



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90679** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
C07C 279/02 (2006.01)
C08F 20/00
A61L 15/60 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 14062**
(22) Дата подання заявки: **03.12.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.06.2014**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):
Вортман Марина Яківна (UA),
Вакулюк Поліна Василівна (UA),
Фуртат Ірина Михайлівна (UA),
Лемешко Валентина Миколаївна (UA),
Іванова Тамара Савівна (UA),
Гринюк Інна Валеріївна (UA),
Тригуб Світлана Олександрівна (UA),
Бурбан Анатолій Флавіанович (UA),
Шевченко Валерій Васильович (UA)
(73) Власник(и):
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ
СПОЛУК НАН УКРАЇНИ,
Харківське шосе, 48, м. Київ, 02160 (UA),
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "КИЄВО-
МОГИЛЯНСЬКА АКАДЕМІЯ",
вул. Григорія Сковороди, 2, м. Київ, 04655 (UA)

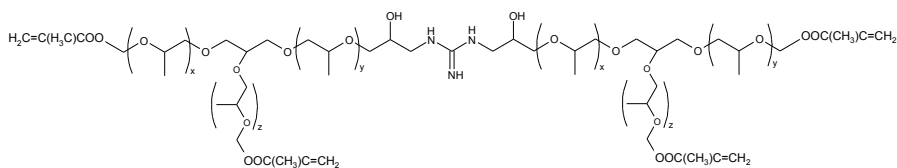
(54) ГУАНІДИНОВІСНИЙ РОЗГАЛУЖЕНИЙ ОЛІГОМЕР ЯК КОМПОНЕНТ ПОЛІАКРИЛАМІДНОГО ГІДРОГЕЛЮ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

(57) Реферат:

Гуанідиновмісний розгалужений олігомер як компонент поліакриламідного гідрогелю медичного призначення.

UA 90679 U

Корисна модель належить до гуанідину, його солей, комплексів або продуктів приєднання, а саме до гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру загальної формули:

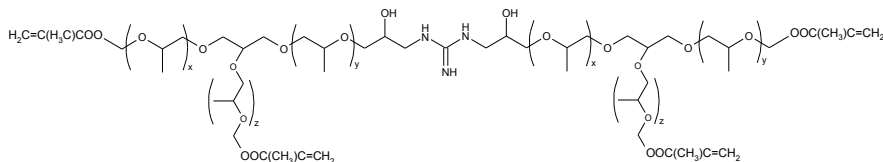


як компонента поліакриламідного гідрогелю медичного призначення.

- 5 Широке застосування гідрогелів зумовлене їхньою унікальною пористою структурою, що забезпечує їхнє набрякання, а також високою біосумісністю [1, 2]. Створення сучасних багатofункціональних систем носій-препарат, здатних до пролонгованої та спрямованої доставки інкорпорованих лікарських засобів до органу-мішені, дозволяє контролювати швидкість вивільнення лікарського засобу в організмі та забезпечує його доправлення
- 10 безпосередньо до тієї ділянки тіла, де це необхідно [2, 3]. Основною вимогою до гідрогелів як систем цілеспрямованого транспорту лікарських засобів насамперед є їхня здатність до забезпечення пролонгування дії та вивільнення препаратів із постійною швидкістю та наперед заданою концентрацією залежно від pH середовища.

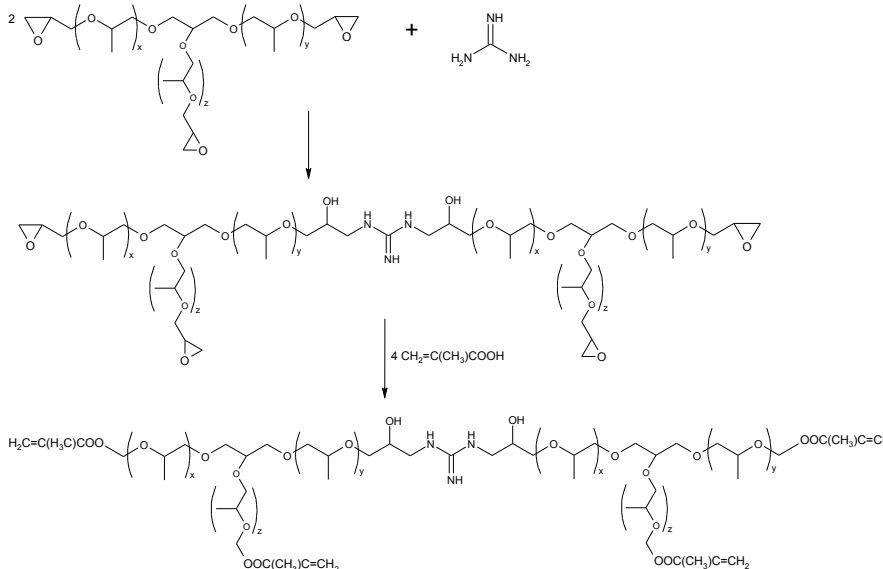
- 15 Задачею корисної моделі є синтез гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру як компонента поліакриламідного гідрогелю медичного призначення, що забезпечує пролонговане вивільнення лікарських засобів залежно від pH середовища.

Для вирішення поставленої задачі проводили синтез гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру загальної формули:



як компонента поліакриламідного гідрогелю медичного призначення.

Гуанідиновмісний олігомер розгалуженої будови синтезовано шляхом реакції між аліфатичним розгалуженим олігоепоксидом Лапроксид-703, гуанідином та метакриловою кислотою за схемою:



У реактор завантажували 164 г епоксидної смоли Лапроксид-703 (м.м. 820) (0,2 М), яку розчиняли у 80 % розчині етанолу, та поступово додавали 5,9 г гуанідину (0,1 М) у 10,9 г етанолу (50 % розчин). Реакцію проводили упродовж 2-3 годин за температури 50-60 °С. Про

30 завершення першої стадії реакції свідчили зміни в ІЧ-спектрах: відбувалось зменшення відносної інтенсивності смуги поглинання епоксидних груп 920 см⁻¹ до метильних та метиленових груп, порівняно із початковою сумішшю вдвічі. На другій стадії до 0,1 моля отриманого продукту у диметилформаміді додавали 0,2 моль метакрилової кислоти. Реакцію

проводили протягом 2 год. за 60 °С у присутності каталізатора - трифенілфосфіну. Кінцевий продукт очищали переосадженням із етилового спирту в гексан. Вихід становив 93 %. Контроль за завершеністю реакції здійснювали методом ІЧ-спектроскопії за зникненням смуги поглинання епоксидних груп - 920 см^{-1} . Будову отриманого олігомеру підтверджували методом ІЧ-спектроскопії за наявністю смуг поглинання таких груп: 3400 см^{-1} - валентні коливання OH та NH груп, 2930 см^{-1} - валентні коливання CH_2 , CH_3 груп, 1650 см^{-1} - деформаційні коливання NH груп, 1550 см^{-1} та 1350 см^{-1} - коливання COO сольових груп та 1250 см^{-1} - деформаційні коливання C-O-C групи, C=C зв'язки - 1560 см^{-1} .

Для підтвердження суті корисної моделі, наведено синтез поліакриламідного гідрогелю на основі гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру як компонента поліакриламідного гідрогелю медичного призначення. Схематичне зображення кополімерізації акриламід, N, N'-метиленбісакриламід та розгалуженого гуанідиновмісного олігомеру:



Акриламід + N,N'-
метиленбісакриламід

Розгалужений
гуанідиновмісний
олігомер

Поліакриламідний
гуанідиновмісний
гідрогель

Синтез поліакриламідного гідрогелю, що містить гуанідиновмісний розгалужений олігомер як компонент поліакриламідного гідрогелю, проводили у такій послідовності: розчиняли акриламід (від 0,68 до 1 г) у воді до концентрації 4 %; розчиняли N, N'-метиленбісакриламід (0,02 г) у воді до концентрації 4 %; розчиняли розгалужений гуанідиновмісний олігомер (0,01-0,3 г - 1-30 %) у воді до концентрації 50 %; розчиняли 0,028 г персульфату амонію у воді до концентрації 5 %. Змішування отриманих розчинів проводили у склянці за кімнатної температури. Гелеутворення зразків заданої форми відбувалося за температури 80 °С упродовж 2 годин. Отримані зразки поліакриламідного гідрогелю відмивали від залишків початкових речовин, що не прореагували, великою кількістю дистильованої води за постійного перемішування за кімнатної температури. Ступінь зшивання контролювали за вмістом гель-фракції, що складав 82-88 %. Зразки гідрогелю висушували за кімнатної температури.

Для з'ясування можливості перорального застосування поліакриламідного гелю із гуанідиновмісним розгалуженим олігомером як носія лікарських препаратів, досліджували вплив pH на здатність до вивільнення модельного лікарського засобу. Для цього використовували універсальний буферний розчин (УБР) [4] із діапазоном pH від 1,0 до 9,0. Використання цього буферного розчину обґрунтоване тим, що саме в УБР спостерігали найінтенсивнішу, порівняно із іншими буферними розчинами, динаміку вивільнення речовини із поліакриламідних гідрогелів. Окрім того, цей буферний розчин дозволяє проводити дослідження у широкому діапазоні pH (від 1,0 до 12,0).

Як модельний лікарський препарат для дослідження вищезгаданих характеристик поліакриламідних гідрогелів було застосовано бензилпеніцилін ("Київмедпрепарат", Україна), оскільки він широко застосовується у терапії багатьох бактеріальних інфекцій. Окрім того враховували те, що цей антибіотик добре розчинний, зберігає свої фізико-хімічні властивості та не руйнується за різних значень pH. Вивільнення антибіотику з гідрогелів визначали спектрофотометрично [5, 6].

Враховуючи відмінності значень pH у різних відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), кількість вивільненого модельного препарату визначали в універсальному буферному розчині у діапазоні pH від 2,0 до 8,0. Поведінку гідрогелів за pH вищих, ніж 9,0 не досліджували зважаючи на те, що поліакриламідні гідрогелі зазнають гідролітичної деструкції з утворенням фрагментів поліакрилату натрію за pH вищого, ніж 10,0 [7].

Дослідження впливу pH середовища на вивільнення поліакриламідного гідрогелю на основі гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру, лікарського препарату, показало, що гідрогель виявляв pH чутливість в діапазоні pH 6,0-8,0. Максимальне вивільнення препарату у середовище спостерігалось у діапазоні зазначених pH (фіг. 1 - вплив pH середовища на здатність поліакриламідного гідрогелю на основі гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру до вивільнення бензилпеніцилін залежно від pH середовища).

Зважаючи на те, що гідрогель планується використовувати як носій для ліків за перорального застосування, вивчали здатність вивільняти бензилпеніцилін за значень pH, що імітують умови різних відділів шлунково-кишкового тракту. При моделюванні вивільнення речовини із поліакриламідних гідрогелів в умовах макроорганізму враховували різницю значень кислотності у різних відділах ШКТ. Так, кислотність середовища шлунка становить 1,4-2,0 pH. У тонкому кишечнику значення pH коливається від 5,6-7,4. Зокрема pH середовища дванадцятипалої кишки варіює в межах 5,6-7,9, тонкої та клубової кишок - 7,0-8,0, кислотність соку дванадцятипалої кишки становить 7,2-7,5 pH. Кислотність середовища товстого кишечника коливається у межах 7,3-8,7 pH, а pH соку товстої кишки знаходиться у межах 8,5-9,0. Окрім цього, час перебування їжі у кожному із відділів ШКТ є різним, відповідно і час перебування поліакриламідного гідрогелю у різних відділах ШКТ має бути різним. Так, у шлунку їжа перебуває від 2-х до 6-ти годин, у тонкому кишечнику - від двох до десяти годин, у товстому кишечнику їжа знаходиться від 10-ти до 24-х годин. Вивільнення речовин із поліакриламідних гідрогелів у шлунково-кишковому тракті за умов *in vitro* моделювали застосовуючи універсальний буферний розчин з pH 2,0; 6,0; 7,4 та 8,0. Показано, що у кислому середовищі (pH 2,0), яке відповідає кислотності шлунка модельний лікарський засіб практично не вивільняється за час дослідження (фіг. 2 - динаміка вивільнення бензилпеніциліну із поліакриламідного гідрогелю на основі гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру в універсальному буфері за різних значень pH). Поступове вивільнення модельного антибіотику спостерігали за pH 7,4.

На відміну від традиційних форм застосування препаратів, вивільнення терапевтичної дози бензилпеніциліну із поліакриламідного гідрогелю на основі гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру розпочиналося з 9 години з моменту вивільнення, тобто у середовищі, умови якого були наближені до таких у тонкому кишечнику.

Таким чином, гуанідиновмісний розгалужений олігомер, як компонент поліакриламідного гідрогелю медичного призначення, забезпечує:

- вивільнення залежно від pH середовища;
- пролонговане вивільнення лікарських засобів на моделі бензилпеніциліну;
- можливість перорального застосування синтезованого гуанідиновмісного розгалуженого олігомеру як компоненту поліакриламідного гідрогелю медичного призначення.

Джерела інформації:

1. Balamuralidhara V., Pramodkumar T.M., Srujana N., et al. pH Sensitive Drug Delivery Systems: A Review // American Journal of Drug Discovery and Development. - 2011. Vol. 1-P. 24-48.

2. Jain K.K. Drug Delivery Systems-An Overview // Methods in Molecular Biology. 2008. Vol. 437 P. 1 50. Biomedical Applications of Hydrogels Handbook / Park K. - New York: Springer, - 2010. - 432 p.

3. Qiu Y., Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery // Advanced Drug Delivery Reviews. - 2001. Vol. 53, № 2-P. 321-339.

4. Справочник биохимика: Пер. с англ. / Досон Р., Элиот Д., Элиот У., Джонс К. - М.: Мир, 1991. - 544 с.

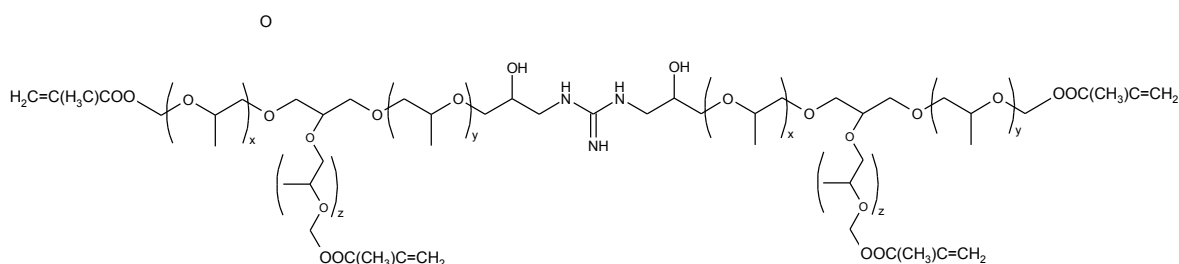
5. Krasnikova A.V., Iozep A.A. Spectrophotometric determination of penicillin antibiotics / Pharmaceut. Chem. J. - 2003. - № 37, Vol 9. - P. 504-506.

6. Levy G.B., Shaw D.A., Parkinson E.S. Determination of Penicillin G-Spectrophotometric Method / - Analytical Chemistry. - 1948. - № 210, Vol.12.-P. 1159-1161.

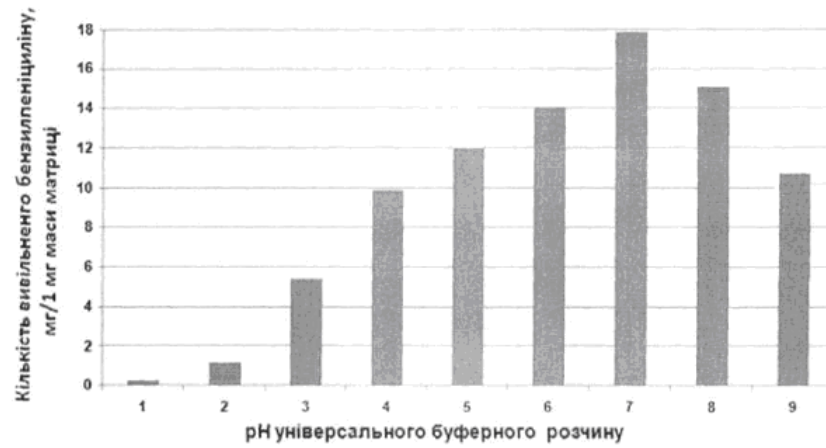
7. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. Физиология человека. - М.: Медицина. - 1997. - Т.2. - 368 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

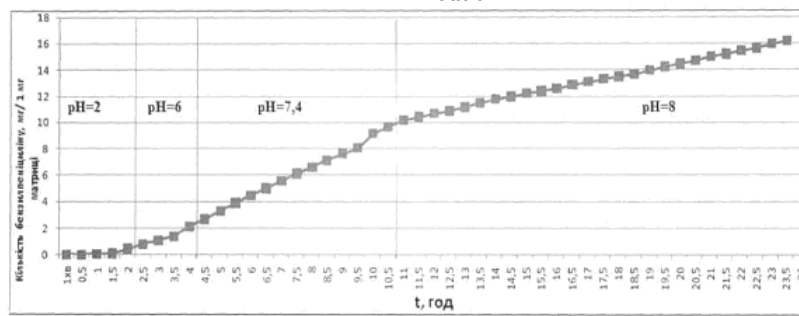
Гуанідиновмісний розгалужений олігомер загальної формули:



як компонент поліакриламідного гідрогелю медичного призначення.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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