

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.10.078>

УДК 678.664

**О.С. Карпенко, Р.А. Рожнова,
Н.А. Галатенко, Т.О. Кісельова**

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ

E-mail: karpenkoes@ukr.net

Створення нових пінополіуретанів медичного призначення з циклосерином

Представлено академіком НАН України Є.В. Лебедєвим

Створено нові пінополіуретани з циклосерином, які в перспективі можуть бути використані як полімерні матеріали медичного призначення. Отримані полімерні матеріали досліджено фізико-механічними методами та методом ІЧ спектроскопії. Доведено фізичну іммобілізацію циклосерину на полімерному носії. Встановлено, що з введенням циклосерину до полімерної матриці збільшується її міцність у разі розриву.

Ключові слова: *циклосерин, пінополіуретан.*

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 до її складу різних активніючих речовин з урахуванням фізико-хімічних, механічних, фармакологічних, терапевтичних та інших властивостей 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 підстави вважати їх одними з найбільш перспективних матеріалів для медицини. ППУ синтезують на основі реагентів різних класів органічних сполук, що дає можливість напряму варіювати структуру, а значить, і макровластивості полімеру. Відомо, що в медичній практиці ППУ застосовують у вигляді пов'язок для закриття ран різної етіології [5, 6]. Пояснюється це рядом властивостей ППУ, які вигідно відрізняють їх від спінених матеріалів іншої природи. По-перше, ППУ пов'язку отримують і наносять на рану безпосередньо перед застосуванням, що забезпечує стерильне закриття ран.

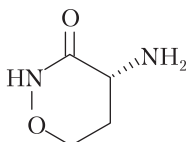
По-друге, пов'язка має відкриту пористу структуру, що забезпечує відмінні абсорбційні властивості перев'язувального матеріалу.

© О.С. Карпенко, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, Т.О. Кісельова, 2017

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 біологічної активності полімерному матеріалу.

Як лікарська речовина для створення нових полімерних матеріалів з лікарською дією нашу увагу привернув циклосерин (ЦС) – антибіотик, що виділений з культур *S. orchidaceus*, *S. garyphalus*, *S. lavendulus* [7]:



ЦС має широкий спектр антибактеріальної дії: пригнічує грампозитивні і грамнегативні бактерії. Найбільш цінною властивістю є його здатність затримувати ріст мікобактерій туберкульозу (збудників туберкульозу) [8].

Метою роботи є створення нових ППУ з ЦС, які в перспективі можуть бути використанні як перев'язувальні матеріали під час лікування мокрої форми туберкульозу шкіри.

Синтез на основі поліоксипропіленгліколю з ММ 2000 та толуїлендіізоціанату. Синтез МДІ проводили в тригорлому реакторі, що був обладнаний мішалкою, ділильною лійкою та системою для подачі аргону. В реактор, заповнений сухим аргоном, поміщали 60,3 г (0,35 моль) толуїлендіізоціанату. З ділильної лійки при кімнатній температурі по краплях додавали 184,1 г (0,175 моль) поліоксипропіленгліколю при інтенсивному перемішуванні протягом 1 год. Після цього реактор поміщали в масляну баню, нагріту до $(60 \pm 5)^\circ\text{C}$ і продовжували перемішування, періодично відбираючи проби для визначення вмісту вільних ізоціанатних груп у реакційній суміші. Суміш витримували доти, доки ізоціанатне число, що визначали титриметричним методом, не досягло значення 7,3 %.

Створення композиційного матеріалу, що містить ЦС. МДІ, синтезований форполімерним способом на основі поліоксипропіленгліколю з ММ = 2000, був обраний за полімерну основу для створення композиційних матеріалів, що містять ЦС.

Для одержання полімерних матеріалів використовували такі компоненти:

- 1) полімерна основа – МДІ;
- 2) прискорювач (каталізатор) – 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол (УП);
- 3) лікарська речовина – ЦС.

Композиційні матеріали отримували, змішуючи на тефлоновій підкладці полімерну основу (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 в 2–3 мм на попередньо осушену тефлонову підкладку та залишали на 24 год при кімнатній температурі.

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 $\text{C}=\text{O}$ з максимумом 1730 см^{-1} . На спектрі синтезованого компози-

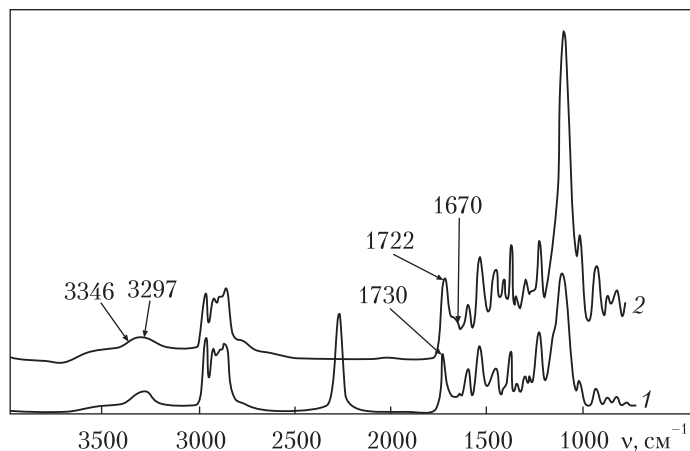
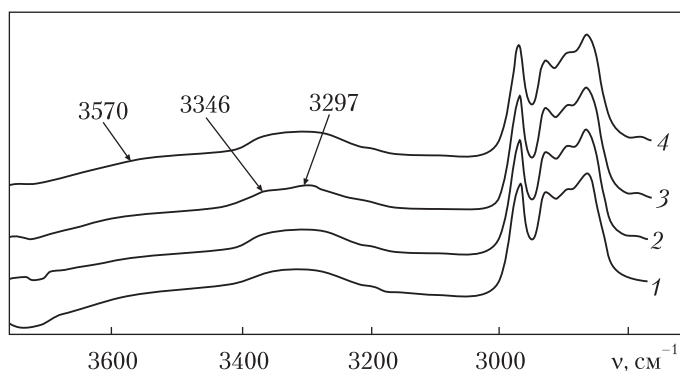


Рис. 1. Фрагменти ІЧ спектрів в області 1000–3500 cm^{-1} : 1 – МДІ; 2 – МДІ+УП

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



ційного матеріалу (спектр 2) спостерігається зміщення цієї смуги в область менших частот – 1722 cm^{-1} та поява плеча в області 1670 cm^{-1} , що свідчить про утворення сечовинних груп [9].

Також методом ІЧ спектроскопії досліджені композиційні матеріали з різним вмістом ЦС. З аналізу отриманих спектрів (рис. 2) випливає, що введення ЦС до композиційного матеріалу спричиняє утворення іншої просторової структури, але не залежить від кількості введеної лікарської речовини. Про утворення водневих зв'язків у системі свідчить збільшення інтенсивності смуг поглинання в області $3000\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$ у ряду композиційних матеріалів зі збільшенням вмісту ЦС. Тобто іммобілізація ЦС відбувається за рахунок фізичних зв'язків, що підтверджується даними ІЧ спектроскопії.

Адгезійні сполуки готували, використовуючи як субстрати сталеві “грибки”. Адгезійну міцність (σ) оцінювали за допомогою розривної машини Р-5 відповідно до [10]. Швидкість переміщення активного затискача становила 1 см/хв. Згідно з одержаними даними, створені ППУ мають різну адгезійну міцність:

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

Показано, що кращим адгезивом є композиційний матеріал з вмістом ЦС 5%.

Отримано ряд ППУ з різним наповненням ЦС. Доведено фізичну іммобілізацію ЦС на полімерному носії. Встановлено, що введення ЦС до полімерної матриці сприяє підвищенню її міцності у разі розриву.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Каныков В.Н., Стрекаловская А.Д., Килькинов В.И. Материалы для современной медицины: Учеб. пособие для университетов. Оренбург: Изд-во ГОУ ОГУ, 2004. 113 с.
2. Штильман М. И. Полимеры в биологически активных системах. *Сорос. образоват. журн.* 2007. 4, № 5. С. 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, № 1. P. 248–260.
4. Савельев Ю.В., Веселов В.Я., Марковская Л.А., Савельева О.А., Ахранович Е.Р. Пенополиуретаны: биологическая активность. *Полимер. журн.* 2009. 31, № 4. С. 282–293.
5. Медицинская повязка: пат. 2245164 РФ, МПК 7 А61L 15/26, А61F 13/15. Опубл. 27.01.2005.
6. Полиуретановая композиция для перевязочного материала: пат. 2069219 РФ, МПК С08L 75/08; Заявл. 25.05.1993. Опубл. 20.11.1996.
7. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы. *Акт. вопр. фтизиатрии.* 2012. № 11. С. 9–14.
8. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии. *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* 2005. № 10. С. 45–46.
9. Наканаси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. Москва: Мир, 1965. 210 с.
10. ГОСТ 14760-69. Клеи. Метод определения прочности при отрыве. Москва, 1986. 8 с.

Надійшло до редакції 30.05.2017

REFERENCES

1. Kanyukov, V. N., Strekalovskaya, A. D. & Kilkinov, V. I. (2004). *Materialy dlya sovremennoj mediciny: Uchebnoe posobie dlya universitetov.* Orenburg: Izd-vo GOU OGU (in Russian).
2. Shtilman, M. I. (2007). *Polimery v biologicheskii aktivnykh sistemah.* Soros. obrazovat. zh., 4, No. 5, pp. 48-53 (in Russian).
3. Ahmed, A. E., Hay, J. N. & Bushell, M. E. (2008). Biocidal polymers (I): Preparation and biological activity of some novel biocidal polymers based on uramil and its azo-dyes. *React. Funct. Polym.*, 68, No. 1, pp. 248-260.
4. Savelev, Yu. V., Veselov, V. Ya., Markovskaya, L. A., Savel'eva, O. A. & Ahranovich, E. R. (2009). *Penopoliuretany: biologicheskaya aktivnost'.* *Polimer. zh.*, 31, No. 4, pp.282-293 (in Russian).
5. Pat. 2245164 RF, IPC 7 A61L 15/26, A61F 13/15. *Medytsynskaia poviazka,* Publ. 27.01.2005 (in Russian).
6. Pat. 2069219 RF, MPK S08L 75/08. *Polyuretanovaia kompozitsiya dlia pereviazochnoho materyala,* Publ. 20.11.1996 (in Russian).
7. Vasileva, I. A., Samojlova, A. G., Ehrgeshev, A. E., Bagdasaryan, T. R. & Chernousova, L. N. (2012). *Himioterapiya tuberkuleza: problemy i perspektivy.* *Aktual'nye voprosy ftiziatrii.*, No. 11, pp. 9-14 (in Russian).
8. Samojlova, A. G. & Maryandyshv, A. O. (2005). *Lekarstvennaya ustojchivost mikobakterij tuberkuleza aktual'naya problema ftiziatrii.* *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih.*, No. 10, pp. 45-46 (in Russian).
9. Nakanasi, K. (1965). *Infrakrasnye spektry i stroenie organicheskikh soedinenij.* Moscow: Mir (in Russian).
10. GOST 14760-69 (1986). *Klei. Metod opredeleniya prochnosti pri otryve.* Moscow (in Russian).

Received 30.05.2017

*О.С. Карпенко, Р.А. Рожнова,
Н.А. Галатенко, Т.О. Киселёва*

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев
E-mail: karpenkoes@ukr.net

СОЗДАНИЕ НОВЫХ ПЕНОПОЛИУРЕТАНОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ С ЦИКЛОСЕРИНОМ

Созданы новые пенополиуретаны с циклосерином, которые в перспективе могут быть использованы в качестве полимерных материалов медицинского назначения. Полученные полимерные материалы исследованы физико-механическими методами и методом ИК спектроскопии. Доказана физическая иммобилизация циклосерина на полимерном носителе. Установлено, что при введении циклосерина в полимерную матрицу увеличивается прочность при разрыве.

Ключевые слова: *циклосерин, пенополиуретан.*

*O.S. Karpenko, R.A. Rozhnova,
N.A. Galatenko, T.O. Kiselova*

Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS Ukraine, Kiev
E-mail: karpenkoes@ukr.net

CREATION OF NEW MEDICAL POLYURETHANE FOAMS WITH CYCLOSERINE

New polyurethane foams which contain cycloserine and can be used as polymeric materials for medical goals are created. The polymeric materials obtained are investigated by physical and mechanical methods and IR-spectroscopy. The physical immobilization of cycloserine on a polymeric carrier is proved. It is established that if cycloserine is introduced into the polymer matrix, the rupture strength is increased.

Keywords: *cycloserine, polyurethane foams.*