Pol 1965

Poliuretán lineáris blokk polimerből álló film gyógyászati alkalmazásra és eljárás ennek előállítására

KIVONAT

NYOMDAPÉLDÁNY

A találmány tárgya porózus film gyógyászati alkalmazásra, poli(uretán-karbamid) lineáris blokk polimerből áll, amely a szénláncban olyan távolságban tartalmaz hidrolizálható észter csoportokat, hogy az észtercsoportok hidrolízisével emberi vagy emlős testből kiválasztható kisméretű fragmensek keletkeznek, ahol a film porózus és átlagos pórusmérete legfeljebb 600 μm.

A találmány további tárgya eljárás hidrolizálható észtercsoportokat tartalmazó poli(uretán-karbamid) lineáris blokk polimert tartalmazó gyógyászati alkalmazásra használt film előállítására. A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy 5-30 %, előnyösen 10--20 % koncentrációjú polimer oldatot vékony rétegben a felületre visznek, majd az oldószert elpárologtatják és/vagy a réteget egy polimer kicsapószerrel kezelik.

P2

Poliuretán lineáris blokk polimerből álló film gyógyászati alkalmazásra és eljárás ennek előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya egy film gyógyászati alkalmazásra, amely film poli(uretán-karbamid) lineáris blokk polimerekből áll és hidrolizálható csoportokat tartalmaz. A találmány szerinti film porózus, és emberi testen vagy emlősön végzett operáció utáni vagy ezeket ért károsodás utáni ideiglenes implantátumként történő használatra van szánva. A találmány tárgya még a kívánt porozitással rendelkező film előállítására szolgáló eljárás.

Az élő szövet operáció vagy károsodás utáni gyógyulása során komplikált folyamatok indulnak meg, amelyek egy egész sor különböző típusú sejtet érintenek. Vázlatosan az alábbi folyamatok mennek végbe az alábbi sorrendben: először egy fibrin mátrix képződik, majd az epicellák elkezdenek osztódni, és áthidalják a sebet. A hámréteg alatt a kötőszöveti sejtek megkezdik a kötőszövet felépítését, amely kollagénből és alapszövetből áll. Így a kötőszövet lépésenként erezetté válik és hegszövetté kondenzálódik.

Más esetekben, például törött csontok gyógyulása során a mátrix képződését a támasztósejtek növekedése követi, amelyeket chondroblastokhoz sorolunk. Ezek a törésben lágy callust alkotnak, amely porcból áll. A kötőszöveti sejtek a porcba vándorolnak és kollagén zónákat formálnak. A csontképző sejtek (oszteoblast) ide behatolnak és új, szivacsszerű csontot formálnak. A gyógyulás utolsó fázisa a kemény csonttá alakulás és a megmaradt szerkezet helyreállítása. Ez évekig tarthat, míg teljesen végbemegy.

Aktaszám: 94908-RI/KmO

Habár a gyógyulási folyamat általában jól halad, annak komplikáltsága miatt számos lehetőség van a rosszirányú lefolyásra. Így például mikroorganizmusok befolyásolhatják ezt, vagy a sebesült terület rossz "szomszédos területekkel" kölcsönhatásba léphet, és együttes növekedést eredményezhet. Gyakran gyorsan növekvő fibroblasztok is jelen vannak, amelyek nem kívánt kötőszövet-képződés forrásai lehetnek. Ez meggátolhatja a csontszövet vagy egyéb kívánt szövet helyreállítását.

Ezért már régi kívánság, hogy képesek legyünk az öngyógyító folyamat segítésére, és a fentiekben ismertetett problémák kiküszöbölésére. Ez az igény vezetett a találmány szerinti porózus filmhez, amelyet gyógyászati célokra lehet alkalmazni, és amely poli(uretán-karbamid) lineáris blokk polimerből áll, és a szénláncban olyan távolságban tartalmaz hidrolizálható észter csoportokat, hogy az észtercsoportok hidrolízisével ember vagy emlős testéből kiválasztható kisméretű fragmensek keletkeznek, ahol a film porózus és átlagos pórusmérete legfeljebb 600 μm.

A találmány szerint a film további jellemzője, hogy a porozitás a film vastagsága mentén változik.

A találmány szerint a porozitás a film vastagsága mentén aszimmetrikus lehet, azaz egy vékony külső rétegnek kisebb a porozitása.

A találmány szerint gyakran előnyös, ha a filmet egy biológiailag lebontható anyagból álló hálóra laminálják.

A találmány szerint a filmet a biológiailag lebontható anyagból álló háló vagy ehhez hasonló különálló szálaira is felvihetjük.

A találmány további tárgya eljárás hidrolizálható észtercsoportokat tartalmazó poli(uretán-karbamid) lineáris blokk polimert tartalmazó gyógyászati alkalmazásra használt film előállítására, oly módon, hogy 5-30 % koncentrációjú polimer oldatot vékony rétegben a felületre viszünk, majd az oldószert elpárologtatjuk és/vagy a réteget egy polimer kicsapószerrel kezeljük.

A találmány szerint a kicsapószert legelőnyösebb esetben víz, metanol és aceton közül választjuk ki.

A találmány szerint a porozitást a polimer koncentrációjával - ahol nagy koncentráció kis pórusokat eredményez -, az oldószerrel - ahol erősen illékony oldószerek kis pórusokat eredményeznek -, a hőmérséklettel - ahol magas hőmérsékletek kis pórusokat eredményeznek - és/vagy az idővel - ahol rövid elpárologtatási vagy kicsapási idők kis pórusokat adnak - állítjuk be.

A találmány szerint kettő vagy több oldószer és különböző illékony anyagok keverékét alkalmazzuk a film vastagsága mentén változó porozitás létrehozására.

A találmány szerint a film pórusméretét egy előzetesen előállított filmnek egy oldószerbe vagy oldószer és anti-oldószer keverékébe történő merítésével végzett kondicionálásával és/vagy hőkezelésével állíthatjuk be.

A porózus film a sebfelületen zárórétegként működve segíthet a cellák nemkívánatos növekedésének meggátlásában. Ezen kívül a porózus filmeket fel lehet használni például porc transzplantációja esetében a csonthártya javítására vagy kiegészítésére. A porozitás lehetővé teszi az oldott anyagok, például

metabolitok és/vagy proteinek filmen keresztüli transzportját. Amennyiben a pórusméret megfelelő, bizonyos típusú sejtek nőhetnek is a filmben. A nagyon nagy pórusokkal rendelkező filmek továbbá lehetővé tehetik az eresedét (vascularisatio). Ezekhez a különböző folyamatokhoz az átlagos pórusméretre az alábbi határokat adhatjuk meg:

< 1 μm	oldott komponensek diffúziója és kollagén növekedése;
< 5 μm	rostos szövet nem növekszik;
< 15 μm	rostos szövet viszonylag nagy mértékben növekszik;
40-200 μm	szálas szövet növekedés plusz eresedés;
>600 μm	csökkent sejtnövekedés és szövetelhalás.

A filmben alkalmazott polimer ártalmatlan anyagokká degradálódik, amelyek a szervezetből kiválasztással vagy metabolizálódással távoznak el. A találmány szerint a degradációhoz szükséges idő nem túl rövid, hogy elkerüljük lokálisan magas degradációs termék koncentrációt. A degradáció sebességét változtatjuk annak érdekében is, hogy az megfeleljen különböző felhasználások igényeinek.

A film mechanikai tulajdonságaival szembeni követelmények is függenek a felhasználástól. Számos felhasználásban a szakítószilárdság különösen fontos, például ha a filmet tűkkel vagy ehhez hasonlókkal rögzítjük, vagy erősen varrjuk. A nagyon nagy igényeket támasztó esetekben a rugalmassági modulusz, szakítószilárdság stb. biológiailag lebontható szálakból álló hálóra való laminálással növelhető. Alternatív esetben a hálót imp-

regnálhatjuk vagy bevonhatjuk a polimer diszperziójával vagy oldatával, és ezt követően az oldószert eltávolíthatjuk.

A továbbiakban a találmányt részleteiben ismertetjük.

Nyilvánvalóvá vált, hogy a kívánt tulajdonságokkal rendelkező porózus filmek és lemezek poli(uretán-karbamid) lineáris blokk polimerekből állíthatók elő. Alkalmas polimereket diizocianátok, diolok és lánchosszabbítók használatával a speciális komponensek esetében ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A filmek képzéséhez a polimerek molekulatömegének nagyobbnak kell lennie, mint 10 000, előnyösen nagyobbnak kell lennie, mint 100 000.

A polimerek előállításának hagyományos technikája az úgynevezett prepolimerizációs technika, azaz először egy izocianát láncvégű prepolimert állítunk elő, majd ezután ennek szénláncát egy diaminnal meghosszabbítjuk, úgy, hogy a kívánt molekulatömeget kapjuk. A reakciót az alábbi (1) és (2) reakcióvázlattal szemléltethetjük:

$$2\ OCN\text{-}R_1\text{-}NCO + HO\text{-}R_2\text{-}OH \rightarrow OCN\text{-}R_1\text{-}NHCO\text{-}O\text{-}R_2\text{-}O\text{-}CONH\text{-}R_1\text{-}NCO \quad (1)$$

$$OCN\text{-}R_1\text{-}NHCO\text{-}O\text{-}R_2\text{-}O\text{-}CO\text{-}NH\text{-}R_1\text{-}NCO + NH_2\text{-}R_3\text{-}NH_2 \rightarrow$$

$$\rightarrow [\text{-}CONH\text{-}R_1\text{-}NHCO\text{-}O\text{-}R_2\text{-}O\text{-}CONH\text{-}R_1\text{-}NHCONH\text{-}R_3\text{-}NH\text{-}]_n \quad (2)$$

ahol R_1, R_2 és R_3 közül legalább egynek egy vagy több észtercsoportot kell tartalmaznia a szénláncban, hogy biztosítva legyen a kis fragmensekké lebonthatóság. Lehetséges ezen kívül számos prepolimer keverék alkalmazása speciális hatások elérésére, például olyan csoportok bevezetésének érdekében, amelyek a polimerizáció után reagálni képesek fiziológiailag aktív csoportoknak a polimerbe beviteléhez. Ezen kívül kis

mennyiségben lánczáró anyagokat is adhatunk a molekulatömeg felső határának megszabásához.

Az alkalmazható diizocianátokhoz tartozik a difenilmetán-4,4'-diizocianát (MDI), diciklohexilmetán-4,4'-diizocianát, ciklohexil-1,4-diizocianát, toluilén-diizocianát és számos más, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető diizocianát és laboratóriumban előállított anyag, például aminosavakból, például L-lizin-metil-észterből képzett diizocianát.

Az alkalmazott diolok lehetnek egyszerű alifások, például etilénglikol, dietilénglikol vagy magasabb rendű oligomerek, tetrametilén-oxid-glikol vagy nagyobb oligomerek, diol-észterek, például oligokaprolakton diol, oligoetilén-glikol-adipát-diol, oligodietilén-glikol-adipát, dimetilol-propionsav, dimetilol-propionsav-metil-észter, trimetilol-propán-monoallil-éter és számos más anyag.

A lánchosszabbítók lehetnek egyszerű diaminok, például etilén-diamin, 1,3-propilén-diamin vagy 1,2-propilén-diamin. Ezek tartalmazhatnak észtercsoportokat a szénláncban a hidrolízissel történő degradáció lehetővé tételére. Lehetséges és gyakran célravezető lánchosszabbító keverék alkalmazása.

Primer vagy szekunder monoaminok használhatók lánczáróként, például dietil-amin, morfolin vagy propilamin. Ebben az esetben is célravezetők lehetnek a keverékek.

Az (1) reakciót a fent megadott reakcióvázlatban megemelt hőmérsékleten, például MDI esetében 70-80 °C-on vagy diciklohexil-metán-diizocianát esetében 100-110 °C-on tömbben lehet végrehajtani. Katalizátor jelenlétében a reakciót jóval alacsonyabb hőmérsékleten lehet végezni. Azonban a második re-

akciót, azaz a lánchosszabbítást oldatban végezzük a nagyobb reakciósebesség miatt, és a képződött polimer gélesedési hajlamossága miatt. A kapott polimer oldatot közvetlenül vagy hígítás után használhatjuk film vagy lemez előállítására. Bizonyos oldószerekben, például acetonban a kapott polimert kicsapjuk és leszűrhetjük, majd újra feloldhatjuk egy oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetilszulfoxidban vagy dimetil-acetamidban.

A filmeket oldatokból képezzük oly módon, hogy azokat vékony rétegben egy síkfelületre felvisszük, miután az oldószer elpárolog és/vagy a filmet egy kicsapószerrel kezeljük. Porózus film előállításához a polimer koncentrációnak 5-30 %-nak, előnyösen 10-20 %-nak kell lennie. Felvitel után az oldószert teljesen vagy részben el kell párologtatni vagy eltávolítani egy anti-oldószer hozzáadásával. Erre példa a víz, metanol és aceton.

A porozitás egy előfeltétele, hogy a polimer oldat az oldószer-eltávolítás valamelyik lépésében egy gélt képezzen, azaz koaguláljon. A találmány szerinti polimerek határozott tendenciát mutatnak erre a blokkok között fázisszétválással és hidrogénkötéssel létrejövő erős kölcsönhatások miatt. Egyéb fontos faktor, amely kedvezően elősegíti a gélképződést a nagy polimer koncentráció és a nagy molekulatömeg is.

A pórusméretet és a pórusméret-eloszlást a koncentrációval és a kicsapás körülményeivel lehet szabályozni, amely az anti-oldószer adagolásával kapcsolatos. Adott esetben egy előzetesen előállított filmet oldószerrel, oldószerek és anti-oldószerek elegyével és/vagy termikus kezeléssel lehet kondicionálni. A kondicionálást úgy hajtjuk végre, hogy az előzetesen előállított

filmet oldószerbe merítjük, amelyet később hagyunk elpárologni felmelegítéssel, melynek hatására a film megduzzad. Ezen a módon a pórusméretet és ezek eloszlását a kívánt értékre állíthatjuk be.

A találmány szerinti filmeket számos úton állíthatjuk elő polimer oldatokból. A legegyszerűbb egy felületen lépésről lépésre végrehajtott eljárás, például egy üveglapon, melyre szabályozott vastagságban a polimer oldatból egy applikátorral elterítve egy réteget viszünk fel, ami után az oldószert gondosan szabályozott körülmények között elpárologtatással vagy kicsapással eltávolítjuk. A folyamatos előállítást úgy valósíthatjuk meg, hogy polimer oldatot egy mozgó szalagra visszük fel, amely az anyagot a kicsapási zónába, majd ezután az utókezeléshez és a végső eltávolításhoz szükséges egy vagy több zónába továbbítja; a filmet eltávolítjuk és ezután a szalag visszatér.

A film erősségét nyújtással lehet fokozni. Ez a polimer molekulák orientációját okozza, és befolyásolja a képződött pórusok méretét. Ennek eredményeképp a szilárdság a nyújtás irányába megnő. Biaxiális nyújtás esetén a szilárdságot két dimenzióba lehet megnövelni.

A film szilárdságának növelésének másik módja a filmnek egy lebomló szálakból, például az 505703 számú svéd szabadalmi leírásból megismerhető poli(uretán-karbamidból) álló hálóval történő kombinálása. A fenti iratban leírják, hogy a hálót az előzetesen előállított filmre részlegesen lehet laminálni vagy impregnálni, vagy a hálót meg lehet erősíteni a polimer oldattal az erősítést követő oldószer elpárologtatással és/vagy kicsapással a fentiekben ismertetett valamely módszer szerint.

Görbült felületeken porózus film kialakítására a bemerítéses módszert lehet alkalmazni. Erre a célra egy formát, például egyik végén lezárt csövet merítenek egy polimer oldatba. A formát ezután kiveszik, és a polimert szilárd alakra hozzák az oldószer elpárologtatásával és/vagy egy anti-oldószerrel történő koagulálással. Az eljárást addig lehet ismételni, míg a kívánt filmvastagságot elérjük, majd a filmet levágjuk a mintáról.

Példák

1. példa

Difenilmetán-diizocinát (MDI) és polikaprolakton-diol (molekulatömeg: 530) 2:1 mólaránynál 70-80 °C-on 2 órán át tartó reagáltatásával egy prepolimert állítunk elő. A kapott prepolimerből 32,35 g-ot feloldunk 138 g dimetil-formamidban (DMF), és a láncot 2,35 g 1,3-diaminopropánnal és 0,08 g dibutil-aminnal 59 g DMF-ben 0 °C-on meghosszabbítjuk. Az oldatot 12,5 %-ra hígítjuk és 1 % LiCl-t adunk hozzá a viszkozitás csökkentésének érdekében.

A kapott polimer oldat egy részét egy üveglapra 300 μm vastagságban szétterítjük egy applikátor segítségével. Az oldószer egy részét 20 °C-on 20 percen át füstkamrában elpárologtatjuk. A film kifehéredik, mutatva a fázisszétválást. Az oldószer maradékát vízzel történő mosással távolítjuk el. Az így kapott filmet scanning elektromikroszkópiával (SEM) vizsgáljuk, amely vizsgálatok alapján a film 2 μm átlagos átmérőjű átmenő pórusokat mutat.

2. példa

Az 1. példa szerinti polimer oldatot egy üveglapra visszük fel, és az oldószert füstkamrában 20 °C-on 14 óra alatt elpárologtatjuk. A maradék DMF-et vízzel mossuk ki. Az így kapott film 2-7 μm pórusméretű átmenő pórusokat tartalmaz.

3. példa

Az 1. példa szerinti polimer oldat egy részét üveglapra visszük fel, és 10 percre acetonba merítjük, miáltal a polimer szeparálódik. Az acetont és a maradék DMF-et vízzel mossuk le. Az így kapott film körülbelül 1 μm pórusméretű átmenő pórusokat tartalmaz.

4. példa

Az 1. példa szerinti polimer oldat egy részét egy üveglapra visszük fel. Az oldószer egy részét az üveglap 2 percen át 100 °C-ra történő felmelegítésével párologtatjuk el. A maradék oldószert füstkamrában 1 órán át 20 °C-on távolítjuk el. Az így kapott filmet vízzel mossuk a maradék DMF eltávolításának érdekében. Az így kapott film pórusmérete 2-7 μm, és a pórusok átmenő szerkezetűek.

5. példa

12,3 g 1. példa szerinti prepolimert 52,5 g dimetil-formamidban (DMF) oldunk, és a láncot 0,9 g 1,3-diaminopropánnal és 0,06 g dibutilaminnal 22,5 g DMF-ben 20 °C-on meghosszabbítjuk.

A kapott polimer oldat egy részét 500 μm vastagságban egy applikátor segítségével üveglapra visszük fel. Az oldószert füst-

kamrában 14 órán át 20 °C-on párologtatjuk el. A maradék DMF-t vízzel mossuk le.

6. példa

Diciklohexilmetán-diizocianát (H_{12}MDI) és polikaprolakton-diol (molekulatömeg: 530) 2:1 mólaránynál 100-110 °C hőmérsékleten 4 órán át végzett reakciójával egy prepolimert állítunk elő. Ezen kívül H_{12}MDI és dimetilol-propionsav dimetilszulfoxidban (DMSO) 75-80 °C hőmérsékleten 1 órán át 2:1 mólarányban végzett reakciójával egy prepolimert állítunk elő. 26 g (1) prepolimert és 8,7 g (2) prepolimer+DMSO anyagot 66 g DMSO-ban feloldunk, és 2,12 g 1,3-diaminopropánnal 20 g DMSO-ban 20 °C hőmérsékleten a láncot meghosszabbítjuk.

A kapott polimer oldat egy részét egy üveglapra visszük fel 300 μm vastagságban egy applikátor segítségével. Az oldószert füstkamrában 14 órán át 20 °C-on elpárologtatjuk. A maradék DMF-et vízzel mossuk ki.

7. példa

Difenilmetán-diizocianát (MDI) és polidietilénglikol-adipát (molekulatömeg: 550) 2:1 mólarányban 70-80 °C-on 2 órán át végzett reakciójával egy prepolimert állítunk elő. 13,2 g kapott prepolimert 34 g dimetil-formamidban (DMF) oldunk, és 0,68 g 1,3-diaminopropánnal és 0,05 g dibutilaminnal 22 g DMF-ben 20 °C-on a láncot meghosszabbítjuk.

A kapott polimer oldat egy részét egy üveglapra visszük fel applikátor segítségével 500 μm vastagságban. Az oldószert füstkamrában 14 órán át 20 °C-on távolítjuk el. A maradék DMF-et vízzel mossuk ki.

8. példa

Difenilmetán-diizocianát (MDI) és 3-alliloxi-1,2-propándiol 2:1 mólarányban 70-80 °C-on 2 órán át végzett reakciójával egy prepolimert állítunk elő. 6,12 g kapott prepolimert és 17,62 g 7. példa szerinti prepolimert 65 g dimetil-szulfoxidban (DMSO) feloldunk, és 2,17 g 1,2-diaminopropánnal és 0,07 g etilaminnal 3,5 g acetonban és 30 g DMSO-ban 20 °C-on a láncot meghosszabbítjuk. A kapott polimer oldatot 15 %-ra hígítjuk 35 g DMSO hozzáadásával.

A kapott polimer oldat egy részét 500 μm vastagságban üveglapra visszük fel applikátor segítségével. Az oldószert szárítószekrényben 14 órán át 20 °C-on távolítjuk el. A maradék DMSO-t vízzel mossuk ki.

A találmány természetesen nem korlátozódik az előállítási lépésekben ismertetett kompozíciókra és eljárásokra, hiszen ezeket szakember számos módon variálhatja a találmány tárgykörében belül maradva.

Szabadalmi igénypontok

1. Porózus film gyógyászati alkalmazásra, amely poli(uretán-karbamid) lineáris blokk polimerből áll, amely a szénláncban olyan távolságban tartalmaz hidrolizálható észter csoportokat, hogy az észtercsoportok hidrolízisével emberi vagy emlős testből kiválasztható kisméretű fragmensek keletkeznek, ahol a film porózus és átlagos pórusmérete legfeljebb 600 μm.

2. Az 1. igénypont szerinti porózus film, amelyben a porozitás a film vastagsága mentén változik.

3. A 2. igénypont szerinti porózus film, amelyben a porozitás a film vastagsága mentén aszimmetrikus.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti porózus film, ahol a film egy biológiailag lebontható anyagból álló hálóra van laminálva.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti porózus film, ahol a biológiailag lebontható szövet vagy ehhez hasonló anyag egyedi szálain a film egy bevonatot képez.

6. Eljárás hidrolizálható észtercsoportokat tartalmazó poli(uretán-karbamid) lineáris blokk polimert tartalmazó gyógyászati alkalmazásra használt film előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 5-30 %, előnyösen 10-20 % koncentrációjú polimer oldatot vékony rétegben a felületre viszünk, majd az oldószert elpárologtatjuk és/vagy a réteget egy polimer kicsapószerrel kezeljük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve,** hogy a kicsapószert víz, metanol és aceton közül választjuk ki.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve,** hogy a porozitást a polimer koncentrációjával - ahol nagy koncentráció kis pórusokat eredményez -, az oldószerrel - ahol erősen illékony oldószerek kis pórusokat eredményeznek - a hőmérséklettel - ahol magas hőmérsékletek kis pórusokat eredményeznek - és/vagy az idővel - ahol rövid elpárologtatási vagy kicsapási idők kis pórusokat eredményeznek - állítjuk be.

9. A 6-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy kettő vagy több oldószer és különböző illékony anyagok keverékét alkalmazzuk a film vastagsága mentén változó porozitás létrehozására.

10. A 6-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a film pórusméretét egy előzetesen előállított film oldószerbe vagy oldószer és anti-oldószer keverékébe történő merítésével végzett kondicionálásával és/vagy hőkezelésével állíthatjuk be.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
19.

Ravadits Imre

szabadalmi ügyvivőjelölt

2002. 03. 25