

УДК: 678.664

Синтез нових поліуретансечовин медичного призначення, наповнених декаметоксином

О.С. Карпенко, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, Т.О. Кісельова, Л.Ю. Нечасва

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

Синтезовано нові біологічно активні поліуретансечовини з лікарською речовиною – декаметоксином, що містять фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з полівініловим спиртом. Вивчено їхні фізико-механічні властивості та структура. За даними ІЧ-спектроскопії декаметоксин іммобілізований на полімерній матриці за допомогою фізичних зв'язків. Отримані поліуретансечовини характеризуються високим вивільненням декаметоксину, що дає змогу використовувати ці матеріали при розробці полімерних плівкових покриттів для лікування ран та опіків.

Ключові слова: поліуретансечовина, кополімер N-вінілпіролідону з полівініловим спиртом, декаметоксин.

Розробка нових полімерних матеріалів медичного призначення – вкрай актуальна проблема хімії високомолекулярних сполук [1–4]. Один з підходів, які дають змогу створити біологічно активні полімерні матеріали для медицини, – іммобілізація лікарських речовин (ЛР) на полімерних матрицях синтетичного походження, зокрема на поліуретанових матрицях, що мають велику перспективу завдяки високим експлуатаційним характеристикам, біосумісності та здатності до зміни своїх властивостей залежно від складу, умов синтезу та модифікації [5]. Полімерні лікарські плівки – це альтернатива таких лікарських засобів як мазі, пасти та гелі [6, 7]. В основі технології отримання полімерних лікувальних плівок лежить синтез полімерної основи та введення у її склад різних активно діючих речовин, враховуючи фізико-хімічні, механічні, фармакологічні та інші властивості компонентів. Оскільки полімерні плівкові матеріали медичного призначення функціонують у контакті з внутрішнім середовищем організму, для виходу ЛР важливою характеристикою полімерної матриці є гідрофільність. Таким чином доцільне введення у структуру поліуретансечовин (ПУС) гідрофільних ланцюгів кополімеру N-вінілпіролідону з полівініловим спиртом (ВП-ВС), який широко використовується в медицині [8–10]. При створенні нового полімерного матеріалу з лікувальною дією нашу увагу привернув вітчизняний препарат декаметоксин (ДК), що належить до групи бісчетвертинних амонієвих сполук і виявляє антисептичну дію [11].

Метою роботи було синтезувати нові поліуретансечовини з декаметоксином, що містять фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з полівініловим спиртом, дослідити їхні структуру, властивості та вплив хімічної

будови ПУС на динаміку вивільнення декаметоксину за умов *in vitro*.

Експериментальна частина.

Матеріали. Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) („Rokopol” Польща) ММ 1052 сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. за температури 80 ± 5 °С у потоці сухого аргону протягом 8 год. безпосередньо перед синтезом. Вміст вологи за Фішером не перевищував 0,01–0,02 %. 2,4;2,6-толуїлендіізоціанат (ТДІ, 80/20) (BAYER, Німеччина) очищували перегонкою у вакуумі за $T = 78$ – 80 °С; тиску 3 мм рт.ст.; $n_D^{20} = 1,5678$. Використовували свіжопереганим.

1,6-гексаметилендіамін (ГМДА) (Fluka, 99,9 %) застосовували без додаткового очищення.

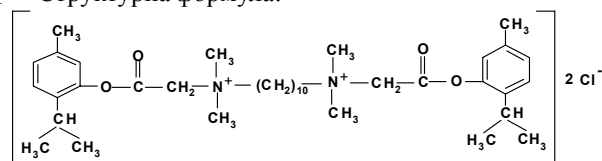
4,4'-діамінодифенілметан (ДАДФ) (Fluka, 97,0 %) застосовували без додаткового очищення.

Кополімер N-вінілпіролідону з вінілацетатом (BC-BA) (Aldrich) ММ 50000 застосовували без додаткового очищення.

N,N'-диметилацетамід (ДМАА) (Швейцарія, Хімлаборреактив, 99,7 %) переганяли з азеотропної суміші бензолу з водою у вакуумі за $T_{\text{кип}} = 52 \pm 1$ °С; тиску 14 мм рт.ст.

Лікувальну речовину: декаметоксин (ДК) (фарм., вітчизняного виробництва) – 1,10-декаметилен-біс(N,N'-диметилментоксикарбонілметил) амонію дихлорид застосовували без додаткового очищення.

Структурна формула:



Методи дослідження. ІЧ-спектроскопічні дослідження. ІЧ-спектри були зняті на ІЧ-спектрометрі з Фур'є перетворенням „Tensor-37” в області 650–4000 см⁻¹ методом багаторазового порушеного повного внутрішнього відображення (БПВВ) з використанням призми-трапеції з KRS-5 (число відображень $N = 4$), таблетуванням зразків з КВт.

Фізико-механічні дослідження. Показники міцності при розриві (σ МПа) та відносного подовження (ϵ , %) синтезованих ПУС визначали за методикою [12] на розривній машині FU-1000 за швидкості руху зажиму 70 мм/хв.

Термогравіметричний аналіз (ТГА). Термо-стабільність ПУС з різним вмістом ДК оцінювали методом ТГА в інтервалі температур від 20 до 700 °С (прилад TA Instrument Q50) зі швидкістю нагрівання 20 °С/хв.

Диференціальна сканувальна калориметрія (ДСК). Залежність зміни термічних властивостей полімерних матеріалів від вмісту ДК досліджуваних зразків вивчали методом ДСК в інтервалі температур від -90 до +200 °С (прилад TA Instrument Q2000) зі швидкістю нагрівання 20 °С/хв. Для нівелювання технологічної та температурної передісторії зразка проводили два скасування за температурою.

Вивчення динаміки виходу ДК з ПУС спектрофотометричним методом.

Кількісне визначення ДК проводили спектрофотометричним методом, що базується на утворенні забарвленого асоціату ДК з барвником еозином у кислому середовищі та вимірюванні його оптичної густини. Були досліджені оптимальні умови проведення аналізу, а саме концентрації реагентів, послідовність їх додавання, час проведення реакції.

Хід аналізу. До 1 мл досліджуваного розчину додавали 1 мл 0,05 %-вого водного розчину еозину, 1 мл 0,01М розчину НСІ, 1 мл дистильованої води. Через 1 хв. вимірювали оптичну густину розчину.

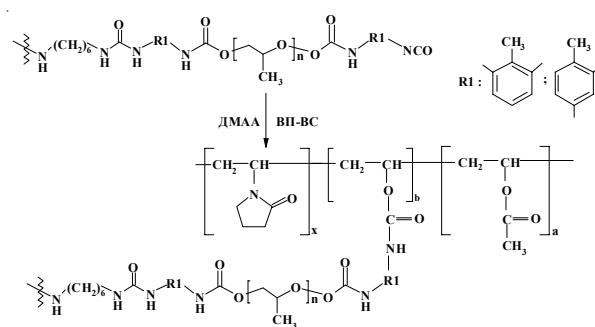
Синтез поліуретансечовин на основі макродіізоціанату (МДІ), ГМДА, кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом (ВП-ВС) і ДК (1, 3, 5 % мас).

Отримували нові поліуретансечовини у чотири стадії.

1 стадія – синтезували МДІ на основі ПОПГ з ММ 1052 та 2,4,2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ 80/20) за мольного співвідношення компонентів, рівного 1:2.

2 стадія – проводили реакцію поліпрієднання між синтезованим МДІ та ГМДА як подовжувачем полімерного ланцюга. Хід реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії за визначенням вмісту вільних NCO-груп – до досягнення 50 %-вої конверсії. Реакція відбувалась у середовищі ДМАА.

3 стадія – проводили реакцію поліпрієднання між синтезованим полімерним матеріалом і кополімером ВП-ВС:

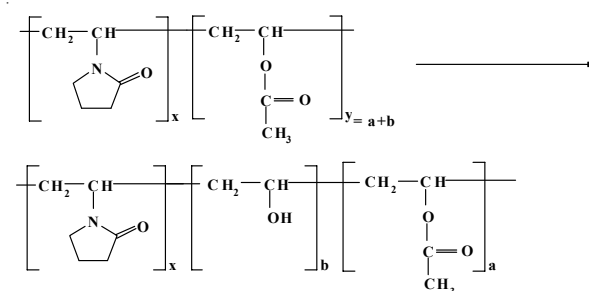


Хід реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії за визначенням вмісту вільних NCO-груп – до досягнення повної їх конверсії.

4 стадія – вводили до полімерної системи як наповнювач ДК у кількості 1, 3 та 5 % мас. Отримані полімерні матеріали виливали на тефлонові підкладки і сушили 5±2 діб у сушильній шафі за температури 70±5 °С.

Результати дослідження та їх обговорення.

Для синтезу ПУС використовували кополімер ВП-ВА, який був підданий лужному алкохолізу:



Омилення ацетатних груп кополімеру ВП-ВА проводили з використанням мінімальної кількості КОН. У цьому випадку КОН слугував лужним каталізатором [13].

Кількість гідроксильних груп визначали за методикою [14], що заснована на взаємодії гідроксильмісної сполуки з оцтовим ангідридом за наявності піридину.

В цій роботі був використаний кополімер ВП-ВА-ВС (% ОН=6,3). При неповному омиленні ВА кополімер ВА-ВС називають полівініловим спиртом [15], тому потрійний кополімер ВП-ВА-ВС у подальшому буде мати аббревіатуру кополімер ВП-ВС.

Як показали ІЧ-спектроскопічні дослідження, спектр поглинання ДК в області 3200–3600 см⁻¹ характеризується наявністю смуг поглинання 3468, 3395 і 3245 см⁻¹ (рис. 1, спектр 5). Ця область спектра була віднесена до коливань асоційованої групи вторинних амінів [16], оскільки в структурі ДК відсутні гідроксильні групи.

Порівнюючи спектри поглинання вихідної поліуретансечовини (рис. 1, крива 1) і поліуретансечовин з ДК (рис. 2, криві 2–4), спостерігали, що вони практично ідентичні в усіх областях.

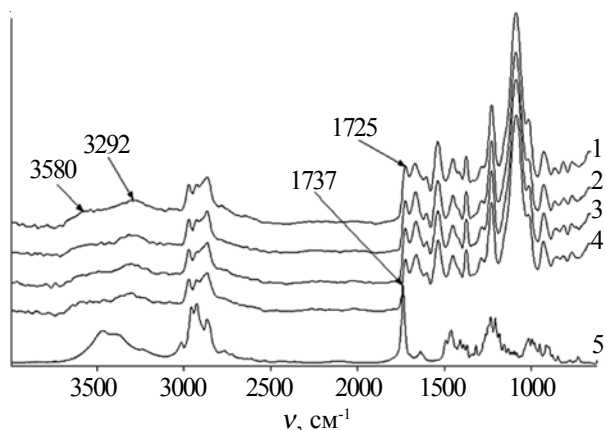


Рис. 1. Фрагменти ІЧ-спектрів поліуретансечовин на основі: 1 – МДІ, ГМДА та ВП–ВС; 2 – МДІ, ГМДА, ВП–ВС і ДК (1 % мас.); 3 – МДІ, ГМДА, ВП–ВС і ДК (3 % мас.); 4 – МДІ, ГМДА, ВП–ВС і ДК (5 % мас.), а також 5 – ДК

Смуга поглинання ν (C=O) ДК – 1737 cm^{-1} (рис. 1, крива 5). Як бачимо, в полімерному ряду з кополімером зі збільшенням вмісту ДК інтенсивність смуги ν (C=O) зростає (рис. 1, криві 2–4). Це пов'язано з суміщенням двох смуг поглинання ν (C=O) ДК і ν (C=O) полімерного матеріалу. Слід зазначити, що смуга ν (C=O) ДК зсунулась у бік менших частот, що свідчить про утворення водневих зв'язків між полімерною матрицею та ДК. Також про утворення водневих зв'язків у системі свідчить зростання інтенсивності смуг поглинання в області $3000\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$ у ряду полімерних матеріалів зі збільшенням вмісту ДК.

Виходячи з того, що в молекулі ДК азот є комплексоутворювачем, можна припустити, що введення ДК у поліуретансечовину впливає на утворення іншої просторової структури полімерного матеріалу. Іммобілізація ДК відбувається за рахунок фізичних зв'язків, що підтверджується даними ІЧ-спектроскопії.

Також були досліджені міцнісні характеристики синтезованих полімерних матеріалів. Показники міцності на розрив (σ) усіх досліджуваних плівкових матеріалів лежать у діапазоні $0,65\text{--}1,2 \text{ МПа}$, а показники відносного подовження при розриві (ϵ) – у діапазоні $150\text{--}342 \%$, що задовольняє вимоги щодо використання їх у медичній практиці.

Для оцінки ефективності синтезованих ПУС була вивчена динаміка вивільнення ДК, для якої були обрані полімерні зразки з однаковою кількістю ДК, але з різними подовжувачами макроланцюга (аліфатичним та ароматичним) такого складу:

Серія І. МДІ–ГМДА–ДК (10 % мас.). Контроль: МДІ–ГМДА.

Серія ІІ. МДІ–ДАДФ–ДК (10 % мас.). Контроль: МДІ–ДАДФ.

Побудова калібрувального графіка. Для побудови калібрувального графіка залежності оптичної густини забарвлених розчинів від концентрації ДК готували

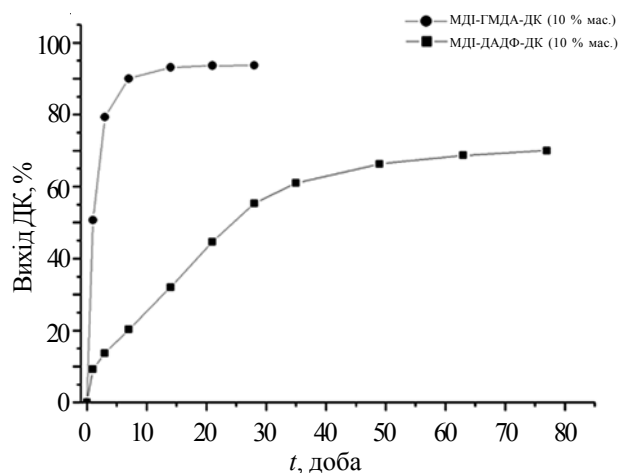


Рис. 2. Динаміка вивільнення ДК з полімерних зразків

серію його розчинів з концентраціями: $0,001$; $0,002$; $0,003$; $0,004$ та $0,005 \%$, визначеними за методикою, описаною вище в експериментальній частині статті. Для отримання розчину порівняння замість розчину ДК використовували дистильовану воду. Спектри поглинання отриманих забарвлених розчинів досліджували на приладі «SPECORD M-40» у кюветах з товщиною шару 1 см . Спектри мають максимум за довжини хвилі $540 \pm 2 \text{ нм}$. Значення оптичної густини розчинів за максимуму смуги подані в табл. 1.

Калібрувальний графік являє собою пряму лінію, що проходить через початок координат.

Досліджували дві серії полімерних зразків, що містять у своєму складі ДК. Брало по 3 полімерних зразки кожної серії вагою $0,3 \text{ г}$ кожний. Вміст ДК у зразках – $0,03 \text{ г}$. Зразки поміщали в бюкси з притертими пробками, додавали по 20 мл дистильованої води і термостатували їх за температури $38 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$. Періодично розчини зливали і досліджували за описаною методикою. Для отримання розчинів порівняння проводили аналіз витяжок із контрольних полімерних зразків. Результати наведені в табл. 2.

Тобто, за 28 діб вимивання зі зразків, що містять ГМДА як подовжувач макроланцюга в складі полімерної матриці, виходить $93,7 \%$ введеного ДК (табл. 2).

Таблиця 1. Значення концентрації розчину, довжини хвилі та оптичної густини розчинів за максимуму смуги

Концентрація розчину декаметоксину (С), %	Довжина хвилі (λ), нм	Оптична густина ($D_{\text{сер}}$)
0,001	538,8	0,284
0,002	539,6	0,562
0,003	540,4	0,838
0,004	541,2	1,123
0,005	541,4	1,396

Таблиця 2. Динаміка вивільнення декаметоксину зі зразків ПУС

Час вимивання, доба	Оптична густина розчину (D_{cp})	Ступінь розбавлення (n)	Концентрація ДК (з калібрув. графіка) (C), %	Кількість декаметоксину, що вийшов зі зразків		
				з моменту попереднього визначення (m), г	з початку вимивання (M), г	% від введеної кількості
1	2	3	4	5	6	7
Серія I						
1	1,0577	20	0,0038	0,01520	0,01520	50,7
3	1,2010	10	0,0043	0,00860	0,02380	79,3
7	0,4641	10	0,0016	0,00320	0,02700	90,0
14	1,2800	-	0,0046	0,00092	0,02792	93,1
21	0,2417	-	0,0008	0,00016	0,02808	93,6
28	0,0253	-	0,0001	0,00002	0,02810	93,7
Серія II						
1	0,3991	10	0,0014	0,00280	0,00280	9,3
3	0,3597	5	0,0013	0,00130	0,00410	13,7
7	0,5529	5	0,0020	0,00200	0,00610	20,3
14	0,9784	5	0,0035	0,00350	0,00960	32,0
21	1,0680	5	0,0038	0,00380	0,01340	44,7
28	0,9049	5	0,0032	0,00320	0,01660	55,3
35	0,4737	5	0,0017	0,00170	0,01830	61,0
49	0,4369	5	0,0016	0,00160	0,01990	66,3
63	1,0074	-	0,0036	0,00072	0,02060	68,7
77	0,5389	-	0,0019	0,00038	0,02100	70,0

Заміна аліфатичного подовжувача макроланцюга на ароматичний призводить до уповільнення швидкості та зменшення загальної кількості виходу ДК. Зі зразків серії II виходить 70 % ДК за 77 діб.

Отже, в результаті досліджень встановлено, що на повноту динаміки вивільнення ДК впливає хімічна будова ПУС. Отримані результати свідчать про можливість регулювання виходу ДК із полімерів за рахунок використання різних діамінів як подовжувачів полімерних

ланцюгів.

Синтезовано нові поліуретансечовини з лікарською речовиною – декаметоксином, що містять фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з полівініловим спиртом. Високий процент вивільнення ДК з усіх полімерних зразків свідчить про доцільність подальших медико-біологічних досліджень та використання синтезованих ПУС при розробці плівкових матеріалів для лікування ран та опіків з місцевою лікувальною дією.

Література

1. *Yoshida T., Nakahama S.* Synthesis of polysaccharides having specific biological activities // *Progress in Polymer Science.* – 2001. – №35. – P. 379–441.
2. *Ahmed A.E., Hay J.N., Bushell M.E. [et al.]* Biocidal polymers (I): Preparation and biological activity of some novel biocidal polymers based on uramil and its azo-dyes // *Reactive and Functional Polymers.* – 2008. – **68**, № 1. – P. 248–260.
3. *Канюков В.Н., Стрекаловская А.Д., Килькинов В.И.* Материалы для современной медицины: Учебное пособие для университетов. – Оренбург: Изд-во ГОУ ОГУ, 2004. – 113 с.
4. *Штильман М.И.* Полимеры в биологически активных системах // *Соросовский образовательный журн.* – 1998. – **4**, № 5. – С. 48–53.
5. *Валуев И.Л., Валуев Л.И., Обыденнова И.В. и др.* Модифицированные полиуретаны – новый тип тромборезистентных полимеров // *Высокомолекуляр. соединения.* – 2010. – **52**, № 8. – С. 1432–1435.
6. *Андрюшина О.С., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Нарожайко Л.Ф.* Синтез та властивості біологічно активних поліуретан сечовин із фоліевою кислотою // *Наукові записки НаУКМА. Серія: Хімічні науки і технології.* – 2010. – Т.105. – С. 47–50.
7. *Андрюшина О.С., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Кисельова Т.О.* Синтез нових поліуретансечовин з фоліевою кислотою // *Полімер. журн.* – 2010. – **32**, № 1. – С. 84–88.
8. *Кириш Ю.Э.* Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды: Синтез и физико-химические свойства. – М.: Наука, 1998. – 252 с.
9. *Суберляк О.В., Кошкуль Ю.М., Мельник Ю.Я.* Модифікація поліаміду полівінілпіролідонем і біологічно сумісні матеріали для імплантації // *Вопр. хімії і хім. технології.* – 2002. – № 6. – С. 100–104.
10. *Романовская И.И.* Потенциальное раневое покрытие с трипсином, иммобилизованным в модифицированный поли-N-винилпирролидон // *Доп.*

НАН України. – 2009. – № 9. – С. 182–187.

11. Ковальчук В.П., Гуменюк М.І., Біктіміров В.В., Желіба М.Д. Результати експериментального і клінічного дослідження ефективності антисептичного препарату декасану // Вісн. Вінницьк. держ. мед. ун-ту. – 2002. – 7, № 2. – С. 292–294.

12. Нильсен Л. Механические свойства полимеров и полимерных композиций. – М.: Химия, 1978. – С. 162–168.

13. Мазур Л.М. Синтез і дослідження нових поліуретанів,

створення композицій на їх основі як носіїв лікарських речовин: Дис. ... канд. хім. наук. – Київ, 2007. – 154 с.

14. Кастерина Т.Н., Калинина Л.С. Химические методы исследования синтетических смол и пластических масс. – М.: Госхимиздат, 1963. – 284 с.

15. Николаев А.Ф., Ржехина Е.К. Вода в поливиниловом спирте // Пласт. массы. – 2001. – №10. – С. 10–17.

16. Збинден Р. Инфракрасная спектроскопия высокополимеров. – М.: Химия, 1977. – 150 с.

Надійшла до редакції 9 вересня 2014 р.

Синтез новых полиуретанмочевин медицинского назначения, наполненных декаметоксином

Карпенко Е.С., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Киселёва Т.О., Нечаева Л.Ю.

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

Синтезированы новые биологически активные полиуретанмочевины с лекарственным препаратом – декаметоксином, которые содержат фрагменты сополимера N-винилпирролидона с поливиниловым спиртом. Изучены их физико-механические свойства и структура. По данным ИК-спектроскопии декаметоксин иммобилизован на полимерной матрице при помощи физических связей. Полученные полиуретанмочевины характеризуются высоким высвобождением декаметоксина, что позволяет использовать эти материалы при разработке полимерных пленочных покрытий для лечения ран и ожогов.

Ключевые слова: полиуретанмочевина, сополимер N-винилпирролидона с поливиниловым спиртом, декаметоксин.

Synthesis of new polyurethaneureas of the medical using filled by decametoxine

O.S. Karpenko, N.A. Galatenko, R.A. Rozhnova, T.O. Kiselova, L.U. Nechaeva

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine
48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

Article is devoted to synthesis of new biologically active polyurethaneureas. The new polyurethaneureas with drugs – decametoxine, containing fragments of a copolymer of N-vinyl pyrrolidone with polyvinyl alcohol are synthesized. Its physical-mechanical properties and structure were studied. At result IR-spectroscopy the decametoxin immobilized on a polymer through physical connections. Obtained polyurethaneureas are characterized the high release of the decametoxin from all polymeric samples enables to use these materials at development of polymeric film coating for treatment wounds and burns.

Key words: polyurethaneureas, N-vinyl pyrrolidone with polyvinyl alcohol, decametoxine.