



<https://doi.org/10.15407/polymerj.46.02.135>  
UDC: 678.664

TETIANA VISLOHUZOVA\* (ORCID: 0000-0002-4071-4329), RITA ROZHNOVA\*\* (ORCID: 0000-0003-3284-3435),  
TETIANA KISELOVA (ORCID: 0000-0001-5606-6904), GALYNA KOZLOVA (ORCID: 0000-0001-8114-4812)  
Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine, 48 Kharkivske Highway, Kyiv 02155, Ukraine,

\*e-mail: rudenchyk@gmail.com

\*\*e-mail: rozhnovarita@gmail.com

## **DEVELOPMENT AND RESEARCH OF COMPOSITE MATERIALS WITH DACARBAZINE BASED ON POLYURETHANE-UREA WITH FRAGMENTS OF POLYVINYL ALCOHOL-POLYETHYLENE GLYCOL GRAFT COPOLYMER IN THE STRUCTURE**

*Based on diisocyanate prepolymer (DPP), the series of polyurethane-urea (PUU) with fragments of polyvinyl alcohol-polyethylene glycol (PVA-PEG) graft copolymer and 4,4'-diaminodiphenylmethane (DADPh) macrochain extender in the structure at different molar ratios of DPP:DADPh:PVA-PEG (1.0:0.7:0.3; 1.0:0.8:0.2; 1.0:0.9:0.1) were synthesized. Composite materials with the drug dacarbazine (DAC) in the amount of 1.0 wt.% based on the obtained PUU were developed. Studies of the structure and properties of PUU and composite materials with DAC based on them were carried out. The immobilization of DAC was found to be due to intermolecular hydrogen bonds by means of IR spectroscopy. According to the results of physical-mechanical tests, the introduction of DAC into the composition of PUU causes a non-significant decrease in the physical-mechanical properties, which is probably associated with a decrease in the packing density of macrochains of the polymer matrix. According to DSC, the studied systems are single-phase with a glass transition temperature ( $T_g$ ) ranging from -12.50 to -31.99 °C. The introduction of DAC into the composition of PUU causes an increase in  $T_g$  and the specific heat capacity at the values of the glass transition temperature, which can be caused by a change in chain mobility due to the introduction of the filler and is correlated with the data of physical-mechanical tests. According to the results of hydrophilicity studies the introduction of PVA-PEG graft-copolymer into the PUU structure and increasing its content leads to an increase in hydrophilicity, which will contribute to a prolonged release of DAC from the polymer matrix. Therefore, the obtained composites with DAC are promising materials that can be used in medical practice as biologically active polymeric materials with a prolonged effect of an anticancer drug.*

**Keywords:** polyurethane-urea, polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft-copolymer, composite material, dacarbazine, hydrophilicity.

УДК 678.664

Тетяна Віслогузова\*, Ріта Рожнова\*\*, Тетяна Кісельова, Галина Козлова

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна

\*e-mail: rudenchyk@gmail.com

\*\*e-mail: rozhnovarita@gmail.com

РОЗРОБЛЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ З ДАКАРБАЗИНОМ НА ОСНОВІ ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН ІЗ ФРАГМЕНТАМИ ПРИЩЕПЛЕНОГО КОПОЛІМЕРУ ПОЛІВІНІЛОВИЙ СПИРТ – ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЬ У СТРУКТУРІ

Цитування: Vislohuzova Tetiana, Rozhnova Rita, Kiselova Tetiana, Kozlova Galyna. Development and research of composite materials with dacarbazine based on polyurethane-urea with fragments of polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolymer in the structure. Polimernyi Zhurnal. 2024. 46, no. 2: 135–144. <https://doi.org/10.15407/polymerj.46.02.135>  
© Publisher PH "Akadempriodyka" of the NAS of Ukraine, 2024. This is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons CC BY-NC-ND licence

На основі діізоціанатного форполімеру (ДФП) синтезовано ряд поліуретансечовин (ПУС) з фрагментами прищепленого кополімеру полівінілового спирту – поліетиленгліколь (ПВС-ПЕГ) і подовжувача макроланцюга 4,4'-діамінодифенілметану (ДАДФ) у структурі за різного мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ (1,0:0,7:0,3; 1,0:0,8:0,2; 1,0:0,9:0,1). На основі отриманих ПУС розроблено композиційні матеріали за вмісту лікарського препарату дакарбазину (ДАК) 1,0 мас.%. Проведені дослідження структури та властивостей ПУС і композиційних матеріалів на їх основі з ДАК. Методом ІЧ-спектроскопії встановлено, що іммобілізація ДАК відбувається за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків. За результатами фізико-механічних випробувань введення ДАК до складу ПУС спричиняє незначне зниження фізико-механічних властивостей, що, ймовірно, пов'язано зі зниженням щільності пакування макроланцюгів полімерної матриці. За даними ДСК досліджувані системи однофазні із температурою склування ( $T_c$ ) від -12,50 до -31,99 °С. Введення ДАК до складу ПУС спричиняє підвищення значень  $T_c$  і стрибка теплоємності при склуванні, що може бути зумовлено зміною рухливості ланцюгів при введенні наповнювача та корелює з даними фізико-механічних випробувань. За результатами досліджень гідрофільності введення прищепленого кополімеру ПВС-ПЕГ до структури ПУС і збільшення його вмісту приводить до підвищення гідрофільності, що буде сприяти пролонгованому вивільненню ДАК із полімерної матриці. Отже отримані композити з ДАК є перспективними матеріалами, які можуть бути використані в медичній практиці як біологічно активні полімерні матеріали з пролонговою дією протипухлинного препарату.

**Ключові слова:** поліуретансечовина, прищеплений кополімер полівінілового спирту – поліетиленгліколь, композиційний матеріал, дакарбазин, гідрофільність.

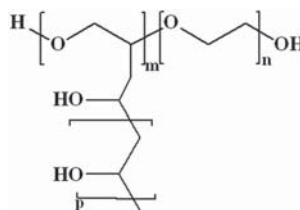
## Вступ

Поліуретансечовини (ПУС) є біосумісними матеріалами, які інтенсивно застосовують у біомедицині при виробництві штучних сердець, серцевих клапанів і мембран для гемодіалізу [1], при створенні покриттів на рани [2], контактних лінз [3], катетерів, протезів, судин [4], антитромбогенних виробів [5], покриттів металевих стентів атеросклеротичних кровоносних судин [6], хірургічних сіток [7, 8], а також в інженерії кісткової тканини [9] і тканин серця [10].

Для полімерних матеріалів медичного призначення важливою характеристикою полімерної матриці є гідрофільність, оскільки саме гідрофільність сприяє пролонгованому вивільненню лікарської речовини з полімерної матриці. Відомі гідрофільні поліуретани з фрагментами кополімеру N-вінілпіролідону вінілацетату та вінілового спирту (ВП-ВС) у структурі, наповнені амізоном, який чинить протизапальну дію [11]. На основі ПУС із фрагментами кополімеру ВП-ВС у структурі розроблено плівкові матеріали з декаметоксином з протимікробною дією для лікування ран та опіків [12], плівкові матеріали з циклосерином, які здатні до пролонгованого вивільнення лікарської речовини як плівкові покриття для лікування туберкульозу шкіри [13], плівкові матеріали з тімулін

фумаратом для виготовлення дренажів з антимікробною активністю в абдомінальній хірургії [14] і композиційні матеріали з лізоцимом, який відзначається гідролітичною активністю, як засоби лікування некротичних ран [15, 16]. На основі ПУС із фрагментами кополімеру полі(вінілбутираль-вінілацетат – вінілового спирту) у структурі розроблено плівкові матеріали з лізоцимом, дія якого спрямована на розчинення некротичних мас [17, 18] для використання як покриття для ран та опіків з пролонгованим вивільненням антибактеріального препарату [19], композиційні матеріали наповнені срібловмісними кремнеземними нанокompозитами [20] із антибактеріальною активністю для виготовлення катетерів, дренажів і різноманітних плівкових покриттів [21].

При отриманні нових гідрофільних полімерних матеріалів, здатних до більш повного й пролонгованого вивільнення лікарської речовини з полімерної матриці, доцільне введення до їх структури гідрофільних ланцюгів прищепленого кополімеру ПВС-ПЕГ:

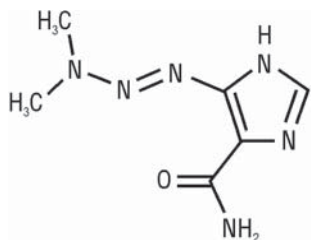


Молекула прищепленого кополімеру ПВС-ПЕГ (далі кополімеру ПВС-ПЕГ) має розгалужену структуру і складається з приблизно 75 % ПВС і 25 % ПЕГ. Наразі полімер схвалений у фармацевтичній галузі ЄС. Згідно з результатами досліджень *in vitro* та *in vivo*, кополімер ПВС-ПЕГ не токсичний і не генотоксичний, тому Європейською комісією його використання як плівкового покриття харчових добавок визнано безпечним [22].

У фармацевтичній галузі кополімер ПВС-ПЕГ використовують при створенні лікарських форм швидкого вивільнення [23], а також з метою мінімізації ризиків окисної деградації лікарських засобів [24]. Відоме використання ПВС-ПЕГ як допоміжного гідрофільного компонента для покриття твердих лікарських форм, що забезпечує контрольоване вивільнення лікарських препаратів. Додавання невеликих кількостей кополімеру ПВС-ПЕГ до етилцелюлозного плівкового покриття забезпечувало контрольоване вивільнення ліків, незалежно від типу препарату [25–27]. Також відомо, що гранули, вкриті сумішшю полівінілацетату й ПВС-ПЕГ, характеризуються тривалим вивільненням лікарського препарату [28].

При створенні полімерних матеріалів медичного призначення широко використовують діаміни як подовжувачі макроланцюга [29] завдяки наявності функціональних груп, що дають змогу за досить м'яких умов отримувати полімерні носії з поліпшеними фізико-механічними характеристиками та біосумісністю, що уможливило їх подальше використання як матеріалів медичного призначення.

Важливим етапом при створенні біологічно активного полімерного матеріалу є вибір лікарської речовини. Особливої уваги заслуговує лікарський препарат дакарбазин (ДАК) ( $C_6H_{10}N_6O$ ) (5-(3,3-диметил-1-триазеніл) імідазол-4-карбоксамід) структурної формули:



ДАК належить до алкілювальних цитостатичних засобів і широко використовується для

лікування метастатичної меланоми [30]. Він є найактивнішим монопрепаратом для лікування метастатичної меланоми й десятки років залишається стандартом хіміотерапії цього злоякісного новоутворення [31, 32]. Механізм дії ДАК полягає в метилуванні ДНК, що призводить до зупинки росту й загибелі клітин [32–34].

Результати досліджень [30, 35] свідчать, що ДАК при меланомі можна застосовувати не тільки як хіміотерапевтичний препарат, а й як імуномодулювальний засіб. Він чинить імуностимулювальну дію, індукуючи локальну активацію природних кілерів і Т-клітин, що свідчить про те, що після лікування ДАК пухлина бере участь в ініціації імунної відповіді. Показана доцільність поєднання ДАК як імуностимулювального агента з іншими імунотерапевтичними агентами.

Тому синтез ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ і діаміну як подовжувача макроланцюга, їх модифікація лікарською речовиною ДАК, вивчення впливу наповнювача на їхню структуру та властивості відкриває перспективу отримання нових біологічно активних полімерних матеріалів з протипухлинною дією.

Враховуючи вищезазначене, метою роботи було отримання композиційних матеріалів із ДАК на основі ПУС, які містять у структурі фрагменти подовжувача макроланцюга ДАДФ і кополімеру ПВС-ПЕГ за різного їх співвідношення, а також дослідження їхніх структури та властивостей.

## Експериментальна частина

**Матеріали.** Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) („Rokopol” Польща) ММ 1052 сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. і температури  $80 \pm 5$  °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>;  $T_{\text{кип}} = 133 \pm 1$  °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,  $T_{\text{кип}} = 100 \pm 1$  °С. Використовували свіжоперегнаним.

4,4'-діамінодифенілметан (ДАДФ)  $C_{13}H_{14}N_2$  (Fluka, 97,0 %) (ММ = 198,27;  $T_{\text{пл}} = 88$ –92 °С) застосовували без додаткового очищення.

Кополімер полівініловий спирт – поліетиленгліколь (ПВС-ПЕГ) KOLLICOAT® IR (Sigma-Aldrich) (% OH = 6,445) застосовували без додаткового очищення.

Диметилсульфоксид (ДМСО)  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$  (ММ = 78,13;  $\rho = 1,1004 \text{ г/см}^3$ ;  $T_{\text{кип.}} = 189 \text{ }^\circ\text{C}$ ) переганяли з ВаО за  $T_{\text{кип.}} = 49 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$  та тиску 2 мм рт. ст.

Дакарбазин (Medac) (ДАК)  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$  (фарм., Німеччина) (ММ = 182,18,  $T_{\text{пл.}} = 205 \text{ }^\circ\text{C}$ ) застосовували без додаткового очищення.

**Методика синтезу ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ за мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ, яке становить 1,0:0,7:0,3 (ПУС1).** У тригорлий реактор, забезпечений механічною мішалкою та системою для подавання аргону, поміщали розчин 7,9 г (0,0067 моль) ДФП у ДМСО, що був синтезований на основі ПОПГ і ТДІ. При постійному перемішуванні додавали розчин 0,9318 г (0,0047 моль) ДАДФ у ДМСО. Реакцію проводили при постійному перемішуванні за температури  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  до досягнення 70 %-вої конверсії вільних NCO-груп. Хід реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії за визначенням вмісту вільних NCO-груп.

Затим до реакційної суміші додавали розчин 1,06 г кополімеру ПВС-ПЕГ у ДМСО до досягнення повної конверсії вільних NCO-груп. Хід реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії за визначенням вмісту вільних NCO-груп. Після закінчення реакції розчин ПУС дегазували вакуумуванням. Потім розчин ПУС у ДМСО виливали на тефлонові підкладки з подальшим видаленням розчинника шляхом сушіння у сушильній шафі протягом  $5 \pm 2$  діб за температури  $70 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$  до сталої ваги отриманої плівки. Отримували ПУС у вигляді тонких прозорих плівок.

**Методика синтезу ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ за мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ, яке становить 1,0:0,8:0,2 (ПУС2).** Синтез ПУС2 проводили аналогічно вищеописаному синтезу ПУС1 з використанням розчину 7,534 г (0,0058 моль) ДФП у ДМСО та розчину 0,9318 г (0,0047 моль) ДАДФ у ДМСО до досягнення 80 % конверсії вільних NCO-груп, а також розчину 0,62 г кополімеру ПВС-ПЕГ у ДМСО до досягнення повної конверсії вільних NCO-груп.

**Методика синтезу ПУС із фрагментами**

**кополімеру ПВС-ПЕГ за мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ, яке становить 1,0:0,9:0,1 (ПУС3).** Синтез ПУС3 проводили аналогічно вищеописаному синтезу ПУС1 з використанням розчину 7,714 г (0,006 моль) ДФП у ДМСО та розчину 1,071 г (0,0054 моль) ДАДФ у ДМСО до досягнення 90 %-вої конверсії вільних NCO-груп, а також розчину 0,315 г кополімеру ПВС-ПЕГ у ДМСО до досягнення повної конверсії вільних NCO-груп.

**Метод синтезу композиційних матеріалів, наповнених ДАК, на основі ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ у структурі (ПУС1-ДАК, ПУС2-ДАК, ПУС3-ДАК).** Композиційні матеріали, які містять у своєму складі ДАК, отримували шляхом наповнення ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ (ПУС1, ПУС2, ПУС3) лікарською речовиною 1,0 мас. % ДАК від загальної маси ПУС. Наповнення здійснювали шляхом безперервного механічного перемішування розчину полімерної основи та розчину ДАК у ДМСО. Отриманий розчин дегазували вакуумуванням і виливали на тефлонові підкладки з подальшим видаленням розчинника шляхом сушіння у сушильній шафі протягом  $5 \pm 2$  діб за температури  $70 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$  до сталої ваги отриманої плівки. Отримували ПУС у вигляді тонких прозорих плівок.

**Методи дослідження.** Структуру досліджували на ІЧ-спектрометрі з Фур'є перетворенням „Tensor-37” фірми «Bruker» у спектральній ділянці  $650\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$  методом порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ) із використанням призми-трапеції кристала алмаза (кількість відображень  $N = 1$ , кут падіння  $\varphi = 39^\circ$ ).

Фізико-механічні показники, такі як міцність при розриві ( $\sigma$ , МПа) та відносне подовження при розриві ( $\epsilon$ , %), синтезованих ПУС знімали на розривній машині 2166 P5 за швидкості розширення захватів  $50 \pm 5 \text{ мм/хв}$ .

Теплофізичні властивості (температура склування ( $T_g$ ), зміна теплоємності за температури склування ( $\Delta C_p$ )) вивчали методом ДСК в інтервалі температур від  $-90$  до  $+200 \text{ }^\circ\text{C}$  (прилад TA Instrument Q2000) за швидкості нагрівання  $20 \text{ }^\circ\text{C/хв}$  в атмосфері азоту. Для виключення впливу термічної й механічної передісторії матеріалу виконували 2 цикли нагрівання.

Гідрофільність досліджували визначенням водопоглинання зразків після їх витримання

в дистильованій воді за температури 37 °C протягом 24 год ваговим методом. Через 24 год зразки виймали та сушили за допомогою фільтрувального паперу для видалення води з їх поверхні. Для всіх зразків були проведені 3 вимірювання.

### Результати дослідження та їх обговорення

ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ у структурі отримували в три стадії. На першій стадії синтезували діізоціанатний форполімер (ДФП) на основі ПОПГ і ТДІ за мольного співвідношення компонентів 1:2. На другій стадії проводили реакцію поліприєднання між синтезованим ДФП і ДАДФ у середовищі ДМСО до досягнення 70, 80 і 90 %-вої конверсії вільних NCO-груп (залежно від співвідношення компонентів). На третій стадії проводили реакцію поліприєднання між синтезованим полімером і кополімером ПВС-ПЕГ до досягнен-

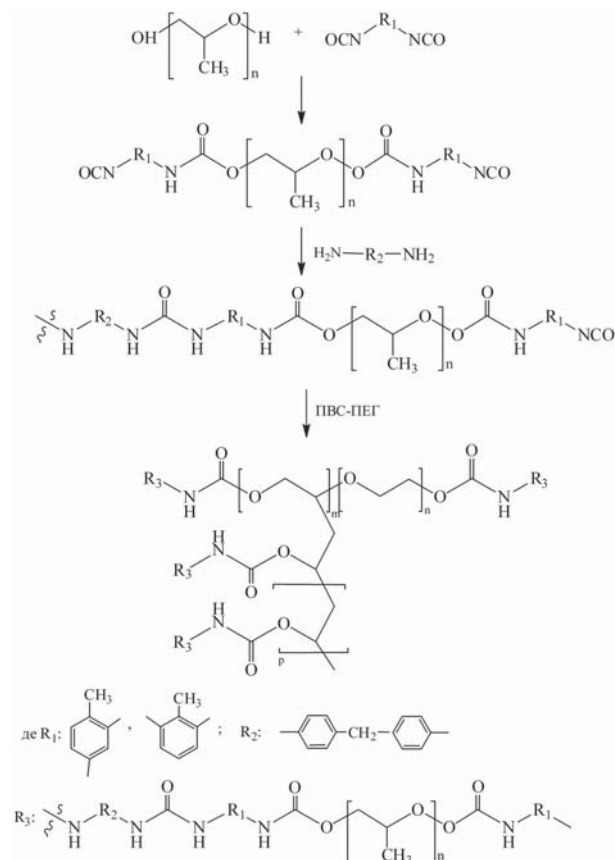


Рис. 1. Схема синтезу ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ

ня повної конверсії вільних NCO-груп. Схема синтезу ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ зображена на рис. 1.

Досліджено структуру та властивості ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ, синтезованих за різного мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ (1,0:0,7:0,3; 1,0:0,8:0,2; 1,0:0,9:0,1) і композиційних матеріалів з ДАК, отриманих на їх основі.

Про перебіг реакції уретаноутворення між NCO-групами ДФП і OH-групами кополімеру ПВС-ПЕГ свідчать зміни в діапазоні ІЧ-спектрів 3000–3700 і 1500–1800 см<sup>-1</sup> (рис. 2).

У частотному інтервалі ІЧ-спектрів 3000–3700 см<sup>-1</sup>, що відповідає за валентні коливання NH-груп, смуга поглинання ν<sub>OH</sub> кополімеру ПВС-ПЕГ з максимумом 3411 см<sup>-1</sup> (рис. 2, крива 4) на ІЧ-спектрах ПУС відсутня, що свідчить про взаємодію OH-груп кополімеру з NCO-групами ДФП із появою смуг поглинання ν<sub>NH-зв'яз.</sub> з максимумом 3292 см<sup>-1</sup> і ν<sub>NH-вільн</sub> зі слабо вираженим плечем 3518 см<sup>-1</sup> (рис. 2, криві 1–3). Смуга поглинання NCO-груп ДФП (2272 см<sup>-1</sup>) на спектрі ПУС відсутня, що підтверджує повну конверсію NCO-груп у результаті реакції.

У частотному діапазоні ІЧ-спектрів 1500–1800 см<sup>-1</sup> спостерігали смугу поглинання ν<sub>C=O</sub> COO-груп із максимумом 1725 см<sup>-1</sup> (рис. 2, криві 1–3), смугу поглинання ν<sub>C=O</sub> і δ<sub>NH</sub> сечовинних груп із максимумом 1641 см<sup>-1</sup> і смугу

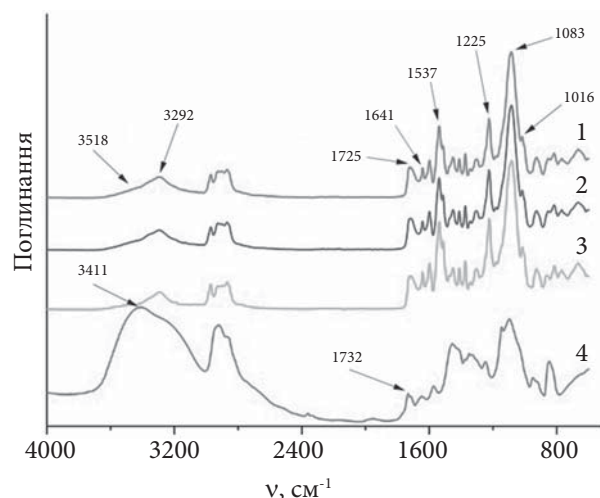


Рис. 2. ІЧ-спектри: ПУС1 (1); ПУС2 (2); ПУС3 (3) та кополімеру ПВС-ПЕГ (4)

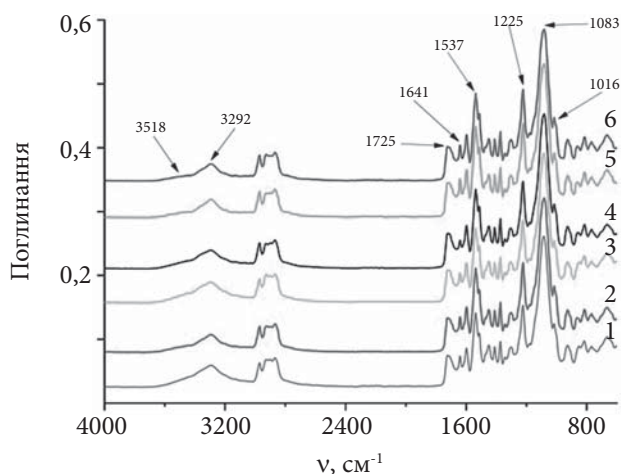


Рис. 3. ІЧ-спектри: ПУС1 (1); ПУС1-ДАК (2); ПУС2 (3); ПУС2-ДАК (4); ПУС3 (5) і ПУС3-ДАК (6)

поглинання з максимумом  $1537 \text{ cm}^{-1}$ , що відповідає коливанням  $\delta_{\text{NH}}$  уретанового фрагмента. Причому смуга поглинання  $\nu_{\text{C=O}}$  кополімеру ПВС-ПЕГ із максимумом  $1732 \text{ cm}^{-1}$  (рис. 2, крива 4) змістилася в бік менших частот ( $1725 \text{ cm}^{-1}$ ) (рис. 2, криві 1–3), що свідчить про появу більш зв'язаних водневими зв'язками С=О-груп.

В частотному інтервалі  $1000\text{--}1300 \text{ cm}^{-1}$  ІЧ-спектрів, що відповідає за коливання  $\nu_{\text{C-O}}$  уретанового фрагмента, наявні характерні смуги поглинання з максимумом  $1225$ ,  $1083$  та  $1016 \text{ cm}^{-1}$  (рис. 2, криві 1–3).

Зі збільшенням вмісту кополімеру ПВС-ПЕГ істотних змін у структурі досліджуваних полімерних матеріалів не відбувається.

Порівнюючи ІЧ-спектри ПУС (рис. 3, криві 1, 3, 5) і спектри композиційних матеріалів з ДАК, отриманих на їх основі (рис. 3, криві 2, 4, 6), встановлено, що при введенні лікарського препарату до складу полімерної матриці не відбувається утворення нових смуг поглинання, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії ДАК із полімерною матрицею.

На ІЧ-спектрах композиційних матеріалів з ДАК (рис. 3, криві 2, 4, 6) наявні смуги поглинання, ідентичні спектрам ПУС: смуга поглинання  $\nu_{\text{NH-зв'яз.}}$  ( $3292 \text{ cm}^{-1}$ ) і  $\nu_{\text{NH-вільн}}$  ( $3518 \text{ cm}^{-1}$ ), смуга поглинання  $\nu_{\text{C=O}}$  уретанового фрагмента ( $1725 \text{ cm}^{-1}$ ), смуга поглинання  $\nu_{\text{C=O}}$  і  $\delta_{\text{NH}}$  сечовинних груп ( $1641 \text{ cm}^{-1}$ ), смуга поглинання  $\delta_{\text{NH}}$  уретанового фрагмента ( $1537 \text{ cm}^{-1}$ ) та смуги

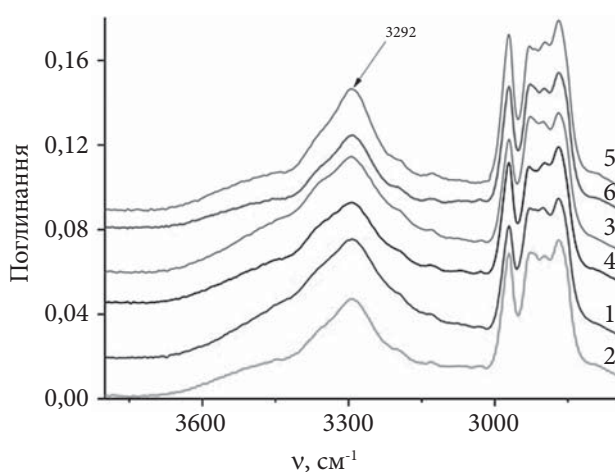


Рис. 4. Фрагменти ІЧ-спектрів: ПУС1 (1); ПУС1-ДАК (2); ПУС2 (3); ПУС2-ДАК (4); ПУС3 (5) і ПУС3-ДАК (6) у діапазоні  $3000\text{--}3700 \text{ cm}^{-1}$

поглинання  $\nu_{\text{C-O}}$  уретанового фрагмента ( $1225$ ,  $1083$  та  $1016 \text{ cm}^{-1}$ ).

У діапазоні частот  $3000\text{--}3700 \text{ cm}^{-1}$  валентних коливань NH-груп при введенні ДАК до складу ПУС спостерігали зниження інтенсивності смуги поглинання  $\nu_{\text{NH-зв'яз.}}$  з максимумом  $3292 \text{ cm}^{-1}$  (рис. 4, криві 2, 4, 6), що свідчить про зменшення кількості NH-груп, більш зв'язаних водневими зв'язками.

Отже введення 1 мас. % ДАК до складу ПУС спричиняє перерозподіл наявної сітки міжмолекулярних водневих зв'язків NH-груп. Тому можна зробити висновок про фізичну іммобілізацію ДАК за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків.

За результатами фізико-механічних випробувань міцність при розриві синтезованих ПУС лежить у межах  $0,31\text{--}0,60 \text{ МПа}$ , відносно подовження при розриві становить  $47\text{--}186 \%$  (табл. 1). Найкращі фізико-механічні властивості мають ПУС, синтезовані за мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ як  $1,0:0,7:0,3$ , для яких міцність при розриві –  $0,6 \text{ МПа}$ , відносно подовження при розриві –  $68 \%$ . Залежність фізико-механічних властивостей від вмісту кополімеру в структурі ПУС має нелінійний характер.

Введення ДАК до складу ПУС трохи погіршує фізико-механічні властивості, що, ймовірно, пов'язано зі зменшенням щільності пакування макроланцюгів полімерної матриці. Проте ці зміни неістотні. Міцність при роз-

Таблиця 1. Фізико-механічні властивості ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ у структурі та композиційних матеріалів з ДАК

Зразок	Співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ, моль	Міцність при розриві, МПа	Відносне подовження при розриві, %
ПУС1	1,0:0,7:0,3	0,60±0,03	68,0±2,2
ПУС2	1,0:0,8:0,2	0,31±0,01	47,4±3,0
ПУС3	1,0:0,9:0,1	0,42±0,03	186,0±9,0
ПУС1-ДАК	1,0:0,7:0,3	0,31±0,02	99,0±6,0
ПУС2-ДАК	1,0:0,8:0,2	0,22±0,01	39,0±2,0
ПУС3-ДАК	1,0:0,9:0,1	0,40±0,03	152,0±7,0

Таблиця 2. Теплофізичні властивості ПУС і композитів з ДАК

Зразки	Співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ, моль	$T_g$ , °C		$\Delta C_p$ , Дж/(г°C)	
		1 прогрівання	2 прогрівання	1 прогрівання	2 прогрівання
ПУС1	1,0:0,7:0,3	-16,04	-28,41	0,4285	0,3485
ПУС2	1,0:0,8:0,2	-15,11	-31,99	0,4872	0,3389
ПУС3	1,0:0,9:0,1	-11,97	-17,25	0,4780	0,3941
ПУС1-ДАК	1,0:0,7:0,3	-15,83	-15,76	0,4650	0,4605
ПУС2-ДАК	1,0:0,8:0,2	-12,73	-12,50	0,4235	0,4365
ПУС3-ДАК	1,0:0,9:0,1	-14,36	-14,82	0,5216	0,5429

риві композиційних матеріалів з ДАК лежить у межах 0,22–0,40 МПа, відносне подовження при розриві – 39–152 % (табл. 1). Отже найкращі фізико-механічні властивості мають зразки ПУС1-ДАК і ПУС3-ДАК, тобто композиційні матеріали, отримані за мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ як 1,0:0,7:0,3 та 1,0:0,9:0,1 відповідно.

За даними ДСК криві температурної залежності теплоємності ПУС, синтезованих за різного співвідношення компонентів, і ком-

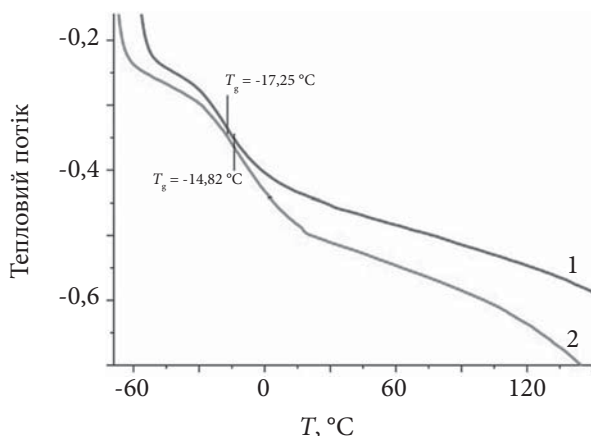


Рис. 5. Типові термограми: ПУС3 (1) і ПУС3-ДАК (2) (2 прогрівання)

позиційних матеріалів на їх основі з ДАК подібні, тому на рис. 5 наведено криві теплоємності тільки ПУС3 і ПУС3-ДАК, синтезованих за мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ як 1,0:0,9:0,1. На термограмах усіх досліджуваних ПУС спостерігали один перехід склування і, відповідно, одну температуру склування ( $T_g$ ). Отже досліджувані системи однофазні.

Значення  $T_g$  отримані при другому циклі прогрівання досліджуваних матеріалів, лежать у діапазоні від -17,25 до -31,99 °C для ПУС, і від -12,50 до -15,76 °C для композиційних матеріалів з ДАК (табл. 2). Тобто  $T_g$  залежить від вмісту ДАК: при введенні ДАК до складу ПУС спостерігали підвищення  $T_g$ .

Таблиця 3. Водопоглинання ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ

Зразок	Співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ, моль	Водопоглинання, %
ПУС1	1,0:0,7:0,3	7,76
ПУС2	1,0:0,8:0,2	11,24
ПУС3	1,0:0,9:0,1	15,64

Значення стрибка теплоємності ( $\Delta C_p$ ) при склуванні також залежить від вмісту ДАК у складі ПУС: для ПУС воно становить 0,3389–0,3941, для композиційних матеріалів з ДАК – 0,4365–0,5429 (табл. 2). Тобто введення ДАК до складу ПУС підвищує  $\Delta C_p$  при склуванні.

Отже, при введенні ДАК до складу ПУС при першому та другому циклах прогрівання спостерігали підвищення значень  $T_c$  і  $\Delta C_p$  при склуванні, що може бути зумовлено зміною рухливості ланцюгів при введенні наповнювача [36] та корелює з результатами фізико-механічних випробувань (при введенні ДАК до складу ПУС спостерігали деяке зниження показника міцності та відносного подовження при розриві).

При цьому співвідношення компонентів при синтезі не впливає на теплофізичні властивості досліджуваних ПУС і полімерних матеріалів з ДАК.

За результатами дослідження гідрофільності значення водопоглинання для всіх досліджуваних ПУС лежать у межах 7,76–15,64 % (табл. 3). ПУС з подовжувачем макроланцюга ДАДФ, які не містять у структурі кополімеру, характеризуються низькими величинами водопоглинання – 3,2 % [37]. Отже, введення кополімеру ПВС-ПЕГ до структури ПУС і збільшення його вмісту підвищує водопоглинання зразків, тобто покращує гідрофільність, що сприяє пролонгованому вивільненню лікарського препарату з полімерної матриці.

ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ у структурі характеризуються водопоглинанням,

достатнім для пролонгованого вивільнення ДАК з полімерної матриці.

## Висновки

Отже синтезовано ряд ПУС із фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ і подовжувача макроланцюга ДАДФ за різного мольного співвідношення ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ (1,0:0,7:0,3; 1,0:0,8:0,2; 1,0:0,9:0,1), а також ряд композиційних матеріалів на їх основі з ДАК. За результатами випробувань іммобілізація ДАК відбувається за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків. Введення ДАК до складу ПУС трохи знижує фізико-механічні показники, що ймовірно, пов'язано зі зменшенням щільності пакування макроланцюгів полімерної матриці. Водночас значення температури склування і стрибка теплоємності при склуванні зростають, що може бути зумовлено зміною рухливості ланцюгів при введенні наповнювача. Введення кополімеру ПВС-ПЕГ до структури ПУС і збільшення його вмісту підвищує гідрофільність зразків, що вірогідно буде сприяти пролонгованому вивільненню лікарського препарату з полімерної матриці. Отже композиції з ДАК – це перспективні матеріали, які можуть бути запропоновані в медичній практиці як біологічно активні полімерні матеріали з пролонговою дією протипухлинного препарату й потребують подальшого медико-біологічного випробування.

## REFERENCES

1. Pivec T., Smole M.S., Gašparič P., Stana Kleinschek K. Polyurethanes for Medical Use. *Tekstilec*, 2017, **60**, 3: 182–197. <https://doi.org/10.14502/Tekstilec2017.60.182-197>.
2. Liu X., Niu Y., Chen K.C., Chen S. Rapid hemostatic and mild polyurethane-urea foam wound dressing for promoting wound healing. *Materials Science and Engineering: C*. 2017, **71**: 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.019>.
3. Pat. 4886866 USA. C08G 18/10. Contact lenses based on biocompatible polyurethane and polyurea-urethane hydrated polymers. J.A. Braatz, C.L. Kehr. Publ. 12.12.1989.
4. Burke A., Hasirci N. Polyurethanes in Biomedical Applications. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2004, **553**: 83–101. [https://doi.org/10.1007/978-0-306-48584-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-0-306-48584-8_7)
5. Caracciolo P.C., de Queiroz A.A.A., Higa O.Z., Buffa F., Abraham G.A. Segmented poly(esterurethane urea)s from novel urea–diol chain extenders: Synthesis, characterization and in vitro biological properties. *Acta Biomaterialia*, 2008, **4**, 4: 976–988. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.02.016>.
6. Kondyurin A., Romanova V., Begishev V., Kondyurina I., Günzel R., Maitz M.F. Crosslinked polyurethane coating on vascular stents for enhanced x-ray contrast. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 2005, **20**: 77–93. <https://doi.org/10.1177/0883911505049896>.
7. Niaounakis M. *Biopolymers: Applications and Trends*. Elsevier: William Andrew, 2015: 604. ISBN: 9780323353991. eBook ISBN: 9780323354332.



8. Pat. 2013178229 WO. D 04 H 1/728, A 61 L 31/14, D04H 3/04. Biodegradable non-woven mesh with gluepoints. M.R. Gallego, J.V.A. Vange. Publ. 05.12.2013.
9. Zieleniewska M., Auguscik M., Prociak A., Rojek P., Ryszkowska J. Polyurethane-urea substrates from rapeseed oil-based polyol for bone tissue cultures intended for application in tissue engineering. *Polymer Degradation and Stability*, 2014, **108**: 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.polydegradstab.2014.03.010>.
10. Hernández-Córdova R., Mathew D.A., Balint R., Carrillo-Escalante H.J., Cervantes-Uc J.M., Hidalgo-Bastida L.A., Hernández-Sánchez F. Indirect three-dimensional printing: a method for fabricating polyurethane-urea based cardiac scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2016, 104 (8): 1912–1921, <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35721>.
11. Mazur L.M., Rozhnova R.A., Drozdova V.I., Galatenko N. A. The synthesis of the new drug form with amizonum based on hydrophilic block-copolyurethane containing the copolymer of N-vinylpyrrolidone and vinyl alcohol. *Polimernyi Zhurnal*, 2007, **29**, 1: 58–66.
12. Rozhnova R., Karpenko O., Rudenchyk T., Galatenko N., Kiselova T. Synthesis film materials with decametoxine on the basis of polyurethaneureas, which containing in the structure fragments of a copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinylalcohol. *NaUKMA Research Papers*, 2016, **183**: 54–59.
13. Rudenchyk T., Rozhnova R., Galatenko N., Nechaeva L. Study of biodegradation of film materials with D-cycloserine based on polyurethaneurea and the dynamics of drug release. *American Journal of Polymer Science and Technology*, 2019, **5**, 4: 97–104. <https://doi.org/10.11648/j.ajpst.20190504.11>.
14. Rudenchyk T. V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Kiselova T.O. Film materials with tiamulin fumarate on the basis of polyurethaneureas, which containing in the structure fragments of a copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol. *Odesa National University Herald. Chemistry*, 2016, **21**, 3(59): 67–76. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2016.3\(59\).79591](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2016.3(59).79591).
15. Stashenko K.V., Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Narazhaiko L.F. Biocompatible composites with lysozyme based on polyurethane urea with N-vinyl pyrrolidone copolymer fragments, vinyl acetate and vinyl alcohol. *Odesa National University Herald. Chemistry*, 2018, **23**, 2(66): 46–56. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2\(66\).132042](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2(66).132042).
16. Stashenko K.V., Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A. Kiselova T.O. Development of composite materials based on polyurethane urea with fragments of a copolymer of N- vinylpyrrolidone with vinyl alcohol and lysozyme. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2018, **2**: 115–121. <http://vhht.dp.ua/wp-content/uploads/pdf/2018/2/Stashenko.pdf>.
17. Stashenko K.V., Rudenchyk T.V., Galatenko N.A., Rozhnova R.A. Synthesis and properties of composite materials based on polyurethane urea with fragments of polyvinyl butyral copolymer (vinyl acetate with vinyl alcohol) and lysozyme. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2020, **1**: 71–79 <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-128-1-71-79>.
18. Stashenko K.V., Vislohuzova T.V., Galatenko N.A., Rozhnova R.A. Development of composite materials based on polyurethane urea with fragments of a copolymer of Poly(vinyl butyral, vinyl acetate and vinyl alcohol) and lysozyme. *Polimernyi Zhurnal*, 2020, **42**, 2: 136–143. <https://doi.org/10.15407/polymerj.42.02.136>.
19. Stashenko K.V., Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Nechaeva L.Yu. Study of the influence of the model biological environment on the structure and properties of polyurethane ureas with lysozyme, which contain fragments of copolymer of vinyl butyral, vinyl acetate and vinyl alcohol in the structure. *Polimernyi Zhurnal*, 2019, **41**, 3: 198–205. <https://doi.org/10.15407/polymerj.41.03.198>.
20. Vislohuzova T.V., Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Bogatyrov V.M., Galaburda M.V. Composite materials based on polyurethane with fragments of poly(vinyl butyral-vinyl acetate-vinyl alcohol) copolymer in their structure filled with silver- and copper-containing silica. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*, 2022, **13**, 3: 274–288. <https://doi.org/10.15407/hft13.03.274>.
21. Vislohuzova T.V., Kuliesh D.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Narazhayko L.F. Study of biocompatibility of composite materials filled with silver-containing silica nanocomposite. *Bulletin of problems biology and medicine*, 2022, **2**: 12–13. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-460-471>.
22. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of polyvinyl alcohol-polyethylene glycol-graft-co-polymer as a food additive. *European Food Safety Authority*, 2013, **11**, 8: 3303. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3303>.
23. Janssens S., Novoa de Armas H., Remon J.P., Van den Mooter G. The use of a new hydrophilic polymer, Kollicoat IR, in the formulation of solid dispersions of Itraconazole. *European journal of pharmaceutical sciences*, 2007, **30**, 3-4: 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.11.015>.
24. Fussnegger B., Tawde V., Chivate A., Kolter K., Ali S. Kollicoat® IR: Minimizing the Risks for Oxidative Degradation of Drugs. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 2016, **2**, 3: 00020. <https://doi.org/10.15406/japlr.2016.02.00020>.

25. Muschert S., Siepmann F., Leclercq B., Carlin B., Siepmann J. Drug release mechanisms from ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer-coated pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, **72**, 1: 130–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.12.007>.
26. Siepmann F., Hoffmann A., Leclercq B., Carlin B., Siepmann J. How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *Journal of Controlled Release*, 2007, **119**, 2: 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.02.003>.
27. Fouad E.A., El-Badry M., Neau S.H., Alanazi F.K., Alsarra I.A. Technology evaluation: Kollicoat IR. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, **8**, 5: 693–703. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.566266>.
28. Liu P., Li J., Liu J., Yang J., Fan Y. Release Behavior of Tanshinone IIA Sustained-Release Pellets Based on Crack Formation Theory. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, **101**, no. 8: 2811–2820. <https://doi.org/10.1002/jps.23199>.
29. Pat. 20150132251 USA. A 61 L 31/06. Biodegradable elastomeric patch for treating cardiac or cardiovascular conditions. K.L. Fujimoto, J. Guan, B.B. Keller, K. Tobita, W.R. Wagner. Publ. 14.05.2015.
30. Hervieu A., Re'be' C., Ve'gran F., Chalmin F., Bruchard M., Vabres P., Apetoh L., Ghiringhelli F., Mignot G. Dacarbazine-Mediated Upregulation of NKG2D Ligands on Tumor Cells Activates NK and CD8 T Cells and Restrains Melanoma Growth. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013, **133**, 2: 499–508. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.273>.
31. Quirin C., Mainka A., Hesse A., Nettelbeck D.M. Combining adenoviral oncolysis with temozolomide improves cell killing of melanoma cells. *International journal of cancer*, 2007, **121**, no. 12: 2801–2807. <https://doi.org/10.1002/ijc.23052>.
32. Jiang G., Li R-H., Sun C., Liu Y-Q., Zheng J-N. Dacarbazine Combined Targeted Therapy versus Dacarbazine Alone in Patients with Malignant Melanoma: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 2014, **9**(12): e111920. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111920>.
33. Eggermont A.M., Kirkwood J.M. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *European Journal of Cancer*, 2004, **40**, 12: 1825–1836. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.04.030>.
34. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiter S., Gore M., Aamdal S., Cebon J., Coates A., Dreno B., Henz M., Schadendorf D., Kapp A., Weiss J., Fraass U., Statkevich P., Muller M., Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, **18**, 1: 158–166. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.158>.
35. Ugurel S., Paschen A., Becker J.C. Dacarbazine in Melanoma: From a Chemotherapeutic Drug to an Immunomodulating Agent. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013, **133**, no. 2: 289–292. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.341>.
36. Fabulyak F.G. Molekuliarnaia podvizhnost polimerov v poverkhnostnykh sloiah. Kiev: Nauk. dumka, 1983: 144.
37. Rudenchuk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Kiselova T.O. Hydrophilic polyurethane ureas with cycloserine which contain in their structure the fragments of a copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol: synthesis and characterization. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2017, **5**: 49–57. <http://vhht.dp.ua/wp-content/uploads/pdf/2017/5/Rudenchuk.pdf>.

Received 30.05.2024