Полімерний журнал. - 2018. - **40**, № 1. - С. 51-57.

УДК: 678.664

Синтез нових пінополіуретанів медичного призначення

О.С. Карпенко, Н.А. Галатенко, Т.О. Кісельова, Л.Ф. Нарожайко

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

Синтезовано та досліджено біологічно активні пінополіуретани. Створено нові пінополіуретани з лікарською речовиною – циклосерином, які в перспективі можуть бути використані як полімерні матеріали для лікування ран та опіків. Дослідження методом ІЧ-спектроскопії показали, що циклосерин іммобілізований на полімерній матриці за допомогою фізичних зв'язків. З введенням у полімерну систему циклосерину адгезійні властивості пінополіуретану покращуються та структура полімерного композиційного матеріалу стає більш пористою.

Ключові слова: пінополіуретани, полімерна основа, циклосерин, медичне призначення.

Сучасний етап розвитку медицини характеризується інтенсивними пошуками нових полімерних матеріалів для відновлення і забезпечення нормальної життєдіяльності організму [1–3].

В основі технології отримання полімерів медичного призначення лежить синтез полімерної основи та введення в її склад різних активнодіючих речовин, враховуючи фізико-хімічні, механічні, фармакологічні, терапевтичні та інші властивості компонентів.

Пінополіуретани (ППУ) – відомий і широко застосовуваний у медичній практиці клас полімерів [4]. Схожість характерних функціональних груп ППУ з групами в макромолекулах, що утворюють тканини організму, дає змогу вважати їх одними з найбільш перспективних матеріалів для медицини. ППУ синтезують на основі реагентів різних класів органічних сполук, що дає можливість варіювати структуру, а значить, і макровластивості полімеру. Відомо, що в медичній практиці ППУ застосовують у вигляді пов'язок для закриття ран різної етіології [5].

По-перше, ППУ пов'язку отримують і наносять на рану безпосередньо перед застосуванням, що забезпечує стерильне закриття ран.

По-друге, пов'язка має відкриту пористу структуру, що забезпечує відмінні абсорбційні властивості перев'язувального матеріалу.

По-третє, таку пов'язку легко накласти на всю поверхню рани незалежно від конфігурації і розмірів останньої.

Шляхом структурно-хімічної модифікації ППУ в їх структуру можуть бути введені різні функціональні сполуки та лікарські речовини, які будуть надавати біологічну активність полімерному матеріалу.

Як лікарська речовина для створення нових полімерних матеріалів з лікарською дією нашу увагу привернув циклосерин (ЦС) – антибіотик, виділений з культур *S.Orchidaceus, S.garyphalus* і *S.lavendulus* [6].

ЦС має широкий спектр антибактеріальної дії: пригнічує грампозитивні і грамнегативні бактерії. Найбільш цінною властивістю є його спроможність затримувати ріст мікобактерій туберкульозу (збудників туберкульозу) [7].

Метою нашого дослідження було створення та дослідження нових ППУ з лікарською речовиною – циклосерином, які в перспективі можуть бути використані як полімерні матеріали для лікування ран та опіків.

Експериментальна частина.

Матеріали. Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) („Rokopol" Польща) ММ 2000 сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. і температури 80±5 °С в потоці сухого аргону протягом 8 год. безпосередньо перед синтезом. Вміст вологи за Фішером не перевищував 0,01–0,02 %.

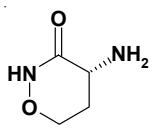
2,4;2,6-толуїлендіізоціанат (ТДІ, 80/20) (BAYER, Німеччина) очищували перегонкою в вакуумі (T = 78–80 °С; тиск 3 мм рт.ст., n_D^{20} = 1,5678). Використовували свіжоперегнаним.

2,4,6-тріс(диметиламінометил)фенол застосовували без додаткового очищення.

Олігооксипропіленфумарат (ООПФ) застосовували без додаткового очищення.

Лікарська речовина: циклосерин (ЦС) (фарм., вітчизняного виробництва) – (R)-4-аміно-3-ізоксазолідинон 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

© 2018 О.С. Карпенко, Н.А. Галатенко, Т.О. Кісельова, Л.Ф. Нарожайко

відображення (БППВВ) з використанням призми-трапеції з KRS-5 (число відображень N = 4), таблетованим з KBr.

Фізико-механічні дослідження. Адгезійні з'єднання готували, використовуючи як субстрати сталеві «грибки». Визначення адгезійної міцності проводили за допомогою розривної машини Р-5 відповідно до [8]. Швидкість переміщення активного затискача становила 1 см/хв.

Дослідження культури тканини. Дослідження проводили на культурі тканин підшкірно-жирової клітковини безпородних білих пацюків. Культуру тканин отримували шляхом експлантації шматочків підшкірно-жирової клітковини, які поміщали у флакони Карреля з живильною сумішшю, що складається з середовища 199 та курячої плазми. У флакони також вносили зразки досліджуваних полімерних матеріалів розміром 0,5× 0,5 см, потім додавали ембріональний екстракт й отримували згусток плазми (тверду фазу). Після формування твердої фази (10–15 хв.) вносили живильне середовище 199 і сироватку великої рогатої худоби (рідка фаза). Культивування проводили за T = 37,0 °С, рідку фазу міняли кожні три доби. Як контроль використовували флакони з експлантатами підшкірно-жирової клітковини без додавання полімерних зразків.

Дослідження росту і розвитку клітинних елементів підшкірної клітковини білих щурів проводили на 3, 7, 10 і 14 добу.

Дослідження методом електронної мікрофотографії. Растрові електронні мікрофотографії (РЕМ) реєстрували на мікроскопі Mira3 Tescan, оснащеному приставкою для енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії Oxford X-max 80 mm2, за напруги 5–20 кВ.

Синтез макродіізоціанату (МДІ) на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ) з ММ 2000 та ТДІ.

Реакцію отримання МДІ проводили в тригорлому реакторі, що був обладнаний мішалкою, ділильною лійкою та системою для подачі аргону. В реактор, заповнений сухим аргоном, помістили 90,5 г (0,53 моль) ТДІ. З ділильної лійки за кімнатної температури краплями додавали 276,3 г (0,27 моль) ПОПГ при інтенсивному перемішуванні протягом 1 год. Після цього реактор поміщали в масляну баню, нагріту до 60±5 °С та продовжували перемішування, періодично відбираючи проби для визначення вмісту вільних ізоціанатних груп у реакційній суміші. Суміш витримували до тих пір, доки ізоціанатне число, що визначали титрометричним методом, досягло значення 7,4 %.

Створення композиційного матеріалу, що містить ЦС. МДІ, синтезований форполімерним способом на основі ПОПГ з ММ = 2000, був обраний як полімерна основа для створення композиційних матеріалів, що містять ЦС.

Для отримання полімерних матеріалів використовували такі компоненти: полімерна основа – МДІ; прискорювач (каталізатор) – 2,4,6-тріс(диметиламінометил)-фенол (УП); лікарська речовина – ЦС.

Композиційні матеріали отримували при змішуванні на тефлоновій підкладці полімерної основи (МДІ) та ЦС в кількості 1, 3 та 5 % мас. Змішування проводили протягом 1–2 хв. сухою скляною паличкою, потім шприцем додавали каталізатор (УП). Знову перемішували компоненти до появи великої кількості дрібних пухирців. Отриманий матеріал наносили шаром товщиною 2–3 мм на попередньо висушену тефлонову підкладку та залишали на 24 год. за кімнатної температури.

Створення композиційного матеріалу, що містить олігооксипропіленфумарат (ООПФ). МДІ, синтезований форполімерним способом на основі ПОПГ з ММ = 2000, був обраний як полімерна основа для створення композиційних матеріалів.

Для отримання полімерних матеріалів використовували такі компоненти: полімерна основа – МДІ; прискорювач (каталізатор) – 2,4,6-тріс(диметиламінометил)фенол (УП); олігооксипропіленфумарат (ООПФ).

Композиційні матеріали отримували при змішуванні на тефлоновій підкладці полімерної основи (МДІ) та ООПФ в кількості 1, 3 та 5 % мас. Змішування проводили протягом 1–2 хв. сухою скляною паличкою, потім шприцем додавали каталізатор (УП). Знову перемішували компоненти до появи великої кількості дрібних пухирців. Отриманий матеріал наносили шаром товщиною 2–3 мм на попередньо висушену тефлонову підкладку та залишали на 24 год. за кімнатної температури.

Створення композиційного матеріалу, що містить ООПФ та ЦС. МДІ, синтезований форполімерним способом на основі ПОПГ з ММ = 2000, був обраний як полімерна основа для створення композиційних матеріалів.

Для отримання полімерних матеріалів використовували такі компоненти: полімерна основа – МДІ; прискорювач (каталізатор) – 2,4,6-тріс(диметиламінометил)фенол (УП); олігооксипропіленфумарат (ООПФ); лікарська речовина – ЦС.

Композиційні матеріали отримували таким чином:

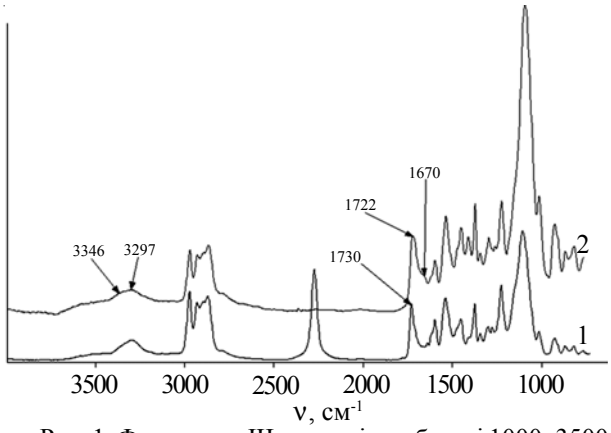


Рис. 1. Фрагменти ІЧ-спектрів в області 1000–3500 см$^{-1}$: *1* – МДІ; *2* – МДІ+УП

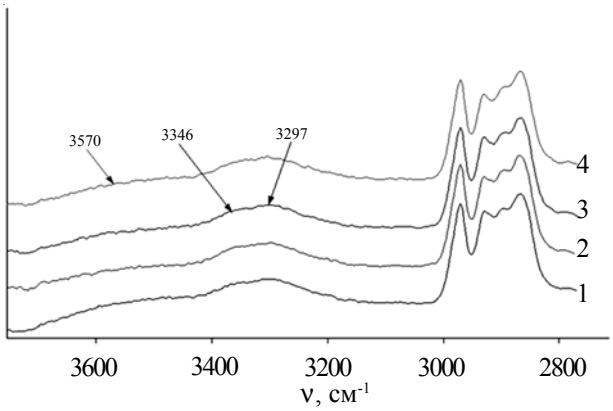


Рис. 2. Фрагменти ІЧ-спектрів в області 2800–3600 см$^{-1}$: *1* – МДІ+УП; *2*– МДІ+УП+ООПФ (1 %)+ЦС (5 %); *3* – МДІ+УП+ ООПФ (3 %)+ЦС(5 %); *4* – МДІ+УП+ ООПФ (5 %)+ЦС(5 %)

Змішували на тефлоновій підкладці полімерну основу (МДІ) та ООПФ в кількості 1, 3 та 5 % мас. Змішування проводили протягом 1–2 хв. сухою скляною паличкою. Потім додавали в композицію 5 % мас. ЦС і ретельно перемішували протягом 5 хв. Потім шприцем додавали каталізатор (УП). Знову перемішували компоненти до появи великої кількості дрібних пухирців. Отриманий матеріал наносили шаром товщиною 2–3 мм на попередньо висушену тефлонову підкладку та залишали на 24 год. за кімнатної температури.

Результати дослідження та їх обговорення.

Було проведено ІЧ-спектроскопічні дослідження вихідного МДІ та отриманого композиційного матеріалу без лікарської речовини. На спектрі *1* (рис. 1) фіксуються смуги валентних коливань уретанової групи С=О з максимумом 1730 см$^{-1}$. На спектрі синтезованого композиційного матеріалу (спектр *2*) спостерігається зміщення цієї смуги в область менших частот – 1722 см$^{-1}$ та поява плеча в області 1670 см$^{-1}$, що свідчить про утворення сечовинних груп [9].

Також методом ІЧ-спектроскопії досліджені композиційні матеріали з різним вмістом ООПФ і ЦС. На спектрах рис. 2 видно, що введення ООПФ і ЦС в композиційний матеріал не призводить до значних змін у структурі полімеру. Про утворення водневих зв'язків у системі свідчить збільшення інтенсивності смуг поглинання в області 3000–3500 см$^{-1}$ в ряду композиційних матеріалів зі збільшенням вмісту ООПФ. Тобто взаємодія компонентів у композиції відбувається за рахунок фізичних зв'язків, що підтверджується даними ІЧ-спектроскопії.

Встановлено, що введення до 5 % мас. ООПФ не впливає на адгезійні властивості композиції. З введенням в полімерну систему ЦС адгезійні властивості покращуються. Найкращим адгезивом є композиційний матеріал із вмістом 5 % мас. ЦС (таблиця).

Таблиця. Адгезійна міцність отриманих композиційних матеріалів

Зразки	σ, МПа
МДІ+УП	3,2
МДІ+УП+ЦС (1 %)	5,3
МДІ+УП+ЦС (3 %)	5,8
МДІ+УП+ЦС (5 %)	8,2
МДІ+УП+ООПФ (1 %)	3,2
МДІ+УП+ООПФ (3 %)	3,1
МДІ+УП+ООПФ (5 %)	3,2
МДІ+УП+ООПФ (1 %)+ЦС (5 %)	8,3
МДІ+УП+ООПФ (3 %)+ЦС (5 %)	8,3
МДІ+УП+ООПФ (5 %)+ЦС (5 %)	8,2

Методом тканинної культури були досліджені такі

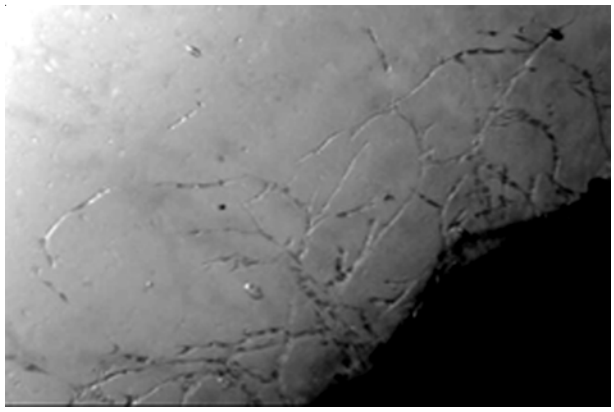


Рис. 3. Початок росту в культурі підшкірно-жирової клітковини щурів. Контроль

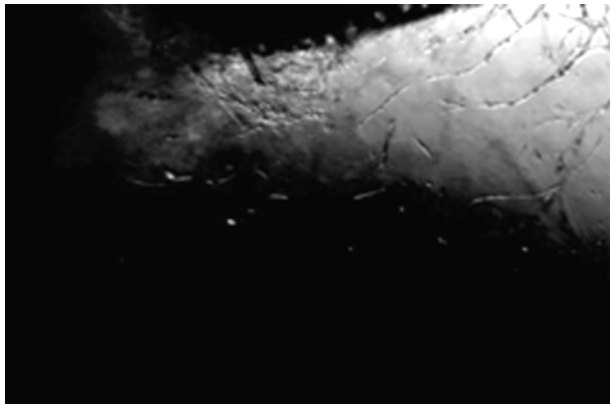


Рис. 4. Початок росту в культурі підшкірно-жирової клітковини щурів. Зразок №1

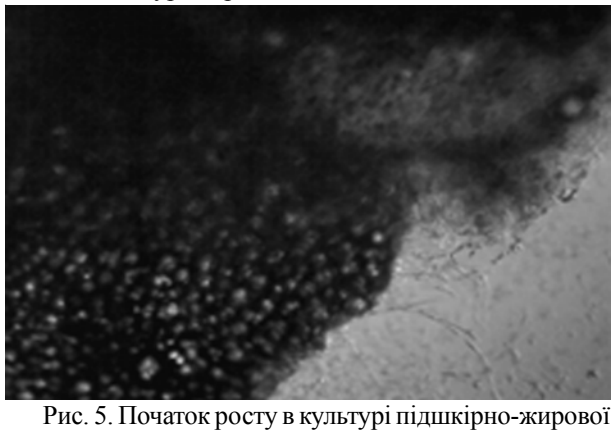


Рис. 5. Початок росту в культурі підшкірно-жирової клітковини щурів. Зразок №3

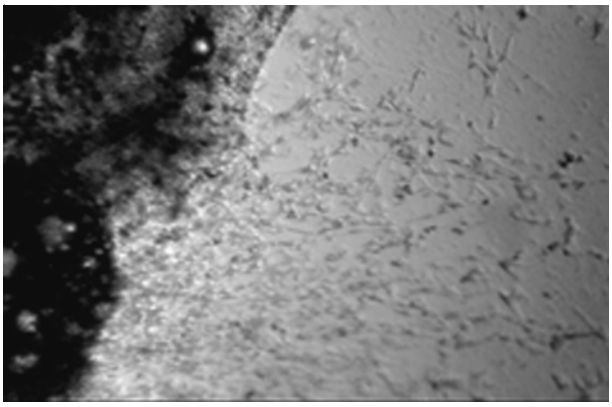


Рис. 6. Ріст культури тканин фібробластів на 7 добу. Зразок №2

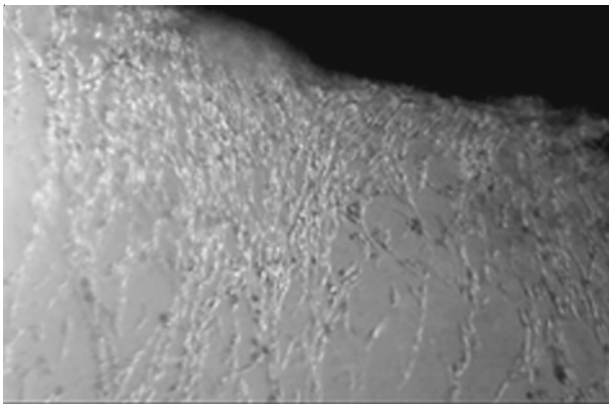


Рис. 7. Ріст культури фібробластів на 7 добу. Контроль

полімерні композиції: зразок №1 – МДІ+УП; зразок №2 – МДІ+УП+ЦС(5 %); зразок №3 – МДІ +УП+ПООФ (3 %); зразок №4 – МДІ+УП+ПООФ(3 %)+ЦС(5 %).

Міграція фібробластичних елементів навколо зразків №1 і №3 (без ЦС), як і в контролі, починається на 3 добу культивування. Первинна зона формувалась за рахунок одиничних клітин, які мають веретеноподібну форму, та тяжів (рис. 3–5). Як правило, ріст фібробластів відбувався з однаковою інтенсивністю по всьому периметру експлантата. Однак у деяких випадках (зразок №3) ріст клітинних елементів відбувався тільки з одного боку шматочка культивованої тканини.

На рис. 5 представлений ріст клітин, що відбувався у флаконах зі зразком №1, експлантат – угорі, поліуретановий зразок – унизу.

На відміну від контролю та зразків №1 і №3, при дослідженні полімерних зразків з ЦС на початкових етапах дослідження відзначається незначна затримка міграції фібробластичних елементів.

На 7 добу вирівнюються темпи росту клітин і спостерігається формування трьох зон росту: компактної, сіткоподібної та одиничних мігруючих фібробластів. Слід зазначити, що форма клітин відрізняється від контролю. Компактна та сіткоподібна зони складаються зі щільно розташованих фібробластоподібних клітин більших розмірів полігональної форми (рис. 6). Але за площею ці зони не поступаються контрольним.

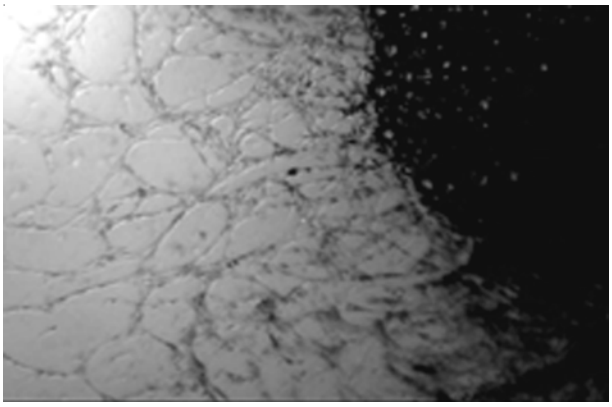


Рис. 8. Ріст культури тканин фібробластів на 7 добу. Зразок №1

На 7 добу дослідження як в контролі, так і у зразках №1 і №3 навколо експлантатів також формувалися 3 зони росту: компактна, що складається з клітин веретеноподібної і полігональної форми, сітковидна, яка формувалась з пучків і тяжів, що розташовані сіткоподібно, та зона одиничних мігруючих елементів (рис. 5, 6).

На 10 добу після експлантації у флаконах Карреля з досліджуваними зразками №1 і №3 , як і в контролі, відбувається збільшення площ росту (рис.7, 8). Однак відзначається посилення ознак дегенерації клітинних

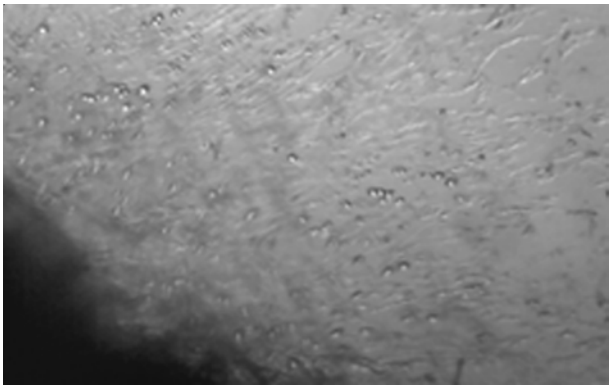


Рис. 9. Ріст культури фібробластів на 10 добу. Контроль

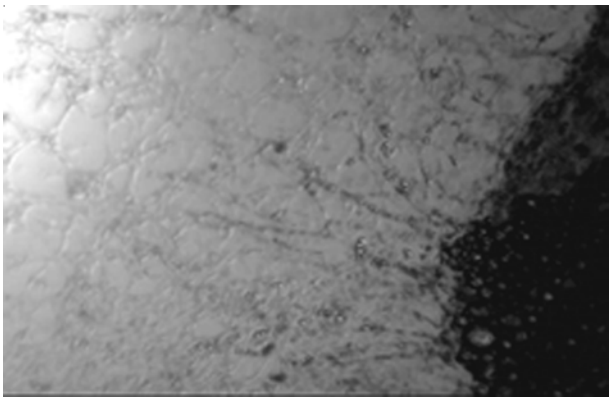


Рис. 10. Ріст культури фібробластів на 10 добу. Зразок №3

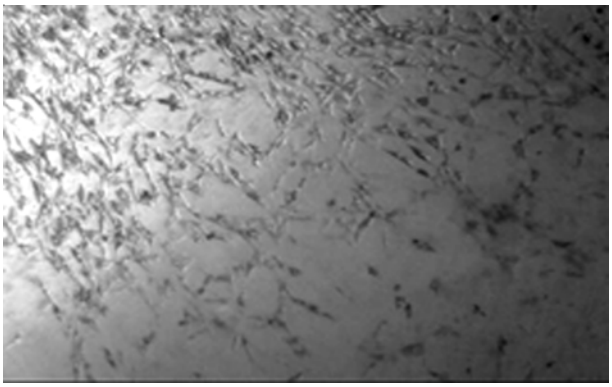


Рис. 11. Ріст культури фібробластів на 10 добу. Зразок №2

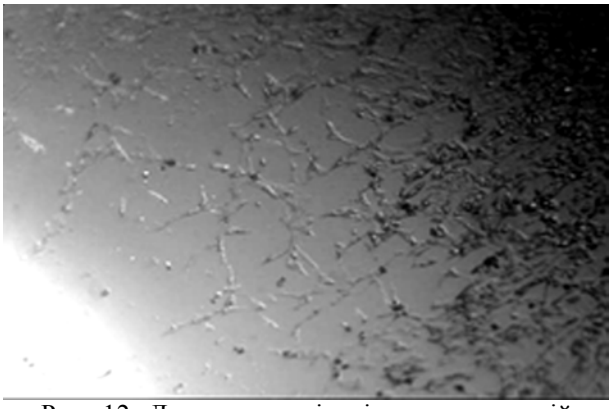


Рис. 12. Дегенеративні зміни в компактній та сіткоподібній зонах росту культури фібробластів на 10 добу. Зразок №4

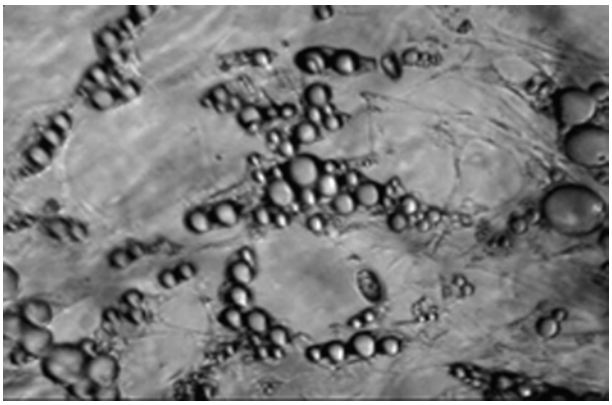


Рис. 13 Дегенеративні зміни в культурі фібробластів на 14 добу. Контроль

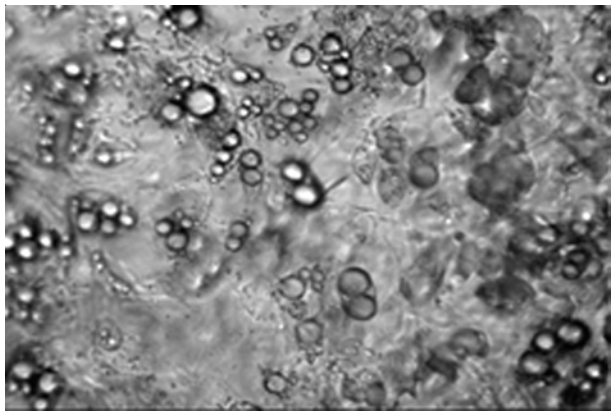


Рис. 14. Зернисте переродження цитоплазми на 14 добу в флаконах з зразком №1

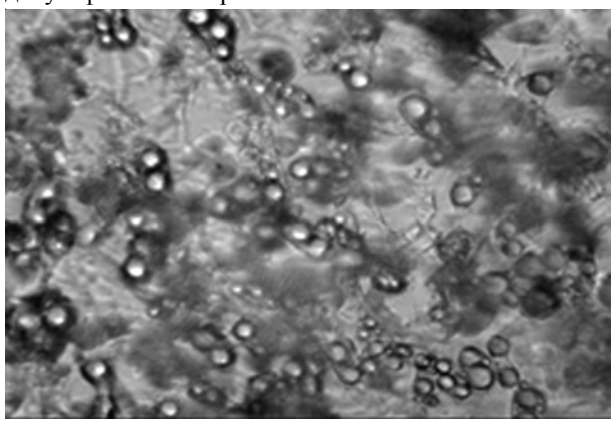


Рис. 15. Зернисте переродження цитоплазми на 14 добу в флаконах з зразком №4

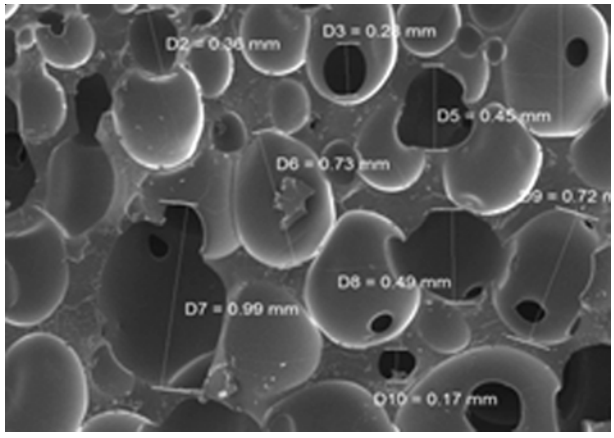


Рис. 16. РЕМ мікрофотографії МДІ+УП

елементів у компактній і сіткоподібній зонах.

При дослідженні зразків №2 та №4 з циклосерином на 10 добу зони росту були представлені широкими полями клітин полігональної форми. Відзначалася вакуолізація цитоплазми. Відбувалася дезорієнтація фібробластоподібних клітин компактної та сіткоподібної зон росту. Дегенеративні зміни були більше виражені в компактній зоні (рис. 9, 10).

На 14 добу після експлантації клітинна популяція вступає у фазу дегенерації, що проявляється значною вакуолізацією цитоплазми та зернистим переродженням її в клітинах як в дослідних, так і в 13 контрольних флаконах, що характерно для даного терміну цієї культури (рис. 11–13).

Проведені дослідження свідчать про те, що культура фібробластів як у контролі, так і в дослідних зразках перебуває в стадії стабільного росту. Тільки для зразків з циклосерином на початкових етапах дослідження відзначається незначна затримка міграції фібробластичних елементів.

Надалі відбувається вирівнювання темпів росту клітин, але зони росту представлені фібробластоподібними

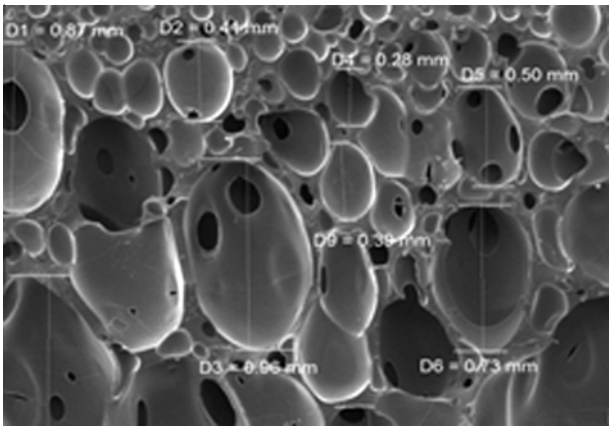


Рис. 17. РЕМ мікрофотографії МДІ+УП+ЦС(5 %)

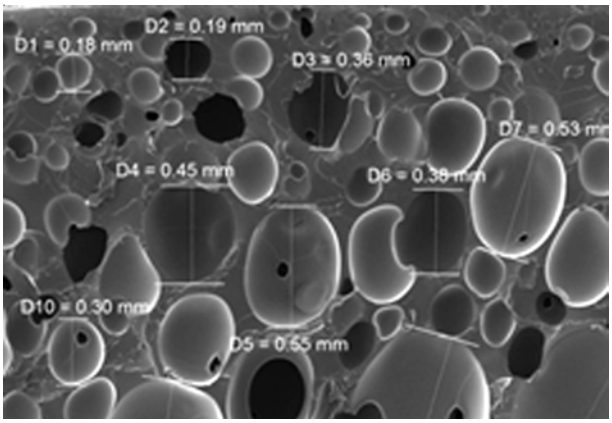


Рис. 18. РЕМ мікрофотографії МДІ+УП+ООПФ (3 %)+ЦС(5 %)

клітинами більших розмірів полігональної форми, ніж у контрольних флаконах. За площею ці зони не поступаються контрольним.

Також отримані композиційні матеріали досліджували методом електронної мікрофотографії. Були досліджені такі полімерні композиції: зразок №1 – МДІ+УП; зразок №2 – МДІ+УП+ЦС(5 %); зразок №3 – МДІ+УП+ПООФ(3 %)+ЦС(5 %).

На РЕМ мікрофотографіях видно, що всі зразки характеризуються наявністю пор. Розмір пор зразка №1 від 0,17 до 0,99 мм (рис. 16). У той же час, у зразку №2 наявні пори з розміром від 0,28 до 0,96 мм (рис. 17), а в зразку №3 – пори з розміром від 0,18 до 0,55 мм (рис. 18).

Тобто введення в композицію ООПФ і ЦС призводить до більш пористої структури полімерного композиційного матеріалу.

В результаті виконаної роботи були синтезовані нові ППУ з лікарською речовиною – циклосерином. Отримані результати свідчать про перспективу використання створених полімерних матеріалів для лікування ран та опіків.

Література

1. *Kanyukov V.N., Strekalovskaya A.D., Kil'kinov V.I.* Materialy dlya sovremennoj mediciny: Ucheb. posobie dlya universitetov. Orenburg: Izd-vo GOU OGU, 2004: 113.

2. *SHtil'man M.I.* Polimery v biologicheski aktivnyh sistemah. Soros. obrazovat. zhurn. 2007. **4**, no 5: 48–53.

3. *Ahmed A.E., Hay J.N., Bushell M.E.* Biocidal polymers (I): Preparation and biological activity of some novel biocidal polymers based on uramil and its azo-dyes. React. Funct. Polym. 2008. **68**, no 1: 248–260. https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2007.09.004

4. *Savel'ev YU.V., Veselov V.YA., Markovskaya L.A., Savel'eva O.A., Ahranovich E.R.* Penopoliuretany: biologicheskaya aktivnost'. Polimernij zhurnal. 2009. **31**, no 4: 282–293.

5. Pat. 2245164 Rossijskaya Federaciya, MPK7 A 61 L 15/26, A 61 F 13/15. Medicinskaya povyazka / YU.I. Dergunov; zayavitel' i patentoobladatel' ZAO «Sarov». 2002131262/15 ; zayavl. 27.05.2004 ; opubl. 27.01.2005 , Byul. №3

6. *Vasil'eva I.A., Samojlova A.G., Ehrgeshov A.Eh., Bagdasaryan T.R., Chernousova L.N.* Himioterapiya tuberkuleza: problemy i perspektivy. Akt. vopr. ftiziatrii. 2012, no. 11: 9–14.

7. *Samojlova A.G., Mar'yandyshev A.O.* Lekarstvennaya ustojchivost' mikobakterij tuberkuleza – aktual'naya problema ftiziatrii. Probl. tuberkuleza i boleznej legkih. 2005, no. 10: 45–46.

8. Klei. Metod opredeleniya prochnosti pri otryve: GOST 14760-69. – [Dejstvuyushchij ot 01.01.1970]. M.: Gosudarstvennyj komitet SSSR po standartam, 1986: 5, (Gosudarstvennyj standart soyuza SSSR).

9. *Nakanasi K.* Infrakrasnye spektry i stroenie organicheskih soedinenij. Moskva: Mir, 1965: 210.

Надійшла до редакції 20 лютого 2018 р.

Синтез новых пенополиуретанов медицинского назначения

Е.С. Карпенко, Н.А. Галатенко, Т.А. Киселёва, Л.Ф. Нарожайко

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

Синтезированы и исследованы биологически активные пенополиуретаны. Созданы новые пенополиуретаны с лекавственным веществом – циклосерином, которые в перспективе могут быть использованы как полимерные материалы для лечения ран и ожогов. Исследования методом Ик-спектроскопии показали, что циклосерин иммобилизирован на полимерной матрице при помощи физических связей. При введении в полимерную матрицу циклосерина адгезионные свойства улучшаются и структура полимерного композиционного материала становиться более пористой.

Ключевые слова: пенополиуретаны, полимерная основа, циклосерин, медицинское назначение.

Synthesis of new polyurethane foams for medical use

O.S. Karpenko, N.A. Galatenko, T.A. Kiseleva, L.F. Narozhayko

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

The basis of the technology for obtaining polymers for medical purposes is the synthesis of the polymeric base and the introduction into it of various active substances, taking into account properties of the components.

The article is devoted to the synthesis and research of biologically active polyurethane foams. New polyurethane foams have been created with a cycloserine, which in the future can be used as polymeric materials for the treatment of wounds and burns. The obtained polymeric materials were investigated by physicochemical and biological methods. Also, the new polymer materials obtained were investigated by electron micrography. Studies using IR spectroscopy have shown that cycloserine is immobilized on a polymer matrix by physical bonds. When the cycloserine is introduced into the polymer matrix, the adhesive properties are improved and the structure of the polymeric composite material becomes more porous. The obtained results testify to the prospect of using the created polymeric materials in medical practice.

Key words: polyurethane foam, polymer base, cycloserine, medical purpose.