

УДК 678.664:678.686:615.462

<https://doi.org/10.15407/polymerj.41.04.271>

Медичні полімери

## Композиційні матеріали на основі ізоціануратвмісного поліуретану з пролонгованим вивільненням доксорубіцину

С.А. Лукашевич, Р.А. Рожнова, Г.А. Козлова, Л.Ю. Нечаєва

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України  
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна, [lsa2010new@ukr.net](mailto:lsa2010new@ukr.net)

*Синтезовано нові полімерні матеріали з ізоціануратними вузлами розгалуження на основі поліоксипропіленгліколю, ТДІ (2,4-;2,6-толуїлендіізоціанату), ізоціанурату ТІТГМІ (2,4,6-триізоціанат (трисексаметилен)ізоціанурату), доксорубіцину та подовжувача ланцюга — дигідрозиду адипінової кислоти (ДАК) за різного мольного співвідношення ТДІ та ізоціанурату. Встановлено залежність міцності при розриві і відносного подовження в поліуретанах розгалуженої будови від співвідношення ТДІ та ТІТГМІ. ІЧ-спектроскопічними дослідженнями встановлено, що доксорубіцин за низької концентрації в полімері не впливає на зміни в спектрах. Порівнюючи фізико-механічні показники поліуретанової матриці без доксорубіцину з синтезованими композиційними матеріалами встановлено, що введення ізоціануратних гетероциклічних фрагментів і доксорубіцину в полімер приводить до збільшення міцності при розриві та зменшення відносного подовження. Досліджено фізико-механічні властивості отриманих матеріалів залежно від співвідношення ізоціанатних складових. За результатами дослідження динаміки виходу лікарського препарату було встановлено, що зі збільшенням вмісту ізоціануратної складової в полімерній матриці збільшується кількість вивільненого доксорубіцину.*

**Ключові слова:** поліуретани (ПУ), доксорубіцин (Дох), дигідрозид адипінової кислоти (ДАК), динаміка виходу, імплантати.

### Вступ.

Збільшення кількості онкологічних хворих з патологічними ураженнями м'яких і кісткових тканин потребує розробки нових біологічно активних полімерних матеріалів пролонгованої дії, які можуть бути використані як імплантати з місцевою протипухлинною активністю. Використання таких матеріалів буде сприяти зменшенню хімотерапевтичного впливу цитостатиків на весь організм хворої людини за рахунок місцевого хімотерапевтичного пролонгованого впливу на патологічні клітини в місці видаленої патології [1, 2–5].

Доксорубіцин (Дох) (Тева, Нідерланди), (8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезоксид- $\alpha$ -L-ліксогексепіранозил)-окси-7,8,9,10-тетра-гідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксиацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендіон (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub>) — протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду вже понад 30 років використовують при лікуванні як гематологічних онкологічних захворювань, так і інших пухлин різної локалізації (саркома м'яких тканин, остеогенна саркома) [1, 10, 11].

Останнім часом активно проводяться роботи зі створення пролонгованих полімерних форм з доксорубіцином. Увагу вчених привертають дослідження, пов'язані з методами та механізмами іммобілізації доксорубіцину, дослідження його біологічної активності,

здатності до пролонгованого вивільнення лікарської речовини, впливу на структуру та властивості полімерних матриць тощо [3,13].

Відомо використання доксорубіцину при створенні полімерних лікарських форм пролонгованої дії на основі наночастинок модифікованого хітозану. Отримані лікарські форми мають біологічну активність та пролонговану дію. Проте, незважаючи на великий потенціал хітозану як матеріалу для біомедичного застосування, до сьогодні на світовому фармацевтичному ринку з'являються тільки перші зареєстровані лікарські препарати [2].

Досліджено здатні до біодеструкції полімерні системи з доксорубіцином з різними способами іммобілізації та вивільнення лікарського препарату, отримані на основі гомополімерів (поліметакрилової кислоти, ПВС, полі-N-[2-гідроксипропіл]акриламід), гетероланцюгових полімерів (поліетиленмін, поліетиленгліколі, полі- $\alpha$ -L-амінокислоти, поліаміди, поліефіри, поліфосфазени) і біополімерів (полісахариди, протеїни, нуклеїнові кислоти) [3, 7–9].

Активно досліджують комплексоутворення доксорубіцину з поліакриловою, поліглутаміною та поліаспарагіною кислотами, декстрансульфатом, а також мікро- і нанокапсулювання з використанням хітозану

та його похідних (гліколь, гексанол, олеїл, сукциноіл і т. д.). Метод пошарової адсорбції різнойменно заряджених поліелектролітів на колоїдних частинках різного складу і будови було використано для капсулювання біологічно активних речовин, у т. ч. і доксорубіцину [4, 13].

Широко відомо використання поліуретанів при створенні біологічно активних імплантатів [6–8]. При цьому, для надання їм біологічної активності використовують методи структурної та хімічної модифікації полімерної матриці лікарськими речовинами широкого спектру дії [7–9, 11].

Також одним з підходів щодо зміни структури, фізико-механічних і фізико-хімічних властивостей, які зумовлюють експлуатаційні характеристики кінцевого продукту, є використання різних подовжувачів макроланцюга при синтезі поліуретанової матриці [10].

При синтезі полімерів медичного призначення, зокрема протезів судин, протезів для остеосинтезу та регенерації хрящової тканини, біосумісних покриттів, відомо використання як подовжувача макроланцюга дигідрозиду адипінової кислоти (ДАК) (англ. - ADH), який є функціональним мономером і має властивість швидко взаємодіяти з кето- або альдегідними групами [9, 10]. При створенні полімерних систем із контрольованим вивільненням лікарських речовин ДАК також може бути використаний як біодеградабельний спейсер для іммобілізації лікарських речовин, зокрема доксорубіцину [10].

Авторами [17] на основі олігооксипропіленгліколю (ООПГ, ММ = 1002) та ізоціанатів – толуїлендіізоціанату (ТДІ 80/20) і 2,4,6-триізоціанат(трисгексаметилен)-ізоціанурату та дигідрозиду адипінової кислоти, варіюванням вмісту ізоціанатних складових при синтезі полімерної матриці було синтезовано нові полімерні матеріали з різною структурою та властивостями для використання як основа при створенні біологічно активних імплантатів м'якої тканини.

Іммобілізація доксорубіцину на вищезазначеній полімерній матриці дасть змогу отримати біологічно активні полімерні матеріали з пролонгованим вивільненням лікарського препарату, які в подальшому можуть бути імплантатом м'яких тканин для місцевого лікування патологічних захворювань.

Метою роботи є розробка композиційних матеріалів з доксорубіцином на основі ізоціануратвмісного поліуретану та дослідження динаміки вивільнення лікарської речовини за умов *in vitro*.

#### Матеріали і методи.

**Матеріали:** 2,4-;2,6-толуїлендіізоціанат (ТДІ – суміш ізомерів 80/20) (Merck, Німеччина) ( $T_{\text{кип}} = 134 \text{ } ^\circ\text{C}$ ,  $n_D^{20} = 1,5678$ ) очищали перегонкою у вакуумі (за залишкового тиску 0,7 кПа,  $T_{\text{кип}} = 100 \text{ } ^\circ\text{C}$ ).

2,4,6-триізоціанат (трисгексаметилен)ізоціанурат ТІТГМІ (HDT-90) (Франція, х.ч.) ( $T_{\text{кип}} = 202 \text{ } ^\circ\text{C}$ ,  $n_D^{20} = 1,698$ ).

Таблиця 1. Мольне співвідношення компонентів для синтезу поліуретанів

Склад полімеру	ООПГ, моль	ТДІ, моль	ТІТГМІ, моль
ООПГ+ТДІ+ ТІТГМІ	4	1,75	0,25
	4	1,50	0,50
	4	1,25	0,75
	4	0,75	1,25

Олігооксипропіленгліколь (ООПГ, ММ = 1002) (Rokopol, Польща) просушений у потоці аргону за температури  $70 \pm 5 \text{ } ^\circ\text{C}$  і залишкового тиску 2–4 мм рт. ст. протягом 40 год.

Дигідрозид адипінової кислоти (ADH) (Merck, Німеччина, х.ч.) ( $T_{\text{пл}} = 178 \text{ } ^\circ\text{C}$ ).

Хлороформ  $\text{CHCl}_3$  (Корея, х.ч.,  $T_{\text{кип}} = 61,2 \text{ } ^\circ\text{C}$ ,  $\rho = 1,483 \text{ г/см}^3$ ,  $n_D^{20} = 1,4467$ ) перегнаний у вакуумі перед синтезом.

Доксорубіцин (Dox) (Тева, Нідерланди), (8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезоксид- $\alpha$ -L-лікогексопіранозил)-окси-7,8,9,10-тетра-гідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксил-ацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендіон ( $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}$ ) – протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду.

**Методи.** Вміст вільних ізоціанатних груп у процесі синтезу композиційних матеріалів аналізували титриметричним методом.

Контроль вмісту вільних ізоціанатних груп у процесі синтезу ІФП (основи) проводили методом зворотного титрування діетиламіном (ДЕА) за методикою, яка ґрунтується на взаємодії NCO-груп з аміногрупами ДЕА, надлишок якого титрували 0,1 н водним розчином HCl [11, 14].

**Отримані полімерні матеріали** були досліджені на ІЧ-спектрометрі «Tensor-37» фірми «Bruker» з Фур'є перетворенням в області  $650 - 4000 \text{ см}^{-1}$  [15].

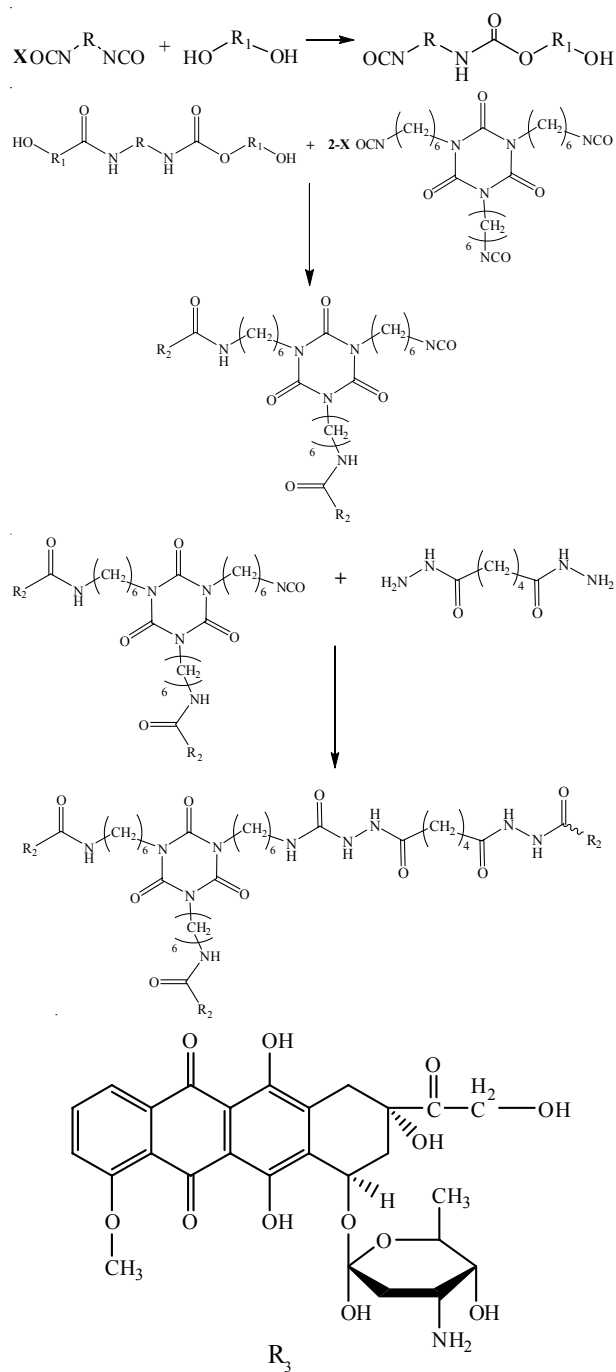
Фізико-механічні показники, зокрема міцність при розриві і відносне подовження при розриві, визначали за допомогою універсальної машини для розриву пластмас 2167 P-50 за максимальної сили розриву  $50 \text{ кН/см}^2$  згідно з ГОСТ 14236 [17].

Дослідження динаміки виходу лікарського препарату визначали за оптичною густиною розчину за  $\lambda = 482 \text{ нм}$  на спектрофотометрі Specord M-40.

#### Отримання полімерного матеріалу з доксорубіцином.

Синтез ПУ матриці за різного мольного співвідношення компонентів (табл. 1) проводили в 3 стадії як описано в роботі [17]. Синтез проводили до повної конверсії ізоціанатних груп. Потім у розчин полімеру в хлороформі вводили наважку доксорубіцину, яку попередньо розчиняли в 10 мл хлороформу.

Отриманий розчин полімеру з доксорубіцином вакуумували та виливали на тефлонові форми, сушили у сушильній шафі за температури  $20 \pm 5 \text{ } ^\circ\text{C}$  до постійної маси. Синтезований полімерний матеріал представляє собою плівку помаранчевого кольору завтовшки 2,0–2,3 мм.



де:

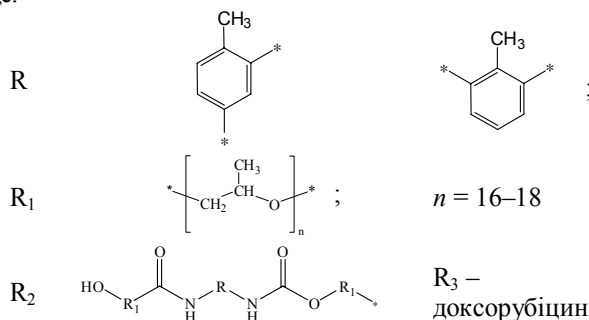


Рис.1. Схема синтезу полімеру

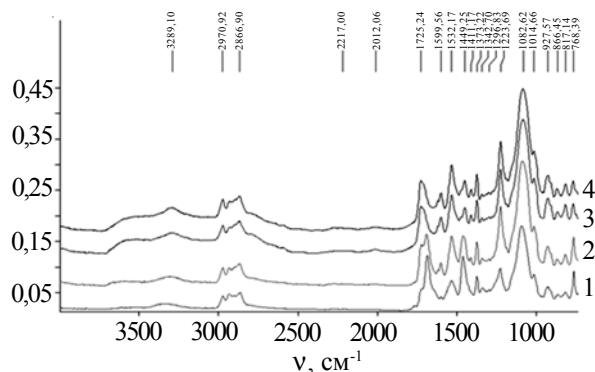


Рис. 2. ІЧ-спектри зразків поліуретанів: 1 – ПУ+ ТІТГМІ 0+ДАК + доксорубіцин (0,5 %) (контроль); 2 – ПУ+ ТІТГМІ 0,5+ДАК + доксорубіцин (0,5 %); 3 – ПУ+ ТІТГМІ 0,75+ ДАК + доксорубіцин (0,5 %); 4 – ПУ+ ТІТГМІ 1,25+ДАК + доксорубіцин (0,5 %)

ДАК брали у кількості 0,015 моль, доксорубіцин був введений у всі зразки за сталої концентрації 0,5 % мас.

Схема отримання композиційного матеріалу наведена на рис. 1.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За даними ІЧ-спектроскопії було виявлено, що відбуваються певні зміни в структурі полімеру (смуги 3295 і 2970  $\text{cm}^{-1}$ ) залежно від введених ізоціанатів (рис. 2).

Кількість вільних і зв'язаних NH-груп у блоках визначає фізико-механічні властивості матеріалу. В свою чергу наявність вільних і зв'язаних NH-груп пов'язана з екрануванням блоків ООПГ–ТДІ та ООПГ–ТІТГМІ один одним.

Кількість зв'язаних NH-груп зростає зі збільшенням кількості ТІТГМІ в зразках, що пов'язано з просторовими затрудненнями обертання атома Гідрогену навколо Нітрогену через підвищення електронної густини  $\pi$ -зв'язків у цьому атомі.

Зміщення смуги 1725  $\text{cm}^{-1}$  в бік менших частот до 1590—1532  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає валентним коливанням C=O, пов'язана зі збільшенням кількості ТІТГМІ, який містить кетонні групи в ізоціануратному циклі.

Спостерігається розширення смуги валентних

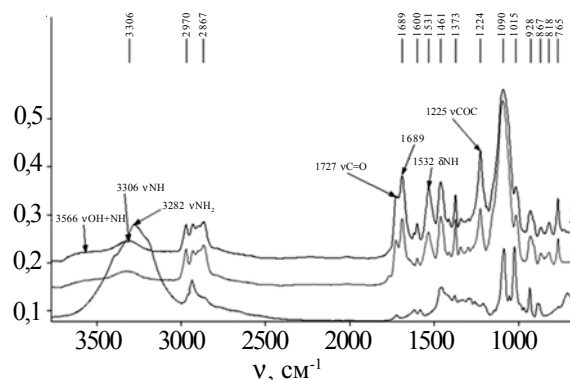


Рис. 3. ІЧ-спектри зразків: 1 – доксорубіцин; 2 – ПУ+ ТІТГМІ 0,5+ДАК + доксорубіцин(0,5 %); 3 – ПУ+ ТІТГМІ 0,75+ ДАК (контроль)

Таблиця 2. Фізико-механічні показники ПУ матеріалів, що містять ДАК і доксорубіцин

№ п/п	ТДІ/ТІТГМІ/ДАК	Міцність при розриві, МПа	Відносне подовження, %
1	1,75/0,25/0,015	3,10	120
2	1,5/0,5/0,015	3,25	102
3	1,25/0,75/0,015	3,47	84
4	0,75/1,25/0,015	3,87	65

коливань зв'язаних NH- і OH-груп за  $3295 \text{ см}^{-1}$  в область менших частот, що свідчить про появу більш зв'язаних водневим зв'язком цих груп. Доксорубіцин майже не впливає на структуру полімерної матриці.

Отже, можна сказати, що кількість зв'язаних NH-груп зростає зі збільшенням кількості ТІТГМІ в отриманих полімерах, що безпосередньо впливає на його фізико-механічні властивості, в той час як доксорубіцин і ДАК майже не впливають на ці параметри.

Було проведено порівняння спектрів доксорубіцину, композиту з доксорубіцином і контрольного зразка ПУ без доксорубіцину (рис. 3).

При порівнянні спектрів доксорубіцину, контрольного зразка ПУ+ ТІТГМІ 0,75+ДАК і ПУ+ ТІТГМІ 0,5+ДАК + доксорубіцин утворення нових смуг поглинання не спостерігали, що свідчить про фізичну іммобілізацію лікарського препарату. Також на спектрі поліуретану з доксорубіцином не спостерігали смуг поглинання, характерних для доксорубіцину, оскільки у склад полімеру введена мала кількість лікарського препарату, яка розрахована з урахуванням середньодобової терапевтичної дози і становить 0,5 % мас.

На спектрі зразка ПУ з доксорубіцином (рис. 2, крива 2) спостерігали збільшення інтенсивності валентних коливань  $\nu_{\text{C=O}}$  за  $1727 \text{ см}^{-1}$ , зменшення інтенсивності валентних коливань етерних зв'язків  $\text{C-O-C}$  за  $1225 \text{ см}^{-1}$  та деформаційних коливань NH за  $1532 \text{ см}^{-1}$ , що вказує на перерозподіл водневих зв'язків та утворення більш досконалої сітки фізичних взаємодій при введенні доксорубіцину у склад поліуретану. Доксорубіцин, маючи складну хімічну структуру і різні функціональні групи у своєму складі (конденсовані ароматичні, хіноїдні, гідрохіноїдні, аміноцукор), може утворювати з поліуретановою матрицею додаткові хімічні та координаційні зв'язки. Враховуючи вказане вище, полімерні поліуретанові матеріали з доксорубіцином потребують додаткових досліджень у подальшому.

Згідно з даними фізико-механічних досліджень, було встановлено, що при збільшенні кількості ТІТГМІ міцність при розриві в ряду синтезованих ПУ зростає (табл. 2).

Встановлено, що залежність міцності при розриві і відносного подовження в ПУ розгалуженої будови залежить від співвідношення ТДІ/ТІТГМІ. Найбільше значення міцності при розриві спостерігається у зразках, синтезованих за мольного співвідношення ТДІ/ТІТГМІ, рівного 0,75/1,25.

При порівнянні фізико-механічних показників ПУ матриць без доксорубіцину [17] з отриманими

композиційними матеріалами встановлено, що введення доксорубіцину у полімерну матрицю приводить до збільшення міцності при розриві в 1,1–1,5 раза та зменшення відносного подовження при розриві в 2,0–2,2 раза.

Для дослідження динаміки виходу доксорубіцину були отримані полімерні зразки на основі олігооксипропіленгліколю та ТДІ, які містять у своєму складі ТІТГМІ. Всі зразки містять доксорубіцин (Dox) у кількості 0,5 % від маси полімерної основи та відрізняються вмістом ТІТГМІ.

Для статистичної вірогідності з кожної серії досліджували по 3 зразки, що містять доксорубіцин, і один зразок – контрольний, який містить всі компоненти такої ж кількості, крім доксорубіцину.

Кожний зразок був поміщений в бюкс із притертою пробкою з додаванням по 20 мл дистильованої води. Інкубацію зразків проводили в термостаті за температури  $38 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ . Вивільнення доксорубіцину в розчин вивчали спектрофотометричним методом. Спектр поглинання доксорубіцину має максимум за довжини хвилі  $\lambda = 482 \pm 1 \text{ нм}$  (рис. 3).

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 полоси поглинання. Результати наведені в табл. 4.

Таблиця 3. Склад композицій з Dox

№ серії зразків	Вміст ТІТГМІ, %	Вміст Dox, %	Маса зразка, $M_{\text{сер}}, \text{ г}$	Маса Dox у зразку, $m_{\text{сер}}, \text{ г}$
1	0,50	0,5	0,9324	0,00466
2	0,75	0,5	0,7875	0,00390
3	1,00	0,5	0,9544	0,00477
4	1,25	0,5	0,9485	0,00474

Таблиця 4. Оптична густина розчинів

Концентрація розчину доксорубіцину, %	Оптична густина екстракту, $D$	Довжина хвилі в $\text{max}$ смуги поглинання, $\lambda$ , нм
0,0042	0,10	482,7
0,0083	0,21	482,1
0,0170	0,41	481,4
0,0250	0,63	481,8
0,0330	0,84	482,1
0,0670	1,66	481,3

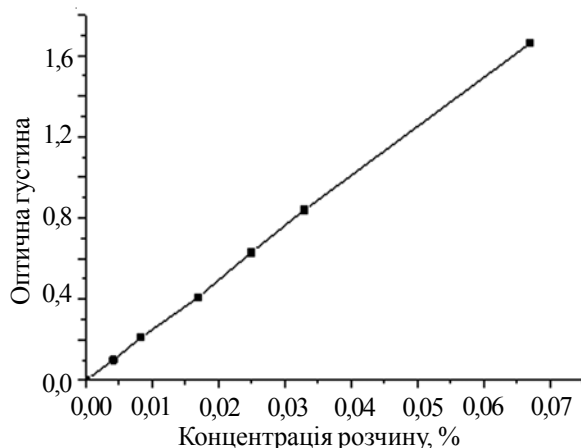


Рис. 4. Калібрувальний графік

усьому інтервалі досліджуваних концентрацій. Таким чином підтверджується виконання закону світлопоглинання (рис. 4).

*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 Spereod M-40. Витяжки з контрольних зразків, які не містять доксорубіцин, використовували як розчини порівняння при фотометруванні досліджуваних розчинів.

Результати вимірів і обчислень наведені в табл. 5.

З даних таблиці видно, що зі збільшенням вмісту ТІТГМІ в полімерній матриці зростає вихід доксорубіцину в дистильовану воду та збільшується час його

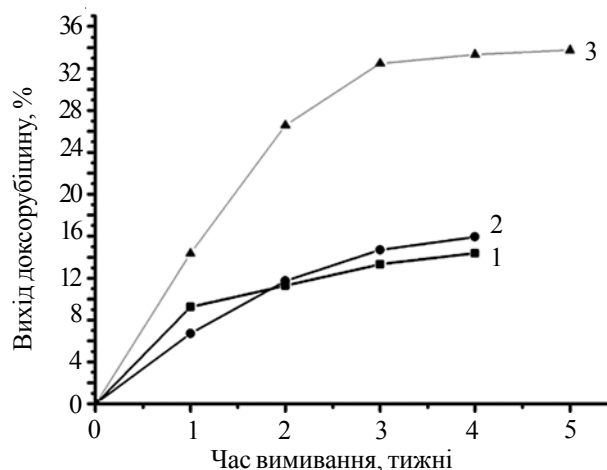


Рис. 5. Динаміка виходу доксорубіцину: 1 – ПУ+ТІТГМІ 0,75+ ДАК + доксорубіцин (0,5%); 2 – ПУ+ТІТГМІ 1,0+ ДАК + доксорубіцин (0,5%); 3 – ПУ+ТІТГМІ 1,25+ ДАК + доксорубіцин (0,5%)

міграції. Так, зі зразків, що містять у своєму складі 1,25 моль ТІТГМІ, спостерігали максимальний вихід доксорубіцину, що становить близько 34% за 5 тижнів вимивання. Зі зразків серії 1, із вмістом 0,5 моль ТІТГМІ, вихід доксорубіцину не виявлено, що можливо пояснюється тим, що препарат вбудовується в просторову структуру полімеру, характерну для такої концентрації.

У графічному вигляді динаміка виходу доксорубіцину наведена на рис. 5.

Таблиця 5. Динаміка виходу доксорубіцину

Час вимивання, тижні	Оптична густина екстракту, $D_{\text{сер.}}$	Концентрація доксорубіцину (з калібрувального графіка), %	Кількість доксорубіцину, що вийшов з полімеру в розчин	
			$m$ , г	% від уведеного, Дох, %
1	2	3	4	5
Серія 2. ТІ = 0,75 моль				
1	0,0434	0,0018	0,00036	9,23
2	0,0545	0,0022	0,00044	11,28
3	0,0632	0,0026	0,00052	13,33
4	0,0699	0,0028	0,00056	14,36
Серія 3. ТІ = 1 моль				
1	0,0391	0,0016	0,00032	6,71
2	0,0702	0,0028	0,00056	11,74
3	0,0867	0,0035	0,00070	14,68
4	0,0936	0,0038	0,00076	15,93
Серія 4. ТІ = 1,25 моль				
1	0,0843	0,0034	0,00068	14,35
2	0,1561	0,0063	0,00126	26,58
3	0,1903	0,0077	0,00154	32,49
4	0,1958	0,0079	0,00158	33,33
5	0,1982	0,0080	0,00160	33,76

**Висновки.**

Отримано ряд композиційних матеріалів з ізоціануратними вузлами розгалуження та лікарським препаратом доксорубіцином на основі основі ООПГ, ТДІ, ізоціанурату ТІТГМІ, що містять подовжувач ланцюга – дигідрозид адипінової кислоти за різного мольного співвідношення ТДІ та ізоціанурату.

Дослідженнями встановлено залежність міцності при розриві і відносного подовження в поліуретанах розгалуженої будови від співвідношення ТДІ та ТІТГМІ. Найбільше значення міцності при розриві спостерігається у зразках, синтезованих за мольного співвідношення ТДІ/ТІТГМІ, рівного 0,75/1,25.

ІЧ-спектроскопічними дослідженнями встановлено, що вільні та зв'язані NH-групи в сегментах матриці визначають фізико-механічні властивості полімеру, а наявність вільних і зв'язаних NH-груп пов'язана з екрануванням блоків ООПГ–ТДІ та ООПГ–ТІТГМІ один одним. Зв'язані NH-групи зростають кількісно зі збільшенням кількості ТІТГМІ в зразках, що пов'язано з просторовими затрудненнями обертання атома Гідрогену навколо Нітрогену через підвищення електронної густини  $\pi$ -зв'язків у цьому атомі. Препарат доксорубіцину за низьких концентрацій в полімері не впливає на зміни в спектрах.

Порівнюючи фізико-механічні показники поліуре-

танової матриці без доксорубіцину з синтезованими композиційними матеріалами встановлено, що введення доксорубіцину у полімер приводить до збільшення міцності при розриві в 1,1–1,5 раза та зменшення відносного подовження при розриві в 2,0–2,2 раза. Збільшення міцності при розриві при введенні доксорубіцину очевидно можна пояснити утворенням додаткових фізичних і водневих зв'язків з матрицею і її додатковою структурізацією, оскільки препарат має складну формулу.

Маючи різні функціональні групи у своєму складі (конденсовані ароматичні, хіноїдні, гідрохіноїдні, аміноцукор), доксорубіцин може утворювати з поліуретановою матрицею додаткові фізичні, водневі та координаційні зв'язки [18,19]. Тому доксорубіцин, маючи складну хімічну формулу, потребує додаткових досліджень в подальшому.

За результатами дослідження динаміки виходу лікарського препарату було встановлено, що зі збільшенням вмісту ізоціануратної складової в полімерній матриці збільшується кількість вивільненого доксорубіцину. При цьому в зразках, синтезованих за мольного співвідношення ТДІ/ТІТГМІ, рівного 0,75/1,25, спостерігали максимальний вихід доксорубіцину, що за 35 діб становить 34 %.

**Література**

1. *Ferreira M. J., Duarte N., Gyemant N.* Interaction between doxorubicin and the resistance modifier stilbene on multidrug resistant mouse lymphoma and human breast cancer cells. *Anticancer Res.* 2006. **26**, no. 5A: 35–41.
2. *Zubareva A. A.* Razrabotka sistem dostavki biologicheskii aktivnykh veshchestv na osnove nanochastic hitozana i ego proizvodnyh. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata himicheskikh nauk. Moskva, 2013.
3. *Averin P.S., Lopes de Gerenyu A. V., Balabushevich N. G.* Polielektrolitnye mikro- i nanochasticy s doksorubicinom. *Vestn. mosk. un-ta. Ser. 2. Himiya.* 2016. **57**, no. 2: 120–126.
4. *Sayfina L. F.* Sintez i antimikobakterialnaya aktivnost izocianuratov, soderjaschih tiolny'e, sulfidnye, sulfinilnye, sulfonilnye gruppy v N-alkilnoy cepi : Dissertaciya kandidata himicheskikh nauk : 02.00.03.
5. *Malanchuk V.A., Astapenko E.A., Galatenko N.A., Rojnova R.A.* Rezultaty issledovaniya fiziko-mehaniicheskikh svoystv biodegradiruemogo polimera, ispolzuemogo v rekonstruktivno-vosstano-vitelnoy hirurgii kostey chelyustno-licevoy oblasti. *Vi'snik problem biologii i medicini.* 2013, **2**, no. 100: 304–308.
6. *Gorbatenko V.I.* Izocianaty. Metody sinteza i fiziko-himicheskie svoystva alkil-, aril-, i geterilizocianatov. K.: Naukova dumka, 1987: 444.
7. *Rudenchik T. V., Rozhnova R. A., Galatenko N. A., Nechaeva L. Yu., Kiselova T. O.* Rozrobka kompoziciynih materialiv na osnovi oligooksiopropilenfumaratu, dimetakrilat trietilenglikolyu ta N-vinilpirolidonu, yaki mistyat' imunomodulyator levamizol, i doslidjennya dinamiki yogo vivilnennya. *Naukovi zapiski NaUKMA.* 2015. **170**: 53–58.
8. *Stashenko K. V., Rudenchik T. V., Rozhnova R. A., Kiselova T. O.* Sintez ta doslidjennyakompoziciynih materialiv na osnovi poliuretanechovin z fragmentami kopolimeru polivinilbutiralyu, vinilacetatu ta vinilovim spirtom ta lizocimom. *Zbirnik statey «Fundamentalni ta prikladni doslidjennya v suchasniy himii».* V Mijnarodna zaochna naukovopraktichna konferenciya molodih vchenih, 2018: 135–138.
9. *Gorbunova N.A., Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Kuksin A.N.* Novye nanostrukturovannye bioaktivnye kompozicionnye materialy medicinskogo naznacheniya / International Scientific and Technical Conference. "Polimernye kompozity i tribologiya", 22-25 06.2009. Belarus, Gomel, 2009: 62.
10. *Grekov A. P.* Organicheskaya himiya gidrazina / A. P. Grekov. Kiev: Tehnika, 1966: 235.
11. *Resiak I., Rokicki G.* Modyfikowane poliuretany do zastosowan medycznych. *Polimery.* 2000, no. 9: 592–602. <https://doi.org/10.14314/polimery.2000.592>
12. *Elbl L., Vasova I., Navratil M., Tomaskova I., Jedlicka F., Chaloupka V., Mayer J., Vorlicek J.* Late cardiotoxicity in

patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy. *J Vnitr Lek.* 2006. **52**, no. 4: 328–38.

13. *Ipatova O.M., Zyкова M.G., Torhovskaya T.I., Medvedeva N.V., Prozorovskiy V.N.* Vozmozhnosti ispolzovaniya fosfolipidnoy nanosistemy s glicirrizinovoy kislotoy (Fosfogliv) dlya optimizatsii lekarstvennykh preparatov, na primere doksorubicina i budesonida. *Biomedicinskaya himiya*, 2009, **55**, no. 2: 185–194.

14. *Grigor'ev G.P., Fedotova O.Ya.* Laboratornyy praktikum po tehnologii plasticheskikh mass. CHast 1: Uchebnoe posobie - M.: Vy'sshaya shkola, 1977: 248.

15. *Jaouen G.* Bioorganometallics. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2006: 444. <https://doi.org/10.1002/3527607692>

16. *Prech E., Byulmann F., Affolter K.* Opredelenie stroeniya organicheskikh soedineniy. M.: Mir; BINOM.

Laboratoriya znaniy, 2006: 55.

17. *Lukashevich S. A., Rozhnova R. A., Galatenko N. A., Kozlova G. A.* Rozrobka metodu sintezu poliuretaniv z izocianuratnimi vuzlami rozgalujennya. Doslidjennya ih strukturi ta vlastivostey. *Visnik ONU.* 2016, **21**, no. 4(60): 48–56. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2016.4\(60\).83667](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2016.4(60).83667)

18. *Kozlova T.B., Letunovskiy M.P., Jarkov B.B.* Vliyanie himicheskoy sshivki na vodorodnye svyazi v uretanovy'h blok sopolimerah. *Vysokomol. soed.* 1983, **25**, no. 9: 1929–1933.

19. *Beck R. A., Truss R.W.* Effect of chemical structure on the wear behavior of polyurethane-urea elastomers. *Wear* 218(2):145-152·July 1998: 145152. [https://doi.org/10.1016/S0043-1648\(98\)00219-1](https://doi.org/10.1016/S0043-1648(98)00219-1)

*Надійшла до редакції 18 липня 2019 р.*

## Композиционные материалы на основе изоциануратсодержащего полиуретана с пролонгированным высвобождением доксорубина

*С.А. Лукашевич, Р.А. Рожнова, Г. А. Козлова, Л. Ю. Нечаева*

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины  
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина; lsa2010new@ukr.net

*Синтезированы новые полимерные материалы с изоциануратными узлами ветвления на основе полиоксипропиленгликоля, ТДИ (2,4; 2,6-толулендиизоцианата), изоцианурата ТИТГМИ (2,4,6-триизоцианат (трисгексаметилен) изоцианурата) и удлинителя цепи — дигидразида адипиновой кислоты (ДАК) при разном мольном соотношения ТДИ и изоцианурата. Установлено зависимость прочности при разрыве и относительного удлинения в полиуретанах разветвленной строения от соотношения ТДИ и ТИТГМИ. ИК-спектроскопическими исследования установлено, что доксорубин в низких концентрациях в полимере не влияет на изменения в спектрах. Сравнивая физико-механические показатели полиуретановой матрицы без доксорубина с синтезированными композиционными материалами установлено, что введение изоциануратных гетероциклических фрагментов и доксорубина в полимер приводит к увеличению прочности при разрыве и уменьшению относительного удлинения. По результатам исследования динамики выхода лекарственного препарата было установлено, что с увеличением содержания изоциануратной составляющей в полимерной матрице увеличивается количество высвобожденного доксорубина.*

**Ключевые слова:** полиуретаны (ПУ), доксорубин (Дох), дигидразид адипиновой кислоты (ДАК), динамика выхода, имплантаты.

## Composite materials based on isocyanurate-containing polyurethane with a prolonged release of doxorubicin

*S.A. Lukashevich, R.A. Rozhnova, G.A. Kozlova, L.Yu. Nechaeva*

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine  
48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine; lsa2010new@ukr.net

*Based on polyoxypropylene glycol, TDI (2,4; 2,6-toluene diisocyanate), isocyanurate HDT - 90 (2,4,6-triisocyanate (trishexamethylene) isocyanurate) and the lincinogluhydrazide adipic acid extender (ADH) for a different molar conjugate – dihydrazide of adipic acid for a different molar conjugate – dihydrazide of adipic acid (ADH), for a different molar conjugate – dihydrazide of adipic acid, for the same time, the adduct of the lincinoglu – dihydrazide of adipic acid ADH for a different molar conjugate – dihydrazide of adipic acid for a different molar ratio of adipic acid – ADH for a different molar ratio – adipic acid for the same molar – dihydride bond of adipic acid for the same time new polymeric materials with isocyanurate branching units. According to the studies, the dependence of tensile strength and elongation in branched polyurethanes on the ratio of TDI to TITGMI was established. IR spectroscopic studies found that doxorubicin being in low concentrations in the polymer does not affect changes in the spectra. Comparing the physicomechanical parameters of a polyurethane matrix without doxorubicin with synthesized composite materials, it was found that the introduction of isocyanurate heterocyclic fragments and doxorubicin to the polymer leads to an increase in tensile strength and a decrease in elongation. According to the results of the study of the yield dynamics of the drug, it was found that with an increase in the content of the isocyanurate component in the polymer matrix, the amount of doxorubicin released increases.*

**Keywords:** polyurethanes (PU), doxorubicin (Dox), adipic acid dihydrazide (ADH), output dynamics, implants.