

О. С. Карпенко, Т. О. Кісельова, Н. А. Галатенко

Створення нових поліуретансечовин з декаметоксином, що містять фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Ю. Ю. Керчею)

Робота присвячена синтезу нових біологічно активних поліуретансечовин. Створено нові поліуретансечовини з лікарською речовиною — декаметоксином, що містять фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом, які в перспективі можуть бути використанні як полімерні матеріали для лікування ран та опіків. Дослідження методом ІЧ спектроскопії показали, що декаметоксин іммобілізований на полімерній матриці за допомогою фізичних зв'язків.

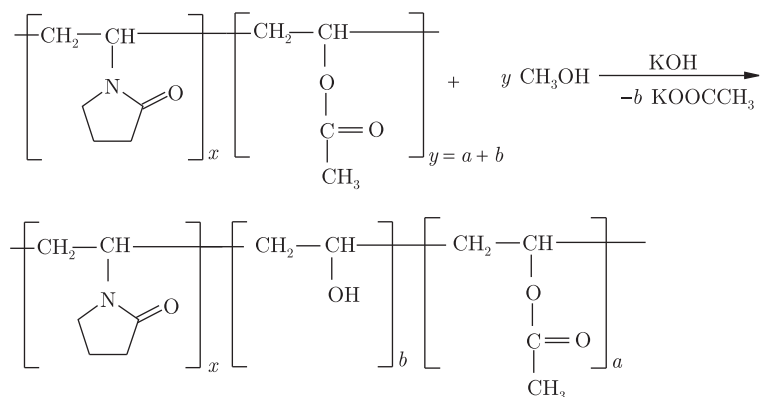
Сучасний етап розвитку медицини характеризується інтенсивними пошуками нових полімерних матеріалів для відновлення й забезпечення нормальної життєдіяльності організму, зокрема для лікування ран та опіків [1–3]. Медична практика потребує нових полімерних лікарських форм у вигляді пліткових матеріалів [4, 5], які слугують альтернативою до таких лікарських засобів, як мазі, пасти, гелі. Технологія отримання полімерних лікувальних плівок полягає в синтезі полімерної основи та введенні до її складу різних активних речовин, враховуючи фізико-хімічні, механічні, фармакологічні, терапевтичні та ін. властивості компонентів. Відомо, що поліуретансечовини (ПУС), які синтезували з використанням як подовжувачів макроланцюгів діамінів (ДА), мають покращені експлуатаційні характеристики та високу біосумісність, що уможливило подальше застосування цих матеріалів для медицини [6]. Оскільки полімерні пліткові матеріали медичного призначення функціонують в контакт з рідкими середовищами організму, тому для виходу лікарської речовини (ЛР) важливою характеристикою полімерної матриці є гідрофільність. Доцільним є введення до структури ПУС гідрофільних ланцюгів кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом (ВП-ВС), широко використовуваний в медицині [7, 8]. Для створення нового полімерного матеріалу з лікарською дією нашу увагу привернув вітчизняний препарат декаметоксин (ДК), що належить до групи бісчетвертинних амонієвих сполук та виявляє антисептичну дію [9].

Метою роботи було створення нових ПУС з лікарською речовиною — ДК, що містять фрагменти кополімеру ВП-ВС, які в перспективі можна використовувати як полімерні матеріали для лікування ран та опіків.

Матеріали. Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) (“Rokopol” Польща) ММ 1052 сушили при залишковому тиску 1–3 мм рт. ст. при температурі $(80 \pm 5)^\circ\text{C}$ у потоці сухого аргону впродовж 8 год безпосередньо перед синтезом. Вміст вологи за Фішером не перевищував 0,01–0,02%. 2,4; 2,6-Толуїлендіізоціанат (ТДІ, 80/20) (“Bayer”) очищали перегонкою в вакуумі ($t = 78\text{--}80^\circ\text{C}$ на 3 мм рт. ст., $n_D^{20} = 1,5678$), брали свіжоперегнаним. 1,6-Гексаметилендіамін (ГМДА) (“Fluka”, 99,9%) та N, N'-диметилацетамід (ДМАА) (“Merck”, 99,7%) застосовували без додаткового очищення; кополімер N-вінілпіролідону з вініацетатом (ВП-ВА) (“Aldrich”) ММ 50 000 — теж без додаткового очищення. Лікарська речовина

ДК — 1,10-декаметилен-*bis*(N,N-диметилментоксикарбонілметил) амонію дихлорид застосовували без додаткового очищення.

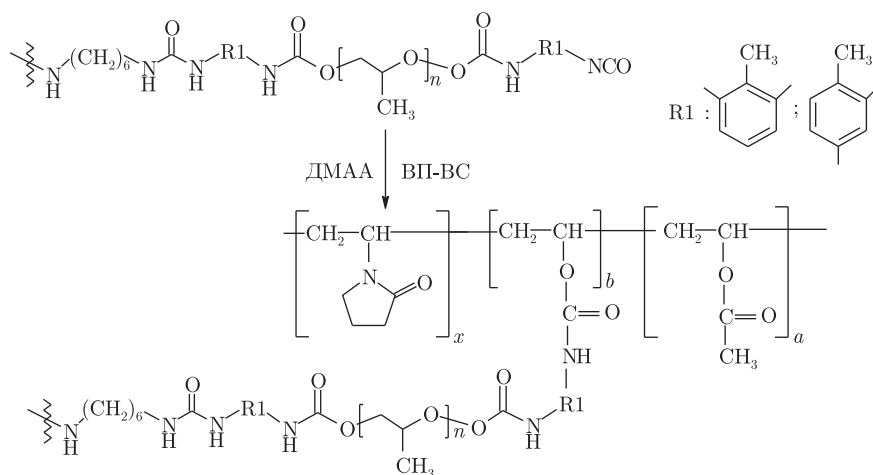
У вільному стані мономерний вініловий спирт не спостерігається, оскільки останній легко перетворюється в ацетальдегід. Тому для синтезу ПУС обрано кополімер ВП-ВА, який був підданий лужному алкоголізу (схема 1):



Омилення ацетатних груп вказаного кополімеру проводили з використанням мінімальної кількості КОН. В даному випадку КОН виступає як лужний каталізатор [10]. Кількість гідроксильних груп визначали за методикою, описаною в публікації [11], заснованою на взаємодії гідроксильмісної сполуки з оцтовим ангідридом у присутності піридину.

В подальшому ми використовували кополімер ВП-ВА-ВС (ОН-6,3%). Відомо [12], що при неповному омиленні цей кополімер також називають полівініловим спиртом. Тому синтезований потрійний кополімер ВП-ВА-ВС далі називатимемо як кополімер ВП-ВС.

Нами отримано нові ПУС у чотири стадії: на першій — синтезували макродізоціанат (МДІ) на основі поліоксипропіленгліколю з ММ 1052 та 2,4; 2,6-толуїлендізоціанату (ТДІ 80/20) при мольному співвідношенні компонентів 1 : 2. На другій — проводили реакцію поліприєднання між синтезованим МДІ та 1,6-гексаметилендіаміном як подовжувачем полімерного ланцюга. Хід реакції контролювали методом ІЧ спектроскопії за визначенням вмісту вільних NCO-груп — до досягнення 50% конверсії. Реакція відбувалась у середовищі диетилацетаміду (ДМАА). На третій — проводили реакцію поліприєднання між синтезованим полімером та кополімером ВП-ВС (схема 2):



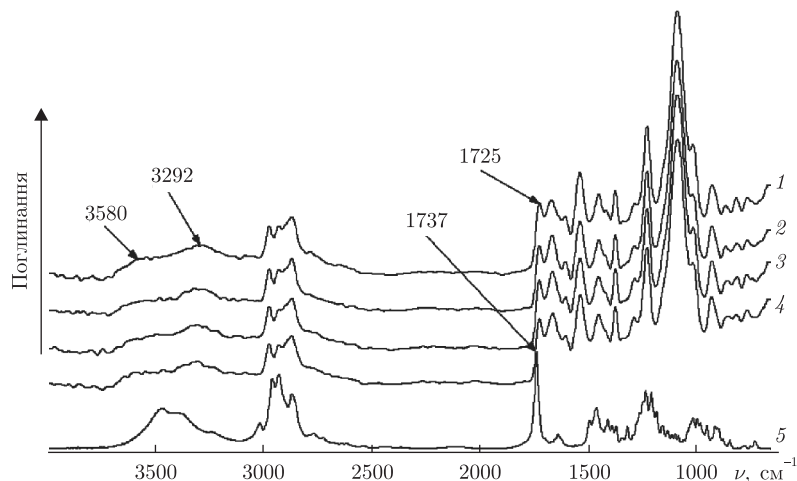


Рис. 1. Фрагменти ІЧ-спектрів ($3500\text{--}1000\text{ см}^{-1}$): 1 — поліуретансечовина на основі МДІ, ГМДА та ВП-ВС; 2 — поліуретансечовина на основі МДІ, ГМДА, ВП-ВС й ДК (1% за масою); 3 — поліуретансечовина на основі МДІ, ГМДА, ВП-ВС й ДК (3% за масою); 4 — поліуретансечовина на основі МДІ, ГМДА, ВП-ВС й ДК (5% за масою); 5 — ДК

Перебіг реакції контролювали методом ІЧ спектроскопії за визначенням вмісту вільних NCO-груп — до досягнення їхньої повної конверсії. На четвертій стадії вводили як наповнювач ДК у кількості 1, 3 й 5% (за масою). Отримані полімерні матеріали виливали на тефлонові підкладки і сушили 5 ± 2 діб у сушильній шафі при $(70 \pm 5)^\circ\text{C}$.

Як показали ІЧ спектроскопічні дослідження, спектр поглинання ДК в області $3200\text{--}3600\text{ см}^{-1}$ характеризується наявністю смуг поглинання 3468 , 3395 й 3245 см^{-1} (спектр 5 на рис. 1). Цю область спектра було віднесено до коливань асоційованої групи вторинних амінів [13], оскільки в структурі відсутні гідроксильні групи.

Порівнюючи спектри поглинання вихідної ПУС (крива 1 на рис. 1) та ПУС з ДК (криві 2–4 на рис. 1), можемо спостерігати, що вони практично ідентичні в усіх областях. Смуга поглинання ν (C=O) ДК — 1737 см^{-1} (див. криву 5). Як видно з рис. 1, в полімерному ряду з сополімером, зі збільшенням вмісту ДК, інтенсивність смуги ν (C=O) збільшується (див. криві 2–4). Це пов'язане з підсумовуванням двох смуг поглинання ν (C=O) ДК та ν (C=O) полімерного матеріалу. Слід зазначити, що смуга ν (C=O) ДК зсунулась у бік менших частот, що свідчить про утворення водневих зв'язків між полімерною матрицею та ДК. Також про утворення водневих зв'язків у системі свідчить збільшення інтенсивності смуг поглинання в області $3000\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ у ряду полімерних матеріалів із збільшенням вмісту ДК.

Виходячи з того, що в молекулі ДК азот займає центральне положення і є комплексоутворювачем, можна припустити, що введення ДК до ПУС впливає на утворення іншої просторової структури полімерного матеріалу. Імобілізація ДК відбувається за рахунок фізичних зв'язків, що підтверджується даними ІЧ спектроскопії.

Нами було досліджено міцнісні характеристики синтезованих полімерних матеріалів. Показники міцності на розрив усіх досліджуваних плівкових матеріалів лежать у діапазоні $\sigma = 0,65\text{--}1,2$ МПа, а показники відносного подовження при розриві в діапазоні $\varepsilon = 150\text{--}342\%$, що задовольняє вимогам відносно використання цих матеріалів в медичній практиці.

Таким чином, у результаті виконаної роботи було синтезовано нові поліуретансечовин з лікарською речовиною — декаметоксином, що містять фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом. Отримані результати свідчать про можливість використання створених полімерних матеріалів як плівкових матеріалів для лікування ран та опіків.

1. Кивман Г. Я., Ляшенко Ю. В., Рабинович З. З. Гидроколлоидные покрытия новое поколение средств для лечения ожогов // Хим.-фармацевт. журн. – 1994. – **28**, № 9. – С. 21–27.
2. Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран: Методические рекомендации № 2000/56 / Под ред. В. Д. Федорова, И. Чижа. – Москва, 2000. – 36 с.
3. Романовская И. И. Потенциальное раневое покрытие с трипсином, иммобилизованным в модифицированный поли-N-винилпирролидон // Доп. НАН України. – 2009. – № 9. – С. 182–187.
4. Андрушина О. С., Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Нарожайко Л. Ф. Синтез та властивості біологічно активних поліуретансечовин з фоліевою кислотою // Наук. зап. НаУКМА. Сер.: Хім. науки і технології. – 2010. – **105**. – С. 47–50.
5. Андрушина О. С., Галатенко Н. А., Рожнова Р. А., Кисельова Т. О. Синтез нових поліуретансечовин з фоліевою кислотою // Полімер. журн. – 2010. – **32**, № 1. – С. 84–88.
6. Su T., Wang G., Wang S. Fluorinated siloxane-containing waterborne polyurethaneureas with excellent hemocompatibility, waterproof and mechanical properties // Polym. J. – 2010. – **46**, No 3. – P. 472–483.
7. Кириш Ю. Э. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды: Синтез и физико-химические свойства. – Москва: Наука, 1998. – 252 с.
8. Суберляк О. В., Кошкуль Ю. М., Мельник Ю. Я. Модифікація поліаміду полівінілпіролідоні і біологічно сумісні матеріали для імплантації // Вопр. химии и хим. технологии. – 2002. – № 6. – С. 100–104.
9. Ковальчук В. П., Гуменюк М. І., Біктіміров В. В., Желіба М. Д. Результати експериментального і клінічного дослідження ефективності антисептичного препарату декасану // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. – 2002. – **7**, № 2. – С. 292–294.
10. Мазур Л. М. Синтез і дослідження нових поліуретанів, створення композицій на їх основі як носіїв лікарських речовин: Дис. ... канд. хім. наук. – Київ, 2007. – 154 с.
11. Кастерина Т. Н., Калинина Л. С. Химические методы исследования синтетических смол и пластических масс. – Москва: Госхимиздат, 1963. – 284 с.
12. Николаев А. Ф., Ржещина Е. К. Вода в поливиниловом спирте // Пласт. массы. – 2001. – № 10. – С. 10–17.
13. Збинден Р. Инфракрасная спектроскопия высокополимеров. – Москва: Химия, 1977. – 150 с.

Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України, Київ

Надійшло до редакції 25.03.2014

Е. С. Карпенко, Т. О. Киселева, Н. А. Галатенко

Создание новых полиуретанмочевин с декаметоксином, которые содержат фрагменты кополимера N-винилпирролидона с виниловым спиртом

Работа посвящена синтезу новых биологически активных полиуретанмочевин. Созданы новые полиуретанмочевинны с лекарственным препаратом — декаметоксином, которые содержат фрагменты кополимера N-винилпирролидона с виниловым спиртом, которые могут в перспективе быть использованы как полимерные материалы для лечения ран и ожогов. Исследования методом ИК спектроскопии показали, что декаметоксин иммобилизован на полимерной матрице при помощи физических связей.

O. S. Karpenko, T. O. Kiseleva, N. A. Galatenko

Synthesis of new polyurethaneureas with decametoxine containing fragments of copolymers of N-vinyl pyrrolidone with vinyl alcohol

The article is devoted to the synthesis of new biologically active polyurethaneureas. The new polyurethaneureas with drug – decametoxine containing fragments of a copolymer of N-vinyl pyrrolidone with vinyl alcohol, which can be used in the future as polymers for the treatment of wounds and burns, are synthesized. The IR-spectroscopy research testified that decametoxin is immobilized on a polymer through physical bonds.