



<https://doi.org/10.15407/polymerj.43.01.054>

УДК 678.664:678.686:615.462

Г.А. КОЗЛОВА,

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

e-mail: politoks@merlin.net.ua

ORCID: 0000-0001-8114-4812

Р.А РОЖНОВА,

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

e-mail: rozhnovaria@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3284-3435

Л.Ю. НЕЧАЄВА,

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

e-mail: l.ne4aeva@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9715-5986

Н.А. ГАЛАТЕНКО,

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

e-mail: politoks@merlin.net.ua

ORCID: 0000-0002-5961-5750

С.О. ПРИМУШКО,

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

e-mail: nork345@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9430-7270

ВПЛИВ МОДЕЛЬНОГО СЕРЕДОВИЩА НА СТРУКТУРУ ТА ВЛАСТИВОСТІ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ З ДОКСОРУБЦИНОМ НА ОСНОВІ ПОЛІУРЕТАНІВ З ІЗОЦІАНУРАТНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Досліджено вплив модельного середовища БС 199 на структуру та властивості композиційних матеріалів з доксорубцином на основі поліуретанів (ПУ) з ізоціануратними вузлами розгалуження. Об'єкти дослідження — полімерні композиції з доксорубцином, отримані на основі поліуретанів з ізоціануратними вузлами розгалуження, в яких вміст 2,4,6-триізоціанат(трисексаметилен)ізоціанурату (HDT-90) становив 0,25; 0,50 і 0,75 моль, а вміст лікарського препарату доксорубцину – 0,50 % мас. Встановлено, що отримані матеріали проявляють здатність до біодеградації за умов *in vitro*. При дослідженні методом ІЧ-спектроскопії зміни структури ізоціануратвмісних поліуретанових композицій з доксорубцином під впливом БС 199 встановлено, що в ряду поліуретанів зі збільшенням терміну перебування в модельному БС 199 спостерігається зменшення кількості слабо зв'язаних ($\nu_{\text{NH}} 3516 \text{ см}^{-1}$) та сильно зв'язаних NH-зв'язків ($\nu_{\text{NH}} 3315 \text{ см}^{-1}$), що може відбуватись як за рахунок біодеградації полімерної основи, так і в результаті вивільнення доксорубцину під дією модельного середовища. Для всіх досліджуваних зразків протягом перебування в БС 199 відбувається зменшення міцності при розриві в 1,5–1,9 раза та збільшення відносного подовження в 1,1–1,4 раза. За даними фізико-механічних випробувань для всіх досліджуваних матеріалів процес біодеградації за умов *in vitro* супроводжується підвищенням еластичності протягом усього досліджуваного періоду. За результатами дослідження динаміки вивільнення доксорубцину встановлено, що з поліуретанових композиційних матеріалів з ізоціануратними вузлами розгалуження, які містять

Цитування: Козлова Г.А., Рожнова Р.А., Нечаєва Л.Ю., Галатенко Н.А., Примушко С.О. Вплив модельного середовища на структуру та властивості композиційних матеріалів з доксорубцином на основі поліуретанів з ізоціануратними фрагментами. *Полімерний журнал*. 2021. № 1. С. 54—63. <https://doi.org/10.15407/polymerj.43.01.054>

у структурі 0,75 моль HDT-90, доксорубіцин вивільняється протягом 21 доби у кількості 17,6 %, що в 4 рази більше, ніж для зразків ПУ з 0,5 моль HDT-90, з яких вивільняється 4,4 % доксорубіцину від загальної кількості введеної ЛР, що може бути пов'язано зі щільністю упакування макроланцюга полімерної основи. Композиційні матеріали на основі поліуретанів з ізоціануратними фрагментами та доксорубіцином можуть бути запропоновані для проведення медико-біологічних випробувань як матеріал для створення імплантатів м'яких тканин з пролонгованою лікувальною дією.

Ключові слова: біодеградація, поліуретани (ПУ), ізоціанурати, доксорубіцин (DOX), динаміка вивільнення.

Вступ

Доксорубіцин – відомий протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду, який використовують при лікуванні різних патологічних процесів, що включають гематологічні онкологічні захворювання та інші пухлини різної локалізації — саркома м'яких тканин, остеогенна саркома тощо [1]. Доксорубіцин як лікарський препарат у складі полімерного носія використовується вже багато років. Активно проводяться дослідження щодо створення “*drug delivery systems*” із доксорубіцином, які пов'язані з методами і механізмами його іммобілізації, кінетикою вивільнення та способами доставки до органу-мішені, дослідженнями біологічної активності тощо [2–4].

На сьогодні досліджено полімерні лікарські форми з різними способами іммобілізації та механізмом вивільнення доксорубіцину. Відомий кон'югат кополімеру N-(2-гідроксипропіл) метакриламиду (ГПМА) з інгібітором ароматази аміноглутетимідом (AGM) і доксорубіцином [5]. Пролонгована форма AGM може інгібувати ароматазу в MCF-7 клітинах (клітинні лінії карциноми молочної залози), а кон'югат ГПМА з доксорубіцином проявляє протипухлинну активність.

R. Pola зі співавторами [6] синтезували полімерний кон'югат доксорубіцину з N-(2-гідроксипропіл)метакриламідом через пептидну ланку та синтетичний нонапептид - CPLHQRPMC амід як спрямований вектор через поліетиленоксидний ланцюг. Пептидна ланка забезпечує рецепторно-специфічне зв'язування клітин карциноми метастатичної простати. Поліетиленоксидний ланцюг був використаний як спейсер між пептидом і полімерною основою для покращення доставки пептиду до його рецептора. Утворений доксорубіцин-гідразонової зв'язок проявляє стабільність за рН 7,4 (рН сироватки крові) та швидко гідролізувався за рН 5,0 (рН в ендосомах).

Відома система контрольованого вивільнення лікарських речовин (ЛР) для використання в онкології та лікування запалень у вигляді ін'єкційного розчину, здатного вивільняти ЛР під впливом температури навколишнього середовища [7]. Іммобілізацію доксорубіцину на потрібному кополімері N-ізопропілметакриламиду, N-пропілметакриламиду, 4-нітрофеніл-N-метакрилоїлгліцилгліцилату здійснювали через рН-чутливий гідразонової зв'язок. Вивільнення доксорубіцину та формування протонуваних гідразидних груп у результаті гідролізу гідразонової зв'язків вздовж полімерного ланцюга спостерігали за рН 5,0 більше, ніж за рН 7,4.

Доксорубіцин також використовують при створенні полімерних лікарських форм пролонгованої дії на основі наночастинок модифікованого хітозану. Наночастинки хітозану з фізично іммобілізованим доксорубіцином мають високу пролонговану біологічну активність. Проте незважаючи на великий потенціал хітозану, як матеріалу для біомедичного застосування, до сьогодні на світовому фармацевтичному ринку з'являються тільки перші зареєстровані лікарські препарати, а для клінічного оцінювання таких систем необхідно дослідження їх впливу на основні біохімічні процеси в організмі [1, 8].

Іншим видом систем пролонгованого вивільнення ЛР є біологічно активні полімерні матеріали на основі поліуретанів різної просторової будови для використання в медицині як покриттів для ран та опіків [9–14], імплантатів м'яких і кісткових тканин [15–18].

З метою оптимізації використання поліуретанів як імплантатів м'яких тканин, надання їм певних фізико-механічних і фізико-хімічних властивостей доцільно введення у структуру поліуретанової матриці ізоціануратних фрагментів, зокрема 2,4,6-триізоціанат(трисгексаметилен)ізоціанурату (ТІТГМІ), який використовується для отримання сітчастих і

розгалужених полімерів, зокрема поліуретанів [19–21].

Відомі біологічно активні композиційні полімерні матеріали з пролонгованим вивільненням доксорубіцину [22], синтезовані на основі олігооксипропіленгліколю (ООПГ, ММ = 1002), та ізоціанатів – толуїлендіізоціанату (ТДІ 80/20) і 2,4,6-триізоціанат(трисгексаметилен)ізоціанурату та дигідрозиду адипінової кислоти при варіюванні вмісту ізоціанатних складових при синтезі полімерної матриці [23]. Згідно з результатами дослідження динаміки вивільнення доксорубіцину максимальний вихід ЛР спостерігали для поліуретану, синтезованого за мольного співвідношення 2,4;2,6- ТДІ та ізоціануратної складової (ТІТГМІ, НДТ-90) 0,75:1,25 протягом 35 діб, становив 34 %. Для поліуретану, синтезованого за мольного співвідношення ТДІ:НДТ-90 = 1,25:0,75 – протягом 28 діб, становив 14,36 %.

Як продовження робіт зазначеного напрямку за варіювання вмісту ізоціанатних складових при синтезі полімерної матриці, зокрема ТДІ та ТІТГМІ, було отримано нові полімерні матеріали з різною структурою та властивостями, наповнені доксорубіцином [24].

Як відомо, однією з основних властивостей полімерів медичного призначення, зокрема поліуретанів, яка зумовлює їх подальше використання, є здатність до біодеградації. Дослідження цього процесу важливе при створенні біологічно активних полімерних матеріалів, призначених для використання як імплантаційного матеріалу. При розробці такого полімерного матеріалу необхідне дослідження його структури й властивостей після перебування в модельних середовищах [25, 26], а також динаміки вивільнення лікарського препарату [27, 28]. За результатами отриманих даних у комбінації з результатами випробувань на експериментальних тваринах можна в подальшому спрогнозувати механізм біодеградації цих полімерів в організмі людини.

Отже, метою роботи є дослідження зміни структури та властивостей композиційних матеріалів на основі поліуретанів з ізоціануратними фрагментами в макроланцюзі, наповнених доксорубіцином, під впливом модельного біологічного середовища, динаміки вивільнення доксорубіцину за умов *in vitro*.

Експериментальна частина

Матеріали.

Об'єктами досліджень були полімерні матеріали з доксорубіцином, отримані на основі поліуретанів з ізоціануратними вузлами розгалуження, які було синтезовано як описано у роботі [24]: ПУ+доксорубіцин; ПУ+ НДТ-90 (0,25) +доксорубіцин; ПУ+ НДТ-90 (0,5) +доксорубіцин; ПУ+ НДТ-90 (0,75) +доксорубіцин.

Вихідні речовини для синтезу поліуретанів: 2,4;2,6-толуїлендіізоціанат (ТДІ 80/20) (Merck, 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) (Vencorex, Франція, х.ч.) ($T_{\text{кип}} = 202\text{ }^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,698$).

Поліпропіленгліколь (ПОПГ, ММ = 1002) (Rokorol, 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 у вакуумі перед синтезом.

Доксорубіцин (DOX) (Тева, Нідерланди), (8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезоксид-альфа-L-ліксогексопіранозил)окси-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксиацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендіон ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}$) – протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду.

Як модельне середовище використовували біологічне середовище 199 (БС 199) (рН = 7,4–7,7, BiotestLab, Україна).

Метод інкубації в біологічному середовищі 199.

Зразки композитів стандартного розміру, згідно з ГОСТ 25.601, поміщали в стерильні бюкси з 50 мл БС 199 і витримували в термостаті за температури $37 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 1, 3 і 6 міс. Розчини модельного БС-199 змінювали щоденно. Модельне БС 199 являє собою складну суміш білків, амінокислот, вуглеводів, жирів, солей, гормонів, ферментів і розчинних газів (рН = 7,4). Після визначених термінів перебування у модельному БС 199 зразки виймали, промивали дистильованою водою та висушували до постійної маси за температури $70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для порівняння використовували зразки ПУ, які не піддавали інкубації в модельному БС 199.

Методи дослідження

Фізико-механічні випробування.

Фізико-механічні показники, зокрема міцність при розриві і відносне подовження при розриві, визначали за допомогою універсальної машини для розриву пластмас 2167 P-50 за максимальної сили розриву 50 кН/см^2 , згідно з ГОСТ 25.601.

ІЧ-спектроскопічні дослідження (ATR FT-IR).

Структуру композиційних матеріалів досліджували на ІЧ-спектрометрі «Tensor-37» фірми «Bruker» з Фур'є перетворенням в області $650\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$ [30].

Динаміка вивільнення доксорубіцину *in vitro*.

Дослідження динаміки вивільнення доксорубіцину визначали за оптичною густиною розчину за $\lambda = 482 \text{ нм}$ на спектрофотометрі Spesord M-40.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження змін структури та фізико-механічних властивостей ізоціануратвмісних поліуретанових композицій з доксорубіцином під впливом БС 199.

Важливим етапом при розробці полімерних матеріалів медичного призначення є дослідження їх біодеградації в модельному середовищі, яке імітує внутрішнє середовище організму, та здатності до пролонгованого вивільнення лікарського препарату.

Вплив модельного середовища на властивості поліуретанів оцінювали за впливом на структуру методом ІЧ-спектроскопії (рис. 1–6) та за зміною фізико-механічних властивостей (міцність при розриві, відносне подовження) до та після інкубації у БС 199 (табл. 1, 2).

Аналізуючи ІЧ-спектри композицій з доксорубіцином (рис. 1–3) до та після інкубації в БС 199 один і шість місяців, встановлено, що основні зміни для всіх досліджуваних поліуретанів спостерігаються в області валентних коливань аміногруп у діапазоні $3600\text{--}3200 \text{ см}^{-1}$.

Аналізуючи ІЧ-спектри композиції ПУ + HDT-90 (0,25) + доксорубіцин до та після інкубації в БС 199 (рис. 4) в області $3600\text{--}3200 \text{ см}^{-1}$ встановлено, що основні зміни спостерігаються в двох областях валентних коливань вільних і зв'язаних NH-груп: $\nu\text{NH-вільн.} - 3516 \text{ см}^{-1}$,

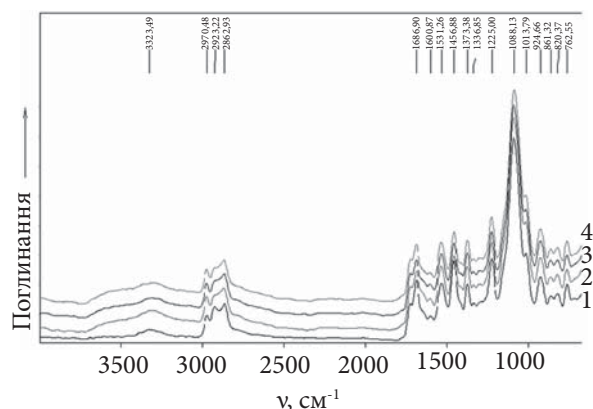


Рис. 1. ІЧ-спектри зразків поліуретанів до та після інкубації в БС 199: ПУ + HDT-90 (0,25) (1); ПУ + HDT-90 (0,25) + доксорубіцин (2); ПУ + HDT-90 (0,25) + доксорубіцин після 1 і 6 міс. інкубації (3, 4 відповідно)

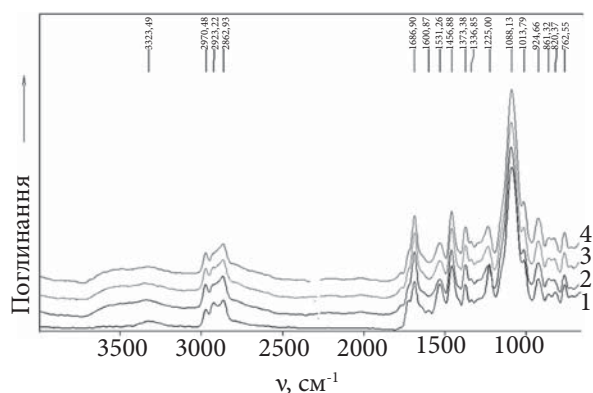


Рис. 2. ІЧ-спектри зразків поліуретанів до та після інкубації в БС 199: ПУ + HDT-90 (0,5) (1); ПУ + HDT-90 (0,5) + доксорубіцин (2), ПУ + HDT-90 (0,5) + доксорубіцин після 1 і 6 міс. інкубації (3, 4 відповідно)

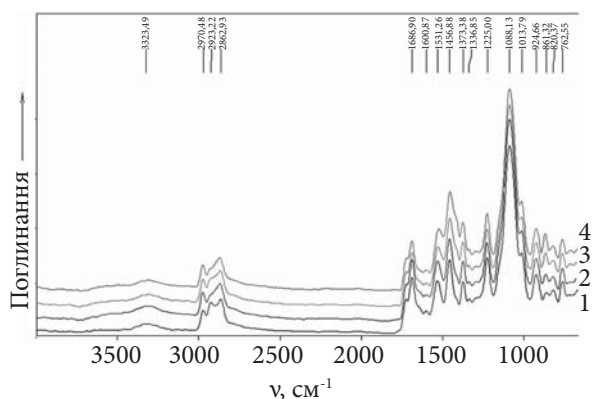


Рис. 3. ІЧ-спектри зразків поліуретанів до та після інкубації в БС 199: ПУ + HDT-90 (0,75) (1); ПУ + HDT-90 (0,75) + доксорубіцин (2); ПУ + HDT-90 (0,75) + доксорубіцин після 1 і 6 міс. інкубації (3, 4 відповідно)

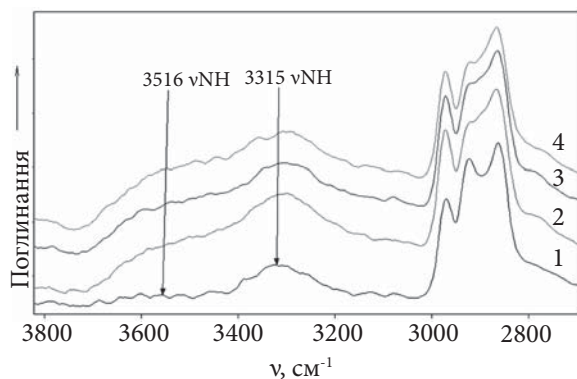


Рис. 4. Фрагмент ІЧ-спектрів зразків поліуретанів до та після інкубації в БС 199: ПУ+ HDT-90 (0,25) (1); ПУ + HDT-90 (0,25) + доксорубіцин (2); ПУ + HDT-90 (0,25) + доксорубіцин після 1 і 6 міс. інкубації (3, 4 відповідно)

ν NH-зв'яз. – 3315 см^{-1} . Зі збільшенням періоду перебування в БС 199 у структурі композиції спостерігається зменшення інтенсивності смуг поглинання ν NH-вільн. 3516 см^{-1} , ν NH-зв'яз. – 3315 см^{-1} .

Аналогічні зміни в області $3600\text{--}3200\text{ см}^{-1}$ спостерігаються на ІЧ-спектрах зразків ПУ+ HDT-90 (0,50) + доксорубіцин і ПУ+ HDT-90 (0,75) + доксорубіцин до та після інкубації в БС 199 (рис. 5, 6). Зі збільшенням терміну інкубації зразків у БС 199 спостерігається зменшення інтенсивності смуги валентних коливань 3315 см^{-1} NH-груп, яка відповідає за валентні коливання зв'язаних груп у ланцюзі полімеру та зменшення інтенсивності смуги валентних коливань 3516 см^{-1} NH-груп, яка відповідає за валентні коливання вільних і слабо зв'язаних груп у ланцюзі полімеру.

Отже, зі збільшенням періоду інкубації композицій ПУ+ HDT-90 (0,25) + доксорубіцин і

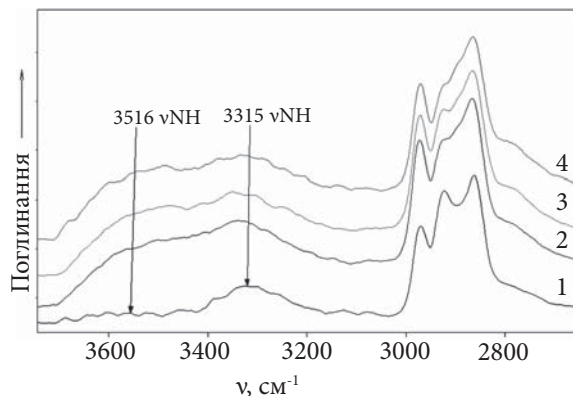


Рис. 5. Фрагмент ІЧ-спектрів зразків поліуретанів до та після інкубації в БС 199: ПУ+ HDT-90 (0,5) (1); ПУ+ HDT-90 (0,5) + доксорубіцин (2); ПУ+ HDT-90 (0,5) + доксорубіцин після 1 і 6 міс. інкубації (3, 4 відповідно)

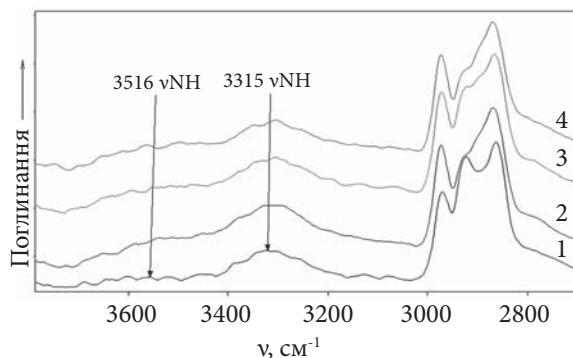


Рис. 6. Фрагмент ІЧ-спектрів зразків поліуретанів до та після інкубації в БС 199: ПУ+ HDT-90 (0,75) (1); ПУ+ HDT-90 (0,75) + доксорубіцин (2); ПУ+ HDT-90 (0,75) + доксорубіцин після 1 і 6 міс. інкубації (3, 4 відповідно)

ПУ+HDT-90 (0,50) + доксорубіцин у БС 199 спостерігається зменшення кількості міжмолекулярних водневих зв'язків, що може відбуватись як за рахунок перебігу процесу

Таблиця. 1. Фізико-механічні властивості ПУ з ізоціануратними фрагментами в макроланцюзі та іммобілізованим доксорубіцином до і після інкубації в БС

Зразок	ТДІ/ HDT-90	Міцність при розриві, МПа				Відносне подовження при розриві, МПа			
		Термін інкубації, міс.				Термін інкубації, міс.			
		Контроль	1	3	6	Контроль	1 м	3 м	6 м
ПУ+ HDT-90 (0,25) +DOX	1,75/0,25	2,15	2,05	1,72	1,12	220	215	224	244
ПУ+ HDT-90 (0,5) +DOX	1,50/0,50	2,17	2,10	1,81	1,54	205	230	241	262
ПУ+ HDT-90 (0,75) +DOX	1,25/0,75	2,62	2,30	1,98	1,68	155	198	207	221

Таблиця 2. Вміст ізоціанурату HDT-90 і доксорубіцину в досліджуваних зразках полімеру

Зразок	Співвідношення, % ТДІ/ HDT-90	Вміст DOX, % мас.	Маса зразка ($M_{\text{сер}}$), г	Маса DOX у зразку ($m_{\text{сер}}$), г
ПУ+ HDT-90 (0,5) +DOX	1,50/0,50	0,5	1,0003	0,005
ПУ+ HDT-90 (0,75)+DOX	1,25/0,75	0,5	1,0017	0,005

Таблиця 3. Динаміка вивільнення доксорубіцину зі зразків композицій

Час вимивання, доба	Оптична густина екстракту, $D_{\text{сер}}$	Концентрація доксорубіцину (з калібрувального графіка), %	Кількість доксорубіцину, що вийшов з полімеру в розчин	
			m , г	% від введеного
ПУ+ HDT-90 (0,5) +DOX				
1	0,0064	0,0003	0,00006	1,2
6	0,0054	0,0002	0,0001	2,0
14	0,0068	0,0003	0,00016	3,2
21	0,0066	0,0003	0,00022	4,4
ПУ+ HDT-90 (0,75) +DOX				
1	0,0921	0,0037	0,00074	14,8
6	0,0108	0,0004	0,00082	16,4
14	0,0049	0,0002	0,00086	17,2
21	0,0025	0,0001	0,00088	17,6

біодеградації полімерної основи, так і в результаті вивільнення доксорубіцину під дією модельного середовища.

При дослідженні впливу модельного БС 199 на фізико-механічні властивості досліджуваних полімерів з доксорубіцином встановлено, що для всіх досліджуваних зразків протягом перебування в БС 199 відбувається зменшення міцності при розриві в $\sim 1,9$ – $1,6$ раза та збільшення відносного подовження при розриві в $\sim 1,1$ – $1,4$ раза (табл. 1, 2). Тобто отримані матеріали проявляють здатність до біодеградації за умов *in vitro*.

Загальним для всіх досліджуваних поліуретанових еластомерів і полімерних лікарських форм на їх основі є те, що процес біодеградації в БС 199 супроводжується підвищенням відносного подовження протягом усього досліджуваного періоду.

Дослідження динаміки вивільнення доксорубіцину.

Для дослідження динаміки вивільнення доксорубіцину були отримані полімерні зразки на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ) 1000 і 2,4-;2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ) та ізоціанурату (толонат HDT-90) [24]. Вміст

доксорубіцину у складі полімерного носія становив 0,5 % від маси полімерної основи (табл. 2).

Для статистичної вірогідності в кожній серії досліджували по 3 зразки, що містять

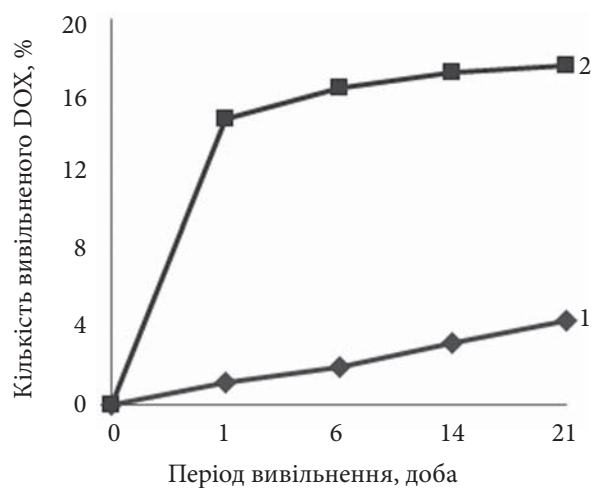


Рис. 7. Динаміка вивільнення доксорубіцину зі зразків поліуретанів з ізоціануратними фрагментами в макроланцюзі та іммобілізованим доксорубіцином: ПУ+ HDT-90 (0,5) +DOX (1); ПУ+ HDT-90 (0,75) +DOX (2)

доксорубіцин. Як контроль використовували ПУ без доксорубіцину.

Отримання розчинів. Зразки поміщали в бюкси з притертими пробками, додавали по 20 мл дистильованої води. Інкубацію зразків проводили в термостаті за температури 37 ± 1 °С. Вивільнення доксорубіцину в розчин вивчали спектрофотометричним методом. Спектр поглинання доксорубіцину має максимум за довжини хвилі $\lambda = 482 \pm 1$ нм.

Побудова калібрувального графіка. Для побудови калібрувального графіка залежності оптичної густини розчинів від їх концентрації була приготовлена серія водних розчинів доксорубіцину за концентрації: 0,0042; 0,0083; 0,017; 0,025; 0,033 і 0,067 %. Досліджували оптичну густину цих розчинів у максимумі смуги поглинання.

Хід аналізу. 3 мл витяжки з полімерного зразка поміщали в кювету з товщиною шару 1 см. Оптичну густину розчину вимірювали за $\lambda = 482$ нм на спектрофотометрі Spesord M-40. Витяжки з контрольних зразків, які не містять доксорубіцин, використовували як розчини порівняння при фотометруванні досліджуваних розчинів.

Кількість доксорубіцину, що вийшла в розчин із полімерних зразків, обчислювали за формулами:

$$m(z) = \frac{C \cdot V}{100},$$

$$DOX(\%) = \frac{m(z)}{m_0},$$

де: m – кількість DOX, що вийшов з полімеру за вказаний період часу, г; C – концентрація DOX у досліджуваному розчині, знайдена за калібрувальним графіком, %; V – об'єм розчину, у якому проходило вимивання, мл; DOX – кількість доксорубіцину, що вийшов з полімеру, % від загальної кількості; m_0 – маса введеного в полімер доксорубіцину, г.

Результати вимірів і обчислень подані в табл. 3.

Згідно з отриманими результатами (табл. 2, рис. 7), зі зразків серії 2 (ПУ+ HDT-90 (0,75)+DOX) доксорубіцин вивільняється протягом 3 тижнів, загальна кількість вивільненого доксорубіцину становить 17,6 % від введеної кількості. За цей же час зі зразків серії

ПУ+ HDT-90 (0,5) + DOX вивільняється 4,4 % доксорубіцину від загальної введеної кількості.

Отже, за результатами дослідження динаміки виходу лікарського препарату встановлено, що з полімерних композиційних матеріалів на основі поліуретанів з ізоціануратними вузлами розгалуження, які містять у структурі 0,75 моль HDT-90, вивільняється доксорубіцину в 4 рази більше, ніж у зразках з 0,5 моль HDT-90, що може бути пов'язано зі щільністю упакування макроланцюга полімерної основи, оскільки зменшення щільності упакування внаслідок розгалуженості молекул полімеру приводить до підвищення дифузії, проникності та сорбції за рахунок послаблення міжмолекулярних взаємодій.

За результатами проведених випробувань у ряду отриманих композиційних матеріалів з доксорубіцином ПУ, синтезований за мольного співвідношення ТДІ:HDT-90 = 1,25:0,75, найбільш оптимальний при створенні нових ПУ матеріалів медичного призначення, зокрема імплантатів м'яких тканин.

Висновки

При дослідженні методом ІЧ-спектроскопії зміни структури ізоціануратвмісних поліуретанових композицій з доксорубіцином під впливом БС 199 встановлено, що в ряду поліуретанів зі збільшенням терміну перебування в модельному БС 199 спостерігається зменшення кількості слабо зв'язаних ($\nu_{NH} 3516 \text{ см}^{-1}$) та сильно зв'язаних NH-зв'язків ($\nu_{NH} 3315 \text{ см}^{-1}$), що характеризує зменшення кількості міжмолекулярних водневих зв'язків, як за рахунок перебігу процесу біодеградації полімерної основи, так і в результаті вивільнення доксорубіцину під дією модельного БС 199.

За даними фізико-механічних випробувань при інкубації досліджуваних композицій у БС 199 спостерігали зменшення міцності при розриві в $\sim 1,9$ – $1,6$ рази та збільшення відносного подовження при розриві в $\sim 1,1$ – $1,4$ рази. Тобто отримані матеріали проявляють здатність до біодеградації за умов *in vitro*.

Встановлено, що для всіх досліджуваних поліуретанових еластомерів і композицій з доксорубіцином на їх основі процес біодеградації в БС 199 супроводжується підвищенням еластичності протягом усього періоду.

За результатами дослідження динаміки вивільнення доксорубіцину встановлено, що з поліуретанових композиційних матеріалів з ізоціануратними вузлами розгалуження, які містять у структурі 0,75 моль ізоціанурату HDT-90, протягом 3 тижнів вивільняється 17,6 % доксорубіцину, що в 4 рази більше, ніж для зразків ПУ з 0,5 моль HDT-90, з яких вивільняється 4,4 % доксорубіцину від загальної введеної кількості, що може бути пов'язано зі щільністю упакування макроланцюга полімерної основи.

В ряду отриманих композиційних матеріалів з доксорубіцином ПУ, синтезований за мольного співвідношення ТДІ:HDT-90 = 1,25:0,75, найбільш оптимальний при створенні нових ПУ матеріалів медичного призначення, зокрема імплантатів м'яких тканин.

Композиційні матеріали на основі поліуретанів з ізоціануратними фрагментами та доксорубіцином можуть бути запропоновані для проведення медико-біологічних випробувань як матеріал для створення імплантатів м'яких тканин з пролонгованою лікувальною дією.

REFERENCES

1. Mashkovskiy M.D. *Lekarstvennyie sredstva*, Moskva, 2002, 2.
2. Filatova E.V., Bonarczew P.A., Bonarczeva G.A. Malotoksichnye mikrosfery dlya napravlennoy dostavki doksorubicina. *EFFEKTIVNAYA FARMAKOTERAPIYA. Onkologiya, gematologiya i radiologiya* : 2018, 1, no. 5: 30–34.
3. Shishaczskaya E.I., Goreva A.V., Kuz'mina A.M. Issledovanie lekarstvennoy yeffektivnosti doksorubicina, deponirovannogo v mikrochasticyz iz rezorbiruemogo «BIOPLASTOTANA™», na laboratornykh zhivotnykh s solidnoy formoj karcinomy. *Erlikha. Byulleten` eksperimental` noy biologii i medicyny*, 2012, no. 12: 741–745.
4. Rusetskaya N.V., Khariton N., Yurchenko O.V., Chekhun V.F. Distribution and accumulation of liposomal form of Doxorubicin in breast cancer cells of MCF-7 line. *Chekhun. Exp Oncol*, 2011, 33, no. 2: 78–82.
5. Greco F., Vicent M.J., Gee S. et. al. Investigating the mechanism of enhanced cytotoxicity of HPMA copolymer0Dox-AGM in breast cancer cells. *Control release*, 2007, 117: 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.10.012>.
6. Pola R., Pechar M., Ulbrich K. Polymer-Doxorubicin conjugate with a synthetic peptide ligand targeted on prostate tumor. *Bioactive and Compatible Polymers*, 2007, 22, 602–620. <https://doi.org/10.1177/0883911507084423>.
7. Chytry V., Ulbrich K. Conjugate of Doxorubicin with a Thermosensitive Polymer Drug Carrier. *Bioactive and Compatible Polymers*, 2001, 16: 427–440. <https://doi.org/10.1106/FDUM-1LXE-WGJ9-BYVW>.
8. Zubareva A.A. Razrabotka sistem dostavki biologicheskii aktivnyh veschestv na osnove nanochastic hitozana i ego proizvodnyh. *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata himicheskikh nauk*. Moskva, 2013.
9. Rudenychuk T., Rozhnova R., Galatenko N. Hydrophilic Polyurethaneurea Containing the Copolymer of N-vinylpyrrolidone, Vinyl Acetate and Vinyl Alcohol for Possible Biomedical Use. *Advances in Biochemistry*, 2017, 5, no. 4: 73–78, doi: 10.11648/j.ab.20170504.14.
10. Rudenychuk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Kiseleva T.O. Hydrophilic polyurethane ureas with cycloserine which contain in their structure the fragments of a copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol: Synthesis and characterization. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2017, 5: 49–57.
11. Stashenko K.V., Rudenychuk T.V., Rozhnova R.A., Kiseleva T.O. Development of composite materials based on polyurethane urea with fragments of a copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol and lysozyme. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2018, 2: 115–121.
12. Karpenko O.S., Galartenko N. A., Kiseleva T. A., Narazhayko L.F. Synthesis of new polyurethane foams for medical use. *Polym. J.*, 2018, 40, no. 1: 51–57, DOI: 10.15407/polymerj.40.01.051.
13. Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Kulyk L.V., Kulyesh D.V., The evaluation of biocompatibility and biological activity of composite materials with folate-derivative of ferrocene for medicine, *Fizika ta Tehnologia Poverhni*, 2016, 7, no. 3: 344–353. <https://doi.org/10.15407/hftp07.03.344>.
14. Kulyk L., Gladir I., Rozhnova R., Kuliesh D., Galatenko N., Narazhaiko L. Preparation and Research of Hydrophilic Polyurethane Modified by Folate-Lactose *American Journal of Polymer Science and Technology*, 2019, 5(2): 63–72. <https://doi.org/10.11648/j.ajpst.20190502.14>.
15. Rozhnova R., Kebuladze I., Galatenko N. Bioactive polyurethane implants with hydroxyapatite. *Key Engineering Materials*. 2001: 192–195, 693–696. DOI: 10.4028/www.scientific.net/kem.192-195:693.
16. Rozhnova R., Bondarchuk V., Savitskaia E., Levenets E., Popov V., Galatenko N. Replacement of bone defects with a polyurethane composition with hydroxyapatite high-filling. *Likars'ka sprava. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy*. 2002, 1: 107–110, EID: 2-s2.0-17444437883.
17. Lebedev Ye.V., Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Kulesh D.V. Serial Production of Domestic Biologically Active Glue

- for Medical Purposes. Science and innovation. 2016, **12**, no. 1: 54–57. <http://doi.org/10.15407/scine12.01.054>.
18. Galatenko N.A., Rozhnova R.A. Biologically active polymeric materials for medicine, Kiyv: Naukova dumka, 2013: ISBN 878-966-00-1265-3.
 19. Zhigoczkij A.G., Danilova G.P., Shkaranda I.T. Poluchenie i izuchenie svojstv plenok na osnove sshity`kh poliuretanov. Izv. vy`sshikh ucheb. zavedenij. Tekhnol. legkoj promy`shlennosti, 1979, no. 3: 37– 42.
 20. Gorbatenko V.I. Izocianaty. Metody sinteza i fiziko-himicheskie svoystva alkil-, aril, i geterilizocianatov. K.: Naukova dumka, 1987: 444.
 21. Kozlova T.B., Letunovskiy M.P., Jarkov B.B. Influence of chemical cross-linking to the hydrogen bonds in the urethane block copolymers. Vysokomol. Soed. A. 1983, **25**, no. 9: 1929–1933. [https://doi.org/10.1016/0032-3950\(83\)90422-7](https://doi.org/10.1016/0032-3950(83)90422-7).
 22. Lukashevich S. A., Rozhnova R. A., Galatenko N. A., Kozlova G. A. Development of method for synthesis of polyurethanes branched structure containing isocyanurate fragments in macrochain. Study their structure and properties. Odesa National University Herald. Chemistry. 2016, **21**, no. 4(60): 48–56. DOI: 10.18524/2304-0947.2016.4(60).83667.
 23. Lukashevich S.A., Rozhnova R.A., Kozlova G.A., Nechaeva L.Yu. Kompozytsiini materialy na osnovi izotsianuratvmisnogo poliuretanu z prolonhovanyim vyvilnenniam doksorubitsynu. Polymer Journal (Ukr), 2019, **41**, no 2: 271–277. <https://doi.org/10.15407/polymerj.41.04.271>.
 24. Lukashevich S.A., Kozlova G.A. Polyurethanes synthesized on the basis of di- and polyisocyanate filled with doxorubicin: a study of the structure and properties. Polym. J. (Ukr), 2019, **41**, no. 1: 263–269. <https://doi.org/10.15407/polymerj.41.01.058>.
 25. Malanchuk V.O., Astapenko O.O., Halatenko N.A., Rozhnova R.A. The research of biodegradation of a composite material used in reconstructive and reparative surgery of maxillofacial area. Likars'ka sprava. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukraïny, 2013, **6**: 83–88.
 26. Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Nechaeva L.Y. The effects of the model biological medium on the structure and properties of composite materials with levamisole and the dynamics of the release of a drug substance. Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii, 2018, **5**: 140–148.
 27. Nechayeva Yu.L., Galatenko N.A., Buftus N.N. Extraction spectrophotometric determination of levamisole yield from polymer-based long-acting drug. Farmatsiya, 1989, **38**, 2: 24–27.
 28. Grigorieva M., Gladir I., Galatenko N. The Polyurethane-Drug Composites: Synthesis, Properties and a Kinetic Model. Journal of Bioactive and Compatible polymers, 2001, **16**, 14: 307–314. <https://doi.org/10.1106/FXUM-170B-VHHW-89HX>.
 29. Prech E., Byulmann F., Affolter K. Opredelenie stroeniya organicheskikh soedineniy. M.: Mir; BINOM. Laboratoriya znaniy, 2006: 55.

Received 04.01.2021

G.A. Kozlova,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shosse, Kyiv, 02160, Ukraine
e-mail: politoks@merlin.net.ua

R.A. Rozhnova,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shosse, Kyiv, 02160, Ukraine
e-mail: rozhnovaria@gmail.com

L.Yu. Nechaeva,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shosse, Kyiv, 02160, Ukraine
e-mail: l.ne4aeva@gmail.com

N.A. Galatenko,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shosse, Kyiv, 02160, Ukraine
e-mail: politoks@merlin.net.ua

S.O. Primushko,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shosse, Kyiv, 02160, Ukraine
e-mail: nork345@gmail.com

INFLUENCE OF THE MODEL ENVIRONMENT ON THE STRUCTURE AND PROPERTIES OF COMPOSITE MATERIALS WITH DOXORUBICIN BASED ON POLYURETHANES WITH ISOCYANURATE FRAGMENTS

The influence of the BM 199 model environment on the structure and properties of composite materials with Doxorubicin based on polyurethanes (PU) with isocyanurate branching nodes, in which the content of 2,4,6-triisocyanate(tris(6-aminohexyl)isocyanurate (HDT-90) was 0.25, 0.5, 0.75 mol, and the content of the drug Doxorubicin is 0.5% wt. It was found that the obtained materials exhibit the ability to biodegradation in vitro. In a study by IR spectroscopy of changes in the structure of polyurethane composites with Doxorubicin under the influence of BM 199, it was found that, in the series of polyurethanes, with an increase in the residence time in the model environment, a decrease in the number of weakly bound ($\nu_{\text{NH}} 3516 \text{ cm}^{-1}$) and strongly bound bonds of NH groups ($\nu_{\text{NH}} 3515 \text{ cm}^{-1}$), which can occur both due to the biodegradation of the polymer base, and as a result of the release of Doxorubicin. For all the samples under study, during their stay in the biological medium, there is a decrease in the strength at break by 1.5-1.9 times and an increase in the relative elongation by 1.1-1.4 times. According to the data of physical-mechanical tests for all studied materials, the process of biodegradation in vitro is accompanied by an increase in elasticity during the entire study period. According to the results of the study of the dynamics release of Doxorubicin, it was found that from polyurethane composites with isocyanurate branching nodes containing 0.75 mol of HDT-90 in the structure, Doxorubicin is released within 21 days in an amount of 17.6%, which is 4 times more than for samples compositions with 0.5 mole of HDT-90, from which 4.4% of Doxorubicin is released, which may be related to the packing density of the macrochain of the polymer base. Composite materials based on polyurethanes with isocyanurate fragments and Doxorubicin can be proposed for medical and biological tests as material for stem implantation of tissue with prolonged medicinal action.

Key words: biodegradation, polyurethanes (PU), isocyanurates, Doxorubicin (DOX), drug release.