

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

ПОЛИМЕРНЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ С ЛЕЧЕБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ОСНОВЕ ПОЛИУРЕТАНОВ

Актуальным направлением современной химии высокомолекулярных соединений является создание полимерных биоматериалов, обладающих пролонгированным и контролируемым лечебным действием. Их использование позволит повысить терапевтический эффект за счет введения лекарственных веществ в организм по заданной программе, причем в ряде случаев непосредственно в орган-мишень [1–3]. Перспективным полимером для создания биоматериалов является полиуретан, обладающий высокой биосовместимостью. Этот полимер содержит в основной цепи уретановую группу $-NH-CO-O-$, близкую по химической структуре к пептидной группе белков $-CO-NH-$ [4, 5].

Полиуретаны получают путем взаимодействия ди- или полиизоцианатов с многоатомными спиртами за счет реакции полиприсоединения или миграционной полимеризации. Изменяя природу и состав исходных компонентов, можно получать биоматериалы с широким диапазоном физико-химических свойств. В настоящем обзоре вкратце обобщены результаты исследований по разработке полимерных биоматериалов с пролонгированным лечебным действием на основе полиуретанов.

Полиуретановые биоматериалы для лечения туберкулеза. В настоящее время туберкулез становится одной из важнейших проблем для Казахстана. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в республике крайне неблагоприятная. Ежегодно этой болезнью заболевает 13–14,5 тыс. человек, только на диспансерном учете состоят 52 тыс. больных с активными формами туберкулеза, более 13 тыс. бациллоносителей, 208 тыс. человек имеют выраженные признаки заболевания и нуждаются в постоянном наблюдении.

Основным методом лечения больных туберкулезом в настоящее время является химиотерапия, которая требует длительного применения антибактериальных средств, что зачастую при-

водит к возникновению различных побочных реакций. С целью их устранения разработаны монолитные и пористые биоматериалы на основе полиуретанов, содержащие различные дозы противотуберкулезных препаратов [6–9]. Изучено влияние различных физико-механических факторов, таких, как толщина материала, площадь контакта с окружающей средой, на скорость высвобождения туберкулостатиков из полиуретанов. Установлено, что лимитирующей стадией в процессе выхода препаратов является их диффузия в матрице.

Бактериологическими испытаниями показана высокая туберкулостатическая активность полимерных материалов на основе полиуретанов. Гистологическим методом установлено, что тканевая реакция на введение биоматериалов проявляется в виде микро- и макрофагальной реакции, направленной на их биодеструкцию. В эксперименте на животных показана возможность лечения туберкулеза с помощью разработанных лечебных биоматериалов, вводимых 1 раз в течение 5–7 дней. Медико-биологическими испытаниями установлено, что полимер не оказывает общетоксического, раздражающего и аллергенного действия на организм подопытных животных. Клинические испытания показали, что использование пористого биоматериала при лечении бронхиальных свищей при туберкулезе позволяет сократить сроки заживления раны в 3–4 раза по сравнению с традиционными методами.

Методом эмульсионной поликонденсации толуилен-2,4-диизоцианата с полиэтилен- и полипропиленгликолями различной молекулярной массы от 400 до 1500 на границе раздела фаз вода–толуол были получены микрочастицы СПУ, предназначенные для респираторного лечения туберкулеза [10]. Методами Фурье ИК-спектроскопии и термогравиметрии установлена кинетика полимеризации и оптимальные условия получения полиуретановых микрочастиц. Разработанная

методика синтеза микрочастиц СПУ позволяет наполнять их рядом противотуберкулезных препаратов для получения терапевтических форм респираторного действия.

Полиуретаны для лечения раковых заболеваний. Большой практический интерес представляет использование биодеструктурирующих полимерных материалов в качестве носителя противоопухолевых препаратов. Современная химиотерапия раковых заболеваний требует применения высоких доз цитостатических препаратов, зачастую приводящая к токсическим явлениям.

Одним из путей повышения эффективности химиотерапии опухолей является иммобилизация противоопухолевых препаратов в структуру полимерной матрицы, избирательно поглощаемой в ходе фагоцитоза злокачественными клетками. Показана возможность использования полимерных имплантатов на основе СПУ, содержащих различные дозы противоопухолевых антибиотиков, для лечения злокачественных новообразований глазного дна [11–15]. Установлено контролирующее влияние надмолекулярной структуры сегментированных полиуретанов на скорость высвобождения блеоцина и винкристина в биологические среды. Показано, что изменением длины и количества мягких сегментов в полимере можно регулировать продолжительность и скорость выделения противоопухолевых антибиотиков.

Медико-биологическими испытаниями полимерных имплантатов, содержащих блеоцин, при лечении рабдомиосаркомы экспериментальных животных установлено, что использование полиуретана увеличивает продолжительность цитостатического действия до 20 сут, снижает токсическое действие блеоцина, сокращает общую терапевтическую дозу, требуемую на курс лечения.

Полиуретановые покрытия на раны и ожоги. Одним из перспективных направлений в области создания полимерных биоматериалов является разработка лечебных покрытий на раны и ожоги. Такие покрытия позволяют обеспечить контролируемое введение лекарственных веществ за счет диффузии, растворения или биодеградации полимера. Как известно, к таким материалам в связи с их функциональной направленностью предъявляется ряд требований медико-биологического и технологического характера (способность адсорбировать раневую экссудат, возможность безболезненного удаления покры-

тия, защита ран от проникновения инфекции извне, от внешнего механического травмирования, наличие лечебных свойств, достаточная воздухопроницаемость, легкость стерилизации, дешевизна, простота конструкции и т.д.).

Среди синтетических полимеров, используемых в покрытиях на раны и ожоги, заметное место занимают пенополиуретаны. Пористая структура материала позволяет «дышать» поврежденной поверхности и испаряться экссудату, в то же время длинные, узкие, извилистые поры уменьшают возможность проникновения инфекции извне. Полиуретановая губка имеет высокую абсорбирующую способность, хорошую проницаемость для воздуха и водяного пара, эластичность и мягкость, низкую стоимость. На основе пенополиуретанов разработаны полимерные биоматериалы в виде покрытий на раны и ожоги с регулируемым антибактериальным действием [16–20].

При исследовании пролонгирующих свойств синтезированных покрытий установлено, что процесс высвобождения антибиотиков происходит за счет диффузии в соответствии с законом Фика. Выход лекарств в различные биологические среды осуществляется согласно кинетике первого порядка, т.е. количество выделяемого в единицу времени антибактериального препарата пропорционально его концентрации в полимерной пленке. Время количественного выхода клоксациллина составляло 2–3 сут. Использование пенополиуретанов в качестве носителей антибактериальных препаратов обеспечивает вполне приемлемые для практической медицины сроки подачи лекарств в рану, т.е. позволяет добиться пролонгированного действия препаратов в течение нескольких суток. Результаты бактериологических исследований показали, что лекарственные вещества, диффундирующие из полиуретановых покрытий, не теряют физиологическую активность и проявляют высокое антимикробное действие. Представленные результаты показывают, что полиуретановые биоматериалы, содержащие антибактериальные препараты клоксациллин и ципрофлоксацин, являются перспективным матрицами для использования в качестве антимикробных лечебных покрытий раневых поверхностей.

Полиуретановые биоматериалы в хирургии пищевода. Важной и актуальной задачей в области создания новых биоматериалов является разработка протезов, предназначенных для

хирургического лечения заболеваний пищевода. Ожоги пищевода из-за случайного употребления продуктов бытовой химии приводят к сужению и стенозам этого важного органа пищеварительного тракта. Особенно часто эти заболевания наблюдаются у детей, получивших ожоги пищевода из-за случайных отравлений.

Перспективным полимером для создания «искусственного пищевода» является полиуретан, обладающий высокой биосовместимостью. На его основе разработаны полимерные эндопротезы различной конструкции, обладающие лечебным действием [21–23]. Так, для лечения глубоких ожогов пищевода получено устройство в виде трубки-протеза, один конец трубки имеет коническое воронкообразное расширение с перфорацией, а основная часть трубки спиралевидно расчленена. Использование в качестве материала для изготовления протеза биодеструктируемого полиуретана дает возможность не удалять имплантат из пищевода ввиду того, что трубка подвергается биодеструкции, прорастает грануляционной тканью и замещается соединительнотканями волокнами.

Разработана конструкция пищеводного бужа из полиуретана, содержащего последовательно соединенные рабочие и соединительные звенья, в котором рабочие звенья выполнены эластичными и с осевыми отверстиями, причем каждое предыдущее звено имеет на торцевой части выемку под рабочий конец последующего, а соединительные элементы выполнены в виде колец или магнитной крошки, размещенных в толще рабочих концов звеньев, начиная со второго, и магнитных колец, расположенных в торце рабочих звеньев. При этом диаметр каждого последующего рабочего звена больше диаметра предыдущего. Разработанная конструкция позволяет уменьшить количество сеансов бужирования, увеличить надежность работы бужа за счет герметичного магнитного контакта, быстро осуществить стерилизацию по окончании процесса бужирования.

Для придания биоматериалам лечебного действия в полиуретановые эндопротезы пищевода вводили антибиотик широкого спектра действия канамицин и противовоспалительный препарат пентоксил. Содержание препаратов в протезе составляло 0,2–0,3 г на 1 г полимера. При исследовании динамики высвобождения лекарств в среды, моделирующие биологические, было

установлено, что количественный выход препаратов происходит в течение 5–7 сут. Медленная их диффузия из полиуретановых имплантатов позволяет оказывать пролонгированное лечебное действие непосредственно на стенки пищевода.

Полиуретановые биоматериалы в ринопластике. Полимерные биоматериалы на основе СПУ использованы в реконструктивно-восстановительной хирургии лица, в частности при замещении деформации и дефектов носа – ринопластике. Проведены клинические испытания имплантатов на 12 больных, страдающих деформациями носа [24]. Разработана методика пластической операции с использованием биосовместимого пористого СПУ, позволяющая восстановить нормальную высоту переднего отдела носа. 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, лобноносовой и носогубной углы, а также длину кончика носа относительно линии губы. Между медиальными ножками крыльчатых хрящей тупо создавали тоннель до передней ости верхней челюсти. Пластинку из полиуретана вводили в созданный тоннель и устанавливали вертикально таким образом, чтобы удерживать мягкотканую структуру носа в правильном положении. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платэ Н.А., Васильев А.В. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. 296 с.
2. Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Искаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием. Алматы, 2000. 220 с.

3. Батырбеков Е.О., Мошкевич С.А., Жубанов Б.А., Пралиев К.Д. Полимерные лекарственные препараты пролонгированного действия. Алматы, 1995. 41 с.
4. Lelah M.D, Cooper S.L. Polyurethanes in medicine. Boca Raton. FL: CRC Press, 1986. 324 p.
5. Батырбеков Е.О., Мошкевич С.А., Жубанов Б.А. и др. Современное состояние и перспективы в области поиска новых противотуберкулезных препаратов. Алматы, 1998. 48 с.
6. Batyrbekov E.O., Iskakov R., Zhubanov B.A. Synthetic and natural polymers as drug carriers for tuberculosis treatment // *Macromol. Symp.* 1998. V. 127. P. 251-255.
7. Batyrbekov E.O., Moshkevich S.A., Rukhina L.B., Zhubanov B.A. Some fields of biomedical application of polyurethanes // *British Polymer Journ.* 1990. V. 23, N 3. P. 273-276.
8. Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Zhubanov B.A., Bekmukhamedova N.F., Smailova G.A. Drug delivery systems for tuberculosis treatment // *Polymer International.* 1997. V. 43. P. 317-320.
9. Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Zhubanov B.A. Biodegradable polyurethanes as drug carriers // *Abst. of 36th IUPAC Symp. on Macromolecules.* Seoul. Korea. 1996. P. 108.
10. Iskakov R., Batyrbekov E., Zhubanov B., Mooney D. J. Microparticles on the basis of segmented polyurethanes for drug respiratory administration // *Eurasian Chem. Technol. Journal.* 2004. V. 6, N 1. P. 51-56.
11. Iskakov R.M., Batyrbekov E.O., Leonova M.B., Zhubanov B.A. Preparation and release profiles of cyclophosphamide from segmented polyurethanes // *Journal of Applied Polymer Science.* 2000. V. 75, N 1. P. 35-43.
12. Iskakov R., Batyrbekov E., Zhubanov B., Teleuova T., Volkova M. Polyurethanes as Carriers of Antitumorous Drugs // *Polymers for Advanced Technologies.* 1998. V. 9. P. 266-270.
13. Iskakov R., Batyrbekov E., Zhubanov B. Release of Cyclophosphamide from segmented polyurethanes // *Abstr. Book 9th Int. Symp. Recent Adv. Drug Deliv. Syst.* Salt Lake City. 1999. P. 173-174.
14. Iskakov R., Batyrbekov E., Zhubanov B. Preparation and in vivo evaluation of polyurethane device immobilized by bleomycin // *Proceedings of 26th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.* Boston. 1999. P. 321-322.
15. Batyrbekov E., Iskakov R., Zhubanov B. Novel implantable drug delivery system for cancer therapy // *Proceedings of 9th International Conference on Polymers in Medicine and Surgery.* Krems. 2000. P. 115-119.
16. Batyrbekov E.O., Iskakov R., Zhubanov B.A., Sreenivasan K., Rathinam K., Kuttiyil A. Development of polyurethanes with anti-infectious properties // *Proceedings of International Seminar on Polymer Science and Technology.* Tehran. Iran. 1997. P. 748-752.
17. Batyrbekov E.O., Iskakov R., Zhubanov B.A., Yu V.K., Sreenivasan K., Rathinam K., Kuttiyil A. Polyurethanes as carriers of antibacterial drugs // *Наука и техника.* 1997. № 5. С. 152-155.
18. Iskakov R., Batyrbekov E., Zhubanov B., Sreenivasan K., Rathinam K., Kuttiyil A. Segmented Polyurethanes as Antibacterial Drug Carrier Matrices // *Macromolecules New Frontiers.* Srinivasan K.S.V. (Ed.). New Delhi. Allied Publishers Limited. 1998. Vol. II. P. 560-562.
19. Batyrbekov E., Iskakov R., Sreenivasan K., Rathinam K., Zhubanov B. Release Behavior of the Antibacterial Drugs from Alginate/Polyurethane System // *Proceed. Int. Pharm. Technol. Symp. Recent Progress Pharm., Cosmetic and Food Excipients.* Ankara, 1998. P. 103-104.
20. Batyrbekov E.O., Iskakov R.M., Yu V.K., Praliev K.D., Zhubanov B.A. Prolongation of rifampicin antibacterial action by means of polyurethanes // *КАХАК Review.* 2001. N 4. P. 103-106.
21. Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Zhubanov B.A. Experimental and clinical study of polyurethane for use as artificial oesophageal prosthesis // *5th European Polymer Federation Symposium on Polymeric Materials – EPF-94. Abstract Book.* Basel. Switzerland. 1994. P. 2.24.
22. Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Moshkevich S.A., Zhubanov B.A. Evaluation of segmented polyurethanes as biomaterial for artificial oesophagus // *Abst. of 9th Europ. Conf. on biomaterials.* Chester. UK. 1991. P. 127.
23. Batyrbekov E.O., Ormantaev K.S., Jackson V.L., Rukhina L.B., Zhubanov B.A. Artificial esophagus based on segmented polyurethanes // *7th Int. Conf. on Polymers in medicine and surgery* Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Moshkevich S.A., Zhubanov B.A. PIMS-93. Book of Abst. Noordwijkerhout. Netherlands, 1993. P. 45.
24. Batyrbekov E., Iskakov R., Kim M., Zhubanov B., Esenalina G., Kurashv A. Segmented polyurethanes as implantable drug delivery systems // *Proceedings of 7th European Technical Symposium on Polyimides & High Performance Functional Polymers – STEPI 7.* Montpellier, 2005. P. 132.

УДК 641.6.69:615701

Институт химических наук
им. А. Б. Бектурова МОН РК;
Карагандинская медицинская
государственная академия

Поступила 2.06.06г.