

УДК. 678.06:615.45

Е.О. БАТЫРБЕКОВ, А.С. ДАУТОВА, Г.Е. БЕГИМБАЕВА,
Э.К. ЧУЙКЕЕВА, Т.К. БОТАБЕКОВА, Б.А. ЖУБАНОВ

РАЗРАБОКА ПОЛИУРЕТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ ПЛАСТИКИ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ И ХРУСТАЛИКА ГЛАЗА

Приведены данные по разработке полимерных пленок на основе сегментированных полиуретанов, предназначенных для пластики радужной оболочки и хрусталика глаза. Исследованы физико-химические и термические свойства пленок методами ИК-спектроскопии и термогравиметрии. Проведены медико-биологические испытания полиуретановых имплантатов в экспериментах *in vivo* на лабораторных животных.

Широкое применение в медицинской практике в качестве биоматериалов получили полиуретаны. Высокая биосовместимость этого класса полимеров к тканям человеческого организма обусловлена наличием в их цепи уретановой группы $-NH-CO-O-$, близкой по химической структуре к пептидной группе белков $-CO-NH-$ [1,2]. На основе полиуретанов изготавливают практически все ценные материалы медико-биологического назначения – от мягких, эластичных волокон и пленок до жестких протезов суставов и конечностей.

Полиуретаны синтезируют путем взаимодействия ди- или полиизоцианатов с многоатомными спиртами с помощью реакции полиприсоединения или миграционной полимеризации. Изменяя природу и состав исходных компонентов, можно получить сегментированные полиуретаны с широким диапазоном физико-химических свойств. Путем регулирования соотношения мягких и жестких сегментов можно неограниченно варьировать структуру и состав конечного продукта, что позволяет изготавливать самые разнообразные медицинские материалы с необходимым комплексом свойств [3-5].

Особый интерес представляет применение биоматериалов на основе полиуретанов в офтальмохирургии для замены поврежденных радужной оболочки и хрусталика глаза [6]. Катаракта (помутнение хрусталика) является одним из наиболее распространенных заболеваний глаз, около 8% всего населения планеты в той или иной степени подвержено этому заболеванию. Повреждения радужки являются серьезным косметическим недостатком, значительно отягощают течение посттравматического процесса в глазу, ухудша-

ют зрительные функции, способствуют развитию вторичной глаукомы, отслойки сетчатки и других осложнений, что приводит к инвалидности по зрению, потере профессиональной трудоспособности, а нередко и полной слепоте. Наиболее эффективным методом лечения катаракты является хирургическая операция с заменой естественного хрусталика на искусственный. В качестве материала для создания искусственных хрусталиков наиболее подходящими являются мягкие упруго-эластичные пластики на основе биосовместимых полимеров [7].

Целью настоящей работы является разработка полимерных имплантатов на основе сегментированных полиуретанов, предназначенных для иридиопластики радужной оболочки и хрусталика глаза.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полиуретановые имплантаты в виде пленок синтезировали двухстадийным форполимерным методом [8–10]. На первой стадии взаимодействием изофорондиизоциана и полипропиленоксида с ММ 1200 в соотношении 3,0:1,0 получали форполимер (макродиизоцианат) с концевыми изоцианатными группами. Реакцию проводили в трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой, термометром, в инертной атмосфере в течение 1,5–2,0 часов при температуре 70–75°C. На второй стадии путем прибавления к форполимеру рассчитанного количества воды и метилэтилкетона (в количестве 30% от объема форполимера) и последующей сушки смеси на полипропиленовой поверхности в течение 3–х суток получали конечный полиуретан в виде мягких и

эластичных пленок.

ИК-спектры исходных веществ и полученных пленок записывали на спектрофотометре «Nicolet 5700 FT-IR» (США) в области 4000-400 cm^{-1} в таблетках KBr. Термогравиметрический анализ (ТГА) пленок исследовали на приборе «Mettler Toledo TGA/SDTA 851» в интервале температур от 50 до 500°C со скоростью нагрева 4°C/мин. Механические свойства пленок исследовали на разрывной машине “Com Ten Industry” (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве материалов для пластики хрусталика и радужной оболочки с целью устранения их повреждения при проникающих и тупых травмах глазного яблока ранее пытались применить различные ауто- и аллотрансплантаты, полиметилметакрилат, силикон, лавсан и др. [11,12]. Однако, эти материалы оказались неудачными из-за нагноения и отторжения имплантата, отсутствия необходимой эластичности и достаточно го светоотражения. Перспективным материалом для восстановительной пластики является сегментированный полиуретан, обладающий высокой биосовместимостью и эластичностью. В настоящей работе впервые разработаны полимерные имплантаты предназначенных для иридиопластики радужной оболочки и хрусталика глаза.

В качестве полимера для создания глазных имплантатов в виде пленок использован сегментированный полиуретан на основе изофорондиизоцианата и простых полиэфиров. Получение полиуретановых пленок происходило путем реакции макродиизоцианата с молекулами воды с образованием прочно спитых сеток. Взаимодействие концевых изоцианатных групп форполимера с водой приводило к образованию углекислого газа и концевой аминогруппы, которая в свою очередь вступала в связь с изоцианатом, способствовала удлинению цепи полимера. Дальнейшее отверждение происходило за счет образования уретановых и карбамидных связей, а также аллофанатных и биуретовых узлов разветвления (рис.1).

Анализ ИК-спектров полученных полиуретанов свидетельствовал о наличии широких характерных полос в области 3300-3450 cm^{-1} , отнесенных к валентным колебаниям карбамидных групп уретана и карбамида. При этом наблюдалось

отсутствие полос 2400 cm^{-1} , отнесенных к валентным колебаниям изоцианатных групп, а также полос 1320 и 1180 cm^{-1} , относящихся к валентным и деформационным колебаниям третичного атома азота в карбамидных группах. Кроме того, в ИК-спектрах уретанов наблюдалось заметное расщепление полос 3320 и 3400 cm^{-1} , 1640 и 1720 cm^{-1} , обусловленное ассоциацией NH-группы водородными связями.

Имплантаты радужки и хрусталика глаза представляли собой прозрачные высокоэластичные пленки, обладающие следующими физико-механическими показателями: прочность на разрыв – 221-220 кг/см², относительное удлинение – 230-235 %, степень набухания в воде – 0,10-0,15 %.

С целью анализа композиционного состава полиуретанов были исследованы термические свойства пленок методом ТГА. На рисунке 2 представлены ТГА-диаграммы пленок полученных на основе ПГШ, С111 и ИФДИ. Показано, что деструкция пленок начинается при температуре 200°C. Согласно ДТГА данным деструкция полиуретанов носит двухступенчатый характер. В целом процесс деструкции имеет место в интервале температур 200 - 380°C.

Проведены предварительные медико-биологические испытания полиуретановых имплантатов в экспериментах *in vivo* на лабораторных животных. Искусственная радужка, представляющая собой окрашенный полиуретановый тор, была имплантирована в глаз кроликов с целью определения токсического и аллергенного воздействия полимера на окружающие ткани (рисунок 3). В ходе эксперимента периодически проводили гистологические исследования внутренних органов животных. Установлено, что через 1 сутки после имплантации пленок базальные эпителиальные клетки имели полиморфную картину. Через 7 суток эксперимента ультраструктура клеток обретала активную водотранспортную функцию, что свидетельствовало об ареактивном течении послеоперационного периода. Результаты гистологических исследований внутренних органов животных, удаленных после имплантации, свидетельствовали об отсутствии видимых отклонений.

На основании медико-биологических испытаний сделано заключение, что полиуретановый имплантат «искусственная радужка» по степени

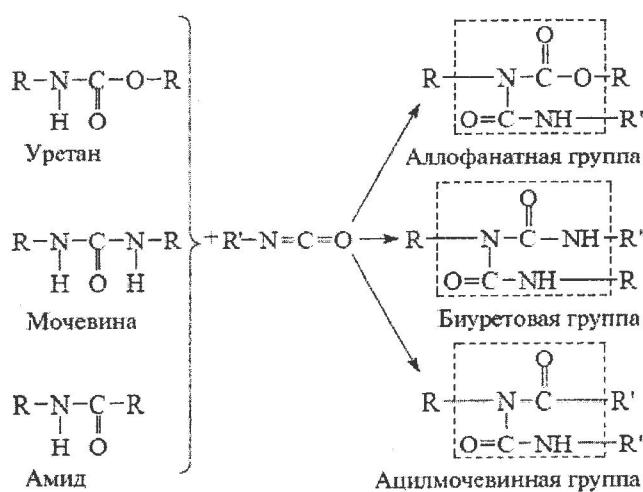


Рис.1. Схема образования аллофанатных, биуретовых и ацилмочевинных узлов разветвления при синтезе сегментированных полиуретанов

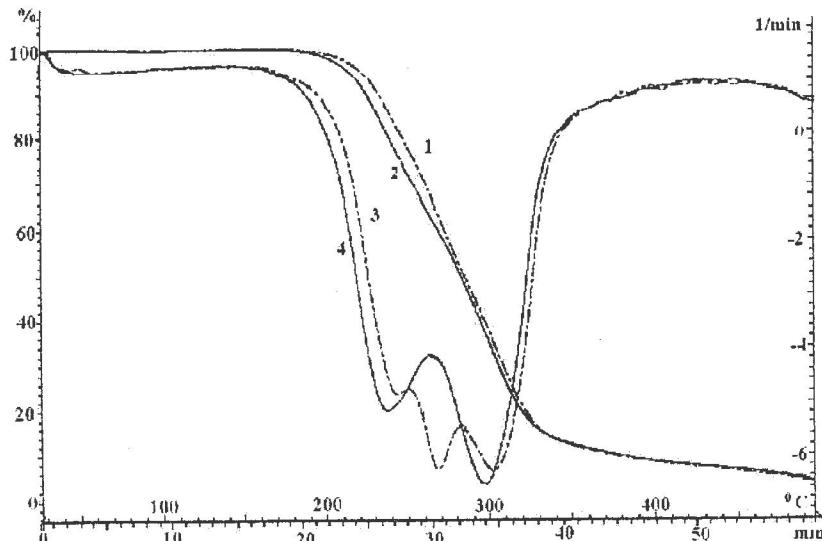


Рис. 2. ТГА и ДТГ диаграммы ПУ пленок: ППГ 1200-ИФДИ (1,3); СПЛ 1100-ИФДИ (2,4).

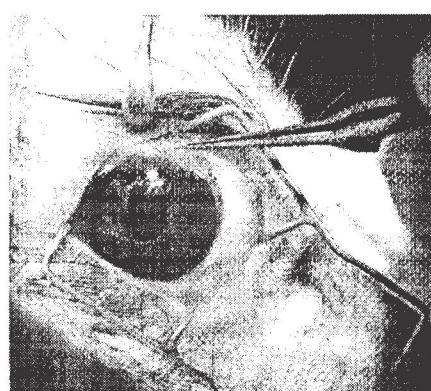


Рис.3. Имплантация искусственной радужной оболочки из полиуретана в глаз кролика

токсичности относится к 4 классу опасности (малоопасные вещества) по ГОСТ 12.1.007.76, не обладает раздражающими свойствами на слизистую оболочку глаза, полностью соответствует санитарно-гигиеническим правилам и нормативам для использования в офтальмологии и рекомендован для клинических испытаний.

Таким образом, в результате проведенных исследований впервые разработаны полимерные имплантаты на основе сегментированных полиуретанов в виде искусственных радужки и хрусталика глаза и показана возможность их использования в качестве аллопластического материала в офтальмохирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Липатова Т.Э., Пхакадзе Г.А. Полимеры в эндопротезировании. Киев : Наукова думка. 1983. 160 с.
2. Пхакадзе Г.А. Биодеструктируемые полимеры. Киев: Наукова думка. 1990. 160 с.
3. Lelah M.D, Cooper S.L. Polyurethanes in medicine. FL: CRC Press. 1986. 324 p.
4. Szycher M., Siciliano A.A., Reed A.M. Polyurethane elastomers in Medicine. Polymeric Biomaterials. Marcel Dekker. NY. 1994. P. 233–244.
5. Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Исаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием. Алматы. Комплекс. 2000. 220 с.
6. Малюгин Б. Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция афакии: достижения, проблемы и перспективы развития // Вестник офтальмологии. 2006. № 1. С.37-41.
7. Ботабекова Т.К., Бегимбаева Г.Е., Чуйкеева Э.К. Анализ кераторефракторных результатов в хирургии катаракты // Сборник статей Междунар. конференции. Нальчик. 2007. С.41-44.
8. Батырбеков Е.О., Рухина Л.Б., Мошкевич С.А., Жубанов Б.А. Применение полиуретанов в восстановительной хирургии // Исследование мономеров и полимеров. Алматы. 1991. С. 55–73.

9. Zhubanov B.A., Batyrbekov E.O., Rukhina L.B. Release of drugs from segmented polyurethanes // 33rd IUPAC Int. Symp. on Macromolecules. Book of Abst. Montreal. Canada. 1990. S. 3.4.3.

10. Iskakov R.M., Batyrbekov E.O., Leonova M.B., Zhubanov B.A. Preparation and release profiles of cyclophoshamide from segmented polyurethanes // J.Appl.Polym.Sci.2000.V.75., N 1. P.35–43

11. Венгер Г.Е. Имплантация искусственной радужной оболочки при тяжелых травмах глаз // Офтальмол. журн. 1992. №2. С.65–69.

12. Пашиев Н.Л. Имплантация комбинированной ИОЛ «радужка-хрусталик» при аниридию с афакией // Офтальмохирургия. 1998. №3. С.11–16.

Резюме

Сегментті полиуретандар негізіндегі көздің сыртқы мөлдір қабығының пластиктеріне жөне көз жанарына арналған жұқа қабықшалар алу мөліметтері келтірілген. ИК-спектрлері және термогравиметр зәйттерімен жұқа қабықшалардың физика-химиялық және термиялық қасиеттері зерттелінді. Зерханалық жануаларға тәжірибелерінде полиуретанды импланттармен медико-биологиялық сынақтар жүргізілді.

Summary

At the paper the data for development of polymeric films based on segmented polyurethanes for purpose of plastics of the iris and crystalline lens of the eye have been presented. The physical-chemical and thermal properties of films were studied by means IR-spectroscopy and thermogravimetry methods. The medical-biological tests of polyurethane implants *in vivo* experiments at laboratory animals were carried out.

*Институт химических наук им. А. Б. Бектурова МОН РК,
г. Алматы*

*Институт глазных болезней МЗ РК,
г. Алматы*

Поступила 02.06.09