

*Е. О. БАТЫРБЕКОВ, Р. М. ИСКАКОВ, М. Д. КИМ, Г. Н. ЕСЕНАЛИНА, А. Г. КУРАШЕВ, Б. А. ЖУБАНОВ*

## **РАЗРАБОТКА СЕГМЕНТИРОВАННЫХ ПОЛИУРЕТАНОВ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РИНОПЛАСТИКИ**

Впервые разработаны полимерные имплантаты на основе сегментированных полиуретанов с пролонгированным антибактериальным действием для целей ринопластики. Исследована динамика высвобождения лекарственных препаратов из полимерных имплантатов. Проведены клинические испытания разработанных биоматериалов и показана возможность их использования при лечении дефектов носа.

В медицинской практике в качестве биоматериалов широко применяются полиуретаны. Высокая биосовместимость этого класса полимеров с тканями 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 [3, 4].

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 (СПУ) с широким ди-

апазоном 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.

Значительный интерес представляет применение полимерных материалов в реконструктивно-восстановительной хирургии лица, в частности, при замещении деформаций и дефектов носа – ринопластике [5]. Наиболее распространены для пластики носа трансплантаты на основе ауто- и гомохрящей [6]. Однако их использование часто сопровождается нанесением дополнительной травмы больному и требует сложной процедуры заготовки, консервирования и хранения.

Целью настоящей работы являлась разработка полимерных материалов на основе сегментированных полиуретанов (СПУ), обладающих пролонгированным антибактериальным действием, и оценка возможности их использования в качестве имплантатов для целей ринопластики.

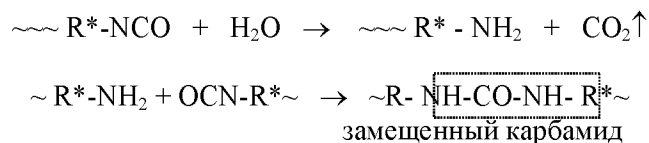
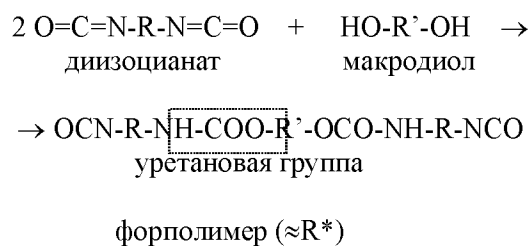
**Материалы и методы.** Сегментированные полиуретаны синтезировали двухстадийным форполимерным методом [7, 8]. На первой стадии взаимодействием толуилен-2,4-диизоцианата и полипропиленоксида с ММ 1200 в соотношении 2,5:1,0 получали форполимер (макродиизоцианат) с концевыми изоцианатными группами. Реакцию проводили в трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой, термометром, в инертной атмосфере в течение 1,0–1,5 ч при температуре 100–120 °С. На второй стадии путем прибавления к форполимеру рассчитанного количества воды получали конечный полимер. Лекарственные препараты вводили в СПУ на второй стадии в виде мелкокристаллического порошка. Полученные образцы представляли собой мелкопористые, мягкие и эластичные материалы в виде пластины, содержащие диспергированные по всей массе лекарственные вещества.

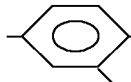
Для изучения кинетики выхода препаратов из полиуретановой матрицы были изготовлены образцы в форме диска толщиной 1,0±0,02 см и диаметром 10,0±0,1 см. Диск помещали в 100 мл раствора Рингера–Локка при 37 °С. Выход лекарства в раствор определяли на спектрофотометре «Jasco UV/VIS 7850» (Япония) при постоянном перемешивании. Термостатирование поддерживали с помощью проточной ячейки.

**Результаты и их обсуждение.** В качестве по-

лимерных материалов для устранения дефектов носа ранее пытались применить полиметилметакрилат, полиэтилен, тефлон и силиконовую резину [9–11]. Однако эти попытки оказались неудачными из-за нагноения и отторжения имплантата, а также его смещения или дислокации. Перспективным материалом для восстановительной пластики является сегментированный полиуретан, обладающий высокой биосовместимостью и эластичностью. Нами впервые разработаны полимерные имплантаты на основе СПУ с пролонгированным лечебным действием и показана возможность их использования для целей ринопластики.

СПУ получали форполимерным методом с использованием толуилен-2,4-диизоцианата и полипропиленоксида. Отверждение и вспенивание полимера происходило на фторпластовой подложке в результате взаимодействия концевых изоцианатных групп форполимера с водой с образованием уретановых и карбамидных связей, а также аллофанатных и биуретовых узлов разветвления. Лекарственные вещества, в качестве которых использовали антибиотики рифампицин и флоримицин, вводили в полимер в процессе его синтеза в виде мелкокристаллического порошка. Образование пористых СПУ пред-



где R-  - 2,4-толуилендиизоцианат

R' - [CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O]<sub>n</sub> - полипропиленоксид

ставлено на схеме.

В табл. 1 представлены физико-механические свойства пленок на основе СПУ, содержащих антибактериальные препараты. Как видно из этой таблицы, природа лекарственного вещества не оказывает существенного влияния на механические свой-

Таблица 1. Физико-механические свойства СПУ пленок, содержащих антибактериальные препараты

Лекарственное вещество	Нагрузка, мг/1 г СПУ	Прочность на разрыв, $\times 10^5$ , Н/м <sup>2</sup>	Относит. удлинение, %
Без лекарства	–	98,0 $\pm$ 9,8	320
Рифампицин	100	115,6 $\pm$ 7,8	337
	200	132,2 $\pm$ 10,5	340
Флоримицин	100	90,2 $\pm$ 6,2	376
	200	95,3 $\pm$ 8,2	387

ства пленок на основе СПУ. Так, введение в пленку рифампицина приводит лишь к незначительному повышению прочностных характеристик, а введение флоримицина – к уменьшению прочности на разрыв пленочных образцов.

Важное значение для улучшения фиксации имплантата и прорастания тканью имеет структура материала, особенно его пористость. При изучении пористости полученных СПУ показано, что основное количество пор имеет диаметр 100–200 мкм. Использование имплантатов именно с такой микроструктурой позволяет добиться наиболее быстрого заживления раны.

Одной из главных характеристик лечебных имплантатов является программа подачи лекарственного начала в организм. В связи с этим была исследована динамика высвобождения антибактериальных препаратов из СПУ в модельную биологическую среду при 37 °С. Концентрацию препаратов контролировали с помощью УФ-спектроскопии по максимумам поглощения, характерным для каждого исследуемого лекарства: флоримицина – при 268 нм, рифампицина – 330 нм. В качестве модельной среды использовали раствор Рингера–Локка. Результаты исследований для рифампицина представлены в табл. 2.

Таблица 2. Динамика высвобождения рифампицина из СПУ в раствор Рингера–Локка при 37 °С

Нагрузка, мг/1г СПУ	Количество вышедшего препарата, % за сут.				
	1	2	4	6	8
50	17	29	47	59	66
100	14	26	44	52	58
150	12	24	39	46	53
200	10	22	34	42	48

Представленные данные свидетельствуют о том, что дозированный выход лекарства на 48–66% происходит в течение 8 сут. Время количественно-

го высвобождения (85–90%) антибиотиков составляет 21–28 сут. С увеличением содержания препаратов в СПУ диффузия лекарственного вещества несколько замедляется. Процесс диффузии описывается законом Фика и происходит согласно кинетике первого порядка, т.е. количество вышедшего в единицу времени антибиотика пропорционально его концентрации в полимере. Введение антибактериальных препаратов в структуру СПУ позволяет обеспечить равномерный и непрерывный выход антибиотиков и поддержать его необходимую лечебную концентрацию в течение длительного времени. При этом осуществляется локальная и контролируемая доставка антибиотиков в ткани, окружающие полимерный имплантат, что предотвращает развитие инфекции в послеоперационный период.

Проведены клинические испытания имплантатов на основе разработанных СПУ на 12 больных, страдающих деформациями носа [12]. Этот выступающий орган наиболее часто страдает при травмах лицевого черепа. Деформации носа наблюдаются преимущественно у лиц молодого возраста, представляют собой ярко выраженный косметический дефект, что тяжело отражается на психике, приносит душевные страдания, способствует развитию невротических изменений. Эти изменения с годами могут усугубляться и стать причиной значительных функциональных нарушений и заболеваний. Дефекты и деформации носа бывают врожденными и приобретенными. Среди них наиболее часто встречаются различные варианты седловидного западения спинки носа в хрящевом и костном отделах.

Разработана методика пластической операции с использованием биосовместимого пористого СПУ, позволяющая восстановить нормальную высоту переднего отдела носа [12]. Сущность операции заключалась в следующем. Для выбора оптимального метода хирургического лечения и контроля его исхода изготавливали гипсовые модели лица до и после операции. Определяли клинический индекс кончика носа, лобно-носовой и носогубной углы, а также длину кончика носа относительно линии губы. В качестве имплантата использовали пористый биосовместимый полиуретан на основе простого полиэфира. Эндоназальным разрезом обнажали крыльные хрящи носа. Между медиальными ножками крыльных хрящей тупо создавали тоннель до передней ости верхней челюсти. Пластинку из полиуретана вводили в созданный тоннель и устанавливали вертикально таким образом, чтобы удержи-

вать мягкотканую структуру носа в правильное положение. При этом основание имплантата упиралось в костный выступ в переднем отделе верхней челюсти у основания грушевидного отверстия носа. Длина имплантата зависела от необходимой высоты поднятия кончика носа.

Клинические наблюдения в послеоперационный период и отдаленные результаты в течение двух лет показали высокий анатомический и косметический эффект. Метод пластической операции с использованием в качестве имплантата пористого СПУ для устранения укороченного кончика носа в отличие от ранее известных способов оперативного лечения является технически простым, доступным и эффективным.

Таким образом, в результате проведенных исследований впервые разработаны полимерные имплантаты на основе сегментированных полиуретанов и показана возможность их использования в качестве аллопластического материала в ринопластике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Липатова Т.Э., Пхакадзе Г.А.* Полимеры в эндопротезировании. Киев: Наукова думка, 1983. 160 с.
2. *Пхакадзе Г.А.* Биодеструктурируемые полимеры. Киев: Наукова думка, 1990. 160 с.
3. *Lelah M.D, Cooper S.L.* Polyurethanes in medicine. Boca Raton, FL: CRC Press. 1986. 324 p.
4. *Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Искаков Р.М.* Полимерные материалы с лечебным действием. Алматы: Комплекс, 2000. 220 с.
5. *Перельгин Ф.С.* Эстетическая ринопластика. Современные вопросы косметической и функциональной коррекции наружного носа // Вестник оториноларингологии. 1999. №6. С. 50-56.
6. *Кицера А.Е., Борисов А.А., Скуратовский Б.Е.* Использование трансплантатов в ринопластике // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1985. № 5. С. 81-86.
7. *Iskakov R., Batyrbekov E., Zhubanov B., Teleuova T., Volkova M.* Polyurethanes as carriers of antitumor drugs // Polymers for Advanced Technology. 9. 1998. P. 266-270.
8. *Жубанов Б.А., Нурмухамбетова Б.И., Батырбеков Е.О.* О возможности применения полиуретанов для создания трансдермальных терапевтических систем // Изв. НАН РК. Сер. хим. 1994. № 4. С. 66-70.
9. *Wilde J.N., Tur J.J.* Use of polyethylene plate in plastic surgery // Plastic and Reconstructive Surgery. 1964. V. 33. P. 349-353.
10. *Куршин И.А., Федун Н.Ф.* Восстановление спинки носа и носовой перегородки при их деформации протезами из тефлона // Вестник оториноларингологии. 1966. № 5. С. 25-30.
11. *Rice E.N., Huffman W.C., Vervais P.* Silicone nasal implants: a pilot study on dogs // Plastic and Reconstructive Surgery. 1971. V. 24. P. 231-235.
12. *Batyrbekov E., Iskakov R., Kim M., Zhubanov B., Esenalina G., Kurashv A.* Segmented polyurethanes as implantable drug delivery systems // Proceedings of 7<sup>th</sup> European Technical Symposium on Polyimides & High Performance Functional Polymers - STEPI 7. Montpellier, France. 2005. P. 132.

#### Резюме

Ринопластик мақсаты үшін бактерияға қарсы әрекетімен сегменттелген полиуретан негізінде бірінші рет полимерлі имплантаттар жасалды. Полимерлі имплантаттан дәрілік препараттардың босатылу динамикасы зерттелді. Жасалған биоматериалдарға клиникалық сынақ жүргізілді және оның мұрын ақауын емдеуде мүмкіншілігі бар екені көрсетілді.

#### Summary

The polymeric implants based on segmented polyurethanes with prolonged antibacterial action for rinoplastic purposes have been developed at the first time. The dynamic of drug release from polymeric implants was investigated. The clinical tests of the biomaterials developed were carried out and the possibility of its application for treatment of nose defects was shown.

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

*Поступила 10.05.05г.*