



<https://doi.org/10.15407/polymerj.44.03.222>  
УДК 678.664

**В.Д. ДЕНИСЕНКО,**

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,  
e-mail: politoks@merlin.net.ua  
ORCID: 0000-0003-3675-769X

**Н.А. ГАЛАТЕНКО,**

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,  
e-mail: galatenkonataliia@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5961-5750

**Р.А. РОЖНОВА,**

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,  
e-mail: rozhnovarita@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-3284-3435

**Л.Ю. НЕЧАЄВА,**

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,  
e-mail: l.ne4aeva@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9715-5986

## **РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ З ДАКАРБАЗИНОМ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА ОСНОВІ ПІНОПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН**

Розроблено нові композиційні матеріали з дакарбазином на основі пінополіуретансечовин (ППУС). Вміст лікарської речовини дакарбазину (ДАК) у композиції становив 0,5 і 1,0 мас. %. ППУС отримували на основі суміші олігоуретандіізоціанатів (ОУДІЦ), синтезованих на основі 2,4-;2,6-толуїлендіізоціанату та поліоксипропіленгліколів (ПОПГ) ММ 1002 і ММ 2002 за співвідношення 1:1. Проведені порівняльні фізико-механічні випробування. Згідно з отриманими результатами, ППУС за вмісту 1 мас. % ДАК мають фізико-механічні показники ( $\sigma = 7,8$ , МПа,  $\epsilon = 100$  % та  $\sigma_{\text{адес.}} = 4,5$  МПа), які задовільняють вимоги до імплантатів для потреб офтальмології. За результатами ІЧ-спектроскопічних досліджень встановлено можливість хімічної іммобілізації дакарбазину на обраному полімерному носії. Досліджені теплофізичні властивості синтезованих ППУС із дакарбазином методами ДСК і ТГА. Встановлено, що температура склування ( $T_g$ ) практично не залежить від вмісту ДАК. Температура склування ППУС за вмісту 0,5 і 1,0 мас. % ДАК становить мінус 49,70 і мінус 50,09 °С відповідно. За результатами ТГА отримані матеріали мають однакові характеристики теплостійкості і практично не залежать від вмісту ДАК. Температура початку розкладання лежить у діапазоні 290,96–298,61 °С і супроводжується незначною втратою маси (0,02–0,04 %). Температура максимальної швидкості розкладання лежить у межах 331,93–333,95 °С. За результатами дослідження динаміки вивільнення ДАК зі зразків ППУС за вмісту лікарської речовини в композиції 0,5 і 1,0 мас. % встановлено, що композиції ППУС за вмісту ДАК 1,0 мас. % мають більший відсоток виходу лікарської речовини, який на 14 добу становить ~ 64 %. Розроблені ППУС із дакарбазином – це перспективні матеріали для використання як імплантатів для потреб офтальмологічної хірургії.

**Ключові слова:** пінополіуретансечовина, дакарбазин, композиційний матеріал, динаміка вивільнення, імплантат.

Цитування: Денисенко В.Д., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Нечаєва Л.Ю. Розробка та дослідження композиційних матеріалів з дакарбазином медичного призначення на основі пінополіуретансечовин. *Полімерний журнал*. 2022. 44, № 3. С. 222–230. <https://doi.org/10.15407/polymerj.44.03.222>

## Вступ

Останнім часом досягнуті чималі успіхи в області синтезу біосумісних полімерних матеріалів. Здійснена можливість надання полімерним імплантатам лікувальних властивостей в результаті хімічної або фізичної іммобілізації біологічно активних речовин [1, 2]. При цьому, лікарський препарат, не зв'язаний з полімерною матрицею ковалентно, поступово дифундує в середовище організму при імплантації ендопротеза. Лікарський препарат, хімічно іммобілізований на полімерному носії, характеризується більш пролонгованим вивільненням в оточуючі тканини.

На сьогодні існує необхідність створення нових імплантаційних матеріалів для потреб офтальмології з пролонгованою лікувальною дією, які б могли бути використані при проведенні реконструктивно-відновлювальних операцій на навколоорбітальній ділянці [3].

Імплантаційний матеріал повинен виконувати функцію каркасу для відновлення тканинних дефектів, мати мікропористу структуру, проявляти біосумісність і місцеву пролонговану лікувальну дію залежно від місця та мети використання.

Класичним прикладом імплантатів для відновлення тканинних дефектів є імплантаційні матеріали на основі пінополіуретанів та їх композицій з лікарськими препаратами. Саме завдяки мікропористій структурі, розвиненій поверхні та біосумісності пінополіуретани використовуються в медицині [4, 5].

Авторами [2, 6] розроблена пінополіуретанова композиція з левамізолом на основі пінополіуретану сітчастої структури для відновлення сполучно-тканинних патологій та досліджено механізм реверсії трансформованих клітин під впливом пролонгованої форми левамізолу.

Відомий пінополіуретановий композиційний матеріал з антимікробним препаратом альбуцидом для використання як імплантата в офтальмології [3]. Пінополіуретанова композиція за вмісту 5 мас. % альбуциду була отримана на основі діізоціанатного форполімеру, синтезованого на основі поліоксипропіленглікою (ПОПГ) і 2,4,2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ) за мольного співвідношення компонентів 3,7:1,0 з використанням каталі-

затора 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенолу (УП-606/2). Встановлений вплив альбуциду на формування мікропористої структури полімерного матеріалу. Зокрема, наявність альбуциду в композиції приводить до зменшення пористості полімерного матеріалу та збільшення кількості пор малого діаметра (менше 300 нм). У роботах [7–9] показано, що отримані альбуцидвмісні поліуретанові композиції не проявляють цитотоксичної дії і є перспективними матеріалами для використання як імплантатів.

Перспективним напрямом залишається розробка нових пінополіуретанових композицій з пролонгованою протипухлинною дією для використання як імплантатів в офтальмології при проведенні відновлювальних операцій на орбіті та навколоорбітальній ділянці ока при видаленні пухлин. З цього погляду перспективні пінополіуретансечовини (ППУС), оскільки наявність сечовинних зв'язків у структурі поліуретану буде сприяти покращенню їхніх фізико-механічних і термічних властивостей [10, 11].

Як лікарська речовина при розробці матеріалів з пролонгованою протипухлинною дією заслуговує на увагу дакарбазин (Dacarbazine) 5-(3,3-Диметил-1-триазено)-імідазол-4-карбоксамід (ДАК) (рис. 1), який застосовують при лікуванні різних злоякісних новоутворень, у тому числі сарком м'яких тканин і меланоми шкіри [12].

Мета роботи полягала в розробці, дослідженні структури та властивостей ППУС композицій з пролонгованим вивільненням ДАК медичного призначення.

## Експериментальна частина

*Матеріали.* Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) („Rokopol” Польща) ММ 1002 сушили за

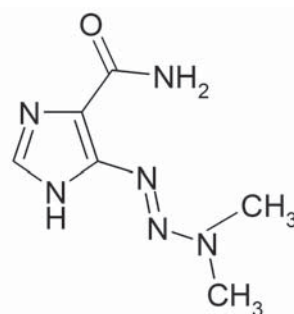


Рис. 1. Структурна формула ДАК

залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. і температури  $80 \pm 5$  °С у потоці сухого аргону протягом 8 год. безпосередньо перед синтезом. Вміст вологи за Фішером не перевищував 0,01–0,02 %.

Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) («Rokopol», Польща) ММ 2002 сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. і температури  $80 \pm 5$  °С у потоці сухого аргону протягом 8 год. безпосередньо перед синтезом. Вміст вологи за Фішером не перевищував 0,01–0,02 %.

2,4-;2,6-толуїлендіізоціанат (ТДІ, 80/20)  $C_9H_6N_2O_2$  (Merck, Німеччина) (ММ = 174,16;  $\rho = 1,22$  г/см<sup>3</sup>;  $T_{кип} = 133 \pm 1$  °С;  $n_D^{20} = 1,5678$ ) – суміш ізомерів 2,4- та 2,6- за співвідношення 80/20, очищували перегонкою в вакуумі за залишкового тиску 0,67 кПа,  $T_{кип} = 100 \pm 1$  °С. Використовували свіжоперегнаним.

2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол (УП-606/2)  $C_{15}H_{27}N_3O$  (Sigma-Aldrich, США) (ММ = 265,39) застосовували без додаткового очищення.

Дакарбазин (Дакарбазин Медак, Медак Гельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мБХ., Німеччина) – 5-(3,3-диметилтриазено)імідазол-4-карбоксамід ( $C_6H_{10}N_6O$ , ММ 182,2) – алкілюючий цитостатичний засіб триазенової структури [12].

**Отримання олігоуретандіізоціанатів (ОУДІЦ).** Синтезували ОУДІЦ на основі ПОПГ (ММ 1002) і ТДІ за мольного співвідношення компонентів 1,0:2,0. У тригорлий реактор, забезпечений механічною мішалкою, ділільною лійкою та барботером інертного газу (аргону) поміщали 2,0 моль ТДІ. З ділільної лійки краплями додавали 1,0 моль ПОПГ (ММ 1002) при інтенсивному перемішуванні протягом 1 год. Змішування компонентів проводили протягом 3 год. за кімнатної температури. Після чого реактор поміщали на масляну баню, нагріту до температури  $60 \pm 5$  °С, при безперервному перемішуванні, періодично відбираючи проби для

визначення вмісту вільних NCO-груп (визначали титрометричним методом). Реакційну суміш витримували доти, доки ізоціанатне число не досягало теоретичного значення. З отриманого ОУДІЦ формували плівки на тефлоновій підкладці. Плівки, які затужавили від вологи повітря, випробовували за показниками міцності та відносного подовження при розриві (табл. 1).

Синтез ОУДІЦ на основі ПОПГ (ММ 1002) і ТДІ за мольного співвідношення компонентів (1,00:2,05; 1,00:2,1 та 1,00:2,15) проводили за методикою, наведеною вище. Порівняльні характеристики фізико-механічних властивостей наведені в табл. 1.

Синтез ОУДІЦ на основі ПОПГ (ММ 2002) і ТДІ за мольного співвідношення компонентів 1,00:2,05 проводили за методикою, наведеною вище для ПОПГ (ММ 1002) і ТДІ. Фізико-механічні властивості отриманих плівок: міцність при розриві 1,4 МПа, відносьне подовження при розриві 780 %.

**Отримання пінополіуретансечовин (ППУС).** Синтез ППУС проводили шляхом послідовного додавання до реакційної суміші ОУДІЦ, синтезованих за мольного співвідношення ТДІ і ПОПГ (ММ 1002) 2,05:1,00 (ОУДІЦ-1) і за мольного співвідношення ТДІ і ПОПГ (ММ 2002) 2,05:1,00 (ОУДІЦ-2), отриманої за масового співвідношення 1:1, та 1 мас. % дистильованої води й 0,7 мас. % УП-606/2. Компоненти інтенсивно змішували в формувальному стаканчику протягом 2-х хв. Процес спінування композиції починався через 3–5 хв. за нормальних умов. Об'єм наважки збільшувався приблизно в 4 рази. Тверднення реакційної маси відбувалося за кімнатної температури протягом 24 год.

**Отримання пінополіуретанових композиційних матеріалів з дакарбазинном.**

Синтез ППУС за вмісту 0,5 і 1,0 % ДАК від маси ОУДІЦ проводили таким чином.

Таблиця 1. Фізико-механічні властивості плівок отриманих поліуретансечовин

| Ч.ч. | Співвідношення ТДІ/ПОПГ, моль | Міцність при розриві ( $\sigma$ ), МПа | Відносьне подовження при розриві ( $\epsilon$ ), % |
|------|-------------------------------|--|--|
| 1    | 2:1                           | 7,5                                    | 350  |
| 2    | 2,05:1,00                     | 7,9                                    | 326  |
| 3    | 2,10:1,00                     | 8,1                                    | 311  |
| 4    | 2,15:1,00                     | 8,5                                    | 298  |

У стерилізований посуд відважували ОУДІЦ, синтезовані за наведеною вище методикою, за співвідношення ОУДІЦ-1:ОУДІЦ-2 1:1. Наважку ДАК розчиняли в дистильованій воді (1,0 % від маси ОУДІЦ) і додавали до ОУДІЦ з подальшим змішуванням протягом 3-х хв. До утвореної суміші додавали прискорювач полімеризації УП 606/2 та ретельно перемішували до початку спінювання. Тужавіння композиції відбувалось у термошафі за температури 25 °С протягом 24 год.

**Методи дослідження.** ІЧ-спектри поглинання в області 650–4000 см<sup>-1</sup> були зняті на ІЧ-спектрометрі з Фур'є-перетворенням «Tensor-37» фірми «Bruker» методом порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ) із використанням призми-трапеції кристала алмазу (число відображень  $N = 1$ , кут падіння  $\varphi = 39^\circ$ ). Віднесення смуг поглинання зроблено відповідно до [13, 14].

Міцність при розриві ( $\sigma$ , МПа) та відносне подовження при розриві ( $\epsilon$ , %), синтезованих ПУ визначали за ISO 527-3 на модернізованій машині 2166 P-5 за швидкості розширення захватів 50±5 мм/хв і часу фіксації результатів 0,01 с.

Теплофізичні властивості (температуру склування ( $T_c$ ) і зміну теплоємності за температури склування ( $\Delta C_p$ )) вивчали методом ДСК. Дослідження проводили в інтервалі температур від -90 до +200 °С (прилад TA Instrument Q2000) за швидкості нагрівання 20 °С/хв, в атмосфері азоту. Для запобігання

впливу термічної та механічної передісторії матеріалу проводили 2 нагрівання.

Термогравіметричні характеристики (температуру розкладання ( $T_{\text{розкл}}$ ), втрату маси за  $T_{\text{розкл}}$ ) вивчали методом ТГА. Дослідження проводили в діапазоні температур від 20 до 700 °С (прилад TA Instrument Q50) за швидкості нагрівання 20 °С/хв, в атмосфері повітря.

Дослідження динаміки вивільнення дакарбазину визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Specord M-40 за оптичною густиною розчину  $\lambda=(329\pm 2)$  нм у кюветах з товщиною шару 10 мм. Величину оптичної густини брали як середнє арифметичне трьох послідовних вимірювань.

## Результати дослідження та їх обговорення

Одним зі шляхів надання певних фізико-механічних і фізико-хімічних властивостей полімерному матеріалу, який в подальшому може бути використаний як полімерна матриця для введення лікарських препаратів, є зміна структури полімерного ланцюга шляхом варіювання жорстких і гнучких блоків. Для вибору полімерного матеріалу з оптимальними фізико-механічними властивостями як імплантата для потреб офтальмології було синтезовано ряд ОУДІЦ на основі 2,4;2,6-толуїлендіізотіанату за співвідношення ізомерів 80:20 і ПОПГ ММ 1002 та ММ 2002 за різного мольного співвідношення (від 2:1 до 2,15:1,00).

Таблиця 2. Фізико-механічні властивості композицій ППУС із дакарбазином

| ОУДІЦ-1/ ОУДІЦ-2 = 1/1 | Міцність при розриві ( $\sigma$ ), МПа | Відносне подовження при розриві ( $\epsilon$ ), % | Адгезійна міцність ( $\sigma_{\text{адгез.}}$ ), МПа |
|------------------------|--|---|--|
| ППУС                   | 8,17                                   | 97,0  | 7,6  |
| ППУС+0,5 мас. % ДАК    | 9,90                                   | 91,3  | 5,3  |
| ППУС+1,0 мас. % ДАК    | 7,80                                   | 100,0   | 4,5  |

Таблиця 3. Теплофізичні властивості ППУС і ППУС із дакарбазином

| Зразки          | $T_c$ , °С    |               | $\Delta C_p$ , Дж/(г·°С) |               |
|-----------------|---------------|---------------|--------------------------|---------------|
|                 | 1 прогрівання | 2 прогрівання | 1 прогрівання            | 2 прогрівання |
| ППУС (контроль) | -37,18        | -47,62        | 0,3087                   | 0,4023        |
| ППУС+0,5 % ДАК  | -38,93        | -49,70        | 0,2758                   | 0,4134        |
| ППУС+1,0 % ДАК  | -36,13        | -50,09        | 0,3329                   | 0,4188        |

З урахуванням наведених показників фізико-механічних властивостей (табл. 1) було вибрано оптимальне співвідношення 2,05 моль ТД1 і 1,00 моля ПОПГ для отримання ОУДЦ, які були використані для отримання ППУС.

Проведено порівняльні випробування синтезованих ППУС із ДАК (табл. 2), за результатами яких можна сказати, що ППУС за вмісту 1,0 мас. % ДАК мають високі показники фізико-механічних властивостей, які задовільняють вимоги до імплантатів для потреб офтальмології при проведенні відновлювальних операцій на орбіті та навколоорбітальній ділянці.

Відомо [1], що хімічна структура і склад макромолекул полімерів зумовлюють комплекс механічних і фізико-хімічних властивостей полімерного матеріалу. Враховуючи те, що наявність у складі композиції лікарської речовини може впливати на її теплофізичні властивості, було досліджено ППУС за різного вмісту дакарбазину (0,0; 0,5 і 1,0 мас. %).

За даними ДСК (табл. 3), температура склування ( $T_c$ ) зразків практично не залежить від вмісту ДАК у композиції.  $T_c$  другого прогрівання для всіх зразків приблизно на 10 °С нижча, ніж для першого прогрівання. Це може бути пов'язано з релаксацією напружень та/або вільним об'ємом. Перше прогрівання приводить до відпаду внутрішніх напружень і матеріал переходить у більш рівноважний стан, порівняно з матеріалом до першого прогрівання.

Введення ДАК у композицію ППУС спричиняє підвищення  $\Delta C_p$  при склуванні як при першому, так і при другому прогріванні (табл. 4), що може бути пояснено зниженням щільності пакування макроланцюгів і зростанням величини вільного об'єму та, як наслідок, підвищенням молекулярної рухливості [4].

За даними ТГА температура початку розкладання синтезованих ППУС ( $T_{\text{поч. розкл.}}$ ) лежить

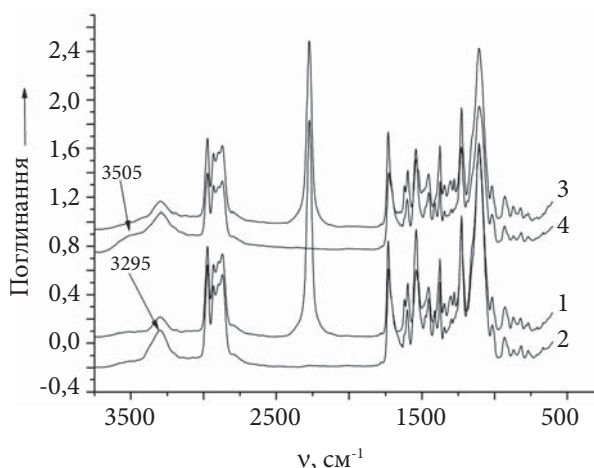


Рис. 2. ІЧ-спектри кінетики тужавіння ОУДЦ з вологою повітря: 1 – ОУДЦ (вих.); 2 – ППУС; 3 – ОУДЦ (вих.) + 10 мас. % ДАК і 4 – ППУС+10 мас. % ДАК

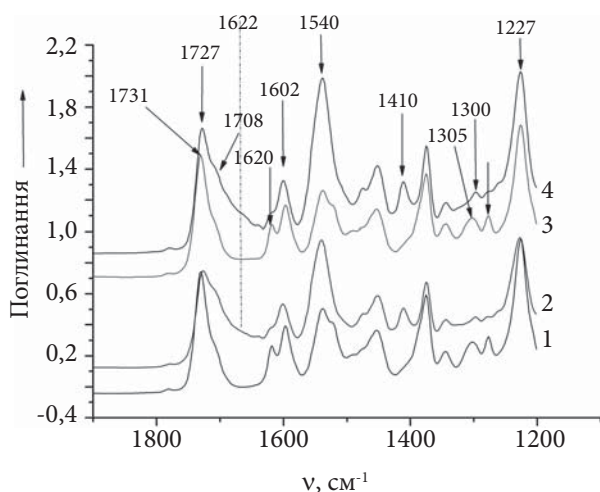
у діапазоні 290,96–298,61 °С (табл. 4) і супроводжується незначною втратою маси (0,02–0,04 мас. %). Температура максимальної швидкості розкладання лежить у межах 331,93–333,95 °С. Результати ТГА свідчать про однакові характеристики теплостійкості отриманих ППУС композицій і практично не залежать від вмісту лікарської речовини.

Методом ІЧ-спектроскопії досліджена можливість хімічної іммобілізації ДАК при отриманні ППУС композицій з різною кількістю лікарської речовини. Вивчали динаміку тужавіння ОУДЦ на повітрі без і з додаванням 10 мас. % ДАК. На рис. 2 наведено повний спектр кінетики тужавіння ОУДЦ з вологою повітря без і з додаванням 10 мас. % ДАК. На ІЧ-спектрах спостерігаються зміни валентних ( $\nu$ ) і деформаційних ( $\delta$ ) коливань вихідних і затужавілих композицій.

У результаті реакції груп NCO смуга 2275  $\text{cm}^{-1}$  зникає (криві 1, 3) і спостерігається зростання інтенсивності смуги  $\nu_{\text{NH}}$  – 3295  $\text{cm}^{-1}$

Таблиця 4. Термогравіметричні характеристики ППУС і ППУС із дакарбазином

| Зразки          | $T_{\text{поч. розкл.}}, ^\circ\text{C}$ | $T_{\text{макс. шв. розкл.}}, ^\circ\text{C}$ | Втрата маси за               |
|-----------------|--|---|------------------------------|
|                 |  |   | $T_{\text{поч. розкл.}}, \%$ |
| ППУС (контроль) | 298,61                                   | 331,93  | 0,03                         |
| ППУС+0,5 % ДАК  | 290,96                                   | 333,95  | 0,02                         |
| ППУС+1,0 % ДАК  | 293,93                                   | 333,32  | 0,04                         |



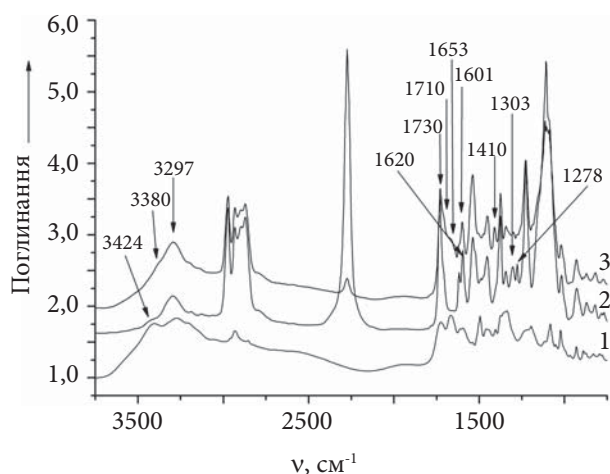
**Рис. 3.** Фрагмент ІЧ-спектрів кінетики тужавіння ОУДІЦ з вологою повітря: 1 – ОУДІЦ (вих.); 2 – ППУС; 3 – ОУДІЦ (вих.) +10 мас. % ДАК і 4 – ППУС+10 мас. % ДАК

(крива 2), з'являється смуга  $3505\text{ см}^{-1}$  (крива 4).

На рис. 3 наведено фрагмент ІЧ-спектрів кінетики тужавіння ОУДІЦ у області  $1900\text{--}1200\text{ см}^{-1}$ . При розкритті групи NCO відбулися такі зміни: інтенсивність смуги  $\nu\text{C=O}$  (уретан.) за  $1731\text{ см}^{-1}$  практично без змін, спостерігається легкий зсув цієї смуги з  $1731$  до  $1727\text{ см}^{-1}$  (зміни у водневих зв'язках групи  $\text{C=O}$  у зв'язку з утворенням сечовини) (криві 1, 2).

Спостерігається збільшення плеча смуги  $1731\text{ см}^{-1}$  з максимумом  $1708\text{ см}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ). Також піднімається фон за  $1672\text{ см}^{-1}$  як початок утворення смуги ( $\nu\text{C=O}$  групи  $\text{NHCONH}$ ) сечовини. На підтвердження цього інтенсивність смуги  $\delta\text{NH}$  (ОУДІЦ) за  $1540\text{ см}^{-1}$  зростає майже у два рази ( $\delta\text{NH}_{\text{уретан}} + \delta\text{NH}_{\text{сечовини}}$ ).

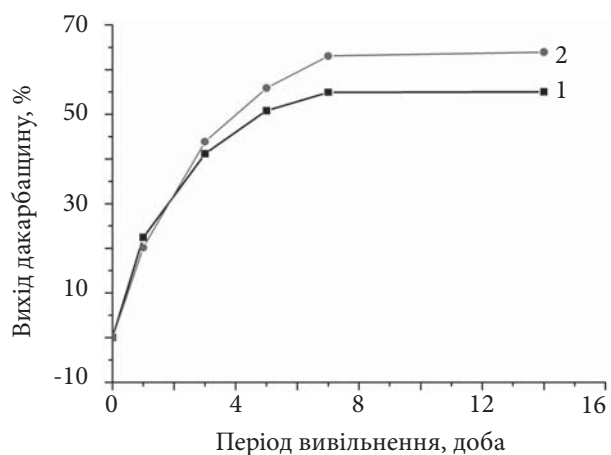
На ІЧ-спектрах ППУС (рис. 3, крива 2) та ППУС+ДАК (рис. 3, крива 4) практично зникає смуга  $1620\text{ см}^{-1}$ , смуга  $1600\text{ см}^{-1}$  зміщується у бік  $1602\text{ см}^{-1}$  ( $\delta\text{NH}$ , амід II). З'являються смуги  $1410\text{ см}^{-1}$  і  $1300$  з  $1305\text{ см}^{-1}$ , що теоретично пов'язують зі смугами коливань  $\text{C-N}$ . Слабкі зміни профілю смуг  $\delta\text{CH}$  в області  $1400\text{--}1500$  і  $1300\text{--}1400\text{ см}^{-1}$  свідчать про перебіг полімеризації (зміни макроланцюга). Смуги валентних коливань  $\nu\text{C-O}$   $1227\text{ см}^{-1}$  уретанової групи ОУДІЦ ( $\text{NHCOO}$ ) практично без змін. За опосередкованими даними утворилися групи  $\text{-NHCONH-}$  (інтенсивність  $\text{C=O}$  до  $\text{NH}$  сечовини не закономірна  $\text{C=O} < \text{NH}$ ) і з'являється



**Рис. 4.** ІЧ-спектри кінетики тужавіння ОУДІЦ в вологою повітря: 1 – ДАК; 2 – ОУДІЦ (вих.) +10 мас. % ДАК і 3 – ППУС +10 мас. % ДАК

смуга  $\nu\text{C=O}$   $1708\text{ см}^{-1}$ , яка може бути віднесена до  $\text{-CONHCO-}$ . Практично аналогічні зміни відбулися при реакції ОУДІЦ +  $\text{H}_2\text{O}$  + ДАК.

На рис. 2 (криві 3 і 4) спостерігаються зміни в затужавілій композиції ОУДІЦ +  $\text{H}_2\text{O}$  + ДАК. На кривій 4 в області  $3000\text{--}3700\text{ см}^{-1}$  з'являється інтенсивне плече з максимумом  $3505\text{ см}^{-1}$ , яке характеризує  $\nu\text{NH}$  вільних від  $\text{H-зв'язків}$ , що свідчить про зміну структури полімерної матриці. Спостерігається зростання інтенсивності смуги  $1708\text{ см}^{-1}$  (рис. 2, крива 4) у порівнянні зі спектром для ППУС без ДАК (рис. 2, крива 2). Інші зміни інтенсивності і положення смуг аналогічні для ОУДІЦ без ДАК (рис. 2, крива 1).



**Рис. 5.** Динаміка вивільнення ДАК зі зразків: ППУС-1 (1) і ППУС-2 (2) *in vitro*

Для вивчення впливу (взаємодії) ДАК у процесі тужавіння ОУДІЦ був отриманий модельний склад зі збільшеним вмістом ДАК (~1:1), оскільки смуги валентних і деформаційних коливань ДАК збігаються зі смугами уретану, і 10 мас. % ДАК не видно на спектрі (рис. 4).

У спектрах вихідної моделі ОУДІЦ і затужавилого на повітрі ППУС спад інтенсивності смуги поглинання NCO-груп і утворення сечовини аналогічні описаному вище. Відмінності, пов'язані з наявністю ДАК, такі: смуга  $\nu$  коливань  $\text{NH}_2$  ДАК  $3424 \text{ cm}^{-1}$  змістилась у бік низьких частот  $3380 \text{ cm}^{-1}$ , що може бути пояснено утворенням водневих зв'язків групи  $\text{NH}_2$  ДАК у композиції.

На ІЧ-спектрі (рис. 4, крива 3) наявна дуже слабка смуга  $\nu\text{C}=\text{O}$   $1710 \text{ cm}^{-1}$ , але з'явилась широка смуга з максимумом за  $1669 \text{ cm}^{-1}$ , яку можна віднести як сумарну смугу коливань  $\nu\text{C}=\text{O}$   $1672 \text{ cm}^{-1}$  ДАК,  $\delta\text{NH}_2$   $1653 \text{ cm}^{-1}$  ДАК і  $\nu\text{C}=\text{O}$   $1660 \text{ cm}^{-1}$  сечовини, або як результат взаємодії  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$  ДАК із полімерною матрицею. Аналогічний перерозподіл спостерігається в області  $\delta\text{NH}_2$  (складна смуга  $1630\text{--}1695 \text{ cm}^{-1}$ ). Смуга  $1672 \text{ cm}^{-1}$  зникає чи переходить у смугу  $1652$  чи  $1648 \text{ cm}^{-1}$ . Зовсім не видно смуг валентних коливань груп  $\text{COOH}$  або  $\text{COO}^-$  ДАК.

Отже, за результатами ІЧ-спектроскопічних досліджень видно, що введення ДАК до складу ППУС може призводити до зміни структури композиційного матеріалу та властивостей за сприяння як хімічної іммобілізації ДАК, так і збільшення кількості міжмолекулярних водневих взаємодій.

#### **Дослідження динаміки вивільнення дакарбазину зі зразків ППУС *in vitro***

Важливим етапом дослідження нових полімерних матеріалів медичного призначення є вивчення динаміки вивільнення лікарських речовин, зокрема ДАК, із полімерних зразків *in vitro*. Для цього дослідження були отримані дві серії ППУС, синтезованих на основі ОУДІЦ-1 та ОУДІЦ-2 за співвідношення компонентів 1:1, які містять 0,5 мас. % ДАК (ППУС-1).

Для визначення статистичної вірогідності досліджували по 3 зразки кожної серії та контрольний зразок ППУС без ДАК. Кожен зразок поміщали в бюкс із притертою пробкою, додавали по 20 мл дистильованої води. Інкубацію зразків проводили у термостаті за температури  $37 \pm 1$  °С. Періодично розчини

зливали і досліджували спектри поглинання. Як розчин порівняння застосовували витяжку з контрольного зразка. Вивільнення ДАК у розчин вивчали спектрофотометричним методом. Спектр поглинання ДАК має максимум за довжини хвилі  $\lambda = 329 \pm 2$  нм. Результати дослідження наведені на рис. 5.

За результатами дослідження динаміки вивільнення ДАК зі зразків ППУС встановлено, що на 1–3 добу інкубації вивільнення лікарської речовини для обох серій зразків незначно відрізняється. Проте, на 5, 7 та 14 добу дослідження спостерігається більш виражена картина відмінностей. Зразки другої серії, які мають більший вміст ДАК у композиції (1 мас. %), на 14 добу мають більший відсоток виходу, який становить 63,05 %, на відміну від зразків першої серії – 55,04 %, достатній для місцевого пролонгованого лікувального впливу в разі використання за призначенням.

#### **Висновки**

На основі суміші ОУДІЦ, синтезованих на основі 2,4-;2,6-ТДІ та поліоксипропіленгліколів (ПОПГ) ММ 1002 та ММ 2002 за співвідношення компонентів 1:1, синтезовано ППУС за вмісту 0,5 і 1,0 мас. % лікарської речовини ДАК.

За результатами фізико-механічних випробувань ППУС за вмісту 1,0 мас. % ДАК мають міцність при розриві 7,8 МПа, відносно подовження при розриві 100 % й адгезійну міцність 4,5 МПа, які задовільняють вимоги до імплантатів для потреб офтальмології щодо проведення відновлювальних операцій на орбіті та навколоорбітальній ділянці.

Досліджена структура методом ІЧ-спектроскопії та можливість хімічної іммобілізації лікарської речовини. Встановлено, що введення ДАК до складу ППУС може змінювати структуру композиційного матеріалу та властивості за сприяння як хімічної іммобілізації ДАК, так і збільшення кількості міжмолекулярних водневих взаємодій.

Проведено дослідження синтезованих зразків методом ДСК і ТГА. Встановлено, що температура склування ( $T_c$ ) практично не залежить від вмісту ДАК. Для ППУС за вмісту 0,5 мас. % ДАК  $T_c = -49,70$  °С, для ППУС за вмісту 1,0 мас. % ДАК  $T_c = -50,09$  °С. Після другого прогрівання,

незалежно від концентрації ДАК у складі полімеру, спостерігається зменшення  $T_c$  на  $1^\circ$  у порівнянні з першим прогріванням, що можна віднести до релаксаційних процесів, після яких матеріал переходить у більш рівноважний стан. Отримані матеріали мають однакові характеристики теплостійкості та практично не залежать від вмісту ДАК.  $T_{\text{поч. розкл.}}$  лежить у діапазоні  $290,96\text{--}298,61^\circ\text{C}$  і супроводжується незначною втратою маси ( $0,02\text{--}0,04\%$ ). Температура максимальної швидкості розкладання лежить у межах  $331,93\text{--}333,95^\circ\text{C}$ .

За результатами дослідження динаміки вивільнення лікарської речовини ДАК зі зразків ППУС, синтезованих на суміші ОУІДЦ за вмісту ДАК у композиції  $0,5$  і  $1,0$  мас. % встановлено, що композиції ППУС за більшого вмісту ДАК ( $1,0$  мас. %) мають більший відсоток виходу лікарської речовини, який на  $14$  добу становить  $63,05\%$ . Розроблені ППУС із ДАК – це перспективні матеріали для використання як імплантатів для потреб офтальмологічної хірургії.

#### REFERENCES

1. Lipatova T.E., Pkhakadze G.A. Polymers in endoprosthesis. Naukova dumka, Kyiv 1983.
2. Galatenko N., Rozhnova R. Biologically active polymeric materials for medicine. Naukova dumka, Kyiv 2013.
3. Vislohuzova T., Rozhnova R., Galatenko N. Development and Research of Polyurethane Foam Composite Materials with Albucid. American Journal of Polymer Science and Technology 2021, 7, no. 3: 38–43. doi:10.11648/j.ajpst.20210703.11.
4. Vislohuzova T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A. Development and research of polyurethane foam composite materials with lysocyme. Polymer Journal (Ukr.), 2021, 43, no. 3: 204–213.
5. Lebedev, Ye.V., Galatenko, N.A., Rozhnova, R.A., Kulesh, D.V. Serial production of domestic bioactive glue for medical purposes. Sci. innov. 2016, 12, no. 1: 54–57. doi:http://dx.doi.org/10.15407/scine12.01.054.
6. Patent US 5474779A, Bufius N., Galatenko N. Compositions for aiding in the regeneration of tissue with a prolonged immunomodulating effect. Publ. 12.12.1995.
7. Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Kuliesh D.V., Visloguzova1 T.V., Maletskyy A.P., Bigun N.M. Response of soft tissues and abdominal organs of rabbits and rats to implanting albucid-containing cross-linked polyurethane composite. Journal ophthalmology, 2020, no. 6: 30–37. doi.org/10.31288/oftalmolzh202063037.
8. Galatenko N.A., Kuliesh D.V., Narazhaiko L.F., Grytsenko V.P., Zakashun T.Iu., Maletskyy A.P., Bigun N.M. Assessing in vitro cytotoxicity and pH of extracts of synthetic polymers made of cross-linked polyurethane composite with immobilized albucid. Journal of ophthalmology, 2020, no. 4: 56–61. http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202045661.
9. Galatenko N.A., Kulyesh D.V., Maletskyy A.P., Karpenko O.S. Soft-tissue response to synthetic polymer implants made of crosslinked polyurethane and containing a biologically active substance, albucid or dacarbazine, in animals. Journal of Ophthalmology. 2018, no. 6: 52–48. DOI:10.31288/oftalmolzh201865258.
10. Shoaib M., Bahadur A. Synthesis of thermally and mechanically improved polyurethane-urea elastomers by using novel diamines as chain extenders. e-Polymers. 2016, 16, 5. https://doi.org/10.1515/epoly-2016-0134.
11. Wang Carl B., Cooper S. L. Morphology and properties of segmented polyether polyurethaneureas. Macromolecules. 1983, 16, no. 5: 775–786. doi.org/10.1021/ma00239a014.
12. Mashkovskyj M.D. Lekarstvennie sredstva, M: OOO Izdatel'stvo Novaya Volna, 16-e izd., 2012: 1216.
13. Bellami L. Infrakrasnyie spektryi molekul. Moskva: Izdatelstvo inostrannoy literatury, 1957, 444 p.
14. Funktsionalnyiy analiz organicheskikh lekarstvennyih veschestv / A. I. Slivkin, N. P. Sadchikova, pod red. akademika RAMN, prof. A. P. Arzamastseva. Voronezh: Voronezhskiy gosudarstvennyiy universitet, 2007: 426. ISBN 978-5-9273-1104-0.

Received 23.05.2022



*V.D. Denisenko,*

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48 Kharkivske shose, Kyiv, 02155, Ukraine,  
e-mail: politoks@merlin.net.ua

*R.A. Rozhnova,*

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48 Kharkivske shose, Kyiv, 02155, Ukraine,  
e-mail: rozhnovarita@gmail.com

*N.A. Galatenko,*

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48 Kharkivske shose, Kyiv, 02155, Ukraine  
e-mail: galatenkonataliia@gmail.com

*L.Yu. Nechaeva,*

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48 Kharkivske shose, Kyiv, 02155, Ukraine  
e-mail: l.ne4aeva@gmail.com

#### DEVELOPMENT AND RESEARCH OF COMPOSITE MATERIALS WITH DACARBAZINE OF MEDICAL USING BASED ON POLYURETHANE FOAM UREAS

Developed a new composite material with Dacarbazine based on polyurethane foam (PPUS) The content of the drug substance Dacarbazine (DAC) in the composition was 0.5 wt. % and 1.0 wt.%. PPUS was obtained on the basis of a mixture of oligourethane diisocyanates (OUDIC) synthesized on the basis of 2,4-;2,6-toluene diisocyanate and polyoxypropylene glycols (POPG) MM 1002 and MM 2002 in a ratio of 1:1. Comparative physical and mechanical tests were performed. According to the obtained results, PPUS with DAC in the amount of 1 wt.% have physical and mechanical parameters ( $\sigma = 7.8$ , MPa,  $\epsilon = 100\%$  and  $\sigma_{\text{adhesion}} = 4.5$  MPa), that will meet the requirements for replacement implants for ophthalmology. According to the results of IR spectroscopy, the possibility of chemical immobilization of Dacarbazine on the selected polymeric carrier was established. The thermophysical properties of the synthesized PPUS with Dacarbazine by DSC and TGA methods were studied. It was found that the glass transition temperature ( $T_g$ ) is practically independent of the content of DAC.  $T_g$  PPUS with 0.5 wt.% DAC - (minus) 49.70 °C,  $T_g$  PPUS with 1.0 wt.% DAC - (minus) 50.09 °C. According to TGA, the obtained materials are characterized by the same heat resistance characteristics and practically do not depend on the content of DAC. The onset temperature of thermal decomposition ( $T_0$ ) is in the range (290,96–298,61) °C and is accompanied by a slight weight loss (0.02–0.04 %). The temperature of maximum decomposition rate ( $T_{\text{max}}$ ) is in the range (331.93–333.95) °C. According to the results of the dynamics of Dacarbazine release study from PPUS samples with a DAC content in the composition of 0.5 and 1.0 wt. % found that the composition of PPUS with a content of DAC 1 wt. % have a higher percentage of medicine, which on day 14 is ~ 64 %. The developed PPUS with Dacarbazine are promising materials for use as implants for ophthalmological surgery.

*Keywords:* polyurethane foam urea, composite material, Dacarbazine, drug release, implant.