



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85913 (13) C2

(51) МПК (2009)
A61K 47/48
A61L 31/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІУРЕТАНОВОГО АМІЗОНВІСНОГО ПЛІВКОВОГО МАТЕРІАЛУ З ПРОЛОНГОВАНОЮ ЛІКАРСЬКОЮ ДІЄЮ

1

(21) а200705845
(22) 25.05.2007
(24) 10.03.2009
(46) 10.03.2009, Бюл.№ 5, 2009 р.
(72) ГАЛАТЕНКО НАТАЛІЯ АНДРІЇВНА, UA, МАЗУР ЛАРИСА МИХАЙЛІВНА, UA, РОЖНОВА РІТА АНАТОЛІВНА, UA, ДРОЗДОВА ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, UA
(73) ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК НАН УКРАЇНИ, UA
(56) UA 12353 U, 15.02.2006
UA 5637 U, 15.03.2005
US 2002/0187175 A1, 12.12.2002
US 2005/0037078 A1, 17.02.2005
(57) 1. Спосіб одержання поліуретанових плівкових амізонвісних матеріалів пролонгованої лікарської дії з розчину гідрофільного поліуретану, синтезованого двостадійно з ізоціанатного форполімеру на основі простого полієфіру та тολουендіізоціанату і подовжувача ланцюга та лікарського препа-

2

рату поливом на тефлонові підкладки та наступним сушінням поліуретанової плівки, який відрізняється тим, що використовують 20-25% розчин поліуретану в диметилформаміді, як простий полієфір використовують поліоксипропіленгліколь та як подовжувач ланцюга і гідрофільний агент використовують кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом і іммобілізованим лікарським препаратом амізonom при наступній кількості компонентів (мас. %):

ізоціанатний форполімер	67,2-78,5
кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом	16,8-28,8
амізон	4,0-4,7,

з сушінням полімерної плівки при температурі 70°C протягом 2-3 діб.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що синтез поліуретану проводять з каталізатором уретанотворення ацетилацетонатом заліза.

Винахід відноситься до способу одержання плівкових матеріалів з пролонгованою дією лікарських речовин, які можуть бути використані в медичній практиці як гідрофільні імплантати.

Відомий спосіб одержання гідрофільних полімерних плівкоутворюючих матеріалів [1] з водного буферного розчину бікарбоната натрія при рН 4,0-6,5, які містять 10-80% термопластичного поліуретану та 20-90% гідрофільних полі-ІС-вшіллактамів (полі-N-вінілпіролідону або полі-N-вінілкапролактаму) і антимікробні засоби з ряду йод, хлоргексидин, бронопол, триклозан, які іммобілізовані за допомогою фізичних зв'язків в водному розчині шляхом поступового суміщення компонентів. Еластичну плівку отримують шляхом поливу на пластинку та витримують вертикально до повного висихання при нормальних умовах.

Відомий спосіб одержання біосумісного плівкоутворюючого матеріалу з антибактеріальною активністю [2] на основі поліуретану, синтезованого двостадійно в масі з ізоціанатного форполімеру

на основі оліготетраметиленгліколю, 4,4'-дифенілметандіізоціанату та бутандіолу як подовжувача ланцюга і антибактеріального препарату діоксидину (3,0% маси поліуретану), який вводять в реакційну суміш як наповнювач. Отвердження полімерного матеріалу проводять в тефлонових формах при температурі 20-25°C протягом 24 годин. Показаний пролонгований вихід лікарської речовини впродовж 1 місяця.

Відомий спосіб одержання біодеструкуючого антимікробного полімерного матеріалу [3] на основі 1,6-гексаметилендіізоціанату, полікапролактондіолу в розчині диметилсульфоксиду у присутності каталізатору дібутилділаурату олова та розчину антибіотику ципрофлоксацину в диметилсульфоксиді з додаванням триетиламіну для покращення розчинення лікарської речовини. Лікарський препарат був хімічно іммобілізований як подовжувач полімерного ланцюга при наступних мольних співвідношеннях 2:1:1. Вивільнення лікарського препарату спостерігали протягом 30 діб.

(13) C2

(11) 85913

(19) UA

Прототипом винаходу, що заявляється, є спосіб одержання поліуретанових плівкових форм ліків пролонгованої дії [4] шляхом поливу 20% розчину поліуретану в хлороформі, двостадійно синтезованого з ізоціанатного форполімеру на основі політетраметиленгліколю ММ 1000, толуїлендіізоціанату (суміш ізомерів 2,4/2,6 = 65/35) та подовжувача ланцюга етиленгліколю, наповненого в розчині поліуретановим гідрогелем (у кількості 30% від маси поліуретану), синтезованим на основі поліетиленгліколю (ММ 12000), толуїлендіізоціанату та триметилпропану, попередньо насиченим розчином антибіотику цефалоспоринового ряду (у кількості 5% від маси поліуретану) протягом 2 годин при температурі $(15 \pm 5)^\circ\text{C}$ з наступним сушінням полімерної плівки при кімнатній температурі. Фізико-хімічні дослідження одержаної плівки показали, що спосіб дозволяє отримувати пролонговані плівкові матеріали з іммобілізованими антибіотиками цефалоспоринового ряду.

Недоліком цього способу є те, що для надання полімерній матриці гідрофільності та пролонгованої лікувальної дії останню необхідно модифікувати поліуретановим гідрогелем, попередньо насиченим лікарським препаратом, що ускладнює технологічний процес. Також недоліком цього способу є те, що лікарська речовина іммобілізована за рахунок тільки водневих зв'язків, що обмежує період пролонгованої лікувальної дії плівкового матеріалу до 7 діб.

Задача винаходу, що пропонується, є розробити спрощений та удосконалений спосіб одержання поліуретанових плівкових матеріалів пролонгованої дії, які б мали більш тривалу пролонговану лікувальну дію.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання поліуретанових плівкових матеріалів з пролонгованою лікарською дією, виготовлених поливом на тефлонові підкладки розчину гідрофільного поліуретану синтезованого двостадійно із ізоціанатного форполімеру на основі простого полієфіру і толуїлендіізоціанату та подовжувача ланцюга з іммобілізованою лікарською речовиною з наступним сушінням поліуретанової плівки, згідно із запропонованим винаходом, використовують 20-25%-ний розчин поліуретану в диметилформаміді, як простий полієфір використовують поліоксипропіленгліколь та як подовжувач ланцюга і гідрофільний агент використовують кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом з каталізатором уретанотворення ацетилацетонатом заліза і лікарським препаратом амізеном при наступній кількості компонентів (мас. %):

ізоціанатний форполімер	67,2-78,5
кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом	16,8-28,8
амізон	4,0-4,7

з сушінням полімерної плівки при температурі 70°C протягом 2-3 діб.

В запропонованому технічному рішенні використані полімери і лікарські речовини, дозволені для використання в медичній практиці.

Вибір поліуретану як полімерної основи для іммобілізації лікарських препаратів обумовлений їх біосумісністю за рахунок хімічної будови, а саме

близькістю уретанової групи до пептидної групи білків [5,6].

Як гідроксилвмісний полієфір застосований поліоксипропіленгліколь ММ 1000.

Як діізоціанати застосований толуїлендіізоціанат (суміш 2,4- та 2,6-ізомерів, співвідношення 80:20).

Як лікарський препарат обрано амізон, який належить до групи ненаркотичних анальгетиків та володіє протизапальною, жарознижуючою, антиоксидантною, імуномодельюючою та інтерферогенною діями. Вибір обумовлений тим, що завдяки широкому спектру фармакологічної дії амізон можна застосовувати при лікуванні хворих за наявності різноманітних патологічних станів, що супроводжуються запальним або больовим синдромом. Присутність в структурі амізону NH-групи надає змоги лікарській речовині реагувати з NCO-групою ізоціанатного форполімеру з утворенням ацилсечовинної групи (-NH-CO-N-CO-), що забезпечує тривалий період вивільнення лікарського препарату з полімерного матеріалу.

Як каталізатор уретанотворення застосований ацетилацетонат заліза.

Відповідно до винаходу, що пропонується, не потрібне застосування гідрофільних наповнювачів, оскільки гідрофільність надається шляхом введення в макроланцюг поліуретанів кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом як подовжувача ланцюга.

Винахід, що пропонується, здійснюють наступним чином.

Приклад 1. Спосіб одержання поліуретанового плівкового матеріалу з пролонгованою лікарською дією здійснюють в декілька етапів: 1) синтезовано ізоціанатний форполімер на основі 1,74мас.ч. поліоксипропіленгліколю ММ 1000 і 0,60мас.ч. толуїлендіізоціанату (вміст вільних NCO-груп 6,23%); 2) додають розчин 0,14мас.ч. амізона в 3мл диметилформаміда (6% маси ізоціанатного форполімера), ретельно перемішують і нагрівають при $T=(65 \pm 5)^\circ\text{C}$ протягом 1 години; 3) після охолодження системи до кімнатної температури по краплям додають розчин 1,00мас.ч. кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом в 15мл диметилформаміда та розчин ацетилацетонату заліза в кількості 0,01% маси реагентів. Після інтенсивного перемішування протягом 30 хвилин збільшують температуру до $(65 \pm 5)^\circ\text{C}$ та проводять реакцію протягом 2 годин; 4) поліуретанова плівка виготовлена поливом на тефлонові підкладки розчину поліуретану з іммобілізованою лікарською речовиною та наступним сушінням при температурі 70°C протягом 2-3 діб.

Загрузку компонентів здійснювали при співвідношенні (мас.%) ізоціанатний форполімер : амізон : кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом - 67,2: 4,0: 28,8.

Приклад 2. Технологія одержання поліуретанового плівкового матеріалу відбувається за прикладом 1. Загрузку компонентів здійснювали при співвідношенні (мас.%) ізоціанатний форполімер : амізон : кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом - 78,5 : 4,7: 16,8.

Кількісні межі складових обумовлені наступним: збільшення кількості кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом приведе до підвищення жорсткості та втраті еластичності поліуретанової плівки; зменшення кількості кополімеру не надає бажаної гідрофільності плівкового матеріалу; зменшення кількості лікарської речовини приведе до зменшення лікувального ефекту, а збільшення її вмісту - до завищення добових доз лікарської речовини.

Поліуретановий плівковий матеріал з пролонгованою лікарською дією, отриманий запропоно-

ваним способом, пройшов ряд випробувань: фізико-хімічних, медико-біологічних. Кількісні переваги динаміки виходу лікарської речовини за способом, що пропонується, перед прототипом наведені в таблиці 1, з якої видно, що за прототипом 87,1% іммобілізованої лікарської речовини вийшло до модельного середовища за 7 діб. Вихід лікарського препарату із поліуретанових плівкових матеріалів, згідно запропонованого способу, пролонгується до 200 діб.

Таблиця 1

Параметри та характеристики	Час, доба	Показники параметрів та характеристик		
		Засіб, який пропонується		Прототип
		За прикладом 1	За прикладом 2	
Вихід лікарської речовини з полімерної матриці, %	1	67,13	46,68	49,8
	3	8,12	14,48	25,4
	7	3,39	6,62	11,9
	14	3,05	3,57	-
	17	1,25	1,08	-
	21	1,07	1,17	-
	28	1,68	1,52	-
	31	0,57	0,72	-
	43	1,74	2,42	-
	49	0,59	0,93	-
	70	1,72	2,96	-
	84	0,70	1,19	-
	122	1,34	2,1	-
	200	-	1,82	-
Σ	-	92,35	87,26	87,1

Більш тривалий термін виходу лікарської речовини, згідно із запропонованим винаходом, пояснюють ¹H ЯМР-спектроскопічні дослідження (Фіг.1).

Іммобілізація амізону на поліуретановому носії відбувається не тільки за рахунок утворення водневих зв'язків, а і за рахунок утворення ковалентного зв'язку, що підтверджується при порівнянні ¹H ЯМР-спектрів синтезованого полімерного матеріалу з амізоном та продукту реакції амізону з фенілізоціанатом. В спектрі 3 поліуретанового носія (Фіг.1) сигнали в області 6,5-6,8 м.ч. відповідають новій уретановій групі з участю OH-групи кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом та NCO-групи ізоціанатного форполімеру [7]. Сигнали в області 8,5-9,5 м.ч. належать до уретанової групи. В спектрі 2 (полімерний матеріал з амізоном) в області 7,0-7,6 м.ч. фіксуються смуги, ідентичні смугам, поданим на спектрі 1 (продукт реакції амізону з фенілізоціанатом). Ці сигнали характерні для ароматичних фрагментів амізону та бензольних кілець ізоціанатного форполімера. Наявність сигналів в області 9,8 м.ч. на спектрі 2, які також присутні на спектрі 1 та відсутні на спектрі 3, підтверджує проходження реакції між NCO-групою ізоціанатного форполімеру та NH-групою амізону.

Переважна кількість амізону в полімерній матриці іммобілізована за допомогою водневих зв'язків. Про додаткове утворення водневих зв'язків з

активними групами ізоціанатного форполімеру та кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом свідчать проведені ІЧ-спектроскопічні дослідження (Фіг.2). На спектрі 1 можна побачити зміни в області 1500-1800 см⁻¹ (по зрівнянню зі спектром 2) профілів та перерозподіл інтенсивностей смуг 1560 см⁻¹ (δNH) 1650 см⁻¹ і 1670 см⁻¹ (ν_{C=O}) та 1730 см⁻¹ (ν_{COO}). Крім того, в області 3200-3700 см⁻¹ збільшуються інтенсивності смуг 3280, 3360, 3450 см⁻¹ і поширюється смуга 3550 см⁻¹, що свідчить про додаткове утворення водневих зв'язків з активними групами ізоціанатного форполімеру та кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом (акцепторами протонів -уретановими, атомами кисню поліоксипропіленгліколю та C=O групами кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом).

Для вивчення ступеню біосумісності були проведені гістотоксичні дослідження за методом культури тканин, який є експрес-методом у токсикологічному експерименті. Проведені дослідження показали: за прикладом 1 - 0,84, за прикладом 2 - 0,87. З огляду на граничні значення показника гістотоксичності (ПГТ ≥ 0,72), проведені дослідження дозволяють зробити висновок про відсутність гістотоксичного впливу зразків на культивовані клітини. Отже отримані полімерні матеріали з іммобілізованим амізоном є біосумісними і можуть знайти широке застосування в медичній практиці.

Джерела інформації

1. Пат. 6395289 США, МПК⁷ А 01 N 25/24. Hydrophilic polymer blends used to prevent cow skin infection / Ehrhard J., Eknoian M., Vinci A.- № 09/557716; Заявл. 25.04.2000; Опубл. 28.05.2002.

2. Луговская Г.Г., Руденко А.В., Григорьева М.В. и др. Исследование кинетики выхода диоксида из полиуретановой композиции и изучение ее антибактериальной активности // Доповіди НАНУ. - 1999. - №3.-с. 146-148.

3. Woo G.L.Y., Mittelman M.W., Santerre J.P. Synthesis and characterization of a novel biodegradable antimicrobial polymer // Biomaterials.- 2000. - №21. - P.1235-1246.

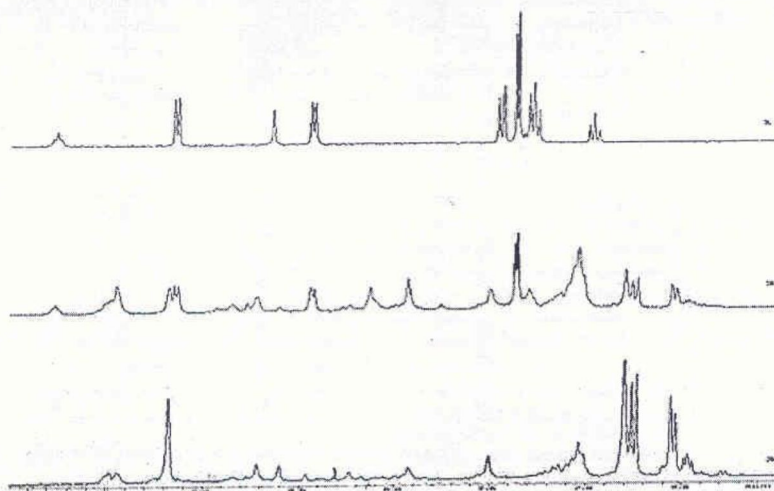
4. Жернова Л.М., Луговська Г.Г., Починок О.В., Григор'єва М.В., Нечаева Л.Ю., Галатенко Н.А.

Макромолекулярні терапевтичні системи, що містять антибіотики цефалоспоринового ряду // Доповіди НАН України. - 2001. - №10.-С139-143.

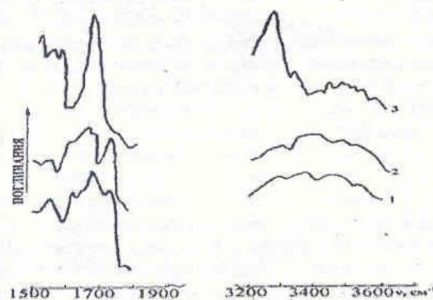
5. Пхакадзе Г.А. Биодеструктурируемые полимеры. - Киев: Наукова думка. -1990.-160 с

6. Липатова Т.Э., Липатов Ю.С. Синтез и применение полиуретанов в медицине // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. - 1985. - Т. 30, №4. - С. 438-446.

7. Brosse C, Hamdaour EL, Soutif J.-C. et Brosse J.-C. Synthese de polyurethanes utilisables pour des techniques de microencapsulation - I. Modification chimique d'alcool polyvinylique par des isocyanates d'alkyle // Eur. Polym. - 1995. - Vol.31, №5. - P. 425-429.



Фіг.1



Фіг.2

Комп'ютерна верстка В. Ключік

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ - 42, 01601