

УДК 678.664:678.686:615.462
10.15407/polymerj.41.01.058

Медичні полімери

Поліуретани, синтезовані на основі ди- та поліізоціанату, наповнені доксорубіцином: дослідження структури і властивостей

С.А. Лукашевич, Г.А. Козлова

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

Досліджено структуру і певні властивості поліуретанових полімерних композитних матеріалів на основі ди- та поліізоціанату. За даними ІЧ-спектроскопії показано зміни в структурі полімеру за рахунок перерозподілу та утворення нових міжмолекулярних водневих зв'язків. Показники міцності при розриві і відносного подовження в ПУ розгалуженої будови контрольних зразків і зразків з доксорубіцином залежать від співвідношення ТДІ/ HDT-90. За даними фізико-механічних досліджень виявлено, що полімерні матеріали, які містять у своєму складі ди- та поліізоціанат і наповнені доксорубіцином, можуть бути використані для створення імплантатів м'яких тканин з пролонгованою лікувальною дією.

Ключові слова: поліуретани (ПУ), ізоціанурати, структурна модифікація, пролонгована дія, доксорубіцин.

Вступ.

Одним із основних завдань медицини та медичної інженерії в інтеграції з іншими науками є розробка нових біосумісних і біоактивних матеріалів з лікувальною дією. Останніми роками все більше з'являється хворих з онкологічними ураженнями м'яких і кісткових тканин, тому виникає потреба в розробці нових біосумісних та біоактивних матеріалів з пролонгованою лікувальною дією, які в подальшому можуть використовуватися як імплантати з місцевою протипухлинною активністю. Використання таких матеріалів сприятиме зменшенню хімотерапевтичного впливу цитостатиків на весь організм хворої людини за рахунок місцевої пролонгованої лікувальної дії препарату на патологічні клітини в місці видаленої патології [1–3].

Один з напрямів розробки полімерних матеріалів – модифікація відомих полімерів різними наповнювачами та модифікаторами. В результаті отримують нові матеріали з комплексом заданих властивостей.

Завдяки просторовій будові, яка зумовлює кінцеві експлуатаційні властивості, здатності до біодеградації та біосумісності, поліуретани є одними з найбільш використовуваних матеріалів у медицині [1, 4, 6].

Вибір поліуретанових матриць для створення біологічно активних матеріалів також зумовлено біосумісністю поліуретанової складової за рахунок близькості будови уретанової групи з пептидною групою білків (амідний зв'язок).

Відомо ряд поліуретанових матеріалів для виготовлення біологічно активних імплантаційних матеріалів. Але на сьогодні актуальним залишається розробка

методів синтезу нових поліуретанів на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ) за різного співвідношення ізоціанатних складових, зокрема толуїлендіізоціанату (ТДІ) та поліізоціанату (Tolonate HDT-90), які згодом можуть бути використані при створенні біологічно активних імплантатів м'яких тканин. Розгалуження полімерної матриці за рахунок введення в структуру полімерного ланцюга ізоціануратних фрагментів дасть змогу отримати поліуретановий матеріал, який буде поєднувати такі важливі характеристики як еластичність і міцність, достатні для виготовлення імплантатів м'яких тканин [4, 5].

З метою ефективнішого використання поліуретанів, покращення їхніх фізико-механічних властивостей, підвищення біосумісності та надання біологічної активності використовують методи структурної та хімічної модифікації полімерної матриці шляхом введення в її структуру і склад біологічно активних речовин та лікарських препаратів [1, 6]. Як лікарська речовина значний інтерес становить доксорубіцин – протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду, який вже більше 30 років використовують при лікуванні як гематологічних онкологічних захворювань, так і сарком м'яких та кісткових тканин [7–9]. Структурна модифікація полімерної матриці доксорубіцином дасть можливість отримати новий композиційний біологічно активний матеріал з місцевою пролонгованою лікувальною дією [7,10].

Метою роботи є синтез поліуретанів з ізоціануратними вузлами розгалуження та розробка біологічно

активних композиційних матеріалів з доксорубіцином на їх основі, дослідження структури та властивостей.

Варіюванням вмісту компонентів у синтезованому матеріалі можна змінювати його кінцеві властивості [1, 4, 10].

Експериментальна частина.

Як вихідні матеріали використовували:

2,4-;2,6-толуїлендіізоціанат (ТДІ – суміш ізомерів 80/20) (Мерск, Німеччина) ($T_{\text{кип}} = 134\text{ }^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,5678$) очищували перегонкою у вакуумі (за залишкового тиску 0,7 кПа, $T_{\text{кип}} = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$).

2,4,6-триізоціанат(трисгексаметилен)ізоціанурат (НДТ-90) (Франція, х.ч.) ($T_{\text{кип}} = 202\text{ }^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,698$).

Поліпропіленгліколь (ПОПГ, ММ = 1002) (Rokopol, Польща) висушений у потоці аргону за температури $70 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ і залишкового тиску 2–4 мм рт. ст. протягом 40 год.

Хлороформ (CHCl_3) (Корея, х.ч., $T_{\text{кип}} = 61,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\rho = 1,483\text{ г/см}^3$, $n_D^{20} = 1,4467$) попередньо перегнаний перед синтезом.

Доксорубіцин (Тева, Нідерланди, ММ = 580).

Вміст вільних ізоціанатних груп у процесі синтезу полімерних матеріалів аналізували титриметричним методом.

Контроль вмісту вільних ізоціанатних груп у процесі синтезу МДІ, проводили методом зворотного титрування діетиламіном (ДЕА) за методикою, яка ґрунтується на взаємодії NCO-груп з аміногрупами ДЕА, надлишок якого титрували 0,1 н водним розчином HCl [8].

Отримані полімерні матеріали були досліджені на ІЧ-спектрометрі «Tensor-37» фірми «Bruker» з Фур'є перетворенням в області $650\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ [11].

Фізико-механічні показники, зокрема міцність при розриві і відносне подовження при розриві, визначали за допомогою універсальної машини для розриву пластмас 2167 P-50.

Поліуретанові матеріали синтезували на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ), 2,4;2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ 80/20) і 2,4,6-триізоціанат(трисгексаметилен)ізоціанурату (Tolonate НДТ-90) за мольного співвідношення ТДІ 80/20:НДТ-90, рівного 1,75:0,25; 1,5:0,5; 1,25:0,75 і 0,75:1,25 відповідно. ПОПГ у всіх зразках був у кількості 1 моль.

Поліуретанову матрицю отримували на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ), 2,4;2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ 80/20) і Tolonate НДТ-90 при варіюванні мольного співвідношення ТДІ 80/20 і НДТ-90, вказаному вище. На першій стадії синтезували МДІ з ПОПГ і ТДІ 80/20 протягом 4 год. На другій стадії для розгалуження ланцюга і отримання просторової структури полімеру вводили Tolonate НДТ-90. Після введення Tolonate НДТ-90 додавали хлороформ у кількості 10 мл для уникнення передчасної полімеризації за температури $50 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 4 год при постійному перемішуванні до повної конверсії ізоціанатних груп. Вміст вільних

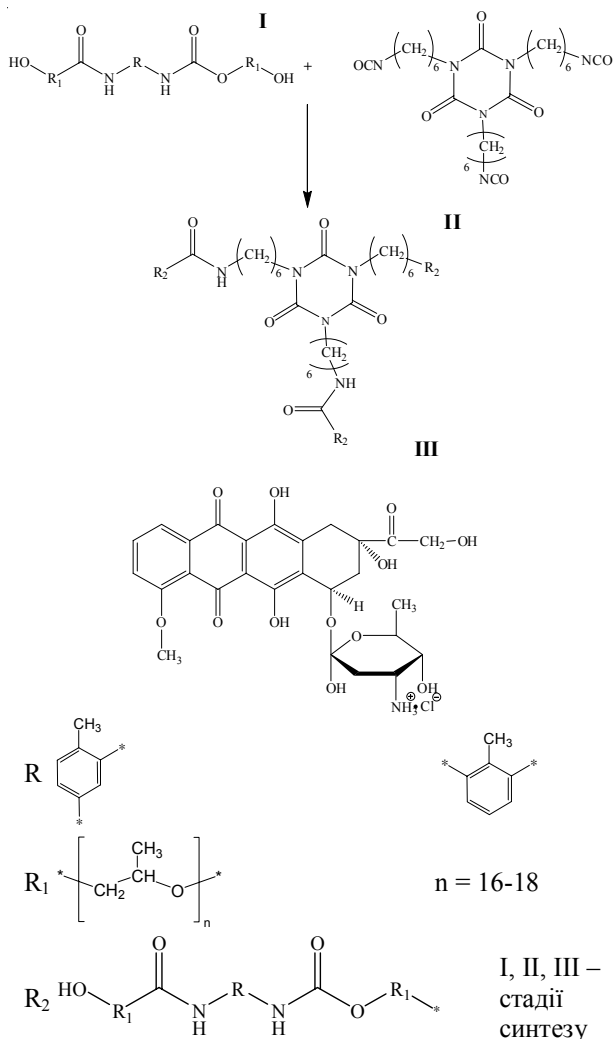


Схема. Синтез ПУ матриці, наповненої доксорубіцином

NCO-груп визначали титриметрично та методом ІЧ-спектроскопії ($\nu_{\text{NCO}} 2240\text{--}2275\text{ см}^{-1}$) [11]. Після конверсії ізоціанатних груп на третій стадії в 20 %-вий розчин полімеру в хлороформі при перемішуванні як наповнювач і лікарську речовину в кількості 0,5 % мас. вводили доксорубіцин, попередньо наважку якого розчиняли в 10 мл CHCl_3 . Реакцію отримання полімеру подано на схемі.

Отриманий розчин полімеру піддавали дегазації та виливали на тефлонові форми, сушили у сушильній шафі за температури $20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до сталої маси. Синтезований полімерний матеріал представляє собою плівку помаранчевого кольору товщиною 2,0–2,3 мм.

Результати дослідження та їх обговорення.

За даними ІЧ-спектроскопії було встановлено, що варіювання співвідношення ТДІ 80/20 і НДТ-90 при синтезі спричиняє певні зміни в структурі полімеру, на що вказують зміни смуг у діапазоні $3400\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ валентних коливань зв'язаних і вільних NH- і OH-груп (рисунк).

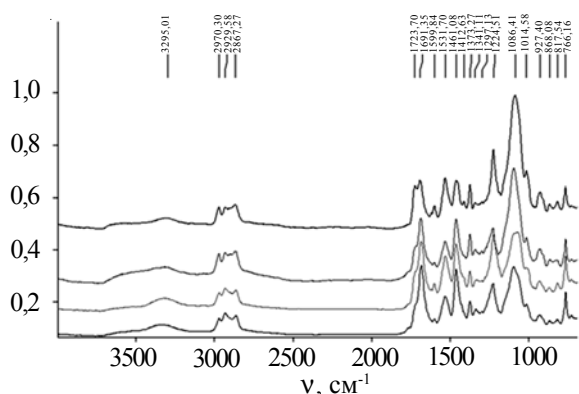


Рисунок. ІЧ-спектри зразків поліуретанів: 1 – ПУ+доксорубіцин (контроль); 2 – ПУ+ HDT-90 (0,5) +доксорубіцин; 3 – ПУ+ HDT-90 (0,75) +доксорубіцин; 4 – ПУ+ HDT-90 (1,25) +доксорубіцин

Спостерігається розширення плеча валентних коливань зв'язаних NH- і OH-груп у цьому діапазоні, що свідчить про появу більш зв'язаних водневим зв'язком амідних і гідроксильних груп.

Смуга 1723 cm^{-1} вказує на валентні коливання уретанових C=O-груп, не зв'язаних водневими зв'язками, в той час як смуга 1691 cm^{-1} – на уретанові групи, зв'язані водневими зв'язками.

За даними ІЧ-спектроскопії встановлено, що збільшення вмісту ізоціануратних фрагментів у структурі полімеру призводить до зменшення кількості зв'язаних NH-груп, оскільки збільшується інтенсивність у діапазоні 3500–3600 cm^{-1} . Доксорубіцин як наповнювач незначною мірою впливає на структуру полімерної матриці, оскільки взятий за малої концентрації терапевтичної дози.

Згідно з даними фізико-механічних досліджень було встановлено, що при збільшенні вмісту HDT-90 у структурі полімерної матриці ПУ міцність при розриві синтезованих полімерних матеріалів зростає. Для композиційних матеріалів з доксорубіцином також спостерігається незначне її підвищення (таблиця).

Встановлено, що залежність міцності при розриві і відносного подовження як контрольних зразків, так і зразків з доксорубіцином залежить від співвідношення ТДІ:HDT-90 при синтезі ПУ матриці. Найбільше значення міцності при розриві спостерігається у зразках, синтезованих за мольного співвідношення ТДІ:HDT-90 = 0,75:1,25. Було встановлено, що доксорубіцин як

наповнювач незначно впливає на фізико-механічні показники композиційних матеріалів.

Згідно з проведеними дослідженнями в ряду синтезованих поліуретанів, наповнених доксорубіцином (таблиця), мольне співвідношення ТДІ : HDT-90 = 0,75:1,25 найбільш оптимальне при створенні нових ПУ матеріалів медичного призначення, зокрема імплантатів м'якої тканини. Отриманий ефект може бути пов'язаний зі збільшенням рівня розгалуженості полімеру. Це, в свою чергу, приводить до додаткового структурування полімерної матриці. Доксорубіцин як лікарська речовина і наповнювач має в полімері додаткову структуруючу дію і частково підвищує механічні властивості за рахунок додаткових водневих зв'язків, що виникають між його молекулою і полімерною матрицею.

Висновки.

Отже, за результатами проведених досліджень було встановлено, що в ряду синтезованих матеріалів мольне співвідношення ТДІ:HDT-90 = 0,75:1,25 найбільш оптимальне при створенні нових ПУ матеріалів медичного призначення, зокрема імплантатів м'якої тканини. Отриманий ефект може бути пов'язаний зі зростанням розгалуженості полімеру, збільшенням кількості зв'язаних і зменшенням кількості вільних водневих зв'язків, що, в свою чергу, приводить до додаткового структурування полімерної матриці.

За даними ІЧ-спектроскопії було виявлено, що збільшення вмісту ізоціануратних фрагментів у структурі полімеру призводить до зменшення кількості зв'язаних NH-груп. У свою чергу наявність вільних і зв'язаних NH-груп пов'язана з екрануванням молекул ПОПГ-ТДІ та ПОПГ-HDT-90 одним одним. Було показано зміни в структурі полімеру за рахунок перерозподілу та утворення нових міжмолекулярних водневих зв'язків.

Встановлено, що залежність міцності при розриві і відносного подовження в ПУ розгалуженої будови контрольних зразків і зразків з доксорубіцином залежить від співвідношення ТДІ:HDT-90. Було встановлено, що доксорубіцин як наповнювач незначною мірою впливає на фізико-механічні показники отриманих композиційних матеріалів підвищуючи їх в середньому на 6 %.

За результатами досліджень отримані полімерні матеріали, які містять у своєму складі ди- та поліізоціанати, наповнені доксорубіцином, можуть бути використані для створення імплантатів м'яких тканин з пролонгованою лікувальною дією.

Таблиця. Фізико-механічні показники ПУ матеріалів

Зразок	ТДІ/HDT-90 (контроль)	Міцність при розриві, МПа	Відносне подовження, %	ТДІ/HDT-90+ доксорубіцин	Міцність при розриві, МПа	Відносне подовження, %
1	1,75/0,25	2,00	257	1,75/0,25	2,15	220
2	1,50/0,50	2,12	198	1,50/0,50	2,17	205
3	1,25/0,75	2,47	161	1,25/0,75	2,62	155
4	0,75/1,25	3,22	140	0,75/1,25	3,50	115

Література

1. *Resiak I., Rokicki G.* Modyfikowane poliuretany do zastosowac medycznych. *Polimery*, 2000, no. 9: 592–602. <https://doi.org/10.14314/polimery.2000.592>
2. *Brzeska J., Janik H., Kowalczyk M., Rutkowska M.* “Preliminary investigations of biocompatibility of polyurethanes based on synthetic polyhydroxybutyrate”, *Engineering of Biomaterials*, 2011, 106–108 (XIV): 65–72.
3. *Beck R. A., Truss R. W.* Effect of chemical structure on the wear behavior of polyurethane-urea elastomers. *Wear*, July 1998, **218**(2):145–152. [https://doi.org/10.1016/S0043-1648\(98\)00219-1](https://doi.org/10.1016/S0043-1648(98)00219-1)
4. *Gorbunova N.A., Galatenko N.A., Rojnova R.A., Kuk-sin A.N.* Novye nanostrukturirovannye bioaktivnye kompozicionnye materialy medicinskogo naznacheniya. International Scientific and Technical Conference. “Polimernye kompozity i tribologiya”, 22–25 06.2009. Belarus, Gomel, 2009: 62.
5. *Malanchuk V.A., Astapenko E.A., Galatenko N.A., Rojnova R.A.* Rezultaty issledovaniya fiziko-mehanicheskikh svoystv biodegradiruemogo polimera, ispolzuemogo v rekonstruktivno-vosstano-vitelnoy hirurgii kostey chelyustno-licevoy oblasti. *Vi’snik problem bi’ologii i’ medicini*, 2013, 2, no. 100: 304–308.
6. *Kovaleva I.A., Morozova N.I., Zubov P.I.* Vliyanie strukturoobrazovaniya v rastvorah poliuretana na svoystva plenok. *Vysokomol. soed.* 1986, **28**, no. 4: 753–757.
7. Pat. No 212763J Poland. “Biodegradable polyurethanes and the way of their production”. J. Brzeska, P. Dacko, H. Janik, M. Kowalczyk, M. Rutkowska, Publ. 16.06. 2012, (in Polish).
8. *Gorbatenko V.I.* Izocianaty. Metody sinteza i fiziko-himicheskie svoystva alkil-, aril, i geterilizocianatov. K.: Naukova dumka, 1987: 444
9. *Elbl L., Vasova I., Navratil M., Tomaskova I., Jedlic-ka F., Chaloupka V., Mayer J., Vorlicek J.* Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy. *J. Vnitr Lek.* 2006, **52**, no. 4: 328–38.
10. *Subrata M., Darren M.* Hydrolytic degradation of segmented polyurethane copolymers for biomedical applications. *Polymer. Degrad. Stabil.* 2012, **97**, no. 8: 1553–1561. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2012.04.008>
11. *Prech E., Byulmann F., Affolter K.* Opredelenie stroeniya organicheskikh soedineniy. M.: Mir; BINOM. Laboratoriya znaniy, 2006: 55.

Надійшла до редакції 7 лютого 2019 р.

Полиуретаны, синтезированные на основе ди- и полиизоцианата, наполненные доксорубицином: исследование структуры и свойств

С.А. Лукашевич, Г.А. Козлова

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

Исследована структура и определены свойства полиуретановых полимерных композитных материалов на основе ди- и полиизоцианата. По данным ИК-спектроскопии показано изменения в структуре полимера за счет перераспределения и образования новых межмолекулярных водородных связей. Показатели прочности при разрыве и относительного удлинения в ПУ разветвленного строения контрольных образцов и образцов с доксорубицином зависят от соотношения ТДИ / HDT-90. По данным физико-механических исследований выявлено, что полимерные материалы, которые содержат в своем составе ди- и полиизоцианат, наполненные доксорубицином, могут быть использованы для создания имплантатов мягких тканей с пролонгированным лечебным действием.

Ключевые слова: полиуретаны (ПУ), имплантат, структурная модификация, пролонгированное действие, доксорубицин.

Polyurethanes synthesized on the basis of di- and polyisocyanate filled with doxorubicin: a study of the structure and properties

S. A. Lukashevich, G. A. Kozlova

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

In this paper, the structure and specific properties of polyurethane polymeric composite materials based on di- and polyisocyanate are investigated. According to IR spectroscopic data, changes in the polymer structure are shown due to redistribution and the formation of new intermolecular hydrogen bonds. Indicators of tensile strength and relative elongation in PU of a branched structure of control samples and samples with doxorubicin depend on the ratio of TDI / HDT-90. According to the data of physical and mechanical studies, it has been revealed that polymeric materials that contain in their composition di- and polyisocyanate filled with doxorubicin can be used to create soft tissue implants with a prolonged therapeutic effect.

Keywords: polyurethanes (PU), implant, structural modification, prolonged action, doxorubicin.