

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291237** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.07

(22) Дата подачи заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. **A61F 9/007** (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/16 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

**(54) МАТЕРИАЛ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ИМПЛАНТОВ
МЕТОДОМ ФОТОПОЛИМЕРИЗАЦИИ**

(86) PCT/RU2019/001046

(87) WO 2021/137714 2021.07.08

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
ПРЕДПРИЯТИЕ "РЕПЕР-НН" (RU)**

(72) Изобретатель:
Джонс Михаил Михайлович (RU)

(74) Представитель:
Чигарев А.Г. (RU)

(57) Изобретение относится к области композиционных материалов, конкретно к материалам, применяемым в медицине, в частности в офтальмологии, для изготовления оптических офтальмологических имплантов, преимущественно интраокулярных линз (далее - ИОЛ), предназначенных для коррекции зрения после удаления катаракты. Технический результат заключается в обеспечении контроля скорости полимеризации с целью устранения дефектов профиля офтальмологического импланта, контроля геометрических размеров, уменьшения глестининга готового изделия при сохранении оптимальных физико-механических свойств. Предложен материал для изготовления офтальмологических имплантов методом фотополимеризации, содержащий: а) 60-70 мас.% олигомера уретанди(мет)акрилата с концевыми (мет)акрилатными фрагментами, состоящего из следующих компонентов: (I) (мет)акрилат, (II) диизоцианат и (III) полиол и имеющий следующую структуру: гидроксиди(мет)акрилат' {(диизоцианат'-полиол-диизоцианат')} гидроксиди(мет)акрилат", где одна из изоцианатных групп диизоцианата' и диизоцианата", соответственно, соединена с гидроксиди(мет)акрилатом' и гидроксиди(мет)акрилатом" с формированием уретановой связи и где оставшаяся изоцианатная группа диизоцианата' и диизоцианата", соответственно, соединена с гидроксильной группой полиола с формированием уретановой связи, где гидроксиди(мет)акрилат' и гидроксиди(мет)акрилат" могут быть одинаковыми или отличаться и диизоцианат' и диизоцианат" могут быть одинаковыми или отличаться, при этом полиол в олигомере уретанди(мет)акрилата может быть любым алифатическим диолом с разветвленной цепью, а также быть смесью нескольких; б) 20-40 мас.% компонента из группы (мет)акрилатных мономеров с ароматическими заместителями в боковой цепи и включают по крайней мере один из следующих: 2-феноксиэтилметакрилат, бензилметакрилат, бензил-2-этилакрилат, фенилметакрилат; в) 5-25 мас.% компонента из группы (мет)акрилатных мономеров с алифатическими разветвленными заместителями в боковой цепи и включает по крайней мере один из следующих: трет-бутилметакрилат, изобутилметакрилат, 2-этилгексилметакрилат; г) не менее чем 0,2 мас.% УФ-поглощающего компонента, такого как полимеризуемый УФ-фильтр, включающий УФ-поглощающие соединения бензофенонового или бензотриазольного ряда или их комбинация; д) от 0,1 до 1 мас.% инициатора фотополимеризации; е) от 0,005 до 0,5 мас.% ингибитора радикальной полимеризации и включает по крайней мере один из следующих: 4-трет-бутилпирокатехол; трет-бутилгидрохинон; 1,4-бензохинон; 6-трет-бутил-2,4-ксиленол; 2-трет-бутил-1,4-бензохинон; 3,5-ди-трет-бутил-о-бензохинон; 2,6-ди-трет-бутил-р-крезол; 2,6-ди-трет-бутилфенол; гидрохинон; 4-метоксифенол.

202291237

A1

A1

202291237

Материал для изготовления офтальмологических имплантов методом фотополимеризации

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области композиционных материалов, конкретно - к материалам, применяемых в медицине, в частности, в офтальмологии для изготовления оптических офтальмологических имплантов, преимущественно интраокулярных линз (далее - ИОЛ), предназначенных для коррекции зрения после удаления катаракты.

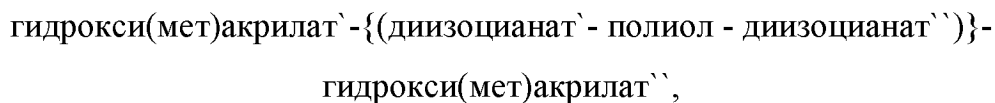
В современной хирургии катаракты одна из задач заключается в создании новых ИОЛ, которые обеспечивают высокие зрительные функции пациенту и не вызывают осложнений в послеоперационном периоде. Большинство исследований направлено на разработку гидрофобных ИОЛ, которые по сравнению с гидрофильными линзами обладают рядом преимуществ: более устойчивы к биоразложению, реже вызывают помутнения задней капсулы в послеоперационном периоде (вторичная катаракта), не образуют вакуолей и бликов, проще имплантируются за счет применения системы предварительной установки. Система предварительной установки гидрофобных ИОЛ заключается в том, что ИОЛ при помощи специального инструмента скручивают, что позволяет имплантировать его через малый разрез. В глазу ИОЛ самостоятельно расправляется и занимает правильное положение.

Как правило, ИОЛ имеет монолитную конструкцию и состоит из оптической части и гаптических элементов. Гаптические элементы обеспечивают адаптацию ИОЛ под размер капсульного мешка и поджимаются в плоскости линзы.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известен материал для изготовления имплантов, раскрытый в патенте ЕР3323387В1 (опубл. 02.10.2019, А61F2/16, С08G18/67, С08L75/16, С08G18/48, С08G18/76). Известный материал представляет собой композицию для изготовления офтальмологических имплантов методом фотополимеризации, которая состоит из:

а) 35-70 мас.% олигомера уретанди(мет)акрилата с концевыми (мет)акрилатными фрагментами, состоящего из следующих компонентов: (I) (мет)акрилат, (II) диизоцианат и (III) полиол и имеющий следующую структуру:



где одна из изоцианатных групп диизоцианата[′] и диизоцианата^{′′}, соответственно, соединена с гидрокси(мет)акрилатом[′] и гидрокси(мет)акрилатом[′] с формированием уретановой связи, и где оставшаяся изоцианатная группа диизоцианата[′] и диизоцианата^{′′}, соответственно, соединена с гидроксильной группой полиола с формированием уретановой связи, где гидрокси(мет)акрилат[′] и гидрокси(мет)акрилат[′] могут быть одинаковыми или отличаться и диизоцианат[′] и диизоцианат^{′′} могут быть одинаковыми или отличаться. Полиол в олигомере уретанди(мет)акрилата может быть любым алифатическим диолом с разветвленной цепью, а также быть смесью нескольких.

б) 30-65 мас.% компонента из группы (мет)акрилатных мономеров таких как: алкил(мет)акрилаты, арил(мет)акрилаты, алициклические (мет)акрилаты, фторзамещенные (мет)акрилаты, кремний содержащие (мет)акрилаты, любые ароматические или алифатические эфиры ненасыщенных карбоновых кислот не (мет)акрилового ряда, а также смесь указанных мономеров, где содержание (мет)акрилатных мономеров с ароматическими фрагментами не меньше 50 мас.% от содержания компонента б)

в) не менее чем 0.2 мас.% УФ поглощающего компонента, такого как полимеризуемый УФ-фильтр включающий УФ поглощающие соединения бензофенонового или бензотриазольного ряда или их комбинация,

г) инициатор полимеризации.

При этом, указанный материал на основе биосовместимого сополимера, используемый для производства гидрофобных офтальмологических имплантов, является гидрофобным с равновесным содержанием воды при 37°C менее чем 3.0 мас.% и содержание (мет)акриловой кислоты в составе указанного биосовместимого сополимера менее 3 мас.%

Изготовление офтальмологических имплантов по известному патенту происходит следующим образом. Готовое изделие с заданными формой и размерами получается при отверждении известного материала под действием света между стеклянными литьевыми формами. Данный способ гарантирует оптическую чистоту, биосовместимость и биостабильность готового изделия. Известный материал позволяет получать качественные изделия только при использовании стеклянных литьевых форм, на которых нанесен прозрачный рисунок готового изделия на фоне непрозрачного для света материала (фотошаблон). Указанный способ производства, например, описан в патенте RU22349391C2 «Способ изготовления искусственных хрусталиков глаза» (опубл. 20.08.2004, B29D11/00, A61F2/16). Для изготовления искусственных хрусталиков глаза по данному способу используют литьевую форму, состоящую из двух половинок, выполненных из оптически прозрачного материала, например кварца, и кольцеобразную прокладку, толщина которой равна толщине опорной части хрусталика. На внутренней поверхности верхней половинки формы выполнен рисунок, содержащий прозрачные и непрозрачные для УФ-света участки, например из хрома, негативное изображение которого соответствует плоскому изображению оптической части хрусталика и его опорных элементов. На внутренней поверхности второй половинки формы выполнен аналогичный рисунок, негативное изображение которого соответствует только оптической части хрусталика.

В таком случае полимеризация в непрозрачных участках (темновых) почти исключена из-за отсутствия возможности попадания в них света. При осуществлении процесса получения готового изделия без использования каких бы то ни было рисунков и покрытий на стеклянных литьевых формах, по принципу не контактной, а уже проекционной литографии, то недостатком известного материала по патенту EP3323387B1 является отсутствие контроля скорости полимеризации (ингибирование в течение существенного времени) в темновых (незасвеченных) участках, следствием которого является:

- возможное образование дефектов на торце по краю ИОЛ — микровыступов, которые воспринимаются как необработанный край. Также возможно существенное изменение геометрических размеров (увеличение ширины) гаптических элементов, что непосредственно сказывается на физико-механических свойствах и в результате

гаптические элементы не будут правильно сжиматься при имплантации, а также может быть неправильное положение ИОЛ в капсульном мешке после имплантации, - при наличии отверстий в конструкции ИОЛ данные отверстия могут заплывать и, в следствие чего, не выполнять своего служебного назначения при установке ИОЛ.

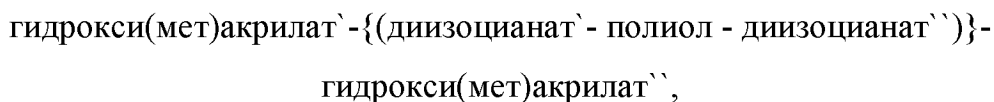
Отсутствие контроля скорости полимеризации в известном материале также усложняет возможность получения более однородной структуры с меньшим количеством свободного объема и увеличивает вероятность появления глистенинга.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Технический результат заключается в обеспечении контроля скорости полимеризации с целью устранения дефектов профиля офтальмологического импланта, контроля геометрических размеров, уменьшения глистенинга готового изделия при сохранении оптимальных физико-механических свойств.

Технический результат достигается за счет того, что предложен материал для изготовления офтальмологических имплантов методом фотополимеризации, содержащий:

а) 60-70 мас.% олигомера уретанди(мет)акрилата с концевыми (мет)акрилатными фрагментами, состоящего из следующих компонентов: (I) (мет)акрилат, (II) диизоцианат и (III) полиол и имеющий следующую структуру:



где одна из изоционатных групп диизоцианата[′] и диизоцианата^{′′}, соответственно, соединена с гидрокси(мет)акрилатом[′] и гидрокси(мет)акрилатом[′] с формированием уретановой связи, и где оставшаяся изоционатная группа диизоцианата[′] и диизоцианата^{′′}, соответственно, соединена с гидроксильной группой полиола с формированием уретановой связи, где гидрокси(мет)акрилат[′] и гидрокси(мет)акрилат[′] могут быть одинаковыми или отличаться и диизоцианат[′] и диизоцианат^{′′} могут быть одинаковыми или отличаться, при этом полиол в олигомере уретанди(мет)акрилата может быть любым алифатическим диолом с разветвленной цепью, а также быть смесью нескольких,

б) 20-40 мас.% компонента из группы (мет)акрилатных мономеров с ароматическими заместителями в боковой цепи, и включают по крайней мере один

из следующих: 2-феноксиэтилметакрилат, бензилметакрилат, бензил-2-этилакрилат, фенилметакрилат,

в) 5-25 мас.% компонента из группы (мет)акрилатных мономеров с алифатическими разветвленными заместителями в боковой цепи и включает по крайней мере один из следующих: трет-бутилметакрилат, изобутилметакрилат, 2-этилгексилметакрилат,

г) не менее чем 0.2 мас.% УФ-поглощающего компонента, такого как полимеризуемый УФ-фильтр, включающий УФ-поглощающие соединения бензофенонового или бензотриазольного ряда или их комбинация,

д) от 0.1 до 1 мас.% инициатора фотополимеризации,

е) от 0.005 до 0.5 мас.% ингибитора радикальной полимеризации и включает по крайней мере один из следующих: 4-трет-бутилпирокатехол; трет-бутилгидрохинон; 1,4-бензохинон; 6-трет-бутил-2,4-ксиленол; 2-трет-бутил-1,4-бензохинон; 3,5-ди-трет-бутил-о-бензохинон; 2,6-ди-трет-бутил-р-крезол; 2,6-ди-трет-бутилфенол; гидрохинон; 4-метоксифенол.

Инициатор фотополимеризации, компонент д), выбирается предпочтительно из следующих: IRGACURE 369: 2-бензил-2-(диметиламино)-1-[4-(4-морфолинил)фенил]-1-бутанон; IRGACURE 651: 2,2-диметокси-2-фенил ацетофенон; DAROCUR TPO: 2,4,6-триметилбензоил-дифенил-фосфиноксид; DAROCUR 4265: смесь из DAROCUR TPO и DAROCUR 1173: 2-Гидрокси-2-метил-1-фенил-1-пропанон; IRGACURE 2100: смесь из Этиловый эфир 2,4,6-триметилбензоил-фенилфосфиновой кислоты и IRGACURE 819: Фенилбис(2,4,6-триметилбензоил)фосфиноксид; IRGACURE 2022: смесь из IRGACURE 819 и DAROCUR 1173; IRGACURE 2022: смесь из Бис(2,6-диметоксибензоил-2,4,4-триметилпентил)фосфиноксид и 2-гидрокси-2-метил-1-фенил-пропан-1-он.

В качестве компонента, блокирующего УФ-излучение, компонент г), материал может содержать соединения типа дифенилкетона, такие как 2-гидрокси-4-акрилоилоксидифенилкетон, 2-(4-бензоил-3-гидроксифенокси)этилакрилат и полимеризующиеся УФ-фильтры типа бензотриазола, например, 2-[3-(2Н-бензотриазол-2-ил)-4-гидроксифенил]этилметакрилат, 2-[2-гидрокси-5-[2-(метакрилоилокси)этил]фенил]-2Н-бензотриазол. Также можно использовать

комбинацию этих компонентов.

Материал дополнительно может содержать компонент, поглощающий синюю часть спектра.

Материал для изготовления офтальмологических имплантов по настоящему изобретению полимеризуют путем светового отверждения (методом фотополимеризацией) в прозрачных литевых формах без дополнительных покрытий. Метод получения готового изделия методом фотополимеризации заключается в облучении материала светом, прошедшим предварительно через соответствующий фотошаблон и имеющим соответствующую длину волны, например в области от 340 Нм до 450 Нм, преимущественно от 360 Нм до 430 Нм, более конкретно около 410 Нм. Время облучения может составлять от 1 мин до 7 мин, преимущественно около 3 мин. В частности, метод фотополимеризации может применяться при 410 Нм в течение 1-5 мин, преимущественно в течение 3 мин. Используемый при этом источник света предпочтительно должен иметь мощность 1-5 мВт/см².

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение может быть проиллюстрировано следующими примерами.

ПРИМЕР 1

Тестовые образцы материала для изготовления офтальмологических имплантов методом фотополимеризации с различным составом компонентов, представленные в Таблице 1, были подготовлены следующим образом. Образцы готовых ИОЛ (+20Дптр) были получены отверждением между двумя соответствующими стеклянными литевыми формами при помощи светодиодного источника света с длиной волны 405-410нм и мощностью 1-2мВт/см², затем готовые линзы, после отмывки от остатков незаполимеризованной композиции, дополнительно засвечивали в вакуумной камере при помощи того же источника света на протяжении 30 минут. Отвержденные образцы подвергали экстракции изопропиловым спиртом при температуре 60-70°C на протяжении 5 часов, а затем высушивали в вакууме на протяжении 12 часов при температуре 60°C.

Таблица 1

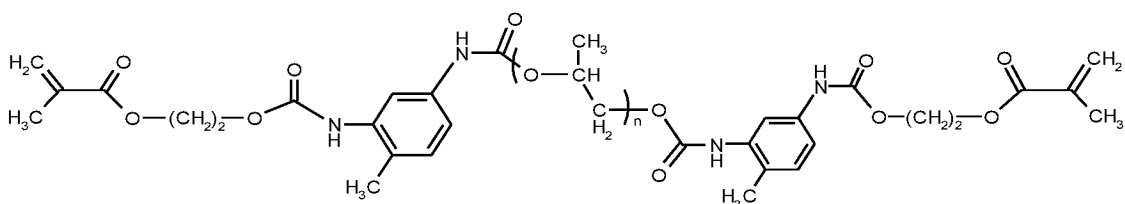
№ образца	Состав композиции							Свойства		
	ОУА, мас. %	БензМА, мас. %	ТБМА, мас. %	н-ОМА, мас. %	УФ фильтр, мас. %	Фотоинициатор, мас. %	Ингибитор ДТБПК, мас. %	Скорость полимеризации, %/мин	Уход размеров в темную область, время засветки 2 мин	Время отверждения без ухода размеров, мин
X	62	25	-	10	2	0.25	-	64	есть	1,5
1	62	25	10	-	2	0.25	0.01	62	нет	2,0
2	62	25	10	-	2	0.25	0.04	59	нет	2,5
3	62	25	10	-	2	0.25	0.1	46	нет	3,2

где

тестовый образец X соответствует ближайшему аналогу для предложенного материала для изготовления офтальмологических имплантов, раскрытый в патенте EP3323387B1, опубл. 02.10.2019, A61F2/16, C08G18/67, C08L75/16, C08G18/48, C08G18/76.

Тестовые образцы 1-3 соответствуют предложенному материалу для изготовления офтальмологических имплантов, но не ограничивают его.

ОУА - олигомер уретан ди(мет)акрилата со структурой:



БензМА – Бензилметакрилат,

н-ОМА – н-октилметакрилат,

ТБМА – трет-бутилметакрилат,

УФ фильтр – 2-[3-(2Н-бензотриазол-2-ил)-4-гидроксифенил]этилметакрилат

Фотоинициатор - IRGТРО — 2,4,6-триметилбензоилдифенилфосфиноксид

ДТБПК - 2,6-ди-трет-бутил-р-крезол

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Результаты оценки кинетики фотополимеризации отверждаемых композиций согласно таблице 1 испытанных образцов при облучении светодиодным источником света с длиной волны 405-410 нм и мощностью 1-2мВт/см² приведены на Фиг. 1.

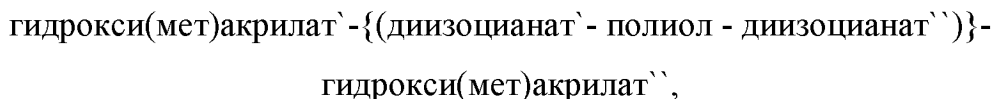
На Фиг. 1 видно, что добавление ингибитора радикальной полимеризации позволяет уменьшить скорость полимеризации, особенно при больших его количествах. При этом скорости полимеризации в темновой зоне будут уменьшаться еще сильнее вследствие малой мощности света попадаемого в эту зону за счет рассеивания и отражения. Таким образом, как следует из Фиг. 1 и из таблицы 1, наиболее предпочтительно использовать умеренные количества ингибитора, порядка 0.05 мас.%, поскольку именно в этом случае наблюдается наибольшая разница между временем полного отверждения (время t на Фиг. 1) в облученной области и максимальным временем засветки, при котором не наблюдается результатов полимеризации в темновой зоне.

Проверка показала, что в испытуемых образцах 1-3 эффект глистенинга проявляется гораздо меньше, чем у образца X.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Материал для изготовления офтальмологических имплантов методом фотополимеризации, содержащий:

а) 60-70 мас.% олигомера уретанди(мет)акрилата с концевыми (мет)акрилатными фрагментами, состоящего из следующих компонентов: (I) (мет)акрилат, (II) диизоцианат и (III) полиол и имеющий следующую структуру:



где одна из изоцианатных групп диизоцианата[′] и диизоцианата^{′′}, соответственно, соединена с гидрокси(мет)акрилатом[′] и гидрокси(мет)акрилатом^{′′} с формированием уретановой связи, и где оставшаяся изоцианатная группа диизоцианата[′] и диизоцианата^{′′}, соответственно, соединена с гидроксильной группой полиола с формированием уретановой связи, где гидрокси(мет)акрилат[′] и гидрокси(мет)акрилат^{′′} могут быть одинаковыми или отличаться и диизоцианат[′] и диизоцианат^{′′} могут быть одинаковыми или отличаться, при этом полиол в олигомере уретанди(мет)акрилата может быть любым алифатическим диолом с разветвленной цепью, а также быть смесью нескольких,

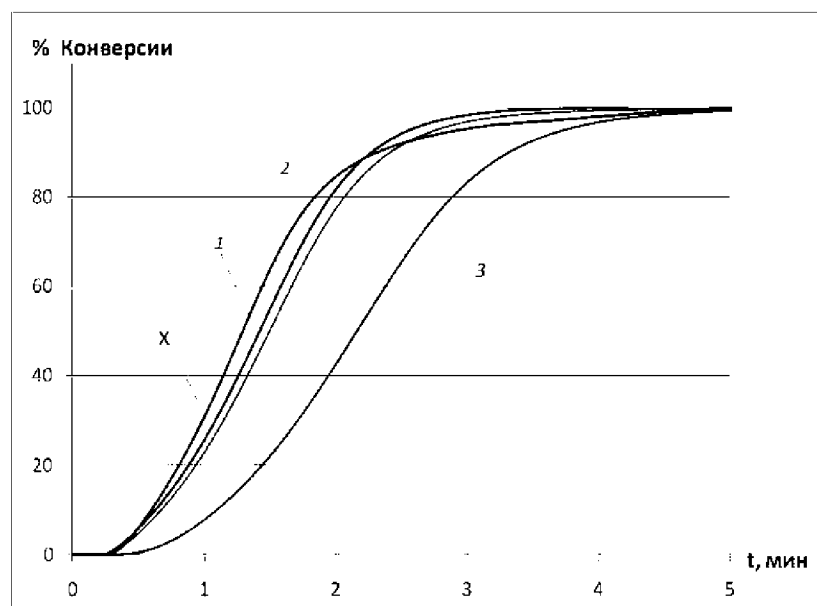
б) 20-40 мас.% компонента из группы (мет)акрилатных мономеров с ароматическими заместителями в боковой цепи, и включают по крайней мере один из следующих: 2-феноксиэтилметакрилат, бензилметакрилат, бензил-2-этилакрилат, фенилметакрилат,

в) 5-25 мас.% компонента из группы (мет)акрилатных мономеров с алифатическими разветвленными заместителями в боковой цепи и включает по крайней мере один из следующих: трет-бутилметакрилат, изобутилметакрилат, 2-этилгексилметакрилат,

г) не менее чем 0.2 мас.% полимеризуемого УФ-фильтра, включающего УФ-поглощающие соединения бензофенонового или бензотриазольного ряда или их комбинацию,

д) от 0.1 до 1 мас.% инициатора фотополимеризации,

е) от 0.005 до 0.5 мас.% ингибитора радикальной полимеризации и включает по крайней мере один из следующих: 4-трет-бутилпирокатехол; трет-бутилгидрохинон; 1,4-бензохинон; 6-трет-бутил-2,4-ксиленол; 2-трет-бутил-1,4-бензохинон; 3,5-ди-трет-бутил-о-бензохинон; 2,6-ди-трет-бутил-р-крезол; 2,6-ди-трет-бутилфенол; гидрохинон; 4-метоксифенол.



ФИГ. 1