

Т. Н. АҚЫЛБЕКОВА, Е. О. БАТЫРБЕКОВ, Р. М. ИСҚАҚОВ, Б. А. ЖҰБАНОВ

ПЕНОПОЛИУРЕТАН МАТРИЦАСЫНА КАЗКАИНДЫ ИММОБИЛИЗАЦИЯЛАУ

Пенополиуретан матрицасына орынды жансыздандырғыш казкаин препаратының иммобилизациясы жүргізілді. Дәрілік заттардың полимер үлгісінен бөлініп шығу динамикасы зерттелінді. Орынды жансыздандырғыш дәрілік заттың пролонгациясын ұзарту үшін пенополиуретанның мүмкіндіктері қарастырылып, қорытындысы жасалды.

Қазіргі кездегі медикобиологиялық полимерлер химиясының өзекті мәселесі жансыздандырғыш әсері пролонгацияланған (емдік қасиеті созылмалы) жоғары эффективті полимер қаптамасын өңдеу болып табылады. Осындай материалдардың қасиеттеріне медико-биологиялық қажетті және технологиялық сипатта көптеген талаптар қойылады. Оларға: жарақат эксудатын адсорбциялау, жарақат бетінен қиындықсыз алынуы, жарақатты сыртқы орта инфекциясынан қорғау, зақымданған жердің жандануына қажетті ауа өтімділігін беру, зарарсыздандырылуы жеңіл іске асырылатын қабілеттерімен қатар әрі қарапайым және арзан болуы жатады. Осы күнде пайдаланылатын марлялық таңғыштардың артықшылығымен қатар маңызды кемшіліктері бар, әдетте оларда зақымданған жарақат орнын сыртқы орта инфекциясынан қорғауға қажетті изоляциялау қабілетінің болмауы, ауыстыру кезінде жарақаттар бетіне жабысып, қолайсыздықтар туғызуы болып табылады. Доңыз және консервирленген адам терісі күйік орындарына жабынды ретінде жиі пайдаланылады, бірақ кемшілігі оның қымбаттылығында. Сондықтан да жабындылар ретінде әртүрлі жарақаттар бетіне синтетика және табиғи полимерлер негізіндегі материалдарды пайдалану артып келеді [1,2]. Жарақаттар мен күйік орнын емдеу үшін медициналық тәжірибеде синтетикалық полимерлердің ішінде пенополиуретандар кеңінен қолданылуда. Материалдың кеуекті құрылымы ауа өткізу мен эксудаттың булануына мүмкіндік берсе, ал жінішке шашақты торлары сыртқы орта инфекциясынан қорғайды. Пенополиуретанды материалдардың адсорбциялық қабілеттілігі жоғары болуына байланысты ауа мен су буын өткізгіш, эластикалы және жұмсақ, арзан [3-5].

Жұмыстың мақсаты – орынды жансыздандырғыш казкаин сияқты дәрілік зат иммобилизацияланған пенополиуретан негізінде емдік қасиеті бар полимерлі жабындылар синтездеп, олардың пролонгациясын артыру мен қажетті қабілеттерінің

мүмкіндіктерін зерттеу.

МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР

Д.З.: казкаин – 1 - (2-этоксиэтилен) - 4 - этинил - 4 - бензоилоксипиперидиннің гидро-хлориді ҚР БҒМ Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институтындағы [6] дәрілік заттар химиясы лабораториясында субстанциялық түрде алынған. Полипропиленоксид Fluka өндірісі ММ 1000 қолданар алдында 80 °С температурада 3 сағат вакуумда кептіріледі. Толуилен 2,4-диизоцианат Aldrich фирмасының өнімі, қолданар алдында айдалып, құрғақ салқын жерде сақталынды.

Ауырту әсері бар пенополиуретан негізіндегі жабындылар келесі жолдармен алынды [7]. Араластырғыш, термометр және инертті газ беріп тұратын түтікпен жабдықталған үш мойынды қолбаға полиэтиленгликольді араластыра отырып, артынан толуилен 2,4-диизоцианатты полиол: диизоцианат қатынасы 1:2,2 тең етіп есептелінген көлемін арасы 10 минуттық интервалда тамшылатып қосып отырады. Реакция азотты атмосферада, 110°-115°С температурада екі сағат бойында жүргізілініп, нәтижесінде тізбек соңында изоцианатты топтары бар форполимер (макродиизоцианат) алынады. Екінші сатыда реакция форполимер мен су арасында өтеді де пенополиуретан жабындысы синтезделінеді. Ол үшін фторпласты ыдысқа макродиизоцианатты (1г) және есептелініп алынған су көлемін қосып (СО₂) газының көпіршіктері түзілгенге дейін араластырып, 24 сағатқа қалдырылады. Ал дәрілік зат ұсақ кристалды ұнтақ ретінде реакцияның екінші сатысында енгізіледі. Пенополиуретан үлгісінен Д.З. бөлінуін зерттеу үшін диаметрлері 10,0±0,2 мм болатындай етіп дискілер кесілініп алынады.

Анестетиктің полимерлі үлгілерден бөлініп шығуы УК-спектроскопиялық әдіс бойынша [8] әдебиетте келтірілген әдіске сәйкес зерттелінді. Спектрлер қалыңдығы 1 см кварцты кюветада «Spectord

UV-VIS» (Жапондық) спектрофото-метрде тіркелінді.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛДАУ

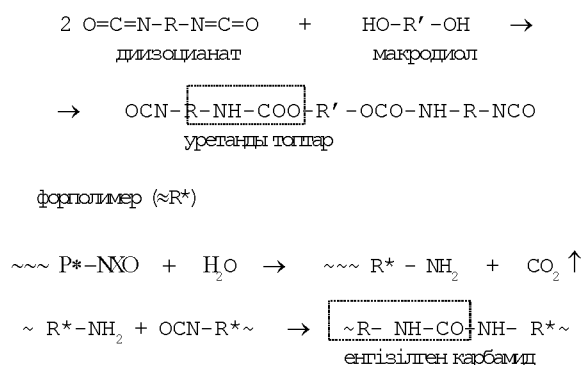
Қазіргі күнде дәрілік заттарды тері арқылы жеткізуге мүмкіндік беретін трансдермалды терапевтикалық жүйе деп аталатын жоғары эффективті жүйе ғылымы қарқынды дамуда. Мұндай жүйелерді алуда пенополиуретан полимерлерінің келешегі зор. Біз жарақаттар мен күйік орындарына жабынды ретін құрамында мөлшері әртүрлі казкаиен енгізілген кеуекті жабындылар жүйелері өңделіп және модельді ортада олардың дәрілік заттарды бөліп шығару процесіне әртүрлі физика-химиялық факторлардың әсері зерттелінді. Казкаиен ең алғаш Қазақстан ғалымдарымен ҚР БҒМ А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдар институтында дәрілік заттар химиясы лабораториясында синтезделінген.

Пенополиуретанды жабындыларын толуилен-2,4-диизоцианат, ММ 1,200 болып келетін полипропиленоксиді мен тізбек ұзартқыш ретінде суды пайдаланып екі сатылы полимерлі әдіс бойынша синтездедік. Бірінші сатысында преполимер немесе макродиизоцианат келесі әдіс бойынша алынды. Араластырғыш, термометр және инертті газ беріп тұратын түтікшемен жабдықталған үш мойынды колбаға полиэтиленгликольды құйып біраз араластырып, молярлық қатынастары – 1:2,2 болатындай

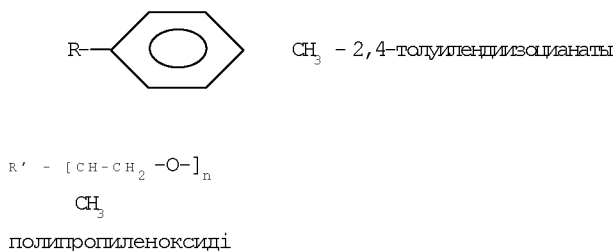
етіп есептелінген толуилен-2,4-диизоцианатын тамшылатып бөліктеп қосып 110-115 °С температурада 2 сағат бойында азот атмосферасында ұстап алынды. Екінші сатыда реакция перполимер мен су арасында жүріп нәтижесінде пенополиуретанды жабынды синтез-делінді. Ол үшін фторопласты ыдысқа макродиизоцианаттың (1г) өлшендісін салып оған есеп-телінген көлемде су қосып, шыны таяқшамен (CO₂) газ көбіктері бөліне бастағанша қарқынды араластырып толығымен көбіктенуі үшін және катаюу үшін 24 сағатқа қоямыз. ДЗ негізінен ұсақ кристалды ұнтақ күйінде полимерге екінші сатыда енгіздік. Нәтижесінде құрамына жергілікті жансыздандырғыш ДЗ толығымен диспергирленген ұсақ кеуекті, жұмсақ, берік, әрі эластикалық губка тәріздес материал алынды.

Алынған пенополиуретан жабындыларының кеуектілігін зерттегенде көптеген кеуектер диаметрлерінің размерлері 100-200 мк болып табылып, дәл осындай микроқұрылымды кеуекті таң-ғыштар пайдаланған кезде күйік орындарының жылдам жандануына ерекше мүмкіндіктер беретіні анықталынды.

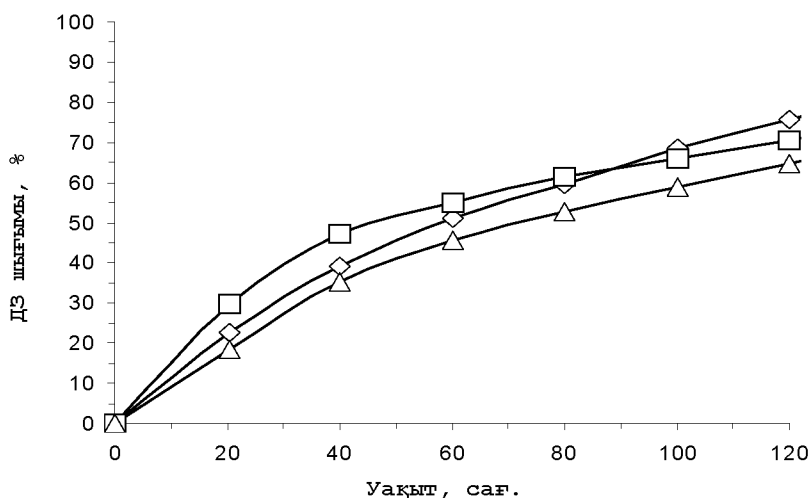
УК-спектроскопиясы арқылы “*in vitro*” жағдайында жергілікті жансыздандырғыштардың бөлініп шығуы зерттелінді. ДЗ полимерлі матрицаларда толығымен біркелкі диспергирленіп, модельді ортада диффузия механизмі бойынша яғни жылдамдықтың азаюымен бөлініп шығатыны анықталынды. Диффу-



Мұнда :



Пенополиуретан негізіндегі ауырту сезімдерін басатын жабындыларын алу сұлбасы



1-сурет. Жүктемесі әртүрлі казкаинның пенополиуретан жабындыларынан Рингер-Лок ерітіндісінде босап шығуы: 100 (D), 200 (Ө) және 300 (а) мг/1 г ППУ

Кесте 1. Әртүрлі ортада жергілікті жансыздандырғыштардың пенополиуретандағы диффузия коэффициенті

ДЗ, мг/1г ППУ	Құрамы		D x 10 ⁻⁷ , см ² /с		
	H ₂ O	Физиологиялық ерітінді	Фосфаты, буфер рН 7,4	Рингер-Лок ерітіндісі	
Казкаин					
100	8,83	7,97	6,32	6,18	
200	7,23	5,61	5,40	5,32	
300	5,97	4,53	3,83	4,76	

зия процесі Фик заңымен сипатталып және кинетиканың бірінші реттілігіне сәйкес өтіп, бірлік уақытында бөлініп шығатын ДЗ көлемі полимерлер құрамындағы концентрацияға пропорционал болады. Рингер-Лок ерітіндісінде 37°C температурада казкаинның пенополиуретаннан бөлініп шығу кинетикасының қыйсығы суретте көрсетілген. Жансыздандырғыш препарат полимерлерден 85-90% дифундирленуі 5-6 тәулікте байқалып, ДЗ-дың табиғаты оның полимерлі матрицалардан босап шығу процесіне маңызды әсер ететіні анықталыны.

Әртүрлі ортада бастапқы процесс стадиясында есептелінген жергілікті жансыздандырғыштардың диффузия коэффициенттері және пенополиуретан матрицасынан ДЗ бөлініп шығуының негізгі параметрлері кестеде келтірілген. ДЗ жүктемесін 1г полимерде 100-ден 300 дейінгі аралықта жоғарылатқанда, жүктеменің жоғарылауымен диффузия коэффициенті аздап төмендейтіні анықталыны.

Сонымен ұсынылған тәжірибелік мәліметтер пенополиуретанды жарақаттар мен күйік орындарын емдеуде кеуекті полимерлі жабындылар өңдеуде пайдалану үшін мүмкіндіктері бар екенін дәлелдейді. Пенополиуретан құрамына казкаин енгізу арқылы жарақаттағы сұйық ортада олардың диффузиялануын туғызып, ауырту әсерін басатын қасиеттерін про-

лонгациялауға және қолдану кезінде ауырту әсерлерінің айтарлықтай азайту мүмкіндіктеріне қол жеткізуге болады.

Авторлар ҚР ҰҒА академигі К.Д. Піралиев пен химия ғылымдарының докторы В.К.Ю ұсынылған казкаин субстанциясының үлгісі үшін рахметін білдіреді.

ӘДЕБИЕТ

1. *Фельдштейн М.М., Якубович В.С., Раскина Л.П., Даурова Т.Т.* Полимерные покрытия для лечения ран и ожогов // Химия и технология полимерных соединений. (Итоги науки и техники). М.: ВИНТИ, 1981. Т. 16. С. 120-151.
2. *Лиушиц В.С.* Полимерные покрытия на раны и ожоги // Химико-фармацевт. журн. 1988. № 7. С.790-796.
3. *Leiah M.D., Cooper S.L.* Polyurethanes in Medicine. Boca Raton. 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. *Батырбеков Е.О., Мошкевич С.А., Жубанов Б.А., Пиралиев К.Д. и др.* Полимерные лекарственные препараты пролонгированного действия. Алматы: КазгосИНТИ, 41 с.
6. Патент РК № 3137. Гидрохлорид 1-(2-этоксеэтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местно-ане-

стезирующей активностью (КАЗКАИН) / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К., Тараков С.А. и др. Опул. Б.и. РК, 1996. №1.

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

8. *Batyrbekov E.O., Iskakov R.M., Boldyrev D.Yu., Yu V.K., Praliev K.D., Zhubanov B.A.* Segmented polyurethanes for controlled delivery of anesthetics // Architecture and Application of Biomaterials and Biomolecular Materials. Symposium Proceedings. MRS. Warrendale, PA. USA. Vol.EXS-1.2004. P. 433-435.

следована динамика высвобождения препарата из полимерных форм. Сделано заключение о возможности использования пенополиуретанов для пролонгирования действия местных анестетиков.

*А.Б. Бектуров атындагы химия
ғылымдары институты, Алматы* *Тускен 7.11.2007 ж.*

Резюме

Проведена иммобилизация местноанестезирующего препарата казкаина на пенополиуретановой матрице. Ис-