

Antibakteriális tulajdonságú és sebgyógyulást elősegítő poliészterek előállítás

Nagy Edit¹, Telekdi Judit^{2,3}

¹ Anyagtudományok és Technológiák Doktori Iskola, Óbudai Egyetem

² Médiatechnológiai és Könnyűipari Intézet, Óbudai Egyetem

³ Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Magyar Tudományos Akadémia

Kulcsszavak: polialmasav, természetes polimer, biológiailag lebomló, antibakteriális, sebgyógyulást elősegítő, speciális tulajdonságú textíliák

Bevezetés

A biológiailag lebomló, szintetikus polimerek kutatása, mint például a poli(α -hidroxisav)ak, különösen fontosak az orvosi eszközök előállításánál és egyre nagyobb jelentőséggel bír az orvosi biológia területén – ide értve a varratokat, gézeket és kötöző anyagokat.

A polialmasav (PMA) egyik fő felhasználási területe a gyógyszerhordozók előállítása, amelyek során általában kopolimereket (leggyakrabban tejsavval vagy ε -kaprolaktonnal) állítanak elő. A kapott szerkezet gyakran térháló, amelynek a kialakítása polikondenzációval történhet [1] vagy aktivált polialmasav kollagénnel [2] történő keresztlinkelésével.

Kereskedelmi forgalomban van egy rákellenes gyógyszer [3], amelyben a polialmasav biodegradábilis, nemtoxikus gyógyszerhordozó szerepét tölti be.

Az almasav homo- és kopolimerjeinek előállítására az irodalomban leírt módszerek három fő csoportba sorolhatók:

1. *Baktériumtörzsekkel biológiai (biotechnológiai) előállítás.* A természetben előforduló almasav polimere, a polialmasav is előfordul egyes élő szervezetekben, így például baktériumtörzsekkel lehetőség nyílik biotechnológiai szintézisére. Általában három baktériumfajjal állítanak elő polialmasavat [4,5].

2. *Lakton prekursor monomerek gyűrűfelnyílásos polimerizációja.* Megfelelő szerkezetű laktonok gyűrűfelnyílásos polimerizációjával nagy molekulatömegű lineáris polialmasav láncok állíthatók elő [6].

A folyamatnak három lényegi lépése van: gyűrűs monomer előállítása, gyűrűfelnyílásos polimerizáció, végül az észter kötés felbontásával a védőcsoport eltávolítása. Az eljárás legfőbb hátránya a sok szintézislépés, amely szükséges a polialmasav végtermék eléréséhez [7].

3. *Polikondenzáció.* A polikondenzáció, amely a legegyszerűbben kivitelezhető szintézisút, véletlenszerű elágazásos szerkezetű, viszonylag kis molekulatömegű polialmasav molekulák képződéséhez vezet. Polikondenzációt általában tömbfázisban, illetve dimetilformamid közegben, 110-140 °C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson hajtanak végre. Katalizátorként leggyakrabban ön-dikloridot használnak [8-10].

A molekulában található hidroxil csoport révén a polikondenzáció az almasav molekulák között játszódik le, de beszámolnak olyan anyag előállítási módokról is, amelyben több OH csoportot tartalmazó vegyületet is adnak a rendszerhez [11].

Kondenzációval nemcsak homopolialmasav állítható elő, hanem különböző kopolimer is. A kondenzációs folyamatokat különböző fémvegyületekkel és esetként enzimekkel katalizálják.

A poliészterek funkcionálhatnak mikrokapszulák héj anyagaként. Szabályozott hatóanyag-leadó rendszert használva javíthatjuk a hagyományos terápia során adott gyógyszer hatásidejét, hatékonyságát.

Mikrokapszulázott termékek kis egységek, amelyekben az aktív maganyagot egy héj veszi körül. A legtöbb mikrorészecske héja szerves polimer, de erre a célra lipidek és viaszok is használhatók.

Számos maganyagot lehet kapszulázni, mint például az élő sejteket, aromákat, mezőgazdasági vegyszereket, enzimeket, gyógyszereket [12]. Ha mátrixszerkezetet alakítunk ki poliészterekből, az ebben eloszlott hatóanyag lassú kioldódása folytán elnyújtott hatás érhető el.

Jelen munkában újabb kopolialmasav térhálók előállítását és jellemzését mutatjuk be. Ennek során a polialmasav láncokba olyan komonomereket (β -ciklodextrin, rezorcin, szalicilsav) építettünk be illetve alkalmaztunk kiegészítő anyagként, amelyekről a felhasználás során különleges tulajdonságokat várunk. Ilyen, például, ha ezeket hidrogél formában alkalmazzuk sebkötőzésre, hűsítő hatásuk mellett segítik a fiziológias sebtisztulási folyamatokat. Ekkor a félig áteresztő tulajdonságú lapok a nedvességet átengedik, de a mikroorganizmusokat távol tartják. Ezen túlmenően textíllel kombinálva kívánjuk a továbbiakban érvényesíteni e vegyületcsalád különleges hatását.

Kopolimerek komonomerjei és segédanyagai

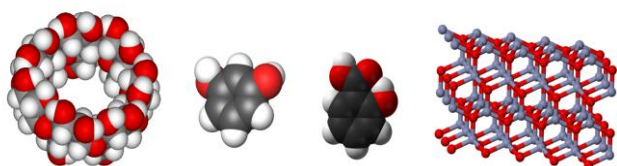
A béta-ciklodextrin (β -CD) hét alfa-D-glükopiranoz egységből álló ciklikus, nem redukáló oligoszacharid(ok).

A ciklodextrinek henger alakú, belső üreggel rendelkező molekulák. A henger peremén található glükóz egységek hidroxil csoportjai, a henger belső felületét pedig hidrogénatomok és glikozil kötésben lévő oxigénatomok alkotják. Ezen szerkezeti elrendeződés következményeként a henger belseje apoláros (víztaszító), a pereme és külső felülete pedig poláros (vízkedvelő – hidrofíli) tulajdonságú. A poláris felületi sajátságok miatt a ciklodextrinek vízben oldódnak. Asszociációs típusú, úgynevezett zárvány komplexeket tudnak képezni. Megfelelő körülmények között a zárványkomplex

könnyen disszociálhat, és ekkor a vendégmolekula visszanyeri eredeti fizikai-kémiai sajátosságait.

A **rezorcint** a bőrgyógyászatban fertőtlenítésre (antiszeptikumként) használják, ugyanis kevésbé mérgező, mint a fenol és kevésbé izgatja a bőrt. A **szalicilsav** lázcsillapító és gyulladás-csökkentő hatását 1763 óta ismerik.

Fontos összetevője számos bőrápolószernak és kozmetikumnak. Gyorsítja az epidermis hámítását, gyorsabban képződik új bőr. A **cink-oxid** antiszeptikus (fertőtlenítő) hatású, ezért a bőr és a sebek kezelésére használatos gyógyászati készítmények alapanyaga. Nagy vízfelvevő képessége miatt szárító hatású, ezért különösen alkalmas a nedvedző sebszerek felpuhulásának és szétnyílásának megakadályozására. A molekula szerkezete az 1. ábrán látható.

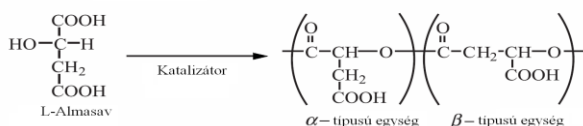


1. ábra. Az adalékanyagok kémiai szerkezete: β -ciklodextrin, rezorcín, szalicilsav és cink-oxid (ChemSketch 12.00)

Kísérletek

PMA szintézise

Az L-almasavból kiinduló polikondenzációnál a kiindulási monomer argon gáz alatt melegítve 120°C-on megömlött, majd az ömledéket vákuumban, 130°C-on kevertetve folyamatosan távolítottuk el a polikondenzáció során keletkezett vizet. A végtermék tisztítása acetonos kezeléssel történt. A reakció sémáját mutatja be a 2. ábra.



2. ábra. Az L-almasav polikondenzációs reakció

Kopolimerek szintézise

A kopolimerek előállítása is direkt polikondenzációjával történt L-almasavból és a komonomerból. A reakció körülményei megegyeztek a fent leírtakkal.

A végtermékek tisztítására a közti és végtermék különböző oldékonysági tulajdonságait használtuk ki.

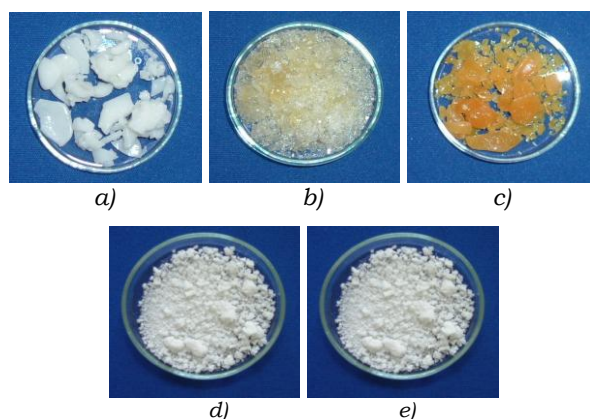
Eredmények

A polialmasavat, valamint a különböző komonomerekből és adalékanyagból álló, antibakteriális tulajdonságú vagy sebgyógyulást elősegítő kopolimereket sikeresen és reprodukálisan előállítottuk.

A homo- és kopomerek külsőleg különböznek (szín, morfológia) (3. ábra).

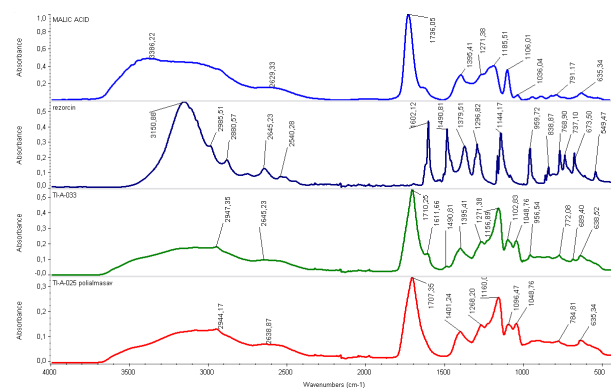
Az előállított poliészterek jellemzését és azonosítását infravörös-spektroszkópiával és olvadáspont meghatározással végeztük el. Az FTIR görbék alapján megállapítottuk, hogy a komonomerek beépültek a poli-

kondenzátumba, ugyanis a spektrumok analízise alapján molekulát felépítő csoportokra jellemző sávok meg-



3 ábra. Szintetizált anyagok: a) Polialmasav (PMA); b) PMA β -ciklodextrinnel; c) PMA rezorcinnal; d) PMA szalicilsavval és e) PMA cink-oxiddal

jelennek a termékekben. A jellemző FTIR spektrumokat az egyik termék, a rezorcint tartalmazó polikondenzátum esetében mutatjuk be (4. ábra).



4. ábra. IR spektrumok: L-almasav, rezorcín, PMA rezorcinnal és PMA

A polikondenzátumok másik jellemzési lehetősége a fajlagos forgatásértékek követése, meghatározása volt. Mivel a kiindulási almasav és a β -CD optikai forgatóképességgel rendelkezik, lehetőségünk volt a reakciók előre haladtának követésére, illetve a végtermékek jellemzésére. A bemutatott termékek specifikus forgatásértékeit foglalja össze az I. táblázat.

I. táblázat: Az előállított polikondenzátumok specifikus forgatás értékei (c=2%; szobahőmérséklet)

Molekulák a reakcióban	Reakció-idő [h]	Reakció-hőmérséklet [°C]	$[\alpha]_D$ (c=2%)
L-almasav	12	130	-22,2° (víz)
L-almasav	14	130	-24,1° (acetón)
L-almasav+ β -CD	2	130	+35,2° (víz)
L-almasav+ β -CD	10	140	+42,5° (víz)
L-almasav+rezorcín	5	130	-21,5° (víz)
L-almasav+szalicilsav	5	130	-22,9° (víz)

Az jól látható, hogy az almasav forгатási értéke megnövekszik a polikondenzáció során. Ha pedig β -CD épül a polimerbe, a reakciómenet nagyon jól követhető a specifikus forгатásértékek alapján.

Miután a polikondenzációval előállított anyagokat jellemeztük, kísérletet tettünk ezekből vékony filmek kialakítására azzal a céllal, hogy a továbbiakban film formában vizsgáltuk mechanikai tulajdonságait (rigiditás, hajlíthatóság). Ennek alapján megállapítottuk, hogy a tiszta polialmasav rideg, törékeny. Amennyiben β -CD-nel kombináltuk, a mechanikai tulajdonságai a komonomer arányának függvényében javultak. A filmek porúságát, nedvességmegkötő képességét és antibakteriális hatását fogjuk vizsgálni.

A poliészterek további felhasználhatóságát textil alapanyagoknak (géz, kötszer) az általunk előállított polikondenzátumokkal való impregnálással folytatjuk és vizsgáljuk az antibakteriális valamint a sejtiszaporodás elősegítő tulajdonságokat.

Összefoglalás

Reprodukálhatóan állítottuk elő az almasav homo- és kopolimerjeit közvetlen polikondenzációs reakcióval. A termékeket FTIR és specifikus forгатásértékekkel jellemeztük és felhasználási lehetőségeit filmképzéssel vizsgáltuk. A mechanikai tulajdonságok alapján arra kerestük a választ, hogy alkalmasak-e nem túl merev film kialakítására, ami egyben ezen vegyületekkel történő textilimpregnálási lehetőségekre is választ ad. Úgy véljük, hogy a szintetizált poliészterek alkalmasak lesznek orvosi biológiai felhasználásra antibakteriális és sebgyógyulást elősegítő tulajdonságuk miatt.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Mihályi Judithnak (Természettudományi Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológiai Intézet, Magyar Tudományos Akadémia) az FTIR vizsgálatok elvégzéséért és szakmai segítségnyújtásáért.

Felhasznált irodalom

- [1] El Matni, Nada; Labarre, Denis; Fessim, Hatem: *Biodegradable polycarboxylic-based crosslinked copolymers for pharmaceutical supports*; WO9808897, **1998S**. Cammas, M.M. Bear, A. Harada, P. Guerin, K. Kataoka, *Macromol. Chem. Phys.* 201 (2000) 355.
- [2] Kajiyama, Tetsuto; Kobayashi, Hisatoshi; Taguchi, Tetsushi; Saito, Hirofumi; Kamatsu, Yu; Kataoka, Kazunori; Tanaka, Junzo: *Synthesis of activated poly(α,β -malic acid) using N-hydroxysuccinimide and its gelation with collagen as biomaterials*; *Materials Science & Engineering, C: Biomimetic and Supramolecular Systems*, **2004**, C24, 6-8, 815-819. N. Ohtani, Y. Kimura, T. Kitao, *Kobunshi Ronbunshu* 44 (1987) 701.
- [3] Lee, Bong-Seop; Fujita, Manabu; Khazenon, Natalya M.; Wawrowsky, Kolja A.; Wachsmann-Hogiu, Sebastian; Farkas, Daniel L.; Black, Keith L.; Ljubimova, Julia Y.; Holler, Eggehard: *Polycefin, a New Prototype of a Multifunctional Nanoconjugate Based on Poly(β -L-malic acid) for Drug Delivery*; *Bioconjugate Chemistry*, **2006**, 17, 2, 317-326. T. Kajiyama, T. Taguchi, H. Kobayashi, K. Kataoka, J. Tanaka, *Polym. Bull.* 50 (2003) 69.
- [4] Holler, Eggehard: *Production of long chain unbranched β -poly(L-malic acid) by large scale Physarum cultivation and high-grade purification of the same*
- [5] US 20100216199, **2010**; [8]: Matsushima, Kinichi: *Action of poly-L-malic acid on various proteolytic enzymes*; *Agricultural and Biological Chemistry*, **1970**, 34, 11, 1741-1744).
- [6] Matsushima, Kinichi: *Action of poly-L-malic acid on various proteolytic enzymes*; *Agricultural and Biological Chemistry*, **1970**, 34, 11, 1741-1744.
- [7] Guérin, Ph.; Francillette, J.; Braud, C.; Vert, M.: *Benzyl esters of optically active malic acid stereocopolymers as obtained by ring-opening polymerization of (R)-(+)- and (S)-(-)-benzyl malolactonates*; *Makromolekulare Chemie, Macromolecular Symposia*, **1986**, 6, 305-314.
- [8] Kajiyama, Tetsuto; Taguchi, Tetsushi; Kobayashi, Hisatoshi; Kataoka, Kazunori; Tanaka, Junzo: *Synthesis of high molecular weight poly(α,β -malic acid) for biomedical use by direct polycondensation*; *Polymer Degradation and Stability*, **2003**, 81, 3, 525-530.
- [9] Kajiyama, Tetsuto; Kobayashi, Hisatoshi; Taguchi, Tetsushi; Kataoka, Kazunori; Tanaka, Junzo: *Improved synthesis with high yield and increased molecular weight of poly(α,β -malic acid) by direct polycondensation*; *Biomacromolecules*, **2004**, 5, 1, 169-174.
- [10] Dong, Jian; Bian, Zhonghua: *Method for preparing biodegradable poly(malic acid) material*; CN102002148, **2011**
- [11] Wan, Yuqing; Feng, Gang; Shen, Francis H.; Balian, Gary; Laurencin, Cato T.; Li, Xudong: *Novel biodegradable poly(1,8-octanediol malate) for annulus fibrosus regeneration*; *Macromolecular Bioscience*, **2007**, 7, 11, 1217-1224.
- [12] Kreitz M, Brannon-peppas L, Mathiowitz E. *Microencapsulation Encyclopedia of controlled drug delivery*. John Wiley Sons publishers, 1999, pp 493-5532. Jain N K., *Controlled and Novel drug delivery*. CBS Publisher, 1997, pp 236-237.