



<https://doi.org/10.15407/polymerj.45.04.319>
УДК 678.664

С.О. ПРИМУШКО,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,
e-mail: nork345@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3623-1068

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

Г.А. КОЗЛОВА,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,
e-mail: politoks@merlin.net.ua
ORCID: 0000-0001-8114-4812

І.І. ГЛАДИР,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,
e-mail: politoks@merlin.net.ua
ORCID: 0000-0002-6248-2709

Л.Ю. НЕЧАЄВА,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,
e-mail: l.ne4aeva@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1716-2105

**ПЛІВКОТВІРНІ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ
ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ
ДАКАРБАЗИНУ**

Розробка нових плівкотвірних композицій на основі поліуретансечовин і дакарбазину дасть змогу отримати нові полімерні системи місцевого пролонгованого вивільнення протипухлинного препарату як допоміжні засоби протипухлинної терапії. Для вирішення поставленого завдання на основі поліуретансечовин (ПУС), що містять у структурі як подовжувачі макроланцюга 2-(2-аміноетокси)етан-1-амін (ДА1), 3,6-діоксаоктан-1,8-діамін (ДА2), 3-{2-[2-(3-амінопропокси)етокси]пропан-1-амін (ДА3) за мольного співвідношення 4,4'-діамінодифенілметан (ДАДФ) і ДА1, ДА2 чи ДА3 як 70:30; 30:70 і 70:30, отримано композиційні матеріали за 1 мас. %-вого вмісту дакарбазину (ДК). Міцність при розриві композицій лежить у межах 1,21–1,27 МПа, відносне подовження 303,9–384,2 %. Проведено дослідження теплофізичних властивостей синтезованих ПУС методами ДСК, ТГА. Композиції з ДК – це однофазні системи з температурою склування (T_c) від –33,55 до –37,06 °С. Встановлено, що введення ДК до складу ПУС знижує T_c і змінює теплоємності за температури склування (ΔC_p) при другому циклі прогрівання порівняно з вихідними ПУС. Композиції з ДК стійкі до температури ~270 °С, що дає змогу проводити термічну стерилізацію перед використанням. Встановлено, що протягом 14 діб вивільнення ДК для (ПУС ДА1)2+ДК становить 61,74 %, (ПУС ДА2)4+ДК – 70,09 %, (ПУС ДА3)2+ДК –

Цитування: Примушко С.О., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Козлова Г.А., Гладир І.І., Нечаєва Л.Ю. Плівкотвірні композиції на основі поліуретансечовин з пролонгованим вивільненням дакарбазину. *Полімерний журнал*. 2023. 45, № 4. С. 319–327. <https://doi.org/10.15407/polymerj.45.04.319>

56,75 % від загальної кількості іммобілізованої лікарської речовини. Отримані композити є перспективними матеріалами для медицини як засоби місцевої пролонгованої лікувальної дії.

Ключові слова: поліуретансечовина, діамін, дакарбазин, пролонговане вивільнення, протипухлинна активність.

Вступ

Поліуретани десятиліттями використовують у різних сферах медицини завдяки їх біосумісності, різноманітності структури та широкому спектру властивостей як біорозкладні матриці з контрольованим вивільненням ліків [1], як медичні клейові композиції [2], а також імплантати для усунення дефектів у щелепно-лицевій хірургії [3].

Відомо, що збільшенням мікросегрегації між жорсткими та гнучкими блоками поліуретану можна отримати полімер із хорошими конструкційними властивостями. Вихідними компонентами при синтезі поліуретанів є різні поліоли, діізоціанати й подовжувачі макроланцюга. Оскільки хімічна будова, функціональність і довжина ланцюга подовжувача впливають на доменну структуру та властивості поліуретану, варіюванням вихідних компонентів при синтезі можна регулювати їхні кінцеві властивості, отримуючи полімерні носії з різними експлуатаційними характеристиками [4].

Вибір і визначення співвідношення вихідних компонентів, а також вибір методу синтезу, параметрів і відповідних біологічно активних сполук для утворення композиції з ПУ матрицею є ключовими чинниками, які урізноманітнюють модифікації біологічно активних ПУ. Таким чином можна контролювати такі властивості поліуретанів як гнучкість або жорсткість, здатність до біодеструкції, гідрофільність або гідрофобність, а також хімічне зшивання, залежно від потреб *in vivo* [5].

Як подовжувачі макроланцюга привертають увагу діаміни 2-(2-аміноетокси)етан-1-амін, 3,6-діоксаоктан-1,8-діамін, 3-{2-[2-(3-амінопропокси)етокси]етокси}пропан-1-амін з атомами кисню в ланцюзі, які є додатковими акцепторами протонів і можуть впливати на кінцеві властивості синтезованих ПУС. Зазначені діаміни відомі як водорозчинні похідні поліетиленгліколів (Amino-PEG-Amine) і використовуються як лінкери при створенні таргетних протипухлинних засобів [6].

Останнім часом активно ведуться роботи зі створення полімерних систем із пролонговою дією протипухлинних препаратів [7, 8]. Учених приваблюють дослідження, пов'язані з методами й механізмами іммобілізації лікарських речовин (ЛР) на полімерних матрицях, вивченням їх біологічної активності, здатності до пролонгованого вивільнення ЛР і їх впливу на будову та властивості полімерних матриць тощо.

У роботі [9] продемонстровано здатність до доставки доксорубіцину наночастинок біосумісних поліуретанів, отриманих на основі гексаметилендіізоціанату і 4,4'-дифенілметандіізоціанату (ДФМДІ), швидко вивільняти ЛР при зміні температури й рН.

При дослідженні динаміки вивільнення ковалентно зв'язаних протипухлинних препаратів доксорубіцину та DB-67 із пінополіуретану на основі лізину та гліцерилу було виявлено, що швидкість вивільнення ЛР залежить від температури й хімічної будови інкорпорованих препаратів. Диференціальне вивільнення ковалентно зв'язаних ліків можливе з однофазних, здатних до деструкції, пінополіуретанів [8].

Автори роботи [10] вивчали контрольоване вивільнення антибіотиків з поліуретанових матриць через тканинні каркаси. Для доставки доксорубіцину в мікрооточення пухлини були розроблені поліуретани, що реагують на рН [11]. Досліджували поліуретанові імплантати з медикаментозним навантаженням для лікування бактеріальних інфекцій [12] і запалень [13].

Одним із хіміотерапевтичних препаратів, який широко використовують у клініці лікування раку, є дакарбазин (ДК). Його застосовують для лікування раку молочної залози, сечового міхура, саркоми Капоші, лімфоми й гострого лімфолейкозу. Точний механізм дії ДК складний і недостатньо вивчений. Він взаємодіє з ДНК шляхом інтеркаляції, таким чином пригнічуючи макромолекулярний біосинтез [14]. Введенням ДК до складу полімерного носія можна отримати матеріал для біологічно

активних імплантатів з місцевою пролонговою лікувальною дією.

Поліуретансечовини (ПУС) широко використовують для виготовлення медичних виробів. Узявши до уваги той факт, що ПУС відзначаються високою біосумісністю, а також проявляють регульовані фізико-хімічні та механічні властивості, їх можна використовувати як основу при формуванні композиційних матеріалів з місцевою пролонговою лікувальною дією.

Відома робота зі створення пінополіуретансечовинних композиційних матеріалів з ДК як імплантатів для відновлення навколоорбітальної ділянки в офтальмологічній хірургії [15].

Автори цієї статті розробили композиційні матеріали пролонгової дії для медицини на основі ізоціануратвмісних пінополіуретансечовин (ППУС) і ДК. Отримані композиції здатні пролонговано вивільняти ЛР, а введенням ізоціануратних фрагментів до структури ППУС можна регулювати тривалість і кількість виходу ЛР у разі різних клінічних проявів [16].

Наразі відсутні відомості щодо використання плівкотвірних ПУС при створенні полімерних систем пролонгованого вивільнення ДК. Дослідження в цьому напрямі дасть змогу отримати нові полімерні системи місцевого регульованого вивільнення протипухлинного препарату.

Метою роботи є розроблення нових плівкотвірних поліуретансечовинних композицій з пролонгованим вивільненням ДК і дослідження його впливу на властивості отриманих композицій.

Матеріали і методи

Матеріали.

Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) (Rokopol, ММ = 1000) сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. і температури 80 ± 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 мас. %) $C_9H_6N_2O_2$ (Merck, Німеччина) (ММ = 174,16; $\rho = 1,22$ г/см³; $T_{кип} = 133 \pm 1$ °С; $n_D^{20} = 1,5678$) очищували перегонкою у вакуумі за залишко-

вого тиску 0,67 кПа, $T_{кип} = 100 \pm 1$ °С. Використовували свіжоперегнаним.

4,4'-діамінодифенілметан (ДАДФ) $C_9H_6N_2O_2$ (Merck, Німеччина) (М = 174,16 г/моль; $\rho = 1,22$ г/см³; $T_{кип} = 133 \pm 1$ °С; $n_D^{20} = 1,5678$) – суміш ізомерів 2,4- та 2,6- за співвідношення 80/20, очищували перегонкою у вакуумі за залишкового тиску 0,67 кПа, $T_{кип} = 100 \pm 1$ °С. Використовували свіжоперегнаним.

2-(2-аміноетокси)етан-1-амін (ДА1) $C_4H_{12}N_2O_1$ (Merck, 95 %) (М = 104,15 г/моль; $\rho = 1,01$ г/см³; $T_{кип} = 89$ °С).

3,6-діоксаоктан-1,8-діамін (ДА2) $C_6H_{16}N_2O_2$ (Merck, 95 %) (М = 148,2 г/моль; $\rho = 1,01$ г/см³; $T_{кип} = 121$ °С).

3-{2-[2-(3-амінопропокси)етокси]етокси}пропан-1-аміну (ДА3) $C_{10}H_{24}N_2O_3$ (Merck, 95 %) (М = 220,3 г/моль; $\rho = 1,005$ г/см³; $T_{кип} = 186$ °С).

N,N'-диметилацетамід (ДМАА) (Merck, Німеччина) (ММ = 87,12; $\rho = 0,940$ – $0,942$ г/см³; 99,7 %) переганяли з сумішшю бензол-вода у вакуумі ($T_{кип} = 52 \pm 1$ °С, P = 14 мм рт.ст.).

Дакарбазин (фарм.) – 5-(3,3-диметил-1-триазеніл)імідазол-4-карбоксамід (Medac).

Методи: Міцність при розриві (σ , МПа) та відносне подовження при розриві (ϵ , %) синтезованих ПУС визначали за ISO 527-3 на модернізованій машині 2166 P-5 за швидкості розширення захватів 50 ± 5 мм/хв і швидкості фіксації результатів 0,01 с.

Теплофізичні властивості (T_c і ΔC_p) вивчали методом ДСК. Дослідження виконували в інтервалі температур від -90 до $+200$ °С (прилад TA Instrument Q2000) за швидкості нагрівання 20 °С/хв в атмосфері азоту. Для усунення впливу термічної та механічної передісторії матеріалу здійснювали 2 цикли нагрівання.

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

Вивільнення ДК із полімерних зразків у розчин вивчали спектрофотометричним методом на приладі «SPECORD M-40». Спектр поглинання ДК має максимум за довжини хвилі $\lambda = 329 \pm 2$ нм. Для визначення вмісту ДК був побудований калібрувальний графік залежності оптичної густини розчинів від концентрації. Для цього готували розчини в дистильованій

воді за концентрації дакарбазину 0,0001; 0,0002; 0,0003; 0,0004 і 0,0005 %. Спектри поглинання отриманих розчинів досліджували в кюветках з товщиною шару 1 см.

Калібрувальний графік являв собою пряму лінію протягом усього інтервалу досліджуваних концентрацій. Рівняння лінеризації використовували для визначення концентрації: $D = (1,03 \pm 0,01) \cdot 10^3 C - (2,00 \pm 0,04) \cdot 10^5$, де C – концентрація ДК у водному розчині, %; D – оптична густина розчину ДК ($R^2 = 0,999$).

У кожній серії досліджували по три зразки, що містять ДК, і контрольний зразок, який містить всі компоненти, крім ДК. Кожний зразок був поміщений у бюкс з притертою пробкою, в який додавали по 20 мл дистильованої води. Зразки інкубували в термостаті за температури 37 ± 1 °С. Періодично розчини зливали і досліджували спектри поглинання. Як розчин порівняння використовували витяжку з контрольного зразка. *Отримання ПУС композицій з ДК.*

Синтез ПУС виконували на основі діізоціанатного форполімеру (ДФП) із використанням як подовжувачів макроланцюга 4,4'-діамінодифенілметану (ДАДФ) і 2-(2-аміноетокси)етан-1-аміну (ДА1), 3,6-діоксаоктан-1,8-діамін (ДА2), 3-{2-[2-(3-амінопропокси)етокси]пропан-1-аміну (ДА3) за мольного співвідношення 0,7:0,3; 0,5:0,5 і 0,3:0,7, як описано в роботі [17]. Враховуючи фізико-механічні характеристики рядів отриманих ПУС [18], іммобілізацію ДК проводили на ПУС, синтезованих за мольного співвідношення ДАДФ і ДА1 як 0,7:0,3 (ПУС ДА1)2; ДАДФ і ДА2 як 0,3:0,7 (ПУС ДА2)4; ДАДФ і ДА3 як 0,7:0,3 (ПУС ДА3)2, які мають оптимальні показники міцності при розриві й відносного подовження

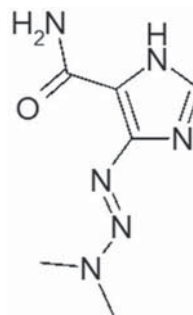


Рис. 1. Дакарбазин

при розриві та поєднують у собі достатню міцність зі збереженням еластичності матеріалу.

Іммобілізацію ДК на ПУС здійснювали шляхом введення розчину ДК у 20 %-вий розчин полімеру в ДМАА з розрахунку вмісту 1 мас. % ДК у композиції (рис. 1). Розчин перемішували 20 хв, виливали в тефлонові форми й сушили в сушильній шафі за температури 70 ± 5 °С протягом 94 год в атмосфері аргону до сталої маси полімеру. Отриманий композиційний матеріал являє собою еластичні плівки помаранчевого кольору завтовшки 0,3 мм.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено порівняльні фізико-механічні дослідження міцності при розриві та відносного видовження при розриві отриманих композицій, оскільки міцнісні властивості – це одні з найголовніших експлуатаційних характеристик плівкових матеріалів для медицини.

Згідно з отриманими даними, міцність при розриві композицій ПУС із ДК лежить у межах 1,21–1,27 МПа, відносне подовження

Таблиця 1. Результати фізико-механічних випробувань ПУС з дакарбазинном

Зразок	Співвідношення ДФП:ДАДФ:ДА, моль	Міцність при розриві (σ), МПа	Відносне подовження при розриві (ϵ), %
Вихідні ПУС			
(ПУС ДА1)2	1:0,7:0,3	1,520 \pm 0,07	27,7 \pm 1,5
(ПУС ДА2)4	1:0,3:0,7	2,000 \pm 0,03	522,0 \pm 41,6
(ПУС ДА3)2	1:0,7:0,3	0,740 \pm 0,04	153,2 \pm 13,2
ПУС з ДК			
(ПУС ДА1)2+ДК	1:0,7:0,3	1,212 \pm 0,005	310,6 \pm 17,3
(ПУС ДА2)4+ДК	1:0,3:0,7	1,270 \pm 0,004	384,2 \pm 16,5
(ПУС ДА3)2+ДК	1:0,7:0,3	1,210 \pm 0,011	303,9 \pm 19,4

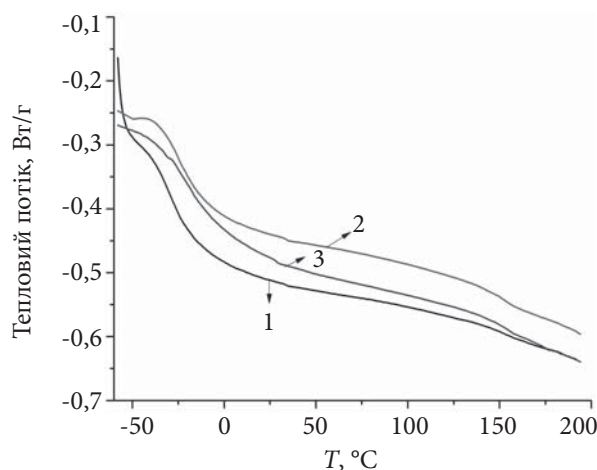


Рис. 2. Термограми ПУС на основі ДАДФ, ДА та дакарбазину (2-й цикл прогрівання): 1 – (ПУС ДА1)2+ДК; 2 – (ПУС ДА2)4+ДК; 3 – (ПУС ДА3)2+ДК

303,9–384,2 %. Як видно з результатів дослідження (табл. 1), введення ДК до складу ПУС зменшує міцність при розриві приблизно на 36 і 20 % для (ПУС ДА2)4+ДК і (ПУС ДА1)2+ДК відповідно, а для (ПУС ДА3)2+ДК збільшує

на 57 %, що достатньо для виконання функцій «депо» лікарського засобу та забезпечення його пролонгованої дії. Відносне подовження отриманих композицій для (ПУС ДА1)2+ДК і (ПУС ДА3)2+ДК збільшилося на 90 і 50 % відповідно, для композиту (ПУС ДА2)4+ДК зменшилося на 26 %.

Можна припустити, що введення ДК до складу ПУС сприяє зменшенню щільності сітки міжмолекулярної взаємодії та збільшенню рухливості макроланцюгів, що своєю чергою спричинило зменшення міцності та збільшення відносного подовження при розриві.

Введення ДК до складу ПУС також може спричинити зміни теплофізичних властивостей композицій, що було досліджено методами ДСК і ТГА.

На термограмах спостерігали один температурний перехід і, відповідно, одну T_g , тобто досліджувані системи однофазні (рис. 2).

Значення T_g 2-го циклу прогрівання досліджуваних матеріалів ПУС лежить у діапазоні від $-33,55$ до $-37,06$ °С (табл. 2).

Таблиця 2. Теплофізичні властивості ПУС на основі ДАДФ і ДА з дакарбазином

Зразки	Співвідношення ДАДФ:ДА, моль	T_g , °С		ΔC_p , Дж/(г·°С)	
		I цикл	II цикл	I цикл	II цикл
ПУС вихідні					
(ПУС ДА1)2	0,7:0,3	- 35,35	- 34,05	0,4140	0,4656
(ПУС ДА2)4	0,3:0,7	- 21,96	- 24,67	0,5052	0,4998
(ПУС ДА3)2	0,7:0,3	- 15,97	- 20,04	0,5473	0,4828
ПУС з дакарбазином					
(ПУС ДА1)2+ДК	0,7:0,3	- 37,82	- 37,06	0,3810	0,3790
(ПУС ДА2)4+ДК	0,3:0,7	- 37,48	- 33,67	0,4390	0,3910
(ПУС ДА3)2+ДК	0,7:0,3	- 31,2	- 33,55	0,4570	0,3830

Таблиця 3. Термогравіметричні характеристики ПУС на основі ДАДФ і ДА з дакарбазином

Зразки	Співвідношення ДАДФ:ДА, моль	$T_{\text{поч розкл}}$, °С	$T_{\text{макс шв розкл}}$, °С	Втрата маси при $T_{\text{поч розкл}}$, %
(ПУС ДА1)2	0,7:0,3	290,5	349,2	0,127
(ПУС ДА2)4	0,3:0,7	282,1	322,7	0,093
(ПУС ДА3)2	0,7:0,3	269,2	306,4	0,117
ПУС з дакарбазином				
(ПУС ДА1)2+ДК	0,7:0,3	274,3	325,5	0,902
(ПУС ДА2)4+ДК	0,3:0,7	283,5	334,9	0,887
(ПУС ДА3)2+ДК	0,7:0,3	284,0	324,7	0,654

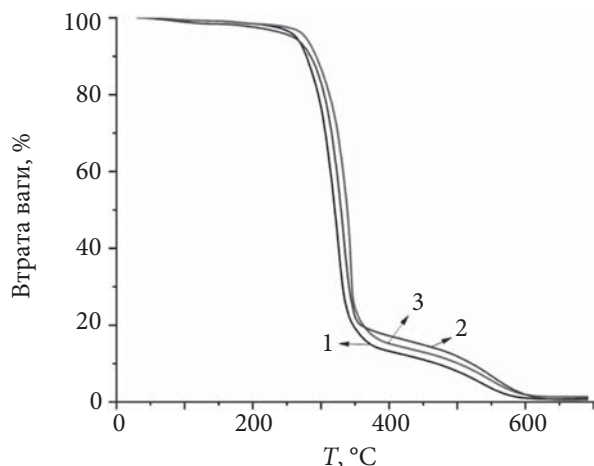


Рис. 3. Криві ТГА ПУС на основі ДАДФ, ДА та дакарбазину: 1 – (ПУС ДА1)2+ДК; 2 – (ПУС ДА2)4+ДК; 3 – (ПУС ДА3)2+ДК

За результатами теплофізичних випробувань встановлено, що вихідні ПУС мають вищу T_c й менші значення ΔC_p (табл. 2) порівняно з композитами з ДК. Тобто введення ДК до складу ПУС знижує щільність пакування макроланцюга, внаслідок чого зростає величина вільного об'єму, що спричиняє підвищення молекулярної рухливості та зниження T_c .

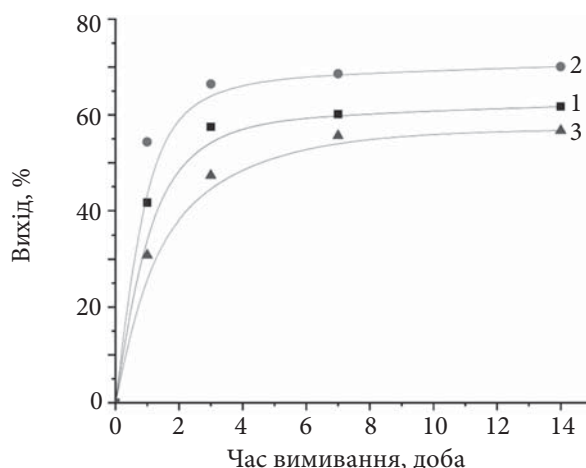


Рис. 4. Динаміка виходу дакарбазину для композитів: 1 – (ПУС ДА1)2+ДК; 2 – (ПУС ДА2)4+ДК; 3 – (ПУС ДА3)2+ДК

За даними ТГА температура початку розкладання ($T_{\text{поч розкл}}$) ПУС композицій з ДК лежить у діапазоні 274,3–284,0 °С (рис. 3) і супроводжується незначною (0,65–0,90 %) втратою маси (табл. 3).

З порівняння плівок ПУС із утвореними новими композитами впливає, що $T_{\text{поч розкл}}$ ПУС істотно не змінилася, а втрата ваги

Таблиця 4. Результати дослідження динаміки виходу дакарбазину

Час вимивання, доби	Оптична густина витяжки ($D_{\text{сер}}$)	Розведення витяжки (рази), n	Концентрація дакарбазину (з калібрального графіка) (С), %	Кількість дакарбазину, що вийшов з полімеру в розчин		
				з моменту попереднього визначення (m), г	з початку вимивання (M), г	% від уведеного, (D), %
(ПУС ДА1)2+ДК						
1	0,8179	10	0,00079	0,00158	0,00158	41,69
3	0,3094	10	0,00030	0,00060	0,00218	57,52
7	0,5101	–	0,00049	0,00010	0,00228	60,16
14	0,3104	–	0,00001	0,00006	0,00234	61,74
(ПУС ДА2)4+ДК						
1	0,9288	10	0,00090	0,0018	0,0018	54,38
3	0,2051	10	0,00020	0,00040	0,00220	66,46
7	0,3582	–	0,00035	0,00007	0,00227	68,58
14	0,2587	–	0,00025	0,00005	0,00232	70,09
(ПУС ДА3)2+ДК						
1	0,5816	10	0,00056	0,00112	0,00112	30,85
3	0,3105	10	0,00030	0,00060	0,00172	47,38
7	0,7777	2	0,00075	0,00030	0,00202	55,65
14	0,2069	–	0,00020	0,00004	0,00206	56,75

збільшилася в середньому у 5,5–7 разів, що можна пояснити введенням ДК до складу ПУС. Втрата ваги зразків за $T_{\text{поч розкл}}$ залежить від вмісту ДА в складі ПУС, має лінійний характер і зменшується від ПУС ДА1 до ПУС ДА2.

Порівнюючи композиції (ПУС ДА1)2+ДК і (ПУС ДА3)2+ДК, можна зробити висновок, що $T_{\text{поч розкл}}$ підвищується зі збільшенням довжини ланцюга молекули діаміну в ланцюзі ПУС. Це можна пояснити тим, що розмір молекули діаміну впливає на спорідненість ДК з ПУС, посилення міжмолекулярних, водневих зв'язків, і як наслідок – на підвищення температури розкладання. Розкладання зразків відбувається одностадійно за температури максимальної швидкості розкладання в межах від 324,7 до 334,9 °С.

За результатами ТГА досліджувані ПУС термостійкі до температури ~274 °С, що дає змогу виконувати термічну стерилізацію зразків без зміни їхніх характеристик.

При розробленні біологічно активних композиційних полімерних матеріалів для використання як систем пролонгованого місцевого лікувального впливу вивчення динаміки вивільнення лікарських препаратів за умов *in vitro* є одним з найважливіших етапів дослідження.

Згідно з результатами дослідження динаміки виходу ДК (табл. 4), максимальне вивільнення його з полімерних зразків спостерігається в перші три доби вимивання. Інкубація зразків протягом 14 діб призводить до вивільнення близько 62, 71 та 57,0 % від введеного ДК для ДА1, ДА2 та ДА3 відповідно (табл. 4). У графічному вигляді результати подані на рис. 4.

Згідно з отриманими результатами, композиція (ПУС ДА2)4+ДК характеризується найбільшим вивільненням ДК (70,09 % від загальної кількості іммобілізованої ЛР протягом 14 діб). Це може бути пов'язано з оптимальною будовою композиту завдяки середнім розмірам ДА2 як подовжувача макроланцюга. Найменше значення показав композит (ПУС ДА3)2+ДК, з якого протягом 14 діб вивільнилося 56,75 % ДК, що можна пояснити стеричними труднощами, спричиненими будовою ДА3.

Отримані результати – один із важливих етапів при розробленні медичних виробів як засобів пролонгованого вивільнення ліків,

оскільки вони дають змогу прогнозувати дозу лікарського препарату, яка надходитиме в місце ураження.

Висновки

За результатами проведених досліджень було отримано ряд плівкотвірних композиційних матеріалів на основі поліуретансечовин на основіДФП, ДАДФ і подовжувачів макроланцюга 2-(2-аміноетокси)етан-1-амін (ДА1), 3,6-діоксаоктан-1,8-діамін (ДА2) та 3-{2-[2-(3-амінопропокси)етокси]етокси}пропан-1-амін (ДА3) за мольного співвідношення ДАДФ і ДА 0,3:0,7; 0,7:0,3; 0,7:0,3 відповідно. Вміст ДК у композиції становив 1 мас. %.

Згідно з фізико-механічними дослідженнями, міцність при розриві синтезованих ПУС лежить у межах 1,21–1,27 МПа, відносно подовження – 303,9–384 %. Виходячи з отриманих результатів, можна стверджувати, що введення ДК до складу ПУС зменшує міцність при розриві приблизно на 36 і 20 % для (ПУС ДА2)4+ДК і (ПУС ДА1)2+ДК відповідно, а для (ПУС ДА3)2+ДК збільшує на 57 %, що достатньо для виконання функцій «депо» лікарського засобу й забезпечення його пролонгованої дії. Відносно подовження отриманих композицій для (ПУС ДА1)2+ДК і (ПУС ДА3)2+ДК збільшилося на 90 і 50 % відповідно, а для композиту (ПУС ДА2)4+ДК зменшилося на 26 %.

На термограмах ДСК спостерігали один температурний перехід, тобто отримані системи однофазні, їхня температура склування лежить у діапазоні від –33,55 до –37,06 °С. При введенні ДК до складу ПУС спостерігали зниження температури склування композицій (ПУС ДА2)4+ДК, (ПУС ДА3)2+ДК і (ПУС ДА1)2+ДК. Це може свідчити, що ДК спричиняє збільшення довжини жорстких блоків і, як наслідок, зниження щільності пакування макроланцюга, в результаті чого зростають значення вільного об'єму й молекулярної рухливості та знижується температура склування.

За даними ТГА температура початку розкладання синтезованих композитів становить 274,3–284,0 °С і супроводжується незначною (0,654–0,902 %) втратою маси. ПУС термостійкі до температури ~270 °С, що дає змогу

виконувати термічну стерилізацію зразків без зміни їхніх характеристик.

Розроблені плівкотвірні поліуретансечовинні композиційні матеріали здатні до пролонгованого вивільнення ДК, що для (ПУС ДА1)2+ДК становить 61,74 %, для (ПУС ДА2)4+ДК – 70,09 %, для (ПУС ДА3)2+ДК – 56,75 % від загальної кількості іммобілізованого ЛР протягом 14 діб.

Отже, з отриманих даних можна зробити висновок, що нові плівкотвірні композиції з ДК на основі ПУС із використанням діамінів 2-(2-аміноетокси)етан-1-амін, 3,6-діоксаоктан-1,8-діамін, 3-{2-[2-(3-амінопропокси)етокси]пропан-1-амін як подовжувачів макроланцюга мають перспективи використання в медицині як засоби місцевої пролонгованої лікувальної дії.

REFERENCES

1. *Yanchao W, Ruichao L, Jingjing L, Jinlin C, Qiao Z, Jiehua L, et al.* Biodegradable polyurethane nerve guide conduits with different moduli influence axon regeneration in transected peripheral nerve injury. *Journal of materials chemistry. B*, 2021, 9(38): 7979–7990. <https://doi.org/10.1039/d1tb01236c>.
2. *Lisanne Schulten, Jan Spillner, Stephanie Kanzler, Andreas Teubner, Stefan Jockenhoevel, Christian Apel.* A polyurethane-based surgical adhesive for sealing blood vessel anastomoses—A feasibility study in pigs *Journal of Biomedical Materials Research. B*, 2022, 110(8):1922–1931. doi: 10.1002/jbm.b.35049.
3. *Galatenko N., Rozhnova R., Astapenko O., Malanchuk O.* Biologically active polyurethane compositions for bone plastic operations of the facial skeleton, *Polymer Journal*, 2023, 45, no. 1: 15-26. <https://doi.org/10.15407/polymerj.45.01.015>.
4. *Zia K.M, Anjum S., Zuber M., Mujahid M., Jamil T.* Synthesis and molecular characterization of chitosan based polyurethane elastomers using aromatic diisocyanate, *Int. J. Biol. Macromol.* 2014, 66: 26–32 <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.01.073>.
5. *Teo A.J.T, Mishra A., Park I., Kim Y.-J., Park W.-T., Yoon Y.-J.* Polymeric biomaterials for medical implants and devices, *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2016, 2 (4): 454–472, <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.5b00429>.
6. *Hiremath C.G., Heggnavar G.B., Kariduraganavar M.Y., Hiremath M.B.* Co-delivery of paclitaxel and curcumin to foliate positive cancer cells using Pluronic-coated iron oxide nanoparticles. *Prog Biomater*, 2019, 8(3): 155–168. DOI: 10.1007/s40204-019-0118-5.
7. *Vislohuzova T, Rozhnova R, Galatenko N, Narazhayko L, Rudenko A.* Study of biodegradation, biocompatibility and bactericidal activity of film materials with tiamulin fumarate based on polyurethane urea. *Chemistry & Chemical Technology*, 2020, 14(3): 318–326 <https://doi.org/10.23939/chcht14.03.318>.
8. *Sivak W.N., Zhang J., Petoud S., Beckman E.J.* Simultaneous drug release at different rates from biodegradable polyurethane foams, *Acta Biomater.* 2009, 5: 2398–2408. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.03.036>.
9. *Wang A., Gao H., Sun Y., Sun Y.-L., Yang Y.-W., Wang G. Wu, Y., Fan Y., Ma J.* Temperature and pH-responsive nanoparticles of biocompatible polyurethanes for doxorubicin delivery, *Int. J. Pharm.* 2013, 441: 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.12.021>.
10. *Brown, K.V.; Wenke, J.C.; Guelcher, S.A.* Sustained release of vancomycin from polyurethane scaffolds inhibits infection of bone wounds in a rat femoral segmental defect model. *J. Control. Release* 2010, 145: 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.04.002>.
11. *Shoaib, Muhammad, et al.* Sustained drug delivery of doxorubicin as a function of pH, releasing media, and NCO contents in polyurethane urea elastomers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2017, 39: 277–282. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.04.010>.
12. *Basak, P.; Adhikari, B.; Banerjee, I.; Maiti, T.K.* Sustained release of antibiotic from polyurethane coated implant materials. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2009, 20: 213–221. <https://doi.org/10.1007/s10856-008-3521-3>.
13. *Moura, S.A.L.; Lima, L.D.C.; Andrade, S.P.; Silva-Cunha Junior, A. Da; Órefice, R.L.; Ayres, E.; Da Silva, G.R.* Local Drug Delivery System: Inhibition of Inflammatory Angiogenesis in a Murine Sponge Model by Dexamethasone-Loaded Polyurethane Implants. *J. Pharm. Sci.* 2011, 100: 2886–2895. <https://doi.org/10.1002/jps.22497>
14. *K.M. Zia, S. Anjum, M. Zuber, M. Mujahid, T. Jamil,* Synthesis and molecular characterization of chitosan based polyurethane elastomers using aromatic diisocyanate, *Int. J. Biol. Macromol.* 2014, 66: 26–32, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.01.073>.
15. *Galatenko N. A., Rozhnova R.A., Kuliess D. V., Denisenko V. D., Maletskyy A. P., Bigun N. M.* Rat tissue responses to dacarbazine-containing implants made of cross-linked polyurethane of different densities., *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*, 2022, (507) no. 4: 40–48, <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202244048>.

16. Denisenko V., Galatenko N., Rozhnova R., Nechaeva I. Isocyanurate-containing polyurethane foams filled with dacarbazine for medicine Materials of the II International Scientific Conference “Theoretical and Experimental Aspects of Modern Chemistry and Materials TASH-2023”, May 20, 2023, Dnipro. 48-51.
17. Prymushko S, Galatenko N, Rozhnova R, Kozlova G, Gladyr I. Synthesis and research of new polyurethane ureas that contain 1,8-diamino-3,6-dioxooctane as extender of macrochain. Polymer Journal. 2022, 44, No 3: 231–238, <https://doi.org/10.15407/polymerj.44.03.231>.
18. Prymushko S, Galatenko N, Rozhnova R, Kozlova G, Gladyr I. Synthesis and properties of new polyurethaneureas for medical use, which contain as extenders diamines with oxygen atoms in the chain International Scientific Conference “Theoretical and Experimental Aspects of Modern Chemistry and Materials TASH-2022” Dnipro, Ukraine, May 20, 2022 C. 29-32.

Received 29.11.2023

S.O. Prymushko,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske Shose, , Kyiv, 02155, Ukraine,
e-mail: nork345@gmail.com

N.A. Galatenko,

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

R.A. Rozhnova,

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

G.A. Kozlova,

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

I.I. Gladyr,

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

L.Yu. Nechaeva,

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

FILM-FORMING COMPOSITIONS BASED ON POLYURETHANEUREAS WITH EXTENDED RELEASE OF DACARBAZINE

The development of new film-forming compositions based on polyurethane ureas and dacarbazine will make it possible to obtain new polymer systems for local prolonged release of an anticancer drug as adjuncts to anticancer therapy. To solve the problem composite materials with 1 wt. % dacarbazine (DK) on the basis of polyurethane ureas (PUU) containing in the structure as macrochain extenders of 2-(2-aminoethoxy)ethan-1-amine, (DA1) 3,6-dioxaoctane-1,8-diamine (DA2) 3-{2-[2-(3-aminopropoxy)ethoxy]ethoxy}propan-1-amine (DA3) with a molar ratio of 4,4'-diaminodiphenylmethane (DADPh) to DA1, DA2 and DA3 as 0,7:0,3; 0,3:0,7; 0,7:0,3 were obtained. The tensile strength of the compositions is within (1.21-1.27) MPa, the relative elongation is (303.9-384,2)%. Studies of thermophysical properties of synthesized PUU by DSC, TGA methods were conducted. Dacarbazine compositions are single-phase systems with glass transition temperature (T_g) from -33.55 °C to -37.06 °C. It was established that the introduction of Dacarbazine into the composition of PUU leads to a decrease in T_g and ΔC_p during the second warm-up in comparison with the original PUU. Dacarbazine compositions are resistant to temperatures of 270 °C, which allows for thermal sterilization before use. The release of Dacarbazine from polymer samples into the solution was studied by the spectrophotometric method. According to the results of the study of the dynamics release of Dacarbazine, it was established that for (PUU DA1)2+DK in 14 days it is 61.74 %, (PUU DA2)4+DK - 70.09 %, (PUU DA3)2+DK - 56.75 % of the total amount of immobilized DK. The resulting composites are perspective materials for medicine as means of local prolonged therapeutic action.

Keywords: polyurethaneurea, diamines, dacarbazine, prolonged release, anti-tumor activity.