

УДК 678.664:577.164.1:615.262

Дослідження ефективності вуглеводовмісних сегментованих поліуретанових еластомерів з фрагментами дисахариду лактози, модифікованого гідразидом ізонікотинової кислоти

Р.А. Рожнова, І.Б. Демченко, І.І. Гладир, Н.А. Галатенко

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

Синтезовані вуглеводовмісні сегментовані поліуретанові еластомери (СПЕ) на основі ізоціанатного форполімеру (ТДІ 80/20, ПОПГ-1000), подовжувача макроланцюга манніту (М) та ізонікотинілгідразу D-лактози (пГІНК), взятих за мольних співвідношень пГІНК : М, рівних 1 : 0; 7 : 1 і 1 : 1. До складу синтезованих СПЕ введений пГІНК у кількості 4 % мас. і спектрофотометрично досліджена динаміка його вивільнення. Встановлено, що збільшення кількості гідрофільних фрагментів у структурі полімерного носія сприяє вивільненню ізонікотинілгідразу D-лактози за умов in vitro. Кількість вивільненого пГІНК за 49 діб становить 23,06–23,58 %. Досліджена біосумісність вуглеводовмісних поліуретанових еластомерів, які містять у своїй структурі ізонікотинілгідразон D-лактози, при імплантації зразків експериментальним тваринам на 14 діб, 1 і 3 місяці.

Ключові слова: сегментовані поліуретанові еластомери, ізоніазид, дисахариди, динаміка вивільнення, біосумісність.

Важливий напрям досліджень у вирішенні проблем ендопротезування – надання полімерному матеріалу біологічної активності, що дає змогу отримати нове покоління біосумісних імплантативних матеріалів [1–5].

Модифікація полімерних носіїв біологічно активними або лікарськими речовинами (ЛР) покращує біосумісність матеріалів, розширює сферу їх використання як лікарських форм (ЛФ) пролонгованої дії при різних захворюваннях [6–9].

Актуальна проблема створення композиційних матеріалів з пролонгованою протитуберкульозною дією, оскільки в Україні неухильно прогресує епідемія туберкульозу [10, 11]. Дедалі поширенішою стає позалегенева форма туберкульозу, яка вражає різні органи людини. Велика кількість хворих страждає на туберкульоз кісткових тканин, для лікування яких необхідне локальне використання ЛР з протитуберкульозною активністю.

На сьогодні існує велика кількість робіт зі створення водорозчинних полімерних ЛФ з пролонгованою протитуберкульозною активністю [12–19].

Співробітниками Запорізького державного медичного університету розроблена нова лікарська форма пролонгованої дії – 3 %-вий водорозчинний гель гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК) для використання

в офтальмології [12].

У роботі [13] повідомляється про розробку протитуберкульозних ЛФ з пролонгованою дією для перорального застосування. Для пролонгації дії ГІНК, рифампіцину й піразинамиду ЛР інкапсулювали в полімерну матрицю на основі біодеградабельного кополімеру полілактид-ко-гліколіду.

Для лікування туберкульозу легень у роботі [14] запропоновано використання для інгаляційного введення полімерних полілактид-ко-гліколідних мікросфер, які містять протитуберкульозний препарат рифампіцин.

Ряд робіт [15, 16] присвячено проблемі розробки способів синтезу водорозчинних полімерних ЛФ з пролонгованою антимікобактеріальною активністю й низькою гострою токсичністю шляхом іммобілізації ГІНК і стрептоміцину (СТР) у структуру низькомолекулярних хітозанів з утворенням відповідних ковалентних зв'язків.

Хімічну іммобілізацію ГІНК на хітозановому носії було проведено двома способами: взаємодією гідразидної групи ГІНК з кінцевими альдегідними групами олігохітозану з утворенням гідразу та приєднанням ГІНК за С–N зв'язком через 2-гідроксипропіл- або метилен-спейсер [16].

Протитуберкульозний препарат політубазидетамбутол з пролонгованою комбінованою дією був

синтезований на основі макромолекул модифікованої натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (КМЦ), ГІНК і етамбутол дигідрохлориду (ЕБГХ) [17]. Хімічну іммобілізацію ГІНК здійснювали реакцією нуклеофільного заміщення діальдегідів КМЦ, отриманих окисненням КМЦ. У результаті було отримано політубазид – основу Шифа, у якій ГІНК зв'язаний з молекулою КМЦ альдимінним зв'язком. ЕБГХ хімічно іммобілізований на макромолекулі КМЦ за реакцією іонного обміну з Na-КМЦ.

Також відомий водорозчинний високомолекулярний препарат для лікування генералізованого туберкульозного процесу, що являє собою кон'югат ГІНК-декстран, де ГІНК приєднаний до молекули декстрану одинарним С–N зв'язком [18].

Для лікування хворих на туберкульоз кісткових тканин, який посідає перше місце в структурі захворюваності туберкульозом позалегеневої локалізації, потрібні ефективні лікарські препарати локального застосування. Розглянуті вище полімерні протитуберкульозні препарати [12–18] характеризуються високою терапевтичною ефективністю, пролонгованою дією й низькою токсичністю. Однак, вони не можуть бути використані як імпланти для заміщення тканинних дефектів, утворених внаслідок туберкульозу.

Враховуючи вищезазначене, актуальними залишаються роботи щодо розробки і дослідження полімерних імплантаційних матеріалів із пролонгованою протитуберкульозною активністю для лікування туберкульозу як кісткових, так і м'яких тканин [19].

Введення ГІНК в склад поліуретанового композиту, наповненого дисперсним кальційфосфатним наповнювачем [20, 21], дало змогу отримати біосумісний композиційний матеріал з остеотропною дією, покращеними фізико-механічними властивостями та здатністю пролонговано вивільняти ЛР.

Відомий композиційний імплантаційний матеріал для лікування кістково-суглобового туберкульозу на основі мезопористого діоксиду кремнію й біоактивного скла [22]. Інкапсулювання ГІНК і рифампіцину в мезопорах силікагелю з діаметром близько 2,6 нм дало змогу досягти сталого пролонгованого вивільнення ЛР протягом 42 днів. Однак, висока крихкість цього матеріалу, як і інших біокерамік, обмежує його використання.

На основі епоксиполіуретану розроблені композиційні матеріали, наповнені силікагелем і аеросилом (0,6–0,8 % мас.), для усунення кісткових дефектів. Місцевий пролонгований ефект забезпечувався пролонгованим вивільненням протитуберкульозних препаратів ізоніазиду та стрептоміцину [23].

Незважаючи на численні наукові дослідження, які пов'язані з подоланням захворювання на туберкульоз [12–26], у літературі мало відомостей щодо імплантаційних полімерних матеріалів з місцевою пролонгованою протитуберкульозною дією на основі

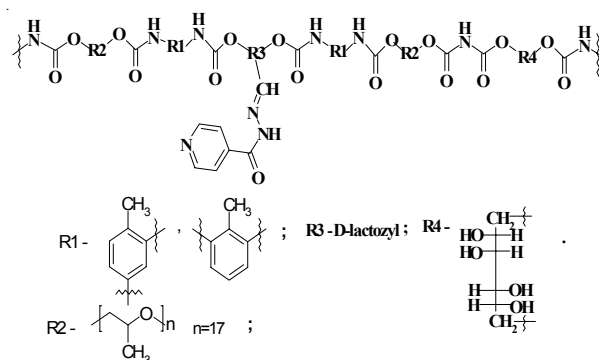


Рис. 1. Структурна формула СПЕ з фрагментом ізонікотинілгідрозон-*D*-лактози

біодеградабельних полімерних носіїв.

Раніше в роботі [27] описаний спосіб отримання похідної ГІНК (*n*ГІНК) – ізонікотинілгідрозону *D*-лактози. З використанням *n*ГІНК були синтезовані нові сегментовані ПУ з власною біологічною активністю, які містять у макроланцюзі ізонікотинілгідрозон *D*-лактози і поліспирт *D*-манніт (рис. 1) [28].

Досліджено біодеградацію вуглеводмісних поліуретанів, модифікованих ізонікотинілгідрозоном *D*-лактози в буферних розчинах α -амілази та трипсину [29]. Встановлено, що в буферному розчині трипсину цей процес перебігає по естерному зв'язку уретанової групи та гідразонового ізонікотинілгідрозону *D*-лактози.

Необхідно зауважити, що ефективність біологічно-активних полімерних матеріалів зумовлена не тільки проявом власної біологічної активності (у випадку вбудовування біологічно активних речовин у макроланцюг полімерної молекули) та виконанням запланованої функції по заміщенню ураженої ділянки органа чи тканини, а й можливістю дозовано постачати ЛР у місце імплантації.

Тому перед нами постало завдання перевірити не тільки біосумісність біологічно активного полімерного матеріалу на основі здатного до біодеградації поліуретану, у складі макромолекули якого містяться фрагменти протитуберкульозного препарату, модифікованого *D*-лактозою, а й дослідити здатність пролонговано вивільняти біологічно активну речовину у випадку її фізичної іммобілізації (введення як наповнювача).

Експериментальна частина.

Об'єкти дослідження. Сегментовані поліуретанові еластомери (СПЕ) синтезовані на основі ізоціанатного форполімеру (ТДІ 80/20, ПОПГ-1000), подовжувача макроланцюга манніту (М) та ізонікотинілгідрозону *D*-лактози (*n*ГІНК), взятих за мольних співвідношень *n*ГІНК : М, рівних 1 : 0 (ПУ 1); 7 : 1 (ПУ 4) та 1 : 1 (ПУ 5) (рис. 1) [28].

Для надання СПЕ здатності пролонгованого вивільнення до їх складу було введено ізонікотинілгідрозон *D*-лактози шляхом розчинення та механічного

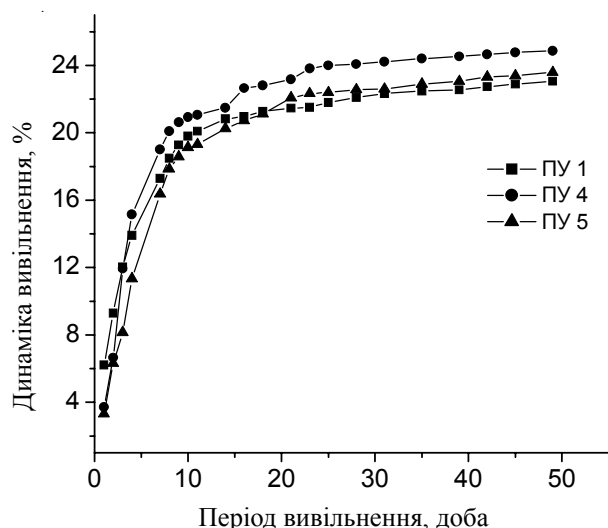


Рис. 2. Динаміка вивільнення ізонікотинілгідрозону *D*-лактози зі зразків полімеру ПУ 1 (*n*ГІНК : М = 1 : 0), ПУ 4 (*n*ГІНК : М = 7 : 1), ПУ 5 (*n*ГІНК : М = 1 : 1)

перемішування в 20 %-му розчині полімеру в диметилформаміді (ДМФА). Отриманий розчин виливали на тефлонові форми і висушували в сушильній шафі за температури 70 °С протягом 48 год. до сталої ваги.

Вивчення динаміки вивільнення ізонікотинілгідрозону *D*-лактози зі зразків вуглеводвмісних сегментованих поліуретанових еластомерів.

Було проведено дослідження динаміки вивільнення ізонікотинілгідрозону *D*-лактози з гідрофільних вуглеводвмісних полімерних матеріалів на основі ізоціанатного форполімеру, синтезованого на основі 2,4-;2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ) і поліоксипропіленгліколю (ПОПГ-1000) за співвідношення 2:1, манніту (М) і лактози, модифікованої гідразидом ізонікотинової кислоти (ізонікотинілгідрозон *D*-лактози, *n*ГІНК), взятих за мольних співвідношень *n*ГІНК : М, рівних 1 : 0 (ПУ 1); 7 : 1 (ПУ 4) та 1 : 1 (ПУ 5).

Для спостереження і кількісного визначення вивільненого ізонікотинілгідрозону *D*-лактози з полімерного носія в модельне середовище (0,9 %-вий розчин NaCl, температура 37 °С) був застосований спектрофотометричний метод [30].

По три зразки кожного полімеру поміщали в бюкси з притертими пробками, додавали по 50 мл дистильованої води, витримували в термостаті за температури 37±1 °С, маса полімерного носія 0,5 ± 0,0004 г, ізонікотинілгідрозону *D*-лактози 0,02± 0,0001 г. Спектри поглинання витяжок реєстрували на спектрофотометрі SPECORD M- 40 у кюветках з товщиною шару 10 мм. Спектри витяжок збігаються зі спектром поглинання розчину ізонікотинілгідрозону *D*-лактози і мають максимум за λ = 263±1 нм.

Кількість ізонікотинілгідрозону *D*-лактози, який вийшов до модельного середовища з досліджених полімерних композицій (рис. 2), визначали за форму-

лами [30]:

$$A(\text{г}) = \frac{CnV}{100}, \quad A(\%) = \frac{A(\text{г})}{m} \cdot 100\%,$$

де: *A*(г) – кількість ізонікотинілгідрозону *D*-лактози, який вийшов у розчин, г; *C* – концентрація ізонікотиніл гідрозону *D*-лактози в розчині, визначена з калібрувального графіка, %; *n* – кількість розведень розчину в процесі аналізу; *V* – об'єм розчину середовища, в якому проводили інкубацію одного зразка, мл; *m* – маса ізонікотинілгідрозону *D*-лактози, введеного до зразків полімеру, г; *A*(%) – кількість ізонікотинілгідрозону *D*-лактози, який вийшов у розчин (%) від введеної кількості препарату.

Як видно, за 49 діб зі зразків досліджуваних полімерів вивільняється ізонікотинілгідрозону *D*-лактози: ПУ 1 (*n*ГІНК : М = 1 : 0) – 23,06 %, ПУ 4 (*n*ГІНК : М = 7 : 1) – 24,86 %, ПУ 5 (*n*ГІНК : М = 1 : 1) – 23,58 %.

Відомо [33], що на вивільнення лікарських препаратів з полімерних носіїв впливає хімічна природа полімеру та лікарського препарату, їхні фізико-хімічні властивості – гідрофільність, наявність іоногенних груп, здатність до координації та дисоціації, а також іонного обміну. Важливим фактором, який впливає на швидкість і тривалість вивільнення ЛР, є ступінь їх набрякання, який напряму залежить від гідрофільності. Залежно від гідрофільності плівок і вмісту в них вологи змінюються умови дифузії, швидкість і, відповідно, період вивільнення ЛР з плівок та її подача в орган-мішень або оточуючі тканини, як у нашому випадку, в необхідних дозах. Тобто, динаміка вивільнення ЛР залежить не тільки від природи іммобілізованого лікарського засобу, а й від будови полімерного носія. Як видно з отриманих результатів, збільшення в структурі полімерного носія кількості гідрофільних фрагментів сприяє вивільненню ізонікотинілгідрозону *D*-лактози, іммобілізованого фізично за умов *in vitro*.

Гістологічні дослідження біологічно активних поліуретанів з фрагментами в головному ланцюзі моно- і дисахаридів, модифікованих гідразидом ізонікотинової кислоти.

Проведені порівняльні гістологічні дослідження сполучно-тканинних капсул при імплантації зразків СПЕ, які містять у структурі *n*ГІНК і манніт. Зразки імплантували підшкірно в область спини на 2 тижні, 1 і 3 міс. білим щурам. Матеріали, зразок з оточуючими тканинами, фіксували в 10–12 %-вому нейтральному формаліні, проводили за звичайною гістологічною методикою, фарбували гематоксиліном і еозином. Як контроль використовували СПЕ, подовжувачем макроранцюга яких був манніт.

Навколо контрольного зразка через 2 тижні після імплантації спостерігали круглоклітинну реакцію лімфогістіоцитарного типу різного ступеня вираження

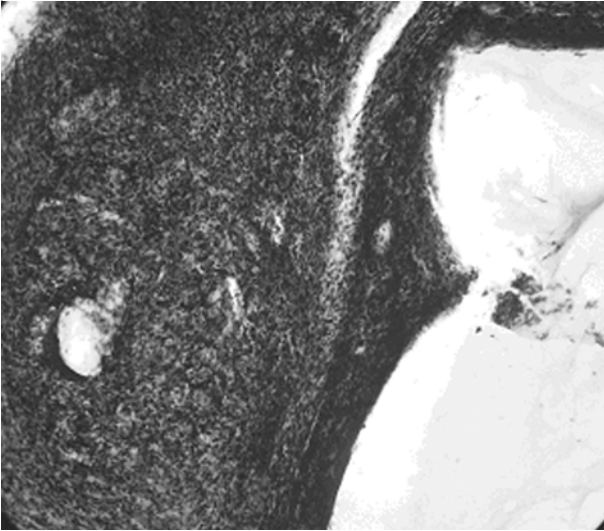


Рис. 3. Ділянка різко вираженої круглоклітинної реакції, яка проникає в дефекти полімеру і розповсюджена за межами капсули. Мікрофото, x 150

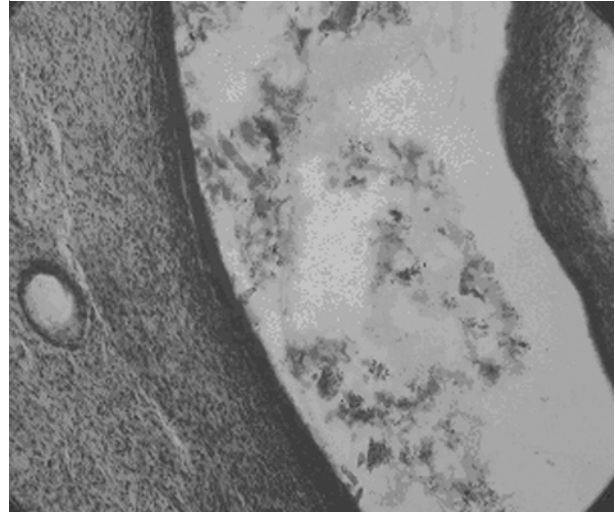


Рис. 4. Виражена судинна і макрофагальна реакція через 1 міс. після імплантації. Мікрофото, x 150

(рис. 3).

По периметру зразка є ділянки, де круглоклітинні елементи формують подобу капсули, яка складається, в основному, з клітинних елементів і в деяких місцях – клітинного детриту. Спостерігали ділянки з більш зрілою структурою, де розташовані хаотично, а інколи, і злегка упорядковано колагенові волокна і незначна кількість веретеноподібних фібробластів.

Через 1 міс. після імплантації капсула навколо досліджуваного зразка полімеру мало відрізняється від вихідного. Можна відмітити ще більше розщеплення зразка на фрагменти і формування в ряді випадків між фрагментами сполучнотканинних тяжів різного ступеня зрілості (рис. 4).

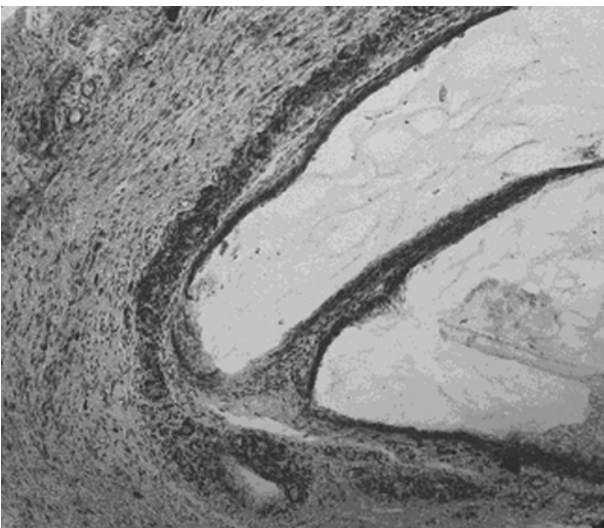


Рис. 5. Капсула і тяжі, які проникають у полімер через 3 міс. після імплантації. Мікрофото, x 150

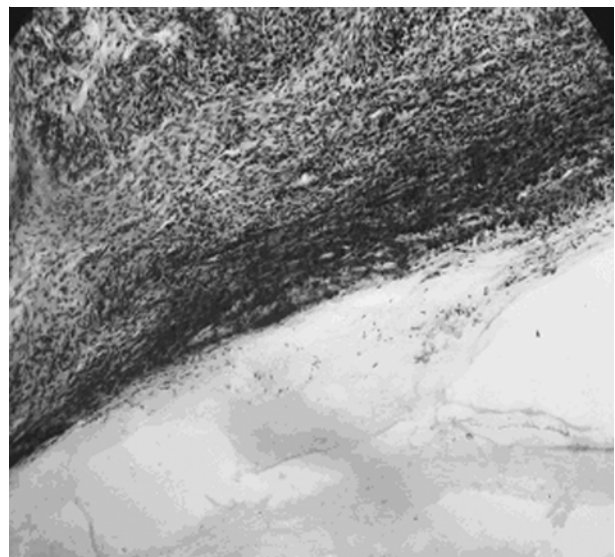


Рис. 6. Виразна круглоклітинна реакція в капсулі і оточуючих тканинах навколо полімерного зразка ПУ 1. Мікрофото, x 150

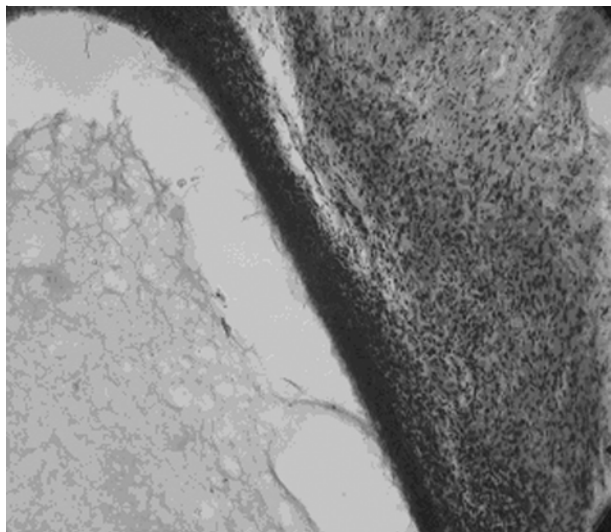


Рис. 7. Лімфогістіоцитарна реакція зі слабковираженим формуванням колагенових волокон у капсулі через 2 тижні після операції. Мікрофото, х 150

ної тканини, представленої фібробластичними клітинами поміж колагенових і ретикулінових волокон.

Місячний строк після імплантації характеризується збільшенням зрілості сполучнотканинної капсули навколо полімерного зразка, в якій також виникає велика кількість орієнтованих уздовж колагенових волокон. Круглоклітинна реакція в капсулі значно слабша за попередній строк 14 діб (рис. 6).

На 3-му місяці імплантації відбувається виразний процес дозрівання колагенових структур. Волокна утворюють упорядковані пучки уздовж зразка, де визначаються зрілі фібробластичні елементи веретеноподібної форми.

У досліджуваному полімері (n ГІНК : М = 1 : 1) при імплантації не виявлено істотних змін у порівнянні з попереднім у реакції навколишньої тканини. А саме, через 2 тижні навколо полімерних імплантатів також відмічається шар, який складається з круглоклітинних елементів та лімфогістіоцитарного ряду, і пучків колагенових волокон між незрілими фібробластичними елементами. На 1-му та 3-му місяці йде дозрівання сполучнотканинної капсули навколо полімерних

імплантатів, яка до 3-х місячного строку формується з пучків колагенових і ретикулінових волокон між рядами веретеноподібних фібробластів та незначної кількості ділянок круглоклітинних елементів (рис. 7).

Згідно з проведеними гістологічними дослідженнями, навколо всіх зразків на ранньому терміні імплантації (1 тиждень) є виражена круглоклітинна реакція в основному лімфогістіоцитарного типу, іноді з незначним лейкоцитарним компонентом. Із часом (1 і 3 міс.), ця реакція має тенденцію до зменшення, і навколо зразка починає формуватися сполучнотканинна капсула. Однак, навіть на 3-му місяці імплантації навколо всіх зразків вона достатньо виражена і відмічається не тільки навколо, а й усередині зразків, у їхніх дефектах, які збільшуються з подовженням періоду імплантації. Це дає змогу припустити слабо виражений процес деградації зразків у тканинах організму. n ГІНК, введений до складу поліуретанів, не викликає виражених клітинних змін. Клітинні реакції перебувають у межах, допустимих для нетоксичних полімерних зразків на цих строках дослідження.

Висновки.

Проведені дослідження вуглеводовмісних сегментованих поліуретанових еластомерів, синтезованих на основі ізоціанатного форполімеру (ТДІ 80/20, ПОПГ-1000), подовжувача макроланцога манніту та ізонікотинілгідрозону *D*-лактози, взятих за мольних співвідношень n ГІНК : М, рівних 1 : 0; 7 : 1 і 1 : 1, до складу яких був введений n ГІНК у кількості 4 % мас., встановили, що збільшення кількості гідрофільних фрагментів у структурі полімерного носія сприяє вивільненню ізонікотинілгідрозону *D*-лактози за умов *in vitro*. Кількість вивільненого n ГІНК за 49 діб становить 23,06–23,58 %.

Гістологічні дослідження сполучнотканинних капсул, утворених навколо зразків сегментованих поліуретанових еластомерів з фрагментами в головному макроланцозі ізонікотинілгідрозону *D*-лактози, при їх імплантації експериментальним тваринам дають змогу зробити висновок, що синтезовані вуглеводовмісні поліуретани біосумісні та можуть бути запропоновані для створення полімерних біологічноактивних імплантатів медичного призначення.

Література

1. Галатенко Н.А., Починок А.В., Рожнова Р.А., Лебедев Е.В. Створення біологічно-активних полімерних матеріалів. В кн.: Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали Наукової сесії Відділення хімії НАН України. – Х.: Основа, 1998. – С. 296-301.
2. Растомнахов С.В., Сухов Б.Г., Коган А.С. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – № 6. – С. 190-194.
3. Kretlow J.D., Klouda L., Mikos A.G. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2007. – **59**, № 4-5. – P. 263-273.
4. Zhang G., Suggs L.J. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2007. – **59**, № 4-5. – P. 360-373.
5. Willerth S.M., Sakiyama-Elbert S.E. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2007. – **59**, № 4-5. – P. 325-338.
6. Рожнова Р.А. // Полімер. журн. – 2007. – **29**, № 3. – С. 166-176.
7. Штильман М.И. // Биофармацевтич. журн. – 2009.

- 1, № 2. – С. 5-14.
8. Ухарцева И.Ю., Цветкова Е.А., Кадолич Ж.В. // Пластические массы. – 2010. – № 7. – С. 49-55.
9. Горева А.В., Шишацкая Е.И., Волова Т.Г., Синьки Э.Дж. // Высокомолекуляр. соединения. Сер. А. – 2012. – 54, № 2. – С. 224-236.
10. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. // Укр. пульмонологічний журн. – 2003. – № 4. – С. 5-10.
11. Лаптева Н.О. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні у 2003 році. Доп. на засіданні Вченої ради ін-ту фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського 28.09 2004 р. / Н. О. Лаптева: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua>.
12. Кучеренко О.В., Петренко В.В., Неділька А.Ф. // Вісник фармації. – 1998. – № 1 (17). – С. 115-116.
13. Sharma A, Pandey R, Sharma S, Khuller GK. // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2004. – 24. – P.599–604.
14. Hirota K., Hasegawa T., Nakajima T., Inagawa H., Kohchi Ch., Soma G., Makino K., Terada H. // J. of Controlled Release. – 2010. – 142, № 3. – P. 339-346.
15. Кузнецов В.А., Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Бологов А.А. // Вест. МИТХТ им. М.В. Ломоносова. – 2009. – 4, № 3. – С. 97-102.
16. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Арзамасцев А.П. // Вопр. биолог., медиц. и фармацевтич. химии. – 2009. – № 3. – С. 36-38.
17. Шомуратов Ш.А., Муродов Э.А., Тураев А.С. // Химия растительного сырья. – 2006. – № 2. – С. 25-28.
18. Пат. 2163120 Российская Федерация, МКИ³ А 61 К 31/455, А 61 К 31/721. Конъюгат изониазид-декстран и его применение в качестве противотуберкулезного препарата / В.А. Шкурупий, Ю.Н. Курунов, А.Б. Пупышев, С.Г. Панасенко, М.А. Козяев, Г.Н. Шорина. – Оpubл. 02.20.01. – Бюл. 27/2006.
19. Голка Г.Г. // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 1. – С. 54-56.
20. Галатенко Н.А., Збанацкая Н.Л., Грищенко В.П., Закашун Т.Е. // Пласт. массы. – 2009. – № 7. – С. 36-42.
21. Галатенко Н.А., Збанацька Н.Л., Грищенко В.П. // Полімер. журн. – 2009. – 31, № 2. – С. 131-136.
22. Zhu M., Wang H., Liu J., Hi H., Hua H., He Q., Zhang L.X., Ye X., Shi J. // Biomaterials. – 2011. – 32, № 7. – P. 1986-1995.
23. Горбунова Н.О., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Левенець Є.Г. // Полімер. журн. – 2011. – 33, № 1. – С. 82-88.
24. Щукина М.Н., Сазонова Е.Д. // Журн. общей химии. – 1953. – 30, № 5. – С. 981-984.
25. Zhao Yu., Bacher A., Illarionov B., Fischer M., Georg G., Ye Qi-Zhuang, Fanwick Ph.E., Franzblau Sc.G., Wan B., Cushman M. // J. Org. Chem. – 2009. – 74, № 15. – P. 5297–5303.
26. Zhang Ya., Jin G., Illarionov B., Bacher A., Fischer M., Cushman M. // J. Org. Chem. – 2007. – 72, № 19. – P. 7176–7184.
27. Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Замуліна Л.І., Гладир І.І. // Доп. НАН України. – 2008. – № 4. – С. 154-156.
28. Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Замуліна Л.І., Гладир І.І. // Полімер. журн. – 2008. – 30, № 4. – С. 345-348.
29. Рожнова Р.А., Гладир І.І., Демченко І.Б., Галатенко Н.А. // Полімер. журн. – 33, № 4. – 2011. – С. 387-391.
30. Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Замуліна Л.І., Нечаєва Л.Ю., Гладир І.І. // Доп. НАН України. – 2007. – № 9. – С. 125-130.
31. Шальнова Л., Николаев А. // Пласт. массы. – 2000. – № 3. – С. 42-45.

Надійшла до редакції 3 березня 2014 р.

Исследование эффективности углеводосодержащих сегментированных полиуретановых эластомеров с фрагментами дисахарида лактозы, модифицированного гидразидом изоникотиновой кислоты

Р.А. Рожнова, И.Б. Демченко, И.И. Гладырь, Н.А. Галатенко

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

*Синтезированы углеводосодержащие сегментированные полиуретановые эластомеры (СПЭ) на основе изоцианатного форполимера (ТДИ 80/20, ПОПГ-1000), удлинителя макроцепи маннита (М) и изоникотинилгидразона D-лактозы (пГИНК), взятых в мольных соотношениях пГИНК : М, равных 1 : 0; 7 : 1 и 1 : 1. В состав синтезированных СПЭ был введен пГИНК в количестве 4 % мас. и спектрофотометрически исследована динамика его выхода. Установлено, что увеличение количества гидрофильных фрагментов в структуре полимерного носителя способствует высвобождению изоникотинилгидразона D-лактозы в условиях *in vitro*. Количество высвобожденного пГИНК за 49 суток равно 23,06–23,58 %. Исследована биосовместимость углеводосодержащих полиуретановых эластомеров, которые содержат в своей структуре изоникотинилгидразон D-лактозы при имплантации образцов экспериментальным животным на 14 суток, 1 и 3 месяца.*

Ключевые слова: сегментированные полиуретановые эластомеры, изониазид, дисахариды, динамика выхода, биосовместимость.

Efficiency research the of the sugar-containing segmented polyurethane elastomers with fragments of biose of lactose modified by hydrazide of isonicotinic acid

R.A. Rozhnova, I.B. Demchenko, I.I. Gladir, N.A. Galatenko

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

*The sugar-containing segmented polyurethane elastomers (SPE) on the basis of an isocyanate prepolymer (TDI 80/20, POPG-1000), the extender of a macrochain of a mannitol (M) and isonicotinyl hydrazone D-lactoses (dGINA), taken in various molar ratios dGINA are synthesized: M = 1 : 0; dGINA : M = 7 : 1; dGINA : M = 1 : 1. Into structure of synthesized SPE it was entered dGINA in number of 4 mas. % and it was investigated drug release by spectrophotometry. It is established that the increase in quantity of hydrophilic fragments in structure of the polymeric carrier promotes release isonicotinyl hydrazone D-lactoses in the conditions of *in vitro*. Quantity released dGINA during 49 days of 23,06–23,58 %. Biocompatibility the sugar-containing segmented polyurethane elastomers that contain in the structure isonicotinyl hydrazone D-lactoses at implantation of samples by an experimental animals for 14 days, 1 and 3 months is investigated.*

Keywords: the segmented polyurethane elastomers, isoniazid, disaccharides, drug release, biocompatibility.