає в співполімеризації акриламід у дисперсійному середовищі в вакуумі в потоці аргону або азоту при температурі 20-60°C протягом 10-20 хвилин, одержаний поліакриламідний гель витримують під вакуумом 24 години, висаджують в етиловий спирт або водно-спиртовий розчин, відмивають, піддають набряканню в дисперсійному середовищі до рівноважного стану 7-10 діб.

Дисперсійним середовищем є натрій-фосфатний буфер, живильне середовище 199 (Medium nutretivus 199 sterile fluidum). pH натрій-фосфатного буфера, лежить у межах від 8,0 до 9,5.

Поставлена задача вирішується ендпротезом молочної залози з біосумісного поліакриламідного гелю, розташованого в еластичній поліуретановій оболонці, виповненої із здатного до біодеградації поліуретану, синтезованого взаємодією гідроксилвмісних сполук та діізоціанатів з наступним введенням подовжувачів макроланцюга, обраних з групи діаміни, гліколі, дігідрізиди дікарбонових кислот, обробленого лікарськими препаратами, в якому згідно запропонованому винаходу, біосумісний поліакриламідний гель має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

акриламід (AA) 0,1-20,0
олиго-N-вінілпіролідон (ОВП) 0,005-5,0
N,N-метилен-біс-акриламід (МБАА) 0,0001-1,0
персульфат амонію (ПА) 0,0001-0,3
N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД) 0,001-0,02

дисперсійне середовище решта,
а еластична оболонка зроблена з поліуретану з іммобілізованим нестероїдним протизапальним лікарським препаратом обраним з ряду піроксикам, мелоксикам, теноксикам, амізон, ацетилсаліцилова кислота при слідуєчому співвідношенні компонентів, мас. %:

поліуретан 80-99,99
нестероїдний лікарський препарат 0,01-20

Як другий варіант виконання поставлена задача вирішується запропонованим ендпротезом молочної залози з біосумісного поліакриламідного гелю, розташованого в еластичній поліуретановій оболонці, виповненої із здатного до біодеградації поліуретану, синтезованого взаємодією гідроксилвмісних сполук та діізоціанатів з наступним введенням подовжувачів макроланцюга, обраних з групи діаміни, гліколі, дігідрізиди дікарбонових кислот, обробленого лікарськими препаратами, в якому біосумісний поліакриламідний гель містить компоненти при наступному співвідношенні мас. %:

акриламід (AA) 0,1-20,0
N,N-метилен-біс-акриламід (МБАА) 0,0001-1,0
персульфат амонію (ПА) 0,0001-0,3
N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД) 0,001-0,02

дисперсійне середовище решта,
де дисперсійним середовищем є живильне середовище 199, натрій фосфатний буфер, а еластична оболонка зроблена з поліуретану з іммобілізованим нестероїдним протизапальним лікарським препаратом обраним з ряду піроксикам, мелоксикам, теноксикам, ацетилсаліцилова кислота, амізон при слідуєчому співвідношенні компонентів, мас. %:

поліуретан 80-99,99
нестероїдний лікарський препарат 0,01-20.

Суть винаходу підтверджується прикладами складів біосумісного поліакриламідного гелю, способів їх одержання, фізико-хімічними властивостями, прикладами складів біодеградуєчого поліуретану для еластичної оболонки та фізико-механічними характеристиками, фізико-хімічними та медико-біологічними дослідженнями.

Таблиця 1

Приклади складу поліакриламідного гелю

	Акриламід, мас. %	Оліго-N-вінілпіролідон, %	Персульфат амонію, (ПА)	ТЕМЕД	МБАА	Дисперсійне середовище
Приклад 1*	0,1	0,005	0,0001	0,001	0,0001	Натрій-фосфатний буфер
Приклад 2*	1,0	0,5	0,0010	0,012	0,0001	Тріс-ацетатний буфер
Приклад 3**	2,0	-	0,021	0,015	0,0002	ЖС 199
Приклад 4**	3,0	-	0,04	0,018	0,0005	ЖС 199

Продовження таблиці 1

Приклад 5**	5,0	-	0,06	0,02	0,001	ЖС 199
Приклад 6*	7,0	0,8	0,08	0,022	0,005	фізіологічно нейтральна водорозчинна соль хлориду натрію (фізіологічний розчин)
Приклад 7*	10,0	0,5	0,10	0,05	0,01	Фізіологічний розчин
Приклад 8**	12,0		0,12	0,07	0,04	Натрій-фосфатний буфер
Приклад 9**	14,0	-	0,16	0,08	0,05	ЖС 199
Приклад 10**	15,0	-	0,18	0,09	0,1	ЖС 199
Приклад 11**	16,0		0,22	0,1	0,3	Натрій-фосфатний буфер
Приклад 12**	17,0	-	0,26	0,15	0,5	ЖС 199
Приклад 13*	19,0	3,0	0,28	0,18	0,8	ЖС 199
Приклад 14*	20,0	5	0,3	0,2	1,0	Тріс-боратний буфер

*- приклади складу поліакриламідного гелю одержаного за першим варіантом

**- приклади складу поліакриламідного гелю одержаного за другим варіантом

Приклад 1. Біосумісний поліакриламідний гель одержують таким чином (варіант 1): компоненти гелю розчиняють в окремих контейнерах в натрій-фосфатному буфері (рН 8,0-9,5) при наступному співвідношенні, мас. %:

акриламід (АА)	0,1
ОВП	0,005
N,N-метилен-біс-акриламід (МБАА)	0,0001
Персульфат амонію (ПА)	0,0001
N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД)	0,001
натрій-фосфатний буфер	решта.

Розчинені інгредієнти суміщають в реакторі. Полімеризацію проводять в вакуумі в потоці аргону при постійному перемішуванні. Температура синтезу 20°C, час полімеризації 20 хвилин. Синтезований гель висаджують в етиловий спирт для відмивання мономерів. Відфільтровують. Сушать до постійної ваги в сушильній або вакуум-сушильній шафі, після чого відмивають від низькомолекулярних домішок та піддають набряканню до рівноважного стану в буферному розчині. Час набрякання 7 діб. Отриманий гель герметично упаковують, стерилізують γ -випромінюванням дозою 1,5-2мрад або автоклавуванням.

Приклад 2. Біосумісний поліакриламідний гель одержують таким чином (другий варіант): компоненти гелю розчиняють в окремих контейнерах в натрій-фосфатному буфері (рН 8,0-9,5) при наступному співвідношенні, мас. %:

акриламід (АА)	2,0
N,N-метилен-біс-акриламід (МБАА)	0,0002
персульфат амонію (ПА)	0,021
N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД)	0,015
живильне середовище 199	решта.

Розчинені інгредієнти суміщають в реакторі. Полімеризацію проводять в вакуумі в потоці аргону при постійному перемішуванні. Температуру поступово піднімають від 20°C до 40°C, час гелеутворення 10-15хв. Для повного закінчення процесу гель залишають під вакуумом на 24 години, висаджують в етиловий спирт або водно-спиртовий розчин, відмивають від низькомолекулярних домі-

шок, піддають набряканню в живильному середовищі 199 (Medium nutritivus 199 sterile fluidum) виробництва підприємства по виробництву бактерійних препаратів «Біофарма», м. Київ) до рівноважного стану 10 діб. Отриманий гель герметично упаковують, стерилізують γ -випромінюванням дозою 1,5-2мрад або автоклавуванням.

Біосумісний поліакриламідний гель за прикладами 3-5,9,10,13,14 таблиця 1, в якому дисперсійним середовищем є живильне середовище 199 (Medium nutritivus 199 sterile fluidum) може бути використаний як живильне середовище для росту клітин.

Приклади складів біосумісного поліакриламідного гелю наведені в таблиці 1.

Фізико-хімічні властивості біосумісного поліакриламідного гелю наведені в таблиці 2.

Біодеградуєчий поліуретан синтезують взаємодією макродізоціанату отриманого за реакцією надлишку одного або декількох ароматичних або аліфатичних дізоціанатів з гідроксилвмісним олігоетером (ММ 1000-2000) або їх співвідношенням в послідовним введенням подовжувача макроланцюга. Реакцію ведуть до повного вичерпання ізоціанатних груп макродізоціанату.

Поліуретан очищують від низькомолекулярних продуктів реакції та домішок. Розчин полімеру в диметидформаміді або диметилацетаміді, або диметилсульфоксиді перегнаних висаджують в дистильовану воду або водно-спиртовий розчин. Висаджений полімер відфільтровують та сушать до постійної ваги. Готують 20% розчини в ДМФА піроксикаму і поліуретану очищеного, при ретельному перемішуванні розчини суміщають, виливають на тефлонові круги, сушать до постійної ваги. Кількість іммобілізованого препарату складає 0,01ваг. %. Отримані полімерні плівки обробляють тальком та піддають температурному формуванню та склеюванню. Еластичні поліуретанові оболонки стерилізують γ -випромінюванням дозою 1,5-2,5мрад.

Приклади складів біодеградуєчого поліуретану з іммобілізованим нестероїдним протизапальним лікарським препаратом для еластичної поліуретанової оболонки наведені в табл. 3.

Ендопротез отримують таким чином: еластичні поліуретанові оболонки через клапан або отвір за

допомогою шприца (дозатора) заповнюють поліакриламідним гелем вищенаведених прикладів 1-14 (табл.1), ендпротез укладають, стерилізують γ -випромінюванням дозою 1,5-2,5мрад.

Еластична поліуретанова оболонка і біосумісний поліакриламідний гель можуть бути суміщені безпосередньо перед операцією.

Фізико-хімічні дослідження поліакриламідного гелю та поліуретанової оболонки ендпротезу проводили в Інституті хімії високомолекулярних сполук ПАН України відділі полімерів медичного призначення (Сертифікат акредитації № ПТ-0166/06 від 24.05.2006).

Зшита структура поліакриламідного гелю була досліджена ІЧ-спектроскопічно на ІЧ-спектрометрі з Фур'є перетворенням "Tensor-37" в області 800-3500 cm^{-1} . Результати фізико-хімічних досліджень поліакриламідного гелю наведені в таблиці 2.

Стабільність поліакриламідних гелів оцінюва-

ли за процентом падіння динамічної в'язкості гелю (%) в часі. Динамічну в'язкість гелю визначали по методиці визначення динамічної в'язкості на ротацийному віскозиметрі «Реотест-2».

Вдосконалення способу одержання гелю, а саме проведення синтезу гелю в більш жорстких умовах (вакуум без доступу кисню), підбір якісного та кількісного складу, введення до складу гелю додаткової кількості зшитого метилен-бісакриламідом оліго-N-вінілпіролідону, дозволили отримати поліакриламідний гель, який має високу динамічну в'язкість і, як показали результати досліджень, стабільну структуру з більшим ступенем зшивання. При цьому має місце несподіваний ефект, який полягає в більш високому показнику гістотоксичності ПГТ=0,86 \pm 0,02 по зрівнянню з контрольними зразками гелю, які не містять зшитий метилен-бісакриламідом оліго-N-вінілпіролідон (ПГТ=0,78 \pm 0,01).

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості поліакриламідних гелів одержаних за прикладами 1-14

Приклади	Динамічна в'язкість гелю, Спз		Процент падіння динамічної в'язкості гелю, %	РН гелю	Показник за-ломлення, n_{20}^D
	Умовно незруйнована	Умовно зруйнована			
Приклад 1	534500	398900	25,4	8,93	1,3451
Приклад 2	520700	183200	64,8	7,9	1,3450
Приклад 3	363600	284800	21,7	7,64	1,3431
Приклад 4	433900	163900	62,2	7,60	1,3430
Приклад 5	360600	150000	58,4	7,2	1,3434
Приклад 6	354500	101000	71,5	3,57	1,3453
Приклад 7	277300	82000	70,4	6,18	1,3462
Приклад 8	372200	109000	70,7	4,7	1,3438
Приклад 9	272700	129000	52,7	7,7	1,3435
Приклад 10	454500	186800	58,8	4,8	1,3433
Приклад 11	290000	111000	61,7	4,6	1,3231
Приклад 12	318200	78000	75,5	4,06	1,3457
Приклад 13	172700	84000	51,4	4,2	1,3398
Приклад 14	520700	183200	64,8	8,1	1,3400

Живильне середовище 199 використовують як модельне середовище в експерименті з використанням методу тканинної культури для росту культивованих клітин та тканин. Застосування живильного середовища в якості дисперсійного середовища в технології синтезу поліакриламідного гелю без додаткового введення до його складу зшитого оліго-N-вінілпіролідону дозволило отримати несподіваний ефект, а саме отримати біосумісний поліакриламідний гель з високою динамічною в'язкістю, стабільною структурою та формостійкістю.

Нестероїдні протизапальні лікарські препарати (піроксикам, теноксикам, мелоксикам, ацетилсаліцилова кислота) є відомими інгібіторами ангіогенезу (судиноутворення). З метою надання матеріалу оболонки ендпротезу протизапальних властивостей та враховуючи те, що запальні процеси завжди супроводжуються ростом судин, саме ці препарати були введені до складу біодеградуємого поліуретану.

Виявлено несподіваний ефект, який полягає в

тому, що введення в структуру біодеградуємого поліуретану нестероїдних протизапальних лікарських препаратів (табл. 3) призводить до збільшення відносного подовження, а значить і еластичності поліуретанової оболонки (таблиця 2). В даному випадку протизапальні нестероїдні лікарські препарати виступають в якості пластифікаторів.

Дослідження динаміки вивільнення нестероїдних протизапальних лікарських препаратів (НПЗП) з матеріалу оболонки ендпротезу, що заявляється, були проведені для амізону та піроксикаму. Динаміку вивільнення амізону зі зразків матеріалу оболонки в модельне середовище визначали спектрофотометричним методом. Як модельне середовище, що імітує внутрішнє середовище організму був використаний фізіологічний розчин (0,9% розчин NaCl, $t = 37^{\circ}\text{C}$). Кількість іммобілізованого амізону складала 6ваг. %. Спектри поглинання витяжок реєстрували на приборі SPECORD M-40 в кюветах з товщиною шару 10мм. Спектри витяжок співпадають зі спектром поглинання чистого амі-

зону і мають максимум при $\lambda = 267 \pm 1 \mu\text{м}$. Експериментом встановлено, що на протязі 65 діб спостерігалось пролонговане вивільнення амізону в

модельне середовище, що склало 72,4% від загальної кількості іммобілізованого препарату.

Таблиця 3

Фізико-механічні показники матеріалу оболонки ендопротеза

% введеного НПЗП від маси поліуретану	Відносне подовження, ϵ , %			
	ПО-ПГ (ММ 1000), ТДІ, БД	ПОПГ (ММ 1000), ДФМДІ, БД	ПОПГ (ММ 2000), ДФМДІ, дигідрозид адипінової кислоти	ПОПГ (ММ 2000), ДФМДІ, 1,6-гексаметилендіамін
контроль	2620	1375	950	1934
0,1 ваг. % мелоксикаму (Sigma)	2720	1498	1045	2127
1 ваг. % ацетил саліцилової кислоти (Sigma)	3100	1500	1200	2560
2 ваг. % піроксикаму (Sigma-Aldrich)	2800	3064	1900	3168
6 ваг. % амізону (БАТ «Фармак», Київ)	2992	1934	1100	2035
10 ваг. % теноксикаму	2700	1589	1858	2275
20 ваг. % піроксикаму	2600	1500	1800	2200

Для вивчення динаміки вивільнення піроксикаму зі зразків поліуретанової оболонки ендопротезу був застосований ваговий метод. Зразки полімерів з іммобілізованим піроксикамом субкутально імплантували експериментальним тваринам на строки 1, 3, 7, 14, 30 діб. Після вказаних термінів імплантації зразки виймали, промивали дистильованою водою, висушували до постійної ваги. Процент вивільнення піроксикаму оцінювали по падінню ваги імплантованих зразків оболонки в часі. Отримані результати показали, що період пролонгованого вивільнення піроксикаму складає 79 діб за який вивільняється 72,4% від маси іммобілізованого лікарського препарату.

Дослідження протизапальних властивостей ендопротезу молочної залози згідно винаходу було проведено шляхом вивчення процесів інгібування судиноутворення навколо експериментальних зразків ендопротезів молочної залози за гістологічною методикою. Як іммобілізований препарат був застосований піроксикам в кількості 1 ваг. %.

Гістологічні дослідження проводили на білих щурах (самці). Експериментальний матеріал субкутально імплантували в області спини на терміни 1, 3, 14 діб та 1, 3, 6 місяців 2,5 роки. Тварин забивали передозуванням сірчанним ефіром. Матеріал помішували в 10-12% нейтральний формалін. Обробка проводилась за загальновідомою методикою. Матеріал фарбували гематоксилін-еозіном.

Гістологічні дослідження при субкутальній імплантації зразків з піроксикамом 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. Щодо більш пізнього строку (6 місяців) вплив препарату на оточуючі тканини виражається у формуванні навколо імплантату більш щільної та тонкої сполучно-тканинної капсули, яка зберігає свою форму та структуру через 2,5 роки імплантації.

Протизапальна дія полімерної лікарської форми, який містить нестероїдний лікарський препарат, полягає в зменшенні запальних процесів при імплантації та місцевому інгібуванні процесів судиноутворення.

В Інституті хімії високомолекулярних сполук НАН України згідно з "Сборником руководящих методических указаний по токсикологическим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения", М.: МЗ СССР, 1987г. проведені санітарно-хімічні та токсиколого-гігієнічні дослідження ендопротезу молочної залози. Встановлено, що ендопротез молочної залози є високобіосумісним виробом медичного призначення, не викликає запальної реакції оточуючих тканин, не має синсєбілізуючої дії, не має мутагенні та ембріотоксичні властивості, рекомендований для ендопротезування молочних залоз.