

УДК 678.665:678.744.7:615.281.9

Т.В. Руденчик, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, Т.О. Кісельова

СИНТЕЗ ГІДРОФІЛЬНИХ ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН З ЦИКЛОСЕРИНОМ, ЩО МІСТЯТЬ У СТРУКТУРІ ФРАГМЕНТИ КОПОЛІМЕРУ N-ВІНІЛПІРОЛІДОНУ З ВІНІЛОВИМ СПИРТОМ, І ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ

Синтезовано низку поліуретансечовин (ПУС), що містять у структурі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом (ВП-ВС) з подовжувачем макроланцюга 1,6-гексаметилендіаміном (ГМДА), а також низку ПУС з подовжувачем макроланцюга 4,4'-діамінодіфенілметаном (ДАДФ) за різного відсоткового співвідношення ГМДА або ДАДФ до ВП-ВС (30:70; 40:60; 50:50; 60:40; 70:30). На основі синтезованих ПУС одержано полімерні матеріали з циклосерином (вміст циклосерину становить 1 мас.%). За результатами ІЧ-спектроскопії підтверджено, що іммобілізація циклосерину відбувається за рахунок міжмолекулярних зв'язків. Встановлено, що наповнені циклосерином ПУС з фрагментами кополімеру ВП-ВС у структурі, синтезовані за відсоткового співвідношення ГМДА або ДАДФ до ВП-ВС 70:30, мають кращі фізико-механічні властивості з низки (міцність при розриві 3,1 МПа і відносне подовження 47% та міцність при розриві 5,2 МПа і відносне подовження 90% для випадків ГМДА та ДАДФ, відповідно). Їх гідрофільність становить 21,0% та 19,4%, відповідно, що буде сприяти пролонгованому вивільненню циклосерину з полімерної матриці в умовах *in vitro*.

Ключові слова: поліуретансечовини, кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом, 1,6-гексаметилендіамін, 4,4'-діамінодіфенілметан, циклосерин, гідрофільність.

Вступ

Останнім часом увагу вчених привертають поліуретансечовини (ПУС) як матеріали медичного призначення, які використовують при створенні покриттів на рани [1], контактних лінз [2], катетерів, протезів, судин [3] та антитромбогенних виробів [4].

Для полімерних матеріалів медичного призначення важливою характеристикою полімерної матриці є гідрофільність, оскільки саме гідрофільність сприяє пролонгованому вивільненню лікарської речовини (ЛР) з полімерної матриці в умовах *in vivo*. Тому, при одержанні нових гідрофільних полімерних матеріалів, здатних до більш повного та пролонгованого вивільнення ЛР з полімерної матриці, є доцільним введення до їх структури гідрофільних ланцюгів кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом (ВП-ВС), який широко використовується в медицині [5] схема 1.

Саме завдяки наявності у його складі двох типів гідрофільних груп ($-OH$ і $N-C=O$), наявність кополімеру буде сприяти підвищенню

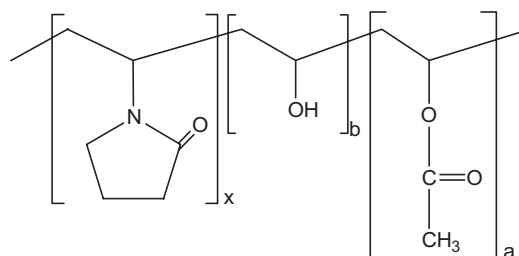


Схема 1

гідрофільності [6].

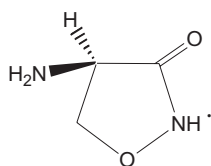
Раніше авторами [6] були синтезовані гідрофільні поліуретани, які містять фрагменти кополімеру ВП-ВС, наповнені амізоном, що проявляє пролонговану протизапальну дію. На основі поліуретансечовин, які містять у структурі фрагменти кополімеру ВП-ВС, розроблено плівкові матеріали з декаметоксином, які запропоновані для використання як полімерні матеріали для лікування ран та опіків, з протимікробною дією [7]. Проте питання одержання плівкових матеріалів на основі гідрофільних ПУС

з покращеними властивостями залишається актуальним.

Діаміни широко використовують як подовжувачі макроланцюга при створенні полімерних матеріалів медичного призначення [8,9] завдяки наявності функціональних груп, що дають можливість за досить м'яких умов отримувати полімерні носії з високими фізико-механічними характеристиками та біосумісністю. А використання діамінів різної хімічної будови дасть змогу отримати полімерні матеріали з різними властивостями.

Оскільки полімерна матриця на основі ПУС, що містить у своїй структурі кополімер ВП-ВС, задовільняє вимоги до полімерів медичного призначення за фізико-механічними властивостями, біосумісна та здатна пролонговано вивільняти ЛР, здається доцільним створення на її основі полімерних матеріалів іншої біологічної дії.

Особливої уваги заслуговує лікарський препарат циклосерин – (*R*)-4-Amino-3-isoxazolidone, 4-Amino-3-isoxazolidinone структурної формули:



Циклосерин – антибіотик широкого спектра дії, який є конкурентним антагоністом D-аланіну. Циклосерин активний щодо низки грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів тощо. Залежно від концентрації може проявляти як бактеріостатичний, так і бактеріцидний ефект [10]. Відома бактеріостатична дія циклосерину на швидко зростаючі штамми мікобактерій туберкульозу, стійкі до ізоніазиду і стрептоміцину [11].

Авторами [12] розроблено протимікробний препарат пролонгованої дії на основі D-циклосерину, біодеградуємого кополімеру молочної та гліколевої кислот, D-маніту та неіоногенної поверхнево-активної речовини – полісорбату 80.

Також розроблено лікарський засіб проти-мікробної дії [13], що являє собою стабільні наночастинки і включає D-циклосерин, кополімер гліколевої і молочної кислот 50/50, D-Маніт і полівініловий спирт. Отриманий препарат володіє високою терапевтичною ефективністю за рахунок пролонгованого вивільнення в організмі, здатний тривалий час здійснювати бак-

терицидну дію щодо *Mycobacterium tuberculosis*.

З вищенаведеного випливає, що використання циклосерину як біологічно активної речовини є актуальним при створенні полімерних лікарських форм пролонгованої дії. Отже, синтез полімерних матеріалів на основі гідрофільних ПУС, їх модифікація циклосерином, вивчення впливу лікарської речовини на їх структуру та властивості відкриває перспективу одержання нових біологічно активних полімерних матеріалів. Крім цього одержання полімерів за різного співвідношення компонентів при синтезі дасть можливість одержання матеріалу з комплексом покращених властивостей.

Тому метою роботи є синтез низки гідрофільних полімерних матеріалів з циклосерином, одержаних на основі ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом, синтезованих за різного співвідношення подовжувача макроланцюга до кополімеру ВП-ВС, а також дослідження їх структури та властивостей.

Експериментальна частина

Матеріали. Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) („Rokopol” Польща) ММ 1052 сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. і температури $80 \pm 5^\circ\text{C}$ у потоці сухого аргону протягом 8 год безпосередньо перед синтезом. Вміст вологи за Фішером не перевищував 0,01–0,02%.

2,4-; 2,6-толуїлендііоціанат (ТДІ, 80/20) $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (Merck, Німеччина) (ММ=174,16; $\rho=1,22 \text{ г/см}^3$; $T_{\text{кип}}=(133 \pm 1)^\circ\text{C}$; $n_D^{20}=1,5678$) – суміш ізомерів 2,4- та 2,6- за співвідношення 80/20, очищали перегонкою в вакуумі за залишкового тиску 0,67 кПа, $T_{\text{кип}}=100 \pm 1^\circ\text{C}$. Використовували свіжоперегнаним.

1,6-гексаметилендіамін (ГМДА) $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2$ (Fluka, 99,9%) (ММ=116,21; $T_{\text{пл}}=39\text{--}42^\circ\text{C}$) застосовували без додаткового очищення.

4,4'-діамінодифенілметан (ДАДФ) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (Fluka, 97,0%) (ММ=198,27; $T_{\text{пл}}=88\text{--}92^\circ\text{C}$) застосовували без додаткового очищення.

N,N'-диметилацетамід (ДМАА) (Merck, Німеччина) (ММ=87,12; $\rho=(0,940\text{--}0,942) \text{ г/см}^3$; 99,7%) переганяли з сумішшю бензол-вода у вакуумі ($T_{\text{кип}}=52 \pm 1^\circ\text{C}/14 \text{ мм рт.ст.}$) [14].

Потрійний кополімер ВП-ВА-ВС (ОН=6,3), синтезований з кополімеру N-вінілпіролідону з вініацетатом (ВП-ВА) (Sigma-Aldrich) (ММ 50000) шляхом лужного алкоголізу за умов неповного омилення [6], в подальшому буде мати аббревіатуру ВП-ВС.

Циклосерин – (*R*)-4-amino-3-isoxazolidone, 4-amino-3-isoxazolidinone ($\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$)

($M_n=102,09$; $T_{пл}=147^{\circ}C$) застосовували без додаткового очищення.

Методи дослідження

ІЧ-спектри поглинання в області $650-4000\text{ см}^{-1}$ були зняті на ІЧ-спектрометрі з Фур'є перетворенням „Tensor-37” фірми «Bruker» методом порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ) з використанням призми-трапеції кристалу алмаза (число відображень $N=1$, кут падіння $\varphi=39^{\circ}$).

Фізико-механічні показники, такі як міцність при розриві (σ , МПа) та відносне подовження при розриві (ϵ , %), синтезованих ПУС знімали на розривній машині Р5 за ГОСТ 25.601.

Гідрофільність досліджували визначенням водопоглинання ПУС після їх витримання в дистильованій воді за температури $37^{\circ}C$ протягом 24 год [15].

Метод синтезу ПУС

Гідрофільні ПУС одержували у чотири стадії за методикою, описаною в [7]. Для отримання ПУС за різного відсоткового співвідношення подовжувача макроланцюга до кополімеру ВП-ВС реакцію між ДФП та ГМДА (а також між ДФП та ДАДФ) виконували до досягнення різного вмісту вільних NCO-груп (30, 40, 50, 60, 70% конверсії). Схема реакції синтезу ПУС, які містять у структурі фрагменти кополімеру ВП-ВС, зображена на рис. 1.

Біологічно активні полімерні матеріали одержували введенням у склад синтезованих ПУС лікарської речовини циклосерину (1 мас.%). Наповнення здійснювали шляхом безперервного механічного перемішування полімерної основи та розчину циклосерину в ДМАА.

Результати та їх обговорення

Для вибору полімерного матеріалу з оптимальними фізико-механічними показниками

було одержано низку ПУС, синтезованих за різного відсоткового співвідношення ГМДА:ВП-ВС (30:70; 40:60; 50:50; 60:40; 70:30) та ДАДФ:ВП-ВС (40:60; 50:50; 60:40; 70:30).

За результатами фізико-механічних випробувань міцність та відносне подовження при розриві одержаних ПУС залежать від складу та співвідношення компонентів при синтезі.

Для синтезованих полімерних матеріалів найвищими значеннями фізико-механічних показників характеризуються ПУС і ПУС з циклосерином, що не містять у своїй структурі кополімер ВП-ВС як із подовжувачем макроланцюга ГМДА ($\sigma=6,6$ МПа, $\epsilon=544\%$ та $\sigma=7,9$ МПа, $\epsilon=349\%$, відповідно) (табл. 1), так і з подовжувачем макроланцюга ДАДФ ($\sigma=11,2$ МПа, $\epsilon=208\%$ та $\sigma=9,4$ МПа, $\epsilon=150\%$, відповідно) (табл. 2).

Введення у структуру ПУС кополімеру ВП-ВС та варіювання його вмісту спричиняє зміни фізико-механічних властивостей для обох низок. Встановлено, що зі зменшенням кількості кополімеру ВП-ВС у структурі ПУС спостерігається збільшення міцності та відносного подовження при розриві (табл. 1, табл. 2). Найбільшими значеннями фізико-механічних властивостей серед ПУС з кополімером ВП-ВС у структурі характеризуються зразки полімерних матеріалів, синтезовані за відсоткового співвідношення компонентів 70:30, як ненаповнені, так і наповнені циклосерином для ПУС з ГМДА ($\sigma=2,8$ МПа, $\epsilon=46\%$ та $\sigma=3,1$ МПа, $\epsilon=47\%$, відповідно) і для ПУС з ДАДФ ($\sigma=4,3$ МПа, $\epsilon=91\%$ та $5,2$ МПа, $\epsilon=90\%$, відповідно).

Показники міцності при розриві ПУС, що містять у своїй структурі кополімер ВП-ВС та подовжувач макроланцюга ГМДА, знаходяться у діапазоні 0,8–2,8 МПа, а показники відносно-

Таблиця 1

Властивості ПУС та ПУС з циклосерином з подовжувачем макроланцюга ГМДА

Зразки ПУС	ГМДА/ВП-ВС, %	σ , МПа	ϵ , %
ДФП+ГМДА+ВП-ВС	30:70	0,8	21
	40:60	1,9	38
	50:50	1,6	27
	60:40	2,0	37
	70:30	2,8	46
ДФП+ГМДА	–	6,6	544
ДФП+ГМДА+ВП-ВС+ циклосерин	30:70	1,4	25
	40:60	2,7	63
	50:50	2,0	37
	60:40	2,9	45
	70:30	3,1	47
ДФП+ГМДА+циклосерин	–	7,9	349

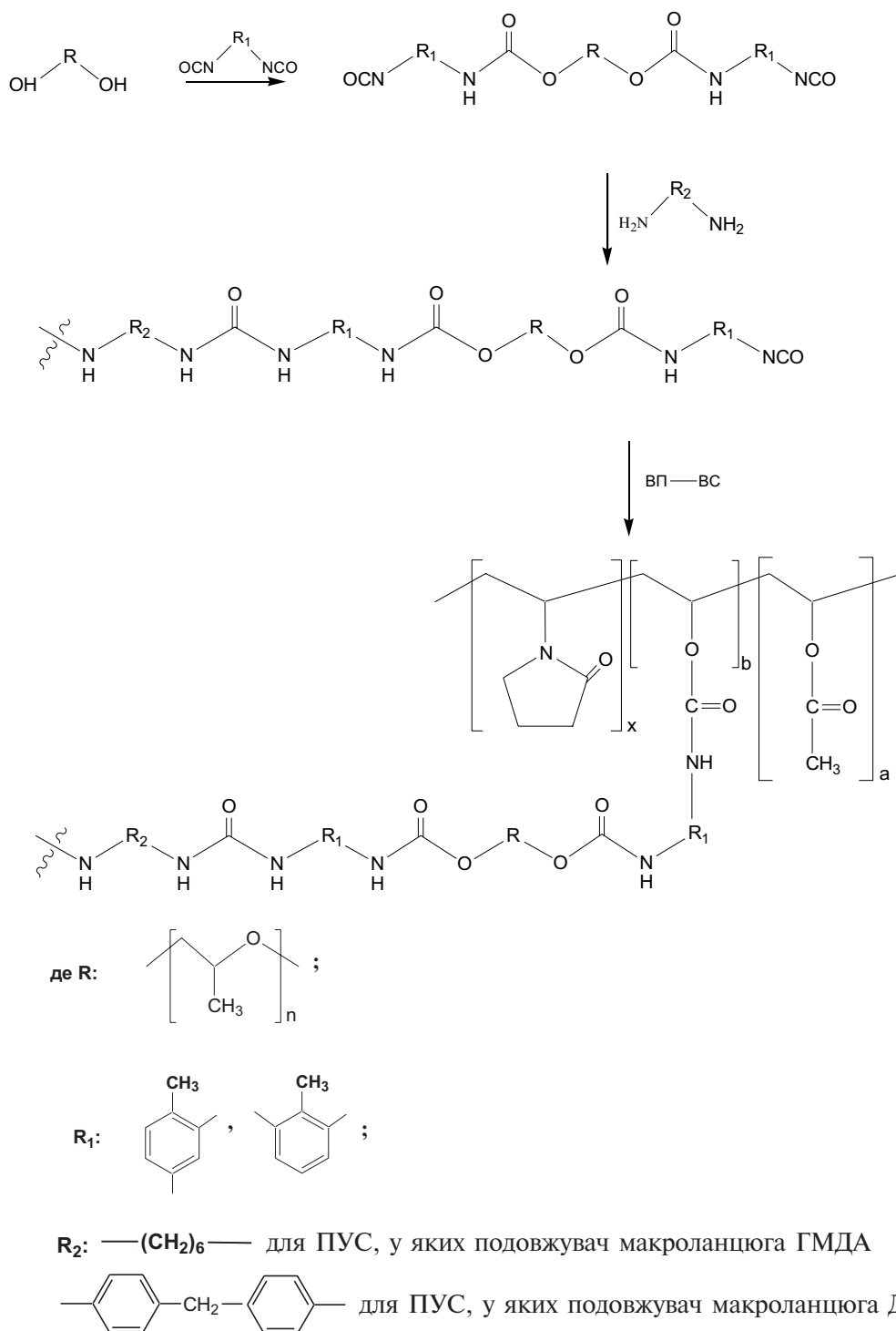


Рис. 1. Схема реакції синтезу ПУС, які містять у структурі фрагменти кополімеру ВП-ВС

го подовження при розриві – у діапазоні 21–46%, а також 1,4–3,1 МПа та 25–63% для ПУС з циклосерином (табл. 1). Показники міцності при розриві ПУС з кополімером ВП-ВС і подовжувачем макроланцюга ДАДФ у структурі знахо-

дяться у діапазоні 2,3–4,3 МПа, показники відносного подовження при розриві – у діапазоні 30–105%, а також 2,5–5,2 МПа та 15–90% для ПУС з циклосерином (табл. 2). Отже, порівнюючи фізико-механічні властивості ПУС і

Таблиця 2

Властивості ПУС та ПУС з циклосерином з подовжувачем макроланцюга ДАДФ

Зразки ПУС	ДАДФ/ВП-ВС, %	σ , МПа	ϵ , %
ДФП+ДАДФ+ВП-ВС	40:60	2,3	30
	50:50	3,2	38
	60:40	3,8	105
	70:30	4,3	91
ДФП+ДАДФ	–	11,2	208
ДФП+ДАДФ+ВП-ВС+ циклосерин	40:60	2,5	15
	50:50	3,3	18
	60:40	5,0	87
	70:30	5,2	90
ДФП+ДАДФ+циклосерин	–	9,4	150

ПУС з циклосерином обох низок можна зробити висновок, що введення циклосерину у склад ПУС як з ГМДА так і з ДАДФ приводить до підвищення міцності та відносного подовження при розриві.

Використання діамінів різної природи при синтезі ПУС також впливає на їх фізико-механічні властивості. При порівнянні низкі ПУС, синтезованих з подовжувачем макроланцюга ГМДА (табл. 1) та низкі ПУС, синтезованих з подовжувачем макроланцюга ДАДФ (табл. 2), виявлено, що ПУС, які містять у своїй структурі ДАДФ, характеризуються вищими значеннями міцності та відносного подовження при розриві, що пов'язано, з одного боку, зі збільшенням жорстких блоків у структурі полімеру, що спричиняє підвищення міцності при розриві, а з іншого – з утворенням менш щільної упаковки, що приводить до підвищення відносного подовження при розриві.

Також відмінністю для обох низок є зміни відносного подовження при розриві в ряду наповнених циклосерином ПУС з подовжувачем макроланцюга ДАДФ. Згідно з даними табл. 2, спостерігається зниження відносного подовження при розриві зразків ПУС, що містять у своїй структурі ДАДФ, при введенні у їх склад циклосерину. Вказані зміни пов'язані з наявністю в

структурі подовжувача макроланцюга ароматичної будови, що, ймовірно, приводить до різної щільності упакування макроланцюгів ПУС, зумовленої ускладненням орієнтації полімерних ланцюгів при розтязі.

Отже, результати фізико-механічних випробувань дали змогу встановити оптимальне співвідношення компонентів при синтезі та вплив циклосерину і хімічної будови діаміну на властивості ПУС з фрагментами кополімеру ВП-ВС.

Дослідження водопоглинання ПУС підтвердили очікувані результати: зразки ПУС, що не містять у своїй структурі кополімеру ВП-ВС, характеризуються низькими значеннями водопоглинання – 3,0% для ПУС, синтезованих з ГМДА, та 3,2% для ПУС з ДАДФ (табл. 3). Збільшення концентрації кополімеру ВП-ВС приводить до підвищення показників водопоглинання, яке для ПУС, синтезованих за відсоткового співвідношення ГМДА:ВП-ВС та ДАДФ:ВП-ВС 40:60, становить 35,9 і 64,9%, відповідно.

ПУС з кополімером ВП-ВС у структурі, синтезовані за відсоткового співвідношення ГМДА:ВП-ВС та ДАДФ:ВП-ВС 70:30, які характеризуються найбільшими значеннями міцності та відносного подовження при розриві з низки

Таблиця 3

Водопоглинання ПУС, синтезованих за різного співвідношення компонентів

ПУС	ГМДА/ВП-ВС, %	Водопоглинання, %	ПУС	ДАДФ/ВП-ВС, %	Водопоглинання, %
ДФП+ГМДА	–	3,0	ДФП+ДАДФ	–	3,2
ДФП+ГМДА+ВП-ВС	70:30	21,0	ДФП+ДАДФ+ВП-ВС	70:30	19,4
	60:40	27,6		60:40	29,7
	50:50	34,5		50:50	48,3
	40:60	35,9		40:60	64,9
	30:70	44,4		–	–

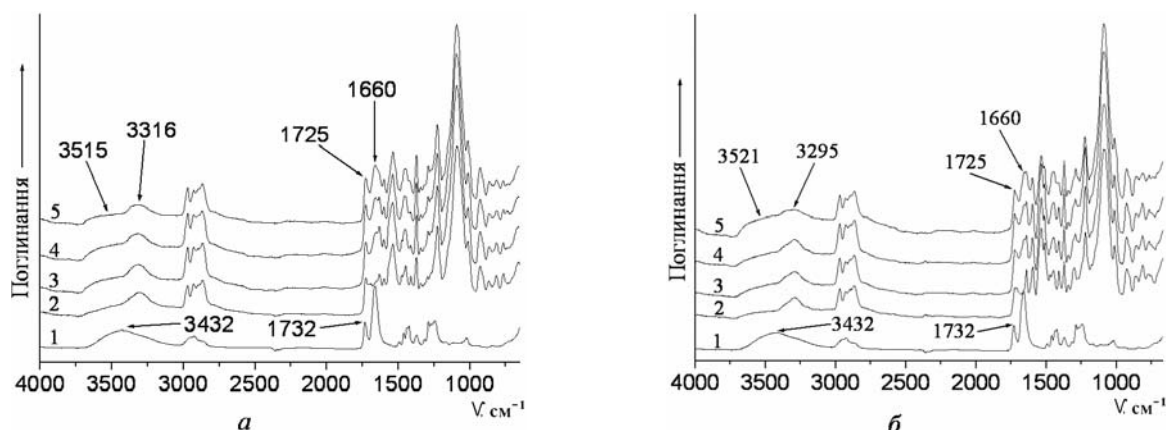


Рис. 2. ІЧ-спектри кополімеру та ПУС, синтезованих за різного відсоткового співвідношення ГМДА:ВП-ВС (а) та ДАДФ:ВП-ВС (б): 1 – кополімер ВП-ВС; 2 – ДФП+ГМДА (а), ДФП+ДАДФ(б); 3 – ПУС (70:30); 4 – ПУС (60:40); 5 – ПУС (40:60)

(табл. 1, табл. 2), вододіють водопоглинанням 21,0 і 19,4% відповідно, що є достатнім для пролонгованого вивільнення циклосерину з полімерної матриці.

Про перебіг реакції уретаноутворення між NCO-групами ДФП та OH-групами кополімеру ВП-ВС свідчать зміни в діапазоні ІЧ-спектрів 3000–3700 cm^{-1} та 1500–1800 cm^{-1} (рис. 2).

На ІЧ-спектрах ПУС, синтезованих з подовжувачем макроланцюга ГМДА, в частотному інтервалі валентних коливань NH-груп 3000–3700 cm^{-1} смуга поглинання ν_{OH} 3432 cm^{-1} кополімеру ВП-ВС (рис. 2,а, крива 1) на спектрах ПУС відсутня, що свідчить про взаємодію OH-груп кополімеру з NCO-групами ДФП з появою смуг поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}}$ – 3316 cm^{-1} і $\nu_{\text{NH-вільн.}}$ з приблизним максимумом 3515 cm^{-1} (рис. 2,а, криві 3–5). У діапазоні спектрів 1500–1800 cm^{-1} спостерігається поява смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ вінілпіролідонового кільця 1660 cm^{-1} на спектрах ПУС, що містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ВП-ВС (рис. 2,а, криві 3–5).

Порівнюючи ІЧ-спектри ПУС, синтезованих за різного відсоткового співвідношення компонентів, виявлено, що із появою кополімеру ВП-ВС у структурі ПУС та зі збільшенням його вмісту спостерігається перерозподіл інтенсивностей смуг поглинання вільних і зв'язаних NH-груп (слабке зниження інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}}$ – 3316 cm^{-1} , а також зростання інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн.}}$ 3515 cm^{-1}).

В діапазоні спектрів 1500–1800 cm^{-1} зі збільшенням вмісту кополімеру у структурі досліджуваних полімерних матеріалів відбувається зростання інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 cm^{-1} COO-груп (рис. 2,а, крива 3–5), що пов'язано з підсумуванням двох смуг поглинан-

ня: $\nu_{\text{C=O}}$ кополімеру (рис. 2,а, крива 1) і $\nu_{\text{C=O}}$ полімерної матриці, а також збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ вінілпіролідонового кільця 1660 cm^{-1} . Причому смуга поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ 1732 cm^{-1} кополімеру ВП-ВС змістилась у бік менших частот (1725 cm^{-1}), що свідчить про появу більш зв'язаних водневими зв'язками C=O-груп.

На ІЧ-спектрах ПУС, синтезованих з подовжувачем макроланцюга ДАДФ (рис. 2,б) спостерігаються зміни, аналогічні спектрам ПУС, синтезованих з подовжувачем макроланцюга ГМДА.

Були здійснені ІЧ-спектроскопічні дослідження ПУС з циклосерином, синтезованих за різного відсоткового співвідношення подовжувача макроланцюга (ГМДА, ДАДФ) і кополімеру ВП-ВС (рис. 3).

На ІЧ-спектрах наповнених циклосерином ПУС, синтезованих з подовжувачем макроланцюга ГМДА (рис. 3,а) та ДАДФ (рис. 3,б) за різного відсоткового співвідношення компонентів, зі збільшенням вмісту кополімеру ВП-ВС у структурі полімерних матеріалів спостерігаються зміни, ідентичні ІЧ-спектрам ненаповнених ПУС (рис. 2,а, рис. 2,б): підвищення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 cm^{-1} COO-груп і смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ вінілпіролідонового кільця 1660 cm^{-1} , а також перерозподіл міжмолекулярних водневих зв'язків NH-груп (слабке зниження інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}}$ 3316 cm^{-1} (для ПУС з ГМДА), 3295 cm^{-1} (для ПУС з ДАДФ) та збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн.}}$ 3515 cm^{-1} (для ПУС з ГМДА), 3521 cm^{-1} (для ПУС з ДАДФ)).

Оскільки наповнення ПУС циклосерином у кількості 1 мас.% незначне для виявлення впли-

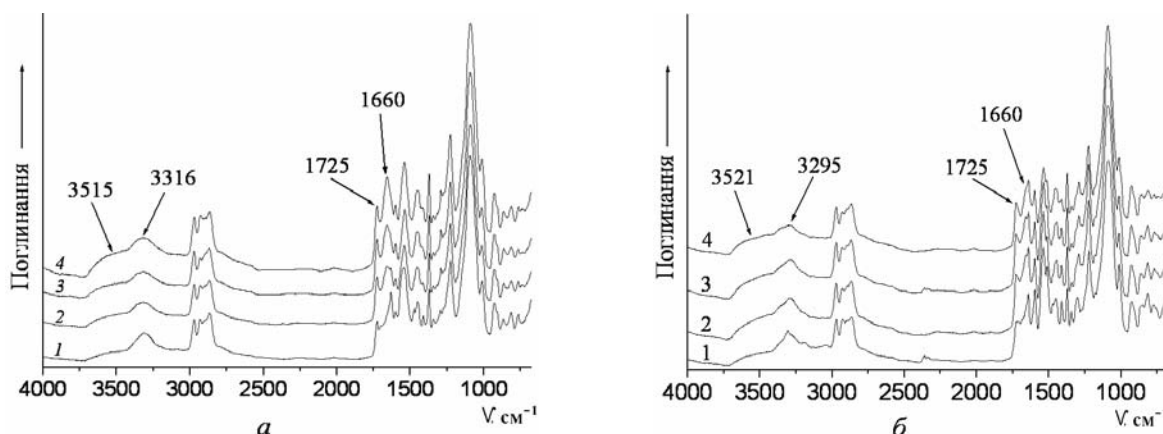


Рис. 3. ІЧ-спектри ПУС з циклосерином за різного відсоткового співвідношення ГМДА:ВП-ВС (а) та ДАДФ:ВП-ВС (б): 1 – ДФП+ ГМДА (а), ДФП+ДАДФ (б); 2 – ПУС (70:30); 3 – ПУС (60:40); 4 – ПУС (40:60)

ву циклосерину на структуру синтезованих ПУС, для ІЧ-спектроскопічних досліджень було синтезовано ПУС, наповнені 10 мас.% циклосерину (рис. 4, крива 4).

Зміни на ІЧ-спектрах ПУС, синтезованих за різного співвідношення компонентів та з використанням діамінів різної структури, мають один і той же характер, тому для демонстрації змін як приклад наведені ІЧ-спектри тільки ПУС (60:40), синтезованих з використанням подовжувача макроланцюга ДАДФ.

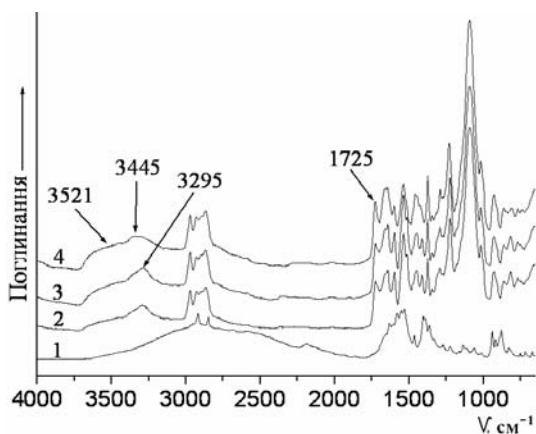


Рис. 4. ІЧ-спектри циклосерину та ПУС (60:40): 1 – циклосерин; 2 – ПУС; 3 – ПУС з циклосерином (1 мас.%); 4 – ПУС з циклосерином (10 мас.%)

При дослідженні ІЧ-спектрів ПУС і ПУС, наповнених циклосерином різної концентрації (1 та 10 мас.%), було підтверджено відсутність нових смуг поглинання на ІЧ-спектрах ПУС з циклосерином (рис. 4, криві 3, 4), що дає змогу зробити висновок про відсутність хімічної вза-

ємодії ЛР з полімерною матрицею.

В діапазоні частот валентних коливань NH- та OH- груп 3000–3700 cm^{-1} (рис. 4) при введенні у склад ПУС циклосерину у кількості 1 мас.% та зі збільшенням його концентрації до 10 мас.% спостерігали зміщення смуги поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}}$ 3295 cm^{-1} у діапазон більших частот (3445 cm^{-1}) та перерозподіл інтенсивностей смуг поглинання вільних та зв'язаних NH-груп (слабке зниження інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}}$ – 3295 cm^{-1} і збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн.}}$ 3521 cm^{-1}), що свідчить про збільшення кількості груп, менш зв'язаних водневими зв'язками.

Отже, за даними ІЧ-спектроскопії введення циклосерину у склад ПУС приводить до перерозподілу існуючої сітки міжмолекулярних водневих зв'язків. Можна зробити висновок, що іммобілізація циклосерину відбувається за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків (фізична іммобілізація).

Висновки

Таким чином, синтезовано низку ПУС, що містять у своїй структурі кополімер ВП-ВС з подовжувачем макроланцюга ГМДА, та аналогічний ряд ПУС з подовжувачем макроланцюга ДАДФ за різного відсоткового співвідношення компонентів. На їх основі створено гідрофільні полімерні матеріали з циклосерином. Методом ІЧ-спектроскопії підтверджено перебіг реакцій уретаноутворення між кополімером ВП-ВС і полімерною матрицею з утворенням ПУС, що містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ВП-ВС, та встановлено, що іммобілізація циклосерину відбувається за рахунок міжмолекулярних зв'язків (фізична іммобілізація). Результати фізико-механічних випробувань дали змогу вста-

новити, що введення циклосерину у склад ПУС приводить до покращення їхніх фізико-механічних властивостей. Наповнені циклосерином ПУС з фрагментами кополімеру ВП-ВС у структурі, синтезовані за відсоткового співвідношення ГМДА та ДАДФ до ВП-ВС 70:30, характеризуються достатніми фізико-механічними властивостями ($\sigma=3,1$ МПа, $\varepsilon=47\%$ та $\sigma=5,2$ МПа, $\sigma=90\%$, відповідно), гідрофільністю, яка становить 21,0 і 19,4% відповідно, що буде сприяти пролонгованому вивільненню циклосерину з полімерної матриці за умов *in vitro*.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Газодиффузионные* мембранные материалы для оксигенации крови и «искусственной кожи» / И. М. Райгородский, И. В. Колганова, А. Д. Кирилин и др. // Крит. технол. Мембраны. – 2002. – № 14. – С.18-28.
2. *Pat. 4886866 USA*, C08G 18/10. Contact lenses based on biocompatible polyurethane and polyurea-urethane hydrated polymers / J.A. Braatz, C.L. Kehr. – № 312,331; appl. 16.02.1989; publ. 12.12.1989.
3. *Pat. 4935480 USA*, C08L 75/04. Fluorinated polyetherurethanes and medical devices therefrom / R. Zdrahala, M. Strand. – № 325476; appl. 20.03.89; publ. 19.06.1990.
4. *Takakura T., Kato M., Yamabe M. Fluorinated polyurethanes, 1. Synthesis and characterization of fluorine-containing segmented poly(urethane-urea)s* // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 1990. – Vol.191. – № 3. – P.625-632.
5. *Романовская И.И.* Потенциальное раневое покрытие с трипсином, иммобилизованным в модифицированный поли-N-винилпирролидон // *Доповіді НАН України*. – 2009. – № 9. – С.182-187.
6. *Мазур Л.М.* Синтез і дослідження нових поліуретанів, створення композицій на їх основі як носіїв лікарських речовин: Дисс...канд. хим. наук: 02.00.06. – К.: Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 2007. – 154 с.
7. *Розробка* плівкових матеріалів з декаметоксином на основі поліуретансечовин, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом / Рожнова Р.А., Карпенко О.С., Руденчик Т.В. та ін. // *Наукові записки НаУКМа*. – 2016. – Т.183. – С.54-59.
8. *Pat. 2189993 Российская Федерация*, МПК⁵¹ C08G18/10, А61L27/00. Линейный блок-полимер, содержащий группу мочевины и уретановую группу, способ получения линейных блок-полимеров и использование блок-полимеров в качестве имплантатов // *Флодин Пер*. – № 98113712/04; Заявл. 25.11.1996; Опубли. 27.09.2002.
9. *Pat. 20150132251 USA*, А 61 L 31/06. Biodegradable elastomeric patch for treating cardiac or cardiovascular conditions / K.L. Fujimoto, J. Guan, B.B. Keller, K. Tobita, W.R. Wagner. – № US 14/597520; appl. 15.01.15 ; publ. 14.05.2015.
10. *Клиническая фармакология* противотуберкулезных лекарственных средств и принципы химиотерапии больных туберкулезом / Б.Е. Бородулин, Н.В. Вакурова, Е.А. Бородулина, Т.А. Азовскова. – Самара: ООО «Офорт», 2013. – 182 с.
11. *Яковлев В.П., Яковлев С.В.* Рациональная антимикробная фармакотерапия – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
12. *Pat. 2318513 Российская Федерация*, МПК⁵¹ А61К 31/42, А61К 9/14, А61Р 31/06. Лекарственное средство на основе D-циклосерина, препарат пролонгированного действия, содержащий наночастицы, способ его получения // Е.С. Северин, Л.Н. Крюков, И.Е. Зыкова, Г.Г. Барсегян, Е.А. Воронцов, С.Л. Кузнецов, Т.А. Помазкова, С.Г. Гуманов. – № 2007113041/15; Заявл. 10.04.2007; Опубли. 10.03.2008. Бюл. № 7. – 9 с.
13. *Pat. 2403041 Российская Федерация*, МПК⁵¹ А61К 31/42, А61К 9/14, А61Р 31/06, В82В 1/00. Лекарственное средство пролонгированного действия с дозированным высвобождением в органы-мишени на основе D-циклосерина для лечения резистентных форм туберкулеза // Е.С. Северин, В.В. Ерохин, О.В. Демикова, Г.В. Сукоян, И.Е. Зыкова, И.В. Бочарова, Г.Г. Барсегян, Е.А. Воронцов, С.Л. Кузнецов, В.Ю. Мишин – № 2008149980/15; Заявл. 18.12.2008; Опубли. 10.11.2010. Бюл. № 31. – 7 с.
14. *Беккер Г., Бергер В., Домике Г.* Органикум. Практикум по органической химии в 2-х томах. – М.: Мир, 1979, Т. 2. – 900 с.
15. *Практикум по полимерному материаловедению: Учеб. пособ. для хим.-технол. спец.* / Аристовская Л.В., Бабаевский П.Г., Власов С.В. и др.; Ред. П.Г. Бабаевского. – М.: Химия, 1980. – 255 с.

Надійшла до редакції 3.11.2016

HYDROPHILIC POLYURETHANE UREAS WITH CYCLOSERINE WHICH CONTAIN IN THEIR STRUCTURE THE FRAGMENTS OF A COPOLYMER OF N-VINYLPYRROLIDONE WITH VINYL ALCOHOL: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION
T.V. Rudenchyk, R.A. Rozhnova, N.A. Galatenko, T.O. Kiselova
Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

A series of polyurethane ureas (PUUs) which contain in their structure the fragments of copolymer of N-vinylpyrrolidone and vinyl alcohol (VP-VA) with 1,6-hexamethylenediamine (HMDA) as well as a series of polyurethane ureas with 4,4'-diaminodiphenylmethane (DADPh) were synthesized at various percentage ratios of HMDA to VP-VA and DADPh to VP-VA (30:70, 40:60, 50:50, 60:40, and 70:30). Polymer materials with cycloserine were obtained on the basis of the synthesized PUUs, the content of cycloserine being of 1 wt.%. According to the results of IR-spectroscopy, the immobilization of cycloserine occurs due to intermolecular bonds. It was established that the PUUs containing the fragments of VP-VA copolymer in their structure, filled with cycloserine and synthesized at a percentage ratio of HMDA or DADPh to VP-VA of 70:30 show the best physical and mechanical properties (tensile strength of 3.1 MPa and specific elongation of 47% for HMDA and tensile strength of 5.2 MPa, and

specific elongation of 90% for DADPh, respectively). Their hydrophilicity is 21.0% and 19.4%, respectively, which will contribute to the prolonged release of cycloserine from the polymer matrix under *in vitro* conditions.

Keywords: polyurethane ureas; copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol; 1,6-hexamethylenediamine; 4,4'-diaminodiphenylmethane; cycloserine; hydrophilicity.

REFERENCES

1. Raihorodskiy I.M., Kolhanova I.V., Kirilin A.D., Kopylov V.M., Matiushin H.A. Gazodiffuzionnyye membrannyye materialy dl'ya oksigenatsii krovi i «iskusstvennoi kozhi» [Gaseous diffusion membrane materials for oxygenation of blood and «synthetic skin»]. *Kriticheskiye Tekhnologii. Membrany*, 2002, no. 14, pp. 18-28. (in Russian).
2. Braatz J.A., Kehr C.L., *Contact lenses based on biocompatible polyurethane and polyurea-urethane hydrated polymers*. Patent US, no. 4886866, 1989.
3. Zdrahala R., Strand M., *Fluorinated polyetherurethanes and medical devices therefrom*. Patent US, no. 4935480, 1990.
4. Takakura T., Kato M., Yamabe M. *Fluorinated polyurethanes, 1*. Synthesis and characterization of fluorine-containing segmented poly(urethane-urea)s. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1990, vol. 191, no. 3, pp. 625-632.
5. Romanovskaia I.I. Potentsialnoe ranevoe pokrytiye s tripsinom, immobilizovannym v modifitsirovanniy poli-N-vinilpirrolidon [The potential wound coating with trypsin immobilized in modified poly-N-vinylpyrrolidone]. *Dopovidi Natsional'noi Akademii Nauk Ukrainy*, 2009, no. 9, pp. 182-187. (in Russian).
6. Mazur L.M., *Syntezi i doslidzhenn'ya novykh poliuret-aniv, stvorenn'ya kompozitsii na yikh osnovi yak nosiiv likars'kykh rehovyn* [Synthesis and investigation of new polyurethanes, creation of compositions on their base as carriers of medicinal substances]: thesis for the degree of Candidate of Chemical Sciences, Kyiv, Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine, 2007. (in Ukrainian).
7. Rozhnova R.A., Karpenko O.S., Rudenychuk T.V., Galatenko N.A., Kiselova T.O. Rozrobka plivkovykh materialiv z dekametoksynom na osnovi poliuretansechovyn, yaki mist'yat' u svoii strukturi fragmenty kopolimeru N-vinilpirolidonu z vinilovym spyrtom [Synthesis of film materials with decametoxine on the basis of polyurethaneureas which contain in the structure the fragments of a copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol]. *Naukovi Zapysky NaUKMa*, 2016, vol. 183, pp. 54-59. (in Ukrainian).
8. Flodin Per, *Lineinyi blok-polimer, sodержashchiiy grup-pu mocheviny i uretanovuyu gruppu, sposob polucheniia lineynykh blok-polimerov i ispolzovaniye blok-polimerov v kachestve implantatov* [Linear block polymer containing urea group and urethane group, a method for producing of linear block polymers and the use of block polymers as implants]. Patent RF, no. 2189993, 2002. (in Russian).
9. Fujimoto K.L., Guan J., Keller B.B., Tobita K., Wagner W.R., *Biodegradable elastomeric patch for treating cardiac or cardiovascular conditions*. Patent US, no. 20150132251, 2015.
10. Borodulin B.E., Vakurova N.V., Borodulina E.A., Azovskova T.A., *Klinicheskaia farmakologiya protivotuberkuleznykh lekarstvennykh sredstv i printsipy khimioterapii bol'nykh tuberkulezom* [Clinical pharmacology of antituberculous drugs and the principles of chemotherapy of tubercular patients]. Ofort Publishers, Samara, 2013. 182 p. (in Russian).
11. Yakovlev V.P., Yakovlev S.V., *Ratsionalnaia antimikrobnaya farmakoterapiia* [Rational antimicrobial pharmacotherapy]. Litterra Publishers, Moscow, 2003. 1008 p. (in Russian).
12. Severin E.S., Kriukov L.N., Zykova I.E., Barsegian G.G., Vorontsov E.A., Kuznetsov S.L., Pomazkova T.A., Gumanov S.G., *Lekarstvennoe sredstvo na osnove D-tsikloserina, preparat prolongirovannogo deystviya, sodержashchiiy nanochastitsy, sposob ego polucheniia* [D-cycloserine-based drug, nanoparticles-containing preparation with prolonged effect, and method for its preparing]. Patent RF, no. 2318513, 2008. (in Russian).
13. Severin E.S., Erohin V.V., Demihova O.V., Sukoian G.V., Zykova I.E., Bocharova I.V., Barsegian G.G., Vorontsov E.A., Kuznetsov S.L., Mishin V.Yu., *Lekarstvennoe sredstvo prolongirovannogo deystviya s dozirovannym vysvobozhdeniyem v organy – misheni na osnove D-tsikloserina dl'ya lecheniya rezistentnykh form tuberkuloza* [D-cycloserin-based medication of prolonged action with dosed release into target organs for the treatment of resistant forms of tuberculosis]. Patent RF, no. 2403041, 2010. (in Russian).
14. Becker H., Berger W., Domshke G., *Organikum practical handbook of organic chemistry*. Burlington, Elsevier Science, 2013.
15. Aristovskaia L.V., Babayevskiy P.G., Vlasov S.V., Mikhaylin Yu.A., Mikhasenok O.Ya., Simonov-Emelyanov I.D., *Praktikum po polimernomu materialovedeniiu* [Manual of polymer materials science]. Khimiya, Moscow, 1980. 255 p. (in Russian).