

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК**

ГОРБУНОВА Надія Олександрівна

УДК 678.664:678.686:615.462

**СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНО-ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ
ПОЛІУРЕТАН-ЕПОКСИДНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ
МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ**

02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі полімерів медичного призначення Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України.

Науковий керівник

доктор біологічних наук, професор

Галатенко Наталія Андріївна,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,
завідувач відділу полімерів медичного призначення

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

Алексєєва Тетяна Трохимівна,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,
провідний науковий співробітник відділу фізикохімії полімерів

кандидат хімічних наук

Федоряк Олеся Дмитрівна,

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
завідувач лабораторії хімії нуклеїнових кислот

Захист відбудеться “_____” червня 2012 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.179.01 Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України за адресою: 02160, м. Київ, Харківське шосе, 48.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України; м. Київ, Харківське шосе, 48.

Автореферат розісланий “_____” травня 2012 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. О. Бровко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розробка нових біологічно активних поліуретан-епоксидних (ПУЕ) композиційних матеріалів з комплексом покращених властивостей, необхідних для створення кісткових імплантів тривалого терміну дії залишається актуальною проблемою хімії високомолекулярних сполук. Поєднання в одному матеріалі фрагментів різних полімерних сполук дає змогу отримати нові матеріали, властивості яких кількісно та якісно відрізняються від властивостей кожної з компонент, з яких вони складаються.

Одним з найбільш поширених і високоефективних способів підвищення функціональних характеристик ПУЕ матеріалів (механічної міцності та жорсткості, хімічної стійкості та ін.) є модифікація полімерної матриці дрібнодисперсними наповнювачами. Модифікація ПУЕ основи неорганічними наповнювачами – силікагелем (СГ) і аеросилом (АЕР) дасть можливість впливати на процеси структуроутворення полімерної матриці, отримувати матеріали із заданими фізико-механічними властивостями і можливістю регулювання швидкості вивільнення лікарських речовин (ЛР).

Зростання в Україні кількості хворих з туберкульозним ураженням кісткової тканини зумовлює гостру потребу в розробці полімерних матеріалів з пролонгованою лікувальною дією. Структурно-хімічна модифікація ПУЕ матриці протитуберкульозними препаратами – ізоніазидом (гідразид ізонікотинової кислоти, ГІНК) і стрептоміцином (біс[N,N-біс(аміноімінометил)-4-О-[5-дезоксидезокси-2-(метиламіно)- α -L-глюкопіранозил]-3-С-форміл- α -L-ліксофуранозил]-D-стрептаміну] трисульфат, СТР) дасть змогу отримати композиційний матеріал з пролонгованим вивільненням лікарських препаратів.

Таким чином, структурно-хімічна модифікація ПУЕ основи неорганічними наповнювачами та лікарськими препаратами з протитуберкульозною дією й дослідження впливу наповнювачів на процеси структуроутворення, фізико-механічні властивості, динаміку вивільнення ЛР та перебіг процесів біодеградації є актуальною проблемою, яка потребує свого вирішення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відділі полімерів медичного призначення ІХВС НАН України у відповідності з планами науково-дослідної роботи ІХВС НАН України в межах тем: „Створення наноструктурованих та функціональних полімерних матеріалів” (2007-2010 рр.), номер державної реєстрації РК0106U010375, „Розроблення технології виготовлення нового покоління конструкційних деталей для остеосинтезу на основі наноструктурованого епоксиполіуретанового композита та лікарських речовин” (2010-2014 рр.), номер державної реєстрації РК0110U003969.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є створення нових композиційних матеріалів шляхом структурно-хімічної модифікації ПУЕ основи неорганічними наповнювачами та протитуберкульозними лікарськими препаратами і дослідження їхньої структури та властивостей.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися такі задачі:

- Структурна модифікація ПУЕ основи неорганічними наповнювачами – СГ і АЕР та дослідження їх впливу на процеси структуроутворення полімерної матриці, фізико-механічні, фізико-хімічні і теплофізичні властивості отриманих полімерних композиційних матеріалів (ПКМ).
- Структурно-хімічна модифікація ПУЕ композицій протитуберкульозними препаратами – стрептоміцином і ізоніазидом, та дослідження способів іммобілізації.
- Дослідження впливу наповнювачів на перебіг біодеградації та динаміку вивільнення ЛР.
- Оцінка біосумісності отриманих полімерних матеріалів.

Об'єкт дослідження. Створення полімерних композиційних матеріалів медичного призначення з пролонгованим вивільненням ЛР.

Предмет дослідження. Поліуретан-епоксидні композиційні матеріали, модифіковані неорганічними наповнювачами силікагелем і аеросилом та протитуберкульозними лікарськими препаратами ізоніазидом і стрептоміцином.

Методи дослідження. Для дослідження процесів поліконденсації використовували методи ІЧ-спектроскопії та оберненого титрування. Для ідентифікації та характеристики продуктів модельних реакцій використовували методи ^1H ЯМР-спектроскопії, ІЧ-спектроскопії і визначення температури плавлення. Ефективну густину зшивки досліджували методом рівноважного набухання Флорі-Ренера. Для вивчення основних фізико-механічних показників зразків визначали міцність на розрив (σ) і відносне подовження при розриві (ϵ). Теплофізичні властивості досліджували методом диференційної сканувальної калориметрії (ДСК). Термоокиснювальну деструкцію зразків досліджували за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА). Для виявлення змін у структурі полімерів у результаті впливу на них модельних середовищ застосовували методи ІЧ-спектроскопії, ДСК, ТГА та визначали зміну фізико-механічних показників (σ , ϵ). Динаміку вивільнення ЛР досліджували методами спектрофотометрії та високоефективної рідинної хроматографії. Для вивчення біосумісності проводили комплексні медико-біологічні дослідження. Метод оптичної мікроскопії використовували при проведенні гістологічних досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна полягає в тому, що:

- вперше створено нові ПУЕ композиційні матеріали шляхом структурно-хімічної модифікації неорганічними наповнювачами – СГ і АЕР, та лікарськими речовинами – ГІНК і СТР;
- встановлено вплив неорганічних наповнювачів на процеси структуроутворення, фізико-механічні, фізико-хімічні та теплофізичні властивості матеріалів;
- вперше досліджено вплив вмісту неорганічного наповнювача СГ на динаміку вивільнення СТР із ПУЕ матриці;
- вперше проведена хімічна іммобілізація ГІНК на ПУЕ полімерному носії за рахунок взаємодії гідразидної групи ГІНК з епоксидними та ізоціанатними групами полімерної основи;

- показано, що отримані ПУЕ композиційні матеріали з пролонгованим вивільненням протитуберкульозних препаратів біосумісні.

Практичне значення одержаних результатів. Створено нові ПУЕ композиційні матеріали з іммобілізованими протитуберкульозними лікарськими препаратами, які можуть бути застосовані як імплантаційні матеріали в хірургічній практиці для лікування кісткових дефектів, що виникли після ураження туберкульозом. При виконанні роботи показана можливість регулювання фізико-механічних і фізико-хімічних властивостей структурною модифікацією ПУЕ матриці неорганічними наповнювачами – СГ і АЕР. Отримані ПУЕ ПКМ пройшли комплексні медико-біологічні випробовування та можуть бути рекомендовані для проведення клінічних досліджень. За матеріалами дисертаційної роботи отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Особистий внесок здобувача полягає в безпосередній участі в плануванні етапів досліджень, аналізі, узагальненні та інтерпретації експериментальних даних [1 – 6], проведенні експериментів щодо отримання ПКМ [1 – 2], приготуванні зразків [1 – 6], участі в обговоренні результатів та формулюванні основних положень і висновків, підготовці статей [1 – 5]. Ідея роботи запропонована науковим керівником доктором біологічних наук, професором Н.А. Галатенко. Автор висловлює глибоку вдячність своєму науковому керівнику – д.б.н., проф. Галатенко Н.А. і д.х.н., пр.н.с. відділу полімерів медичного призначення Рожновій Р.А. за допомогу у виборі теми дисертації, формулюванні мети роботи, плануванні етапів досліджень, обговоренні результатів і творчу співпрацю при написанні статей та доповідей. У проведенні експериментальних досліджень і аналізі результатів брали участь к.х.н., пров. інж. Куксін А.М., к.б.н., н.с. Кулеш Д.В., к.х.н., ст.н.с. Давиденко В.В., пров. інж. Нечаєва Л.Ю., пров. інж. Левенець Е.Г., пров. інж. Остапук С.М.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на II Міжнародній конференції студентів, аспірантів і молодих учених з хімії та хімічної технології (Київ, 2009), XXIX міжнародній науково-практичній конференції “Композиционные материалы в промышленности” (Ялта, 2009), V науково-технічній конференції “Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості” (Львів, 2009), Міжнародній науково-технічній конференції “Полимерные композиты и трибология” (Гомель, Білорусь, 2009), Міжнародній конференції “Functional Materials” (Партеніт, 2009), IV Всеросійській науковій конференції (за міжнародною участю) “Физико-химия переработки полимеров” (Іваново, РФ, 2009), V Санкт-Петербурзькій конференції молодих учених за міжнародною участю “Современные проблемы науки о полимерах” (Санкт-Петербург, РФ, 2009), IV Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених “Хімічні проблеми сьогодення” (Донецьк, 2010), на II регіональній науково-практичній конференції “Житомирські хімічні читання” (Житомир, 2010), XXX Ювілейній міжнародній науково-практичній конференції “Композиционные материалы в промышленности” (Ялта, 2010), XII Українській конференції з високомолекулярних сполук “ВМС 2010” (Київ, 2010), V Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених “Хімічні проблеми сьогодення” (Донецьк, 2011), II Міжнародній конференції “Біомедична інженерія і технологія”

(Київ, 2011), V Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів і молодих учених “Хімія та сучасні технології” (Дніпропетровськ, 2011).

Публікації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено в 20 опублікованих наукових працях: 5 статтях в українських наукових фахових журналах, 1 патенті України на корисну модель, 14 тезах доповідей на міжнародних і українських конференціях.

Обсяг і структура роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаної літератури, що налічує 224 посилання. Зміст роботи викладено на 136 сторінках друкованого тексту, містить 5 таблиць і 41 рисунок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** викладено стан проблеми, обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету та завдання досліджень, подано загальну характеристику роботи, наукову й практичну цінність її результатів.

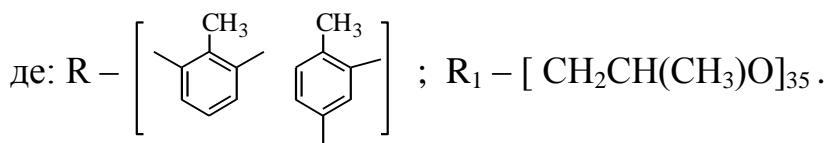
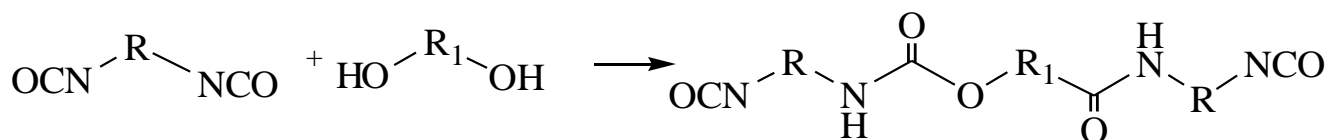
У **першому розділі** наведено огляд літературних джерел щодо доцільності та актуальності створення нових полімерів медичного призначення на поліуретан-епоксидній основі, розглянуто способи модифікації полімерної основи та надання полімерній матриці лікувальних властивостей.

У **другому розділі** подано опис вихідних реагентів, методи досліджень отриманих матеріалів.

У **третьому розділі** описано синтез ПУЕ полімерної основи та структурну модифікацію полімерної матриці неорганічними наповнювачами – СГ і АЕР.

Синтез полімерної основи

ПУЕ основу отримували шляхом синтезу поліуретану (ПУ) на основі макродіізоціанату (МДІ) і 1,4-бутандіолу (БД) у середовищі епоксидного олігомеру (продукт конденсації епіхлоргідрину з діфенілолпропаном). Для синтезу ПУ використовували форполімер МДІ, отриманий на основі поліоксипропіленгліколю (ММ = 2000) та 2,4;2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ 80/20) за мольного співвідношення компонентів 1 : 2, відповідно до такої схеми:



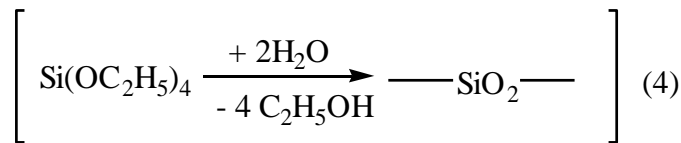
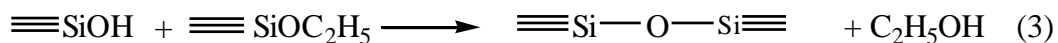
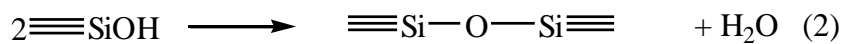
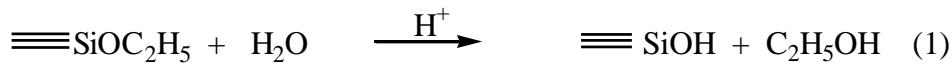
Епоксидну смолу використовували як середовище, у якому синтезували ПУ й носій вторинних гідроксильних груп, за рахунок яких можлива взаємодія з ізоціанатними групами МДІ й утворення епоксиуретанового форполімеру. Мольне співвідношення епоксидний олігомер : МДІ складало 5 : 1.

$R_3 - (CH_2)_4 - ; n = 7-9$.

Отримана ПУЕ основа являє собою суміш епоксидного олігомеру, ПУ та ПУЕ кополімеру. При формуванні зразків ПУЕ основу отверджували олігоамідним отверджувачем епоксидних смол, що являє собою продукт конденсації димерів лінолевої кислоти з тетраетилентриаміном.

Модифікація ПУЕ матеріалів неорганічними наповнювачами

Оскільки активні силанольні групи СГ і АЕР в умовах імплантації можуть виступати центрами кристалізації апатитової фази – сприяти процесам остеосинтезу, вважали за доцільне провести структурну модифікацію ПУЕ полімерної основи цими наповнювачами та дослідити їх вплив на процеси структуроутворення і властивості полімерної основи. Використовували промисловий АЕР (марка А-175) і СГ, який був синтезований шляхом кислотного гідролізу та поліконденсації тетраетоксисилану:



де: 1 – гідроліз тетраетоксисилану; 2, 3 – друга стадія – конденсація та 4 – сумарне рівняння.

Було отримано 2 ряди композиційних матеріалів: з вмістом 0; 0,6; 1,0; 3,0 і 5,0 % мас. СГ і АЕР шляхом механічного перемішування ПУЕ основи, отверджувача та наповнювача протягом 10 хв. для рівномірного розподілу часток. При введенні СГ і АЕР змінюється структура полімерних матеріалів, про що свідчить зміна ефективної густини зшивки: при введенні 0,6 % мас. наповнювачів густина зшивки знижується, при збільшенні вмісту наповнювача спостерігається її зростання (табл. 1).

Такі зміни можуть бути зумовлені впливом поверхні наповнювачів на процеси формування тривимірної сітки: з одного боку, при введенні наповнювачів зростає кількість зв'язків наповнювач-полімер, і виникають просторові перешкоди для руху макроланцюгів, що приводить до зростання густини зшивки. З іншого боку, введення наповнювача може приводити до формування менш густої сітки внаслідок

Таблиця 1
Залежність ефективної густини зшивки від вмісту і природи наповнювача

Зразки	$\nu/V \times 10^3$, моль/см ³
ПУЕ	5,14
ПУЕ-0,6СГ	3,84
ПУЕ-1СГ	5,78
ПУЕ-3СГ	6,21
ПУЕ-5СГ	7,11
ПУЕ-0,6АЕР	4,57
ПУЕ-1АЕР	3,59
ПУЕ-3АЕР	4,06
ПУЕ-5АЕР	4,34

обриву реакційних ланцюгів на поверхні наповнювача та зниження швидкості реакції отвердження.

При проведенні фізико-механічних досліджень було встановлено (рис. 1), що за концентрації 0,6 % мас. наповнювачів спостерігається максимум міцності при розриві (22 – 25 МПа). Зростання фізико-механічних показників при зменшенні кількості вузлів зшивок, імовірно пов'язано з більш упорядкованим упакуванням макромолекулярних ланцюгів. При зростанні вмісту наповнювачів знижуються фізико-механічні показники (рис. 1), що може бути пов'язано зі зростанням крихкості полімерів, а також внаслідок збільшення кількості макродефектів.

Оскільки отримані полімерні матеріали планується використовувати в медичній практиці, де вони будуть піддаватися термічній стерилізації, то виникає необхідність у визначенні теплофізичних властивостей ПУЕ матеріалів. Встановлено, що температура початку розкладання матеріалів (T_i) знаходиться в діапазоні 250-260 °С (табл. 2), при введенні наповнювачів відбувається незначне зростання T_i , що ймовірно, обумовлено взаємодією поверхні наповнювача з макромолекулами полімерної основи. Перерозподіл водневих зв'язків у системі між уретановими, спиртовими та аміногрупами підтверджується даними ІЧ-спектроскопії (рис. 2). Зміни теплоємності (ΔC_p) при введенні наповнювачів (табл. 2) можуть бути зумовлені зміною рухливості ланцюгів при введенні наповнювачів (адсорбція макромолекул поверхнею наповнювача може приводити до зниження рухливості ланцюгів, а зростання надлишкового об'єму в системі внаслідок самоасоціації кожного з компонентів – до зростання рухливості). Незначне зростання температури склування (T_g) (табл. 2) ПУ фази можна пояснити адсорбцією поверхнею наповнювачів переважно макромолекул ПУ.

Таким чином, введення наповнювачів не призводить до погіршення теплофізичних характеристик, усі матеріали мають високу термостабільність (температура початку розкладання 250-260 °С), що дозволяє в подальшому використовувати суху стерилізацію цих матеріалів без зміни їхніх характеристик.

Отже, використані наповнювачі активно впливають на процеси структурування полімерної матриці і фізико-механічні, фізико-

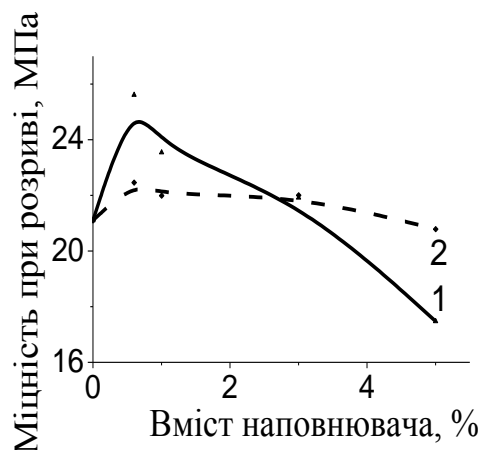


Рис. 1. Фізико-механічні властивості ПУЕ композиційних матеріалів: 1 – ПУЕ-СГ, 2 – ПУЕ-АЕР

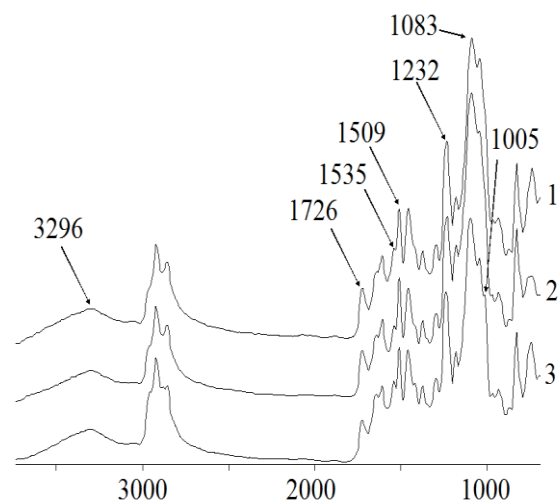


Рис. 2. ІЧ-спектри: 1 – ПУЕ, 2 – ПУЕ-СГ (5 % мас.), 3 – ПУЕ-АЕР (5 % мас.)

Теплофізичні характеристики ПУЕ композиційних матеріалів

Зразки	Tg, °C (ПУ фаза)	Tg, °C (епокс. фаза)	ΔC_p , Дж/(г·°C) (ПУ фаза)	ΔC_p , Дж/(г·°C) (епокс. фаза)	Ti, °C
ПУЕ	-55,6	61,7	0,13	0,28	253,6
ПУЕ-0,6СГ	-53,9	62,4	0,14	0,28	256,8
ПУЕ-5СГ	-53,0	61,4	0,15	0,28	259,8
ПУЕ-0,6АЕР	-50,8	62,5	0,10	0,31	262,4
ПУЕ-5АЕР	-50,7	61,8	0,17	0,27	261,4

хімічні і теплофізичні властивості ПУЕ композиційних матеріалів.

Четвертий розділ присвячено проведенню структурно-хімічної модифікації ПУЕ основи протитуберкульозними препаратами. Імобілізація лікарських препаратів на ПУЕ матриці дозволить отримати нові імплантаційні матеріали, які здатні пролонговано вивільняти ЛР. Для створення таких матеріалів було вибрано протитуберкульозні препарати I ряду, які використовуються в більшості схем лікування туберкульозу кісткових тканин – ГІНК і СТР.

Дослідження способів імобілізації ГІНК на ПУЕ основі

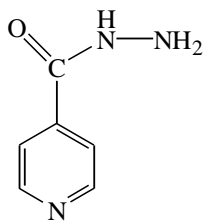


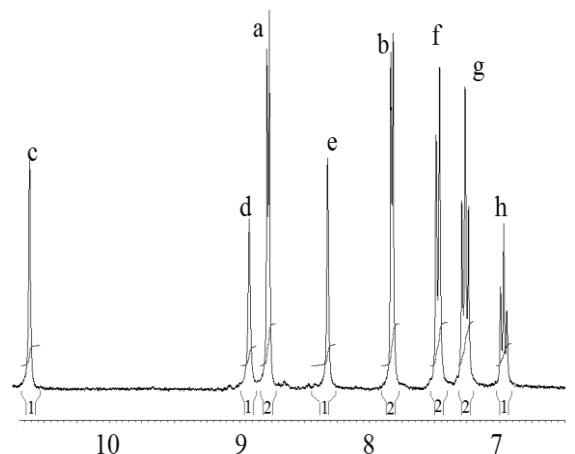
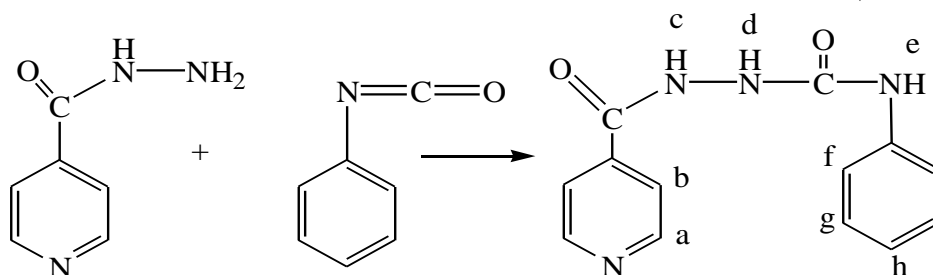
Рис. 3.

Структурна формула ГІНК

Оскільки молекула ГІНК (рис. 3) містить реакційноздатну гідрозидну групу, для дослідження можливості хімічної імобілізації ГІНК на ПУЕ основі було проведено модельні реакції ГІНК з фенілізоціанатом (ФІЦ) і фенілгліцидиловим етером (ФГЕ).

Модельна реакція ГІНК з ФІЦ. Аналіз ^1H ЯМР-спектра продукту модельної реакції (рис. 4)

показав, що відбувається хімічна взаємодія між ізоціанатною групою ФІЦ та гідрозидною групою ГІНК, про що свідчить відсутність сигналів 4,6 – 4,8 м.ч. (с, 2H, NH₂) і поява сигналів 8,9 м.ч. (с, 1H, NH) та 8,4 м.ч. (с, 1H, NH). Інтегрування інтенсивностей смуг ^1H ЯМР-спектра показало, що речовини реагують за мольного співвідношення 1 : 1:

Рис. 4. ^1H ЯМР спектр продукту взаємодії ФІЦ з ГІНК у ДМСО-d₆

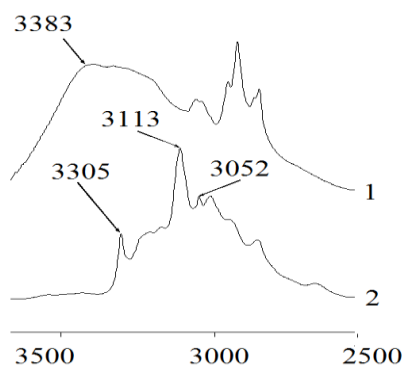


Рис. 5. Фрагменти ІЧ-спектрів: 1 – продукт взаємодії ФГЕ з ГІНК, 2 – ГІНК

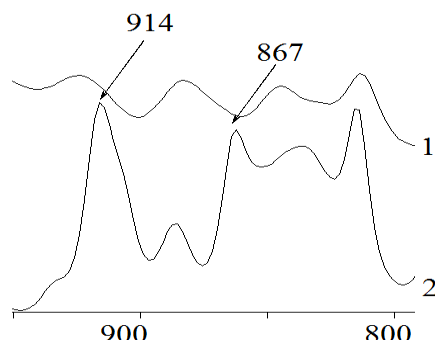


Рис. 6. Фрагменти ІЧ-спектрів: 1 – продукт взаємодії ФГЕ з ГІНК, 2 – ФГЕ

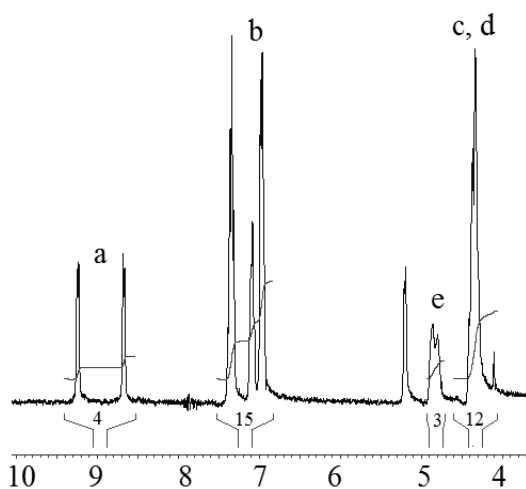


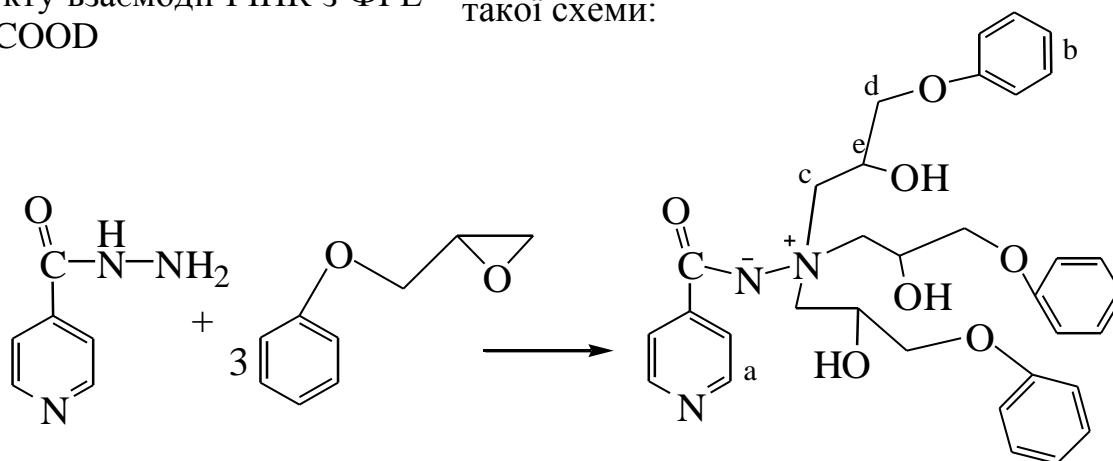
Рис. 7. ^1H ЯМР спектр продукту взаємодії ГІНК з ФГЕ в CF_3COOD

Модельна реакція ГІНК з ФГЕ. Аналіз ІЧ-спектрів вихідних речовин і продукту взаємодії ФГЕ з ГІНК (рис. 5, 6) показав, що на спектрі останнього (рис. 5, крива 1) відсутні смуги поглинання аміногруп ν_{NH} 3305, 3113 і 3052 cm^{-1} , наявні на спектрі ГІНК (рис. 5, крива 2). Також на спектрі продукту відсутні смуги валентних

коливань епоксидних груп $\nu_{\text{C-O}}$ 914 і 867 cm^{-1} (рис. 6, крива 1), які наявні на спектрі ФГЕ (рис. 6, крива 2). Поява широкої смуги ν_{OH} в області 3100 – 3500 cm^{-1} на спектрі продукту реакції (рис. 5, крива 1) свідчить про утворення вторинних ОН-груп внаслідок розкриття епоксидних циклів.

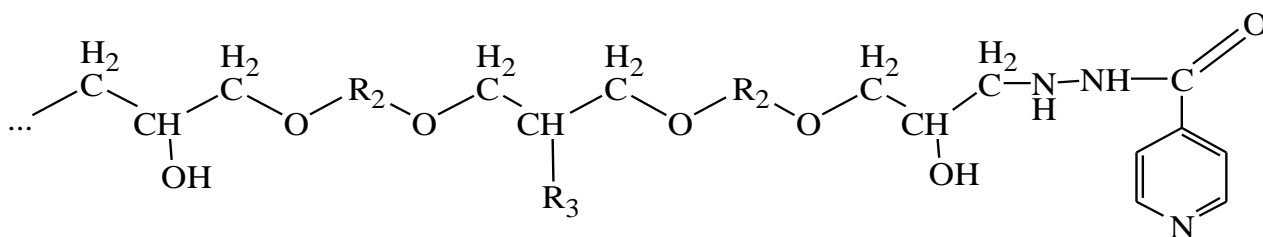
Таким чином, речовини реагують за рахунок взаємодії гідразидної групи ГІНК з епоксидною групою ФГЕ.

З даними ІЧ-спектроскопії добре узгоджуються і результати ^1H ЯМР-спектроскопії (рис. 7). Інтегрування інтенсивностей смуг ^1H ЯМР-спектра показало, що речовини реагують за мольного співвідношення 1 : 3, відповідно до такої схеми:

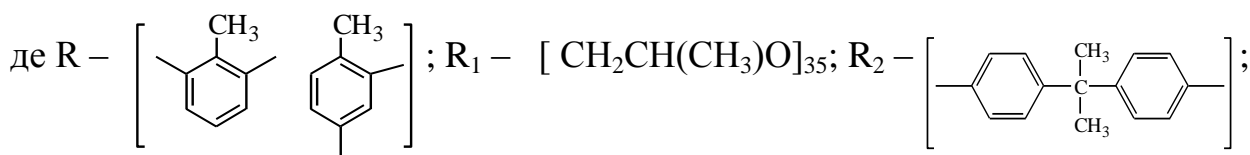
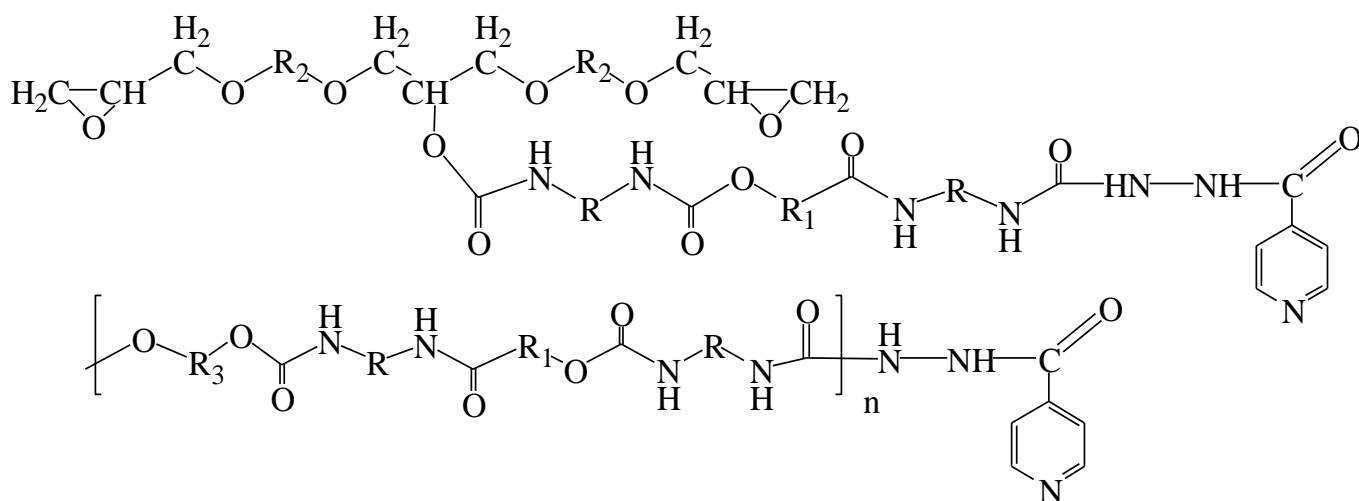


Структурно-хімічна модифікація ПУЕ матриці ГІНК

ГІНК вводили до ПУЕ основи на етапі синтезу кополімеру ПУЕ у кількості 5 % мас., що не перевищує його терапевтичної дози. Як показали проведені модельні реакції, ГІНК може іммобілізуватися з утворенням ковалентних зв'язків за рахунок взаємодії гідразидної групи ГІНК з епоксидними групами епоксидного олігомеру й ПУЕ кополімеру:



Можлива також іммобілізація ГІНК у результаті взаємодії з ізоціанатними групами МДІ й ПУЕ кополімеру:



R₃ – [-(CH₂)₄-], OH-група або ПУ ланцюг.

Проведене ІЧ-спектроскопічне дослідження ПУЕ матеріалу з ГІНК свідчить про те, що наявність ГІНК у структурі ПУЕ приводить до утворення нових ковалентних і перерозподілу водневих зв'язків у полімері (рис. 8). Відбувається розширення смуг ν_{NH} , OH в області 3000 – 3600 cm^{-1} , перерозподіл інтенсивностей смуг δ_{NH} (1537, 1294 і 1182 cm^{-1}), $\nu_{\text{C=O}}$ (Амід I) у положеннях 1722 і 1641 cm^{-1} і зміщення піка смуги 1722 cm^{-1} у бік зменшення частот до 1710 cm^{-1} , що зумовлено утворенням ВЗ між C=O та аміногрупами. Зміна профілю $\nu_{\text{C-O}}$ 1243 cm^{-1} , зростання інтенсивності $\nu_{\text{C-O}}$ 1014 cm^{-1} також вказують на зміни структури полімеру. На хімічну іммобілізацію ГІНК указує відсутність на ІЧ-спектрі ПУЕ з ГІНК ряду інтенсивних смуг ν_{NH} , характерних для спектра ГІНК (3305, 3113 і 3052 cm^{-1}). Таким чином, було отримано полімерний матеріал з хімічно іммобілізованим

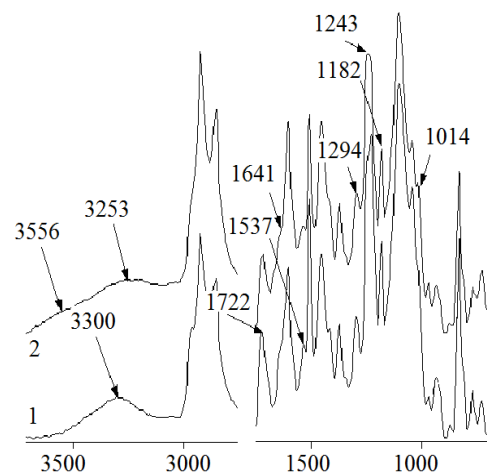


Рис. 8. Фрагменти ІЧ-спектрів: 1 – ПУЕ, 2 – ПУЕ-ГІНК

протитуберкульозним препаратом.

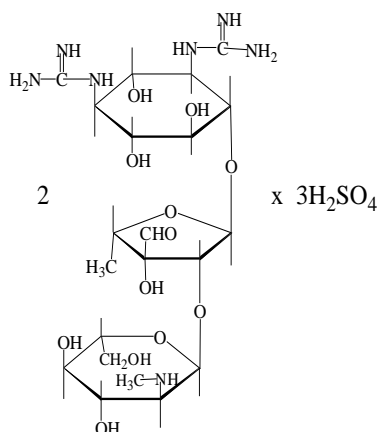


Рис. 9. Структурна формула СТР

Структурна модифікація ПУЕ матриці СТР

Молекула СТР містить два залишки гуанідину, одну первинну й 6 вторинних ОН-груп, вторинну аміногрупу та альдегідну групу (рис. 9). Тому для дослідження можливості хімічної модифікації ПУЕ полімерної основи СТР було проведено модельні реакції СТР з ФІЦ, ФГЕ й 1,6-гексаметилендіаміном, які показали відсутність хімічної взаємодії СТР з модельними речовинами.

СТР вводили до синтезованої ПУЕ основи у кількості 1 % мас., що не перевищує його терапевтичної дози. Дані ІЧ-спектроскопії (зразка ПУЕ + 10 % СТР) свідчать про те, що активні групи СТР впливають на процеси структуроутворення ПУЕ матриці за рахунок утворення міжмолекулярних ВЗ (рис. 10). При введенні СТР інтенсивність смуги ν_{NH} 3296 cm^{-1} знижується та зростає її ширина, профілі смуг $\nu_{\text{C-H}}$ зміщуються в бік нижчих частот у положення 2917 і 2851 cm^{-1} . З'являється нова смуга $\nu_{\text{C-H}}$ 2879 cm^{-1} . Змінюються і профілі смуг $\delta_{\text{C-H}}$ в області 1350 – 1480 cm^{-1} і 600 – 900 cm^{-1} . Знижується інтенсивність смуги валентних коливань уретанового фрагмента $\nu_{\text{C=O}}$ 1726 cm^{-1} і $\nu_{\text{C-O}}$ 1232 cm^{-1} , відбувається перерозподіл інтенсивностей смуг ν_{NH} у положеннях 1535 і 1509 cm^{-1} . Також зростає інтенсивність $\nu_{\text{C-O}}$ (етерної, спиртової груп) 1103 cm^{-1} зі зміщенням її в положення 1083 cm^{-1} , з'являється нова смуга 1005 cm^{-1} .

Отже, СТР на ПУЕ полімерній матриці фізично іммобілізований за рахунок утворення міжмолекулярних ВЗ.

П'ятий розділ присвячено дослідженню впливу наповнювачів на динаміку вивільнення ЛР з полімерної матриці, перебіг процесів біодеградації й вивченню біосумісності синтезованих композиційних матеріалів.

Дослідження динаміки вивільнення ЛР з ПУЕ полімерної основи

Динаміку вивільнення ЛР у водне середовище досліджували методами спектрофотометрії (вивільнення СТР) і високоефективної рідинної хроматографії (вивільнення ГІНК). Досліджувані зразки ПУЕ, що містять 5 % мас. ЛР, інкубували за температури 37 °С. Результати вимірювань наведено на рис. 11. ПУЕ матеріал з

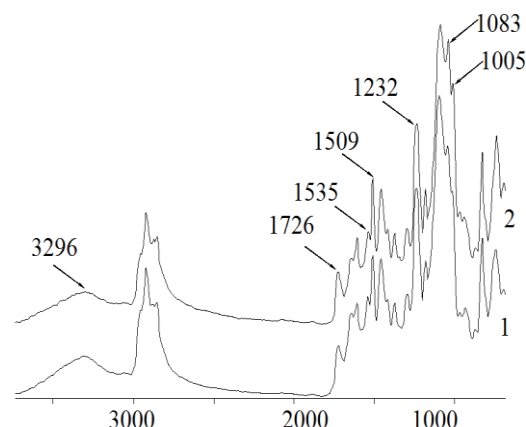


Рис. 10. ІЧ-спектри: 1 - ПУЕ, 2 – ПУЕ-СТР

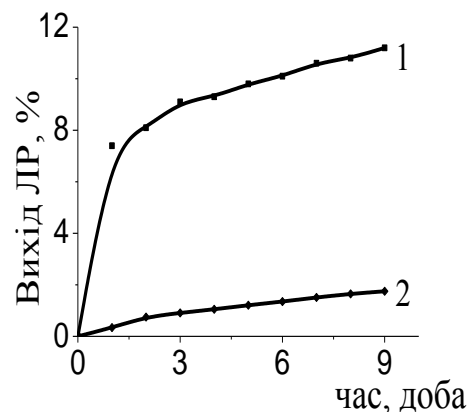


Рис. 11. Динаміка вивільнення ЛР з ПУЕ композиційного матеріалу: 1 – СТР; 2 – ГІНК

імобілізованим СТР, характеризується високим поступовим пролонгованим виходом ЛР, що має важливе значення для забезпечення безперервного надходження ЛР безпосередньо в місце ураження.

Для матеріалу, що містить ГНК, зв'язаний ковалентно з полімерною матрицею, спостерігається пролонговане вивільнення лікарського препарату протягом 10 діб, і складає 2 % від уведеної кількості ізоніазиду.

Дослідження впливу СГ на динаміку вивільнення СТР з ПУЕ полімерних композицій *in vitro*

Вплив неорганічних наповнювачів на динаміку вивільнення СТР оцінювали на зразках ПУЕ, що містить 0,6 %, 3 %, 5 % мас. СГ і 10 % мас. СТР. СГ було вибрано виходячи з того, що композиції зі СГ мають вищі фізико-механічні показники й водопоглинання. Оскільки майже увесь ГНК імобілізований хімічно, структурну модифікацію даного матеріалу неорганічними наповнювачами не проводили.

Отримані результати показали (рис. 12), що із ПУЕ матриці протягом 90 діб вивільняється 50 % імобілізованої кількості СТР, протягом 140 діб – 60 %. Найбільш інтенсивно СТР вивільнявся протягом перших 7-ми діб. Введення малих кількостей СГ у ПУЕ композицію (0,6 – 3,0 % мас. СГ) позитивно впливає на динаміку вивільнення СТР у модельне середовище: протягом 90 діб вивільняється до 70 % загальної кількості СТР. Більш повне вивільнення СТР із полімерної матриці, що містить СГ, можна пояснити розрихленням структури полімерної матриці при введенні неорганічного наповнювача. Однак, при збільшенні вмісту наповнювача до 5 % мас. кількість вивільненого СТР зменшується, що, імовірно, пов'язано з високою питомою поверхнею СГ, наявністю активних силанольних груп, здатних сорбувати на себе та утримувати протягом певного часу іони стрептоміцин сульфату.

Таким чином, введенням неорганічних наповнювачів можна впливати на структуру ПУЕ матеріалу та динаміку вивільнення ЛР.

Дослідження біодеградації ПУЕ

композиційних матеріалів, що містять СТР

При створенні композиційних матеріалів медичного призначення важливо знати їх здатність до біодеградації.

Вплив неорганічних наповнювачів – СГ і АЕР на перебіг процесів біодеградації зразків ПУЕ, що містять СТР оцінювали за зміною фізико-механічних показників (міцність при розриві, відносне подовження), фізико-хімічних (ефективна густина зшивання) і теплофізичних характеристик зразків до і після інкубації протягом 1, 3, 6 місяців у біологічному середовищі 199 (БС 199).

Дослідження біодеградації за зміною фізико-механічних показників. Після інкубації протягом 1 місяця міцність при розриві зразків, що містять СТР і СГ, зменшилася в середньому на 5 % (рис. 13). При цьому спостерігається й незначне

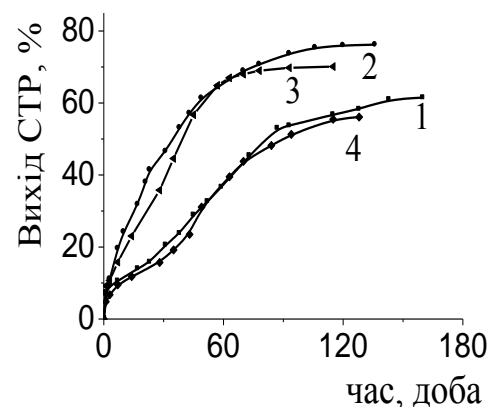


Рис. 12. Динаміка вивільнення СТР із ПУЕ полімерних зразків: 1 – ПУЕ, 2 – ПУЕ-СТР-0,6СГ, 3 – ПУЕ-СТР-3СГ, 4 – ПУЕ-СТР-5СГ

зменшення відносного подовження, що може бути зумовлено сорбцією полімерним матеріалом молекул води та інших низькомолекулярних речовин і їх пластифікуючою дією.

Після інкубації протягом 3 місяців міцність при розриві більшості зразків зростає до показників міцності контрольних зразків. Зміни міцності зразків при їх інкубації можуть свідчити про перерозподіл водневих зв'язків під впливом модельного середовища, що могло привести до утворення більш упорядкованої структури. Після 6 місяців інкубації в середовищах було встановлено, що показники міцності зразків, що містять СТР і СГ, знижується на 10-20 %. При дослідженні зразків, що містять СТР і АЕР, були отримані подібні результати.

Дослідження біодеградації за зміною ефективної густини зшивання. При інкубації полімерних зразків, що містять СТР і СГ у БС 199 (рис. 14) ефективна густина зшивки змінюється незначною мірою. Це свідчить про достатньо високу стійкість зразків до дії модельного середовища. Незначні зміни можуть бути зумовлені перерозподілом водневих зв'язків, що підтверджують дані ІЧ-спектроскопії. Густина зшивки зразків, що містять СТР і АЕР, також залишалася стабільною протягом усього терміну досліджень.

Дослідження біодеградації методом ІЧ-спектроскопії. Аналіз спектрів досліджених зразків дає змогу зробити висновок, що істотних змін хімічної структури досліджених полімерів після їх інкубації в модельному середовищі не відбулося. Виявилися незначні зміни інтенсивностей смуг, що стосуються груп, які беруть участь в утворенні ВЗ: після інкубації в БС 199 відбулося незначне зниження інтенсивності смуги валентних коливань Амід I ($\nu_{C=O}$, 1648 cm^{-1}) і зміна профілю смуг ν_{NH} 3300 cm^{-1} , δ_{NH} 1535 cm^{-1} , відбувся перерозподіл інтенсивностей ν_{C-O} 1100 і 1041 cm^{-1} (рис. 15).

Для зразків, що містять неорганічні наповнювачі, спостерігався дещо більший перерозподіл інтенсивностей смуг ν_{C-O} 1100 і 1041 cm^{-1} , що може бути пов'язано з

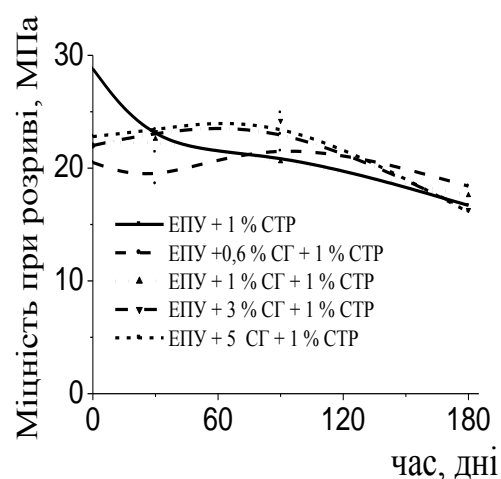


Рис. 13. Зміна фізико-механічних властивостей зразків після інкубації у БС 199

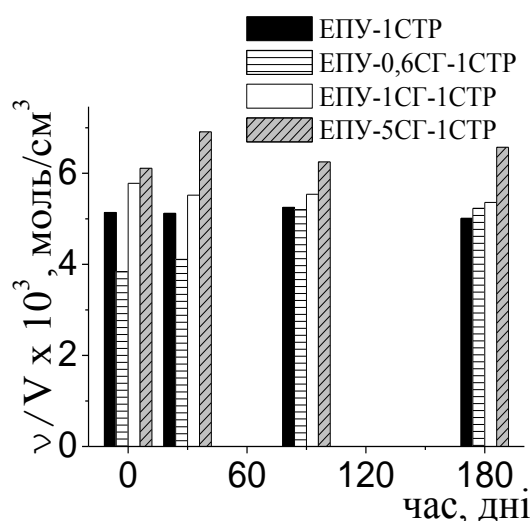


Рис. 14. Зміна величини ефективної густини зшивки зразків залежно від часу інкубації у БС 199

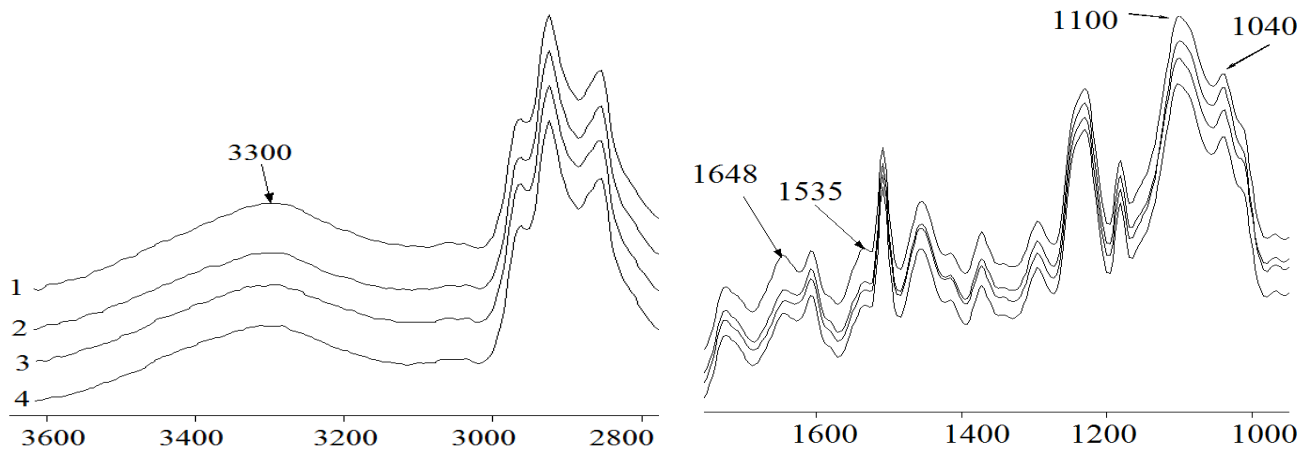


Рис. 15. Фрагменти ІЧ-спектрів зразка ПУЕ після інкубації у ВС 199: 1 – контроль, 2 – 1 місяць, 3 – 3 місяці, 4 – 6 місяців

абсорбцією поверхнею наповнювачів молекул води і руйнуванням зв'язків полімер-наповнювач. Інші зміни у спектрах аналогічні змінам ПУЕ матриці.

Дослідження біодеградації за зміною теплофізичних характеристик.

Вплив наповнювачів на проходження процесів біодеградації зразків оцінювали за зміною їхніх теплофізичних характеристик після інкубації в ВС 199 протягом 3 місяців методами ТГА та ДСК. Досліджували зразки складу: ПУЕ + 1 % мас. СТР (зразок № 1), ПУЕ + 0,6 % мас. СГ + 1 % мас. СТР (зразок № 2), ПУЕ + 5 % мас. СГ + 1 % мас. СТР (зразок № 3), ПУЕ + 0,6 % мас. АЕР + 1 % мас. СТР (зразок № 4), ПУЕ + 5 % мас. АЕР + 1 % мас. СТР (зразок № 5). Аналіз даних теплофізичних характеристик ПУЕ композицій з різним вмістом неорганічних наповнювачів до і після інкубації протягом 3 місяців у ВС 199 показав, що відбувається зниження зміни теплоємності ПУ фази сітки і зростання теплоємності епоксидної фази (табл. 3), що свідчить про зниження рухливості ПУ ланцюгів і збільшення рухливості епоксидних ланцюгів сітки внаслідок перерозподілу ВЗ. Температури розкладу і склування змінюються незначною мірою, що свідчить про те, що змін хімічної структури не відбувається.

Таблиця 3

Теплофізичні характеристики ПУЕ композиційних матеріалів *

Зразки, №	Tg, °C (ПУ) фаза		Tg, °C (епокс. фаза)		ΔСр, Дж/(г·°C) (ПУ фаза)		ΔСр, Дж/(г·°C) (епокс. фаза)		Ti, °C	
	До інкуб.	Після інкуб.	До інкуб.	Після інкуб.	До інкуб.	Після інкуб.	До інкуб.	Після інкуб.	До інкуб.	Після інкуб.
1.	-48,1	-49,1	59,6	67,3	0,16	0,15	0,25	0,30	256,2	261,6
2.	-50,1	-49,9	60,6	66,4	0,17	0,17	0,30	0,33	261,1	259,1
3.	-50,3	-50,8	62,0	67,1	0,15	0,17	0,25	0,41	263,5	265,1
4.	-49,8	-50,4	59,8	65,5	0,17	0,11	0,33	0,34	258,2	259,1
5.	-49,7	-50,0	61,5	65,1	0,17	0,15	0,27	0,34	265,1	260,3

Примітка: * – термін інкубації – 3 місяці.

Отже, усі синтезовані композиційні матеріали стійкі до впливу модельного

середовища і в подальшому можуть бути рекомендовані для виготовлення кісткових імплантів довготривалої дії.

Медико-біологічні дослідження синтезованих композицій

В результаті проведених комплексних медико-біологічних досліджень полімерних композиційних матеріалів із СГ і СТР, а також композиційного матеріалу з ГНК, було встановлено, що санітарно-хімічні показники (загальна кількість мігруючих елементів відновлювального характеру, зміна рН витяжки, кількість органічних домішок) усіх зразків не перевищують гранично допустимі концентрації. Витяжки з полімерних зразків не мали подразнювальної й сенсibiliзувальної дії. Гістологічні дослідження сполучнотканинних капсул при імплантації зразків з ГНК і СТР показали, що в прилеглих до полімерних імплантів тканинах не виявлено атипії клітинних елементів впродовж всіх строків спостережень (7 днів – 3 місяці). Навколо зразків формувалася тонка сполучнотканинна капсула, яка представлена рядами фібробластичних елементів між колагеновими та ретикуліновими волокнами. Встановлено, що клітинні реакції навколо полімерних зразків з лікарськими речовинами відповідають ознакам реакцій, які протікають по типу асептичного запалення на чужорідне тіло. Таким чином, усі зразки є біосумісними.

ВИСНОВКИ

У дисертації вперше представлено розв'язання актуальної наукової задачі – створення нових імплантаційних матеріалів для лікування туберкульозних уражень кісткової тканини на основі ПУЕ, неорганічних наповнювачів силікагелю й аеросилу та протитуберкульозних препаратів ізоніазиду й стрептоміцину. Встановлено закономірності зміни властивостей отриманих композиційних матеріалів в залежності від їх складу. Отримані в роботі результати дозволяють зробити такі основні висновки:

1. Встановлено, що фізико-механічні, фізико-хімічні і теплофізичні властивості визначаються вмістом неорганічного наповнювача. Визначено їх оптимальні концентрації (0,6 – 3,0 % мас.) та показано, що наявність у композиції силікагелю і аеросилу впливає на процеси структуроутворення за рахунок перерозподілу міжмолекулярних водневих зв'язків.

2. Досліджено характер іммобілізації ізоніазиду й стрептоміцину на ПУЕ носії. Показано, що іммобілізація ізоніазиду відбувається за рахунок взаємодії гідрозидної групи ізоніазиду з епоксидними та ізоціанатними групами полімерної основи. Тоді як стрептоміцин іммобілізований за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків.

3. Вперше вивчено динаміку вивільнення протитуберкульозних ЛР зі зразків ПУЕ полімерної матриці *in vitro*. Показано, що динаміка вивільнення залежить від характеру взаємодії лікарський препарат – полімер. ПУЕ матеріали, що містять стрептоміцин, який зв'язаний з полімерною матрицею фізичним зв'язком, характеризуються високим пролонгованим вивільненням лікарського препарату: протягом 10 днів вивільняється 10 % іммобілізованого стрептоміцину, протягом 90 днів – 50 %. Із ПУЕ композиційного матеріалу, що містить ізоніазид, протягом 10 днів

продовжено вивільняється 2 % ізоніазиду, який не зв'язаний хімічно з полімерною матрицею.

4. Встановлено, що введення малих кількостей силікагелю в ПУЕ композицію (0,6 – 3,0 % мас. СГ) на 20 % збільшує вивільнення СТР в порівнянні зі зразками, що не містять силікагель.

5. Встановлено, що рівень термостабільності отриманих композиційних матеріалів достатній для проведення сухої стерилізації цих матеріалів без зміни їх властивостей (температура початку розкладання 250-260 °С).

6. Показано, що отримані ПУЕ полімерні матеріали є стійкими до дії модельного середовища БС 199 протягом 6 міс., біосумісні, відповідають вимогам до імплантаційних матеріалів та можуть бути рекомендовані для передачі їх для клінічних досліджень.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Горбунова Н.О. Синтез та дослідження біоактивних наноструктурованих поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, А.М. Куксін // Доповіді НАН України. – 2010. – № 2. – С.144-148.

2. Горбунова Н.О. Розробка та дослідження нових поліуретан-епоксидних композицій, що містять кремнійвмісні нанопоповнювачі та стрептоміцин // Н.О. Горбунова, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, Є.Г. Левенець // Полімерний журнал. – 2011. – Т. 33. – № 1. – С. 82-88.

3. Горбунова Н.О. Біосумісний полімерний композиційний матеріал для остеосинтезу з пролонгованою дією протитуберкульозного препарату // Н.О. Горбунова, Л.Ю. Нечаєва, Д.В. Кулеш, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко / Полімерний журнал. – 2011. – Т. 33. – № 2. – С. 181-185.

4. Горбунова Н.О. Дослідження можливості хімічної іммобілізації протитуберкульозних засобів на поліуретан-епоксидному полімерному носії // Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, В.П. Гриценко // Полімерний журнал. – 2011. – Т. 33. – № 3. – С. 288-295.

5. Горбунова Н.О. Розробка і дослідження нового поліуретан-епоксидного полімерного композиційного матеріалу з ізоніазидом для лікування туберкульозу кісткових тканин / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, С.М. Остапюк, В.П. Гриценко // Вопросы химии и химической технологии. – № 5. – С. 44-48.

6. Патент України на корисну модель 59922 Україна МПК⁸ C08L 63/02, C08L 75/04, A61F 2/18, A61K 31/00. Полімерний композиційний матеріал для остеосинтезу / Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Горбунова Н.О. – Опубл. 10.06.2011. – Бюл № 11.

7. Горбунова Н.О. Дослідження процесів структуроутворення поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, А.М. Куксін // II Міжнар. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, 22-24 квіт. 2009 р. – К., 2009. – С. 139.

8. Горбунова Н.А. Разработка биоактивных нанокompозитных материалов для пластики костных тканей / Н.А. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, А.Н. Куксин // XXIX междунар. конф. “Композиционные материалы в промышленности”,

1-5 июн. 2009 г. – Ялта, 2009. – С. 266-268.

9. Горбунова Н.О. Синтез нових поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів медичного призначення, модифікованих силікагелем / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, А.М. Куксін // V наук.-техн. конф. “Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості”, 9-12 черв. 2009 р. – Львів, 2009. – С. 231.

10. Горбунова Н.А. Новые наноструктурированные биоактивные композиционные материалы медицинского назначения / Н.А. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, А.Н. Куксин // Междунар. науч.-техн. конф. “Полимерные композиты и трибология”, 22-25 июн. 2009 г. – Беларусь, Гомель, 2009. – С. 62.

11. Горбунова Н.А. Структурно-химическая модификация полиуретан-эпоксидных композиционных материалов / Н.А. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, А.Н. Куксин // IV Всерос. науч. конф. (с междунар. участием “Физико-химия процессов переработки полимеров”, 6-8 октяб. 2009 г. – Россия, Иваново, 2009. – С. 158-159.

12. Gorbunova N.O. New bioactive epoxy-polyurethane composite materials / N.O Gorbunova, N.A. Galatenko, R.A. Rozhnova, A.N. Kuksin // Міжнар. конф. “Functional Materials”, 5-10 жовт. 2009 р., Партеніт, 2009. – С. 432.

13. Gorbunova N.O. New nano-structured bioactive epoxy-polyurethane composite materials for medicine / N.O Gorbunova, N.A. Galatenko, R.A. Rozhnova, A.N. Kuksin // V Санкт-Петербургская конф. молодых ученых с междунар. участием “Современные проблемы науки о полимерах”, 19-22 октяб. 2009 г. – Россия, СПб, 2009. – С. 103.

14. Горбунова Н.О. Дослідження біодеградації поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів медичного призначення, модифікованих силікагелем / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, Н.В. Русакова // IV Всеукр. наук. конф. студ., аспірантів, молодих учених “Хімічні проблеми сьогодення”, 16-18 берез. 2010 р. – Донецьк, 2010. – С. 223.

15. Горбунова Н.О. Дослідження впливу неорганічних наповнювачів на процес апатитоформування на поверхні поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова // II Регіональна наук.-практ. конф. “Житомирські хімічні читання-2010”, 21 квіт. 2010 р. – Житомир, 2010. – С. 37-38.

16. Горбунова Н.А. Изучение влияния силикагеля в составе полиуретан-эпоксидных композиций на протекание биодеструкции в модельных средах / Н.А. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова // XXX междунар. науч.-практ. конф. “Композиционные материалы в промышленности”, 7-11 июн. 2010 г. – Ялта, 2010. – С. 202-205.

17. Горбунова Н.О. Розробка поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів, що містять в своєму складі стрептоміцин / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова // XII Укр. конф. з високомолекулярних сполук “ВМС-2010”, 18-21 жовт. 2010 р. – К., 2010. – С. 25.

18. Горбунова Н.О. Розробка нових поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів для остеосинтезу, модифікованих ізоніазидом / Н.О. Горбунова, Н.А.

Галатенко, Р.А. Рожнова // V Всеукр. наук. конф. студ., аспірантів, молодих учених “Хімічні проблеми сьогодення”, 14-17 берез. 2011 р. – Донецьк, 2011. – С. 173.

19. Горбунова Н.О. Модифікація поліуретан-епоксидних полімерних матеріалів протитуберкульозними лікарськими засобами / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, В.П. Гриценко, Левенець Є.Г. // II Міжнар. конф. “Біомедична інженерія і технологія”, 17-18 берез. 2011 р. – К., 2011. – С. 37-39.

20. Горбунова Н.О. Розробка біосумісного композиційного матеріалу для остеосинтезу з пролонгованим вивільненням стрептоміцину / Н.О. Горбунова, Д.В. Кулеш, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко // V Міжнар. наук.-техн. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених “Хімія та сучасні технології”, 20-22 квіт. 2011 р. – Дніпропетровськ, 2011. – С. 193.

АНОТАЦІЯ

Горбунова Н.О. Синтез та структурно-хімічна модифікація поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів медичного призначення. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06. – хімія високомолекулярних сполук. – Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ, 2012.

Дисертація присвячена синтезу нових поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів медичного призначення, що містять неорганічні наповнювачі (силікагель і аеросил) та протитуберкульозні препарати (ізоніазид і стрептоміцин), і дослідженню їхніх властивостей. У роботі на прикладі модельних реакцій з фенілізоціанатом і фенілгліцидиловим етером доведена можливість хімічної іммобілізації ізоніазиду на поліуретан-епоксидному носії за рахунок взаємодії гідразидної групи ізоніазиду з епоксидними і ізоціанатними групами основи. Встановлено, що стрептоміцин іммобілізований за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків. Показано, що синтезовані матеріали характеризуються пролонгованим вивільненням лікарських препаратів. Встановлено, що швидкість вивільнення залежить від способу іммобілізації препарату на полімерному носії. Показана можливість регулювання швидкості вивільнення стрептоміцину введенням неорганічного наповнювача – силікагелю.

Встановлено, що синтезовані матеріали мають достатню термостійкість для проведення сухої стерилізації, є біосумісними та стійкими до дії модельного середовища, і в подальшому можуть бути використані для виготовлення імплантів при лікуванні туберкульозу кісткових тканин.

Ключові слова: поліуретан-епоксид, композиційний матеріал, модифікація, аеросил, силікагель, ізоніазид, стрептоміцин, іммобілізація, імплантаційний матеріал, біосумісність, пролонговане вивільнення, біодеградація.

SUMMARY

Gorbunova N.O. Synthesis, structural and chemical modification of polyurethane-epoxy composite materials for medical application. – Manuscript.

Thesis for scientific degree of Candidate of Sciences (Philosophy Doctor) in speciality 02.00.06 – macromolecular chemistry. – Institute of Macromolecular Chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv, 2012.

The dissertation is devoted to synthesis of new polyurethane-epoxy composite materials for medical application containing inorganic fillers (aerosil and silica gel) and medical substances (isoniazid and streptomycin). The influence of inorganic fillers on properties of polyurethane-epoxy composite materials was investigated. Using model reactions between isoniazid and model substances (phenylisocyanate and 2,3-epoxypropyl phenyl ether) the chemical immobilization of isoniazid at polyurethane-epoxy matrix was proved. The chemical immobilization of isoniazid was occurred through hydrazine group of isoniazid with isocyanate and epoxy groups of epoxy-polyurethane matrix. It was established, that streptomycin was immobilized at polymer matrix due to the formation of intermolecular hydrogen bonds. The dynamic of both isoniazid and streptomycin release has been investigated. It was found, that release of antituberculous medical substances depended on means of immobilized substances on a polymer matrix. It was shown that streptomycin release period may be controlled by the modification polyurethane-epoxy polymer matrix with inorganic filler silica gel.

It was shown that thermal resistance of materials sufficient for dry sterilization. Medical-biological data showed that new epoxy-polyurethane composite materials were biocompatible. These materials are resistant to biodegradation in simulated body fluids and may be wide used for treatment of bone tissue tuberculosis.

Key words: epoxy-polyurethane, composite material, modification, aerosil, silica gel, isoniazid, streptomycin, immobilization, implantation material, biocompatibility, prolonged release, biodegradation.

АННОТАЦИЯ

Горбунова Н.А. Синтез и структурно-химическая модификация полиуретан-эпоксидных композиционных материалов медицинского назначения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06. – химия высокомолекулярных соединений. – Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев, 2012.

Диссертация посвящена синтезу новых полиуретан-эпоксидных (ПУЭ) композиционных материалов медицинского назначения, содержащих неорганические наполнители (аэросил и силикагель) и противотуберкулезные препараты (изониазид и стрептомицин), и исследованию их свойств. ПУЭ основу, которая состоит из полиуретана (ПУ), ПУЭ сополимера и эпоксидного олигомера, получали синтезируя ПУ на основе макродиизоцианата (МДИ) и 1,4-бутандиола (БД) в среде эпоксидного олигомера. МДИ синтезировали на основе полиоксипропиленгликоля (ММ = 2000) и 2,4;2,6-толуилендиизоцианата (ТДИ 80/20). Эпоксидную смолу использовали как среду для синтеза ПУ и как носитель вторичных эпоксидных групп, при взаимодействии которых с изоцианатными группами МДИ возможно получение эпоксиуретанового форполимера. Для

отверждения ПУЭ основы использовали отвердитель эпоксидных смол – продукт конденсации димеров линолевой кислоты и тетраэтилентриамин.

Используя методы ИК-спектроскопии, ДСК, ТГА исследовано влияние неорганических наполнителей на процессы структурообразования полимерной матрицы. Установлена зависимость физико-механических и физико-химических свойств композитов от содержания и природы наполнителей. Установлено, что при концентрации наполнителей 0,6 % масс. наблюдается максимум прочности при разрыве (22 – 25 МПа). При возрастании концентрации наполнителей более 3 % масс., физико-механические свойства значительно понижаются.

Для получения материалов с пролонгированным лекарственным действием была проведена структурно-химическая модификация ПУЭ основы лекарственными препаратами. Для иммобилизации на ПУЭ носителе были выбраны противотуберкулезные препараты I ряда, которые используются в большинстве схем лечения туберкулеза костной ткани – изониазид и стрептомицин. В работе на примере модельных реакций с фенилизоцианатом и фенилглицидиловым эфиром доказана возможность химической иммобилизации изониазида на ПУЭ носителе за счет взаимодействия гидразидной группы изониазида с изоцианатными и эпоксидными группами полимерной основы. Проведенные модельные реакции стрептомицина с фенилизоцианатом, фенилглицидиловым эфиром и 1,6-гексаметилендиамином показали, что химического взаимодействия не происходит. Стрептомицин иммобилизуется на ПУЭ матрице за счет образования межмолекулярных водородных связей, что доказано методом ИК-спектроскопии.

Изучена динамика высвобождения лекарственных препаратов из полимерной матрицы. Установлено, что полученные материалы характеризуются пролонгированным высвобождением лекарственных веществ. Установлено, что динамика высвобождения зависит от характера взаимодействия лекарственного препарата с полимерной матрицей: на протяжении 10 суток инкубации образцов высвобождается 10 % стрептомицина и 2 % изониазида. Установлено, что возможно регулировать выход стрептомицина из полимерных систем путём введения неорганического наполнителя силикагеля. Ведение небольших количеств силикагеля (0,6-3 % масс.) увеличивает высвобождение стрептомицина на 20 %.

Поскольку полученные полимерные материалы предлагается использовать в медицинской практике, где они будут поддаваться термической стерилизации, то возникла необходимость в определении теплофизических свойств ПУЭ композиционных материалов. Установлено, что все синтезированные материалы имеют достаточную термостойкость (температура начала разложения 250-260 °С), что в будущем даст возможность использовать сухую стерилизацию этих материалов, не изменяя их свойств.

В диссертационной работе была также изучена биodeградация ПУЭ материалов в модельной среде (биологическая среда 199). Показано, что при инкубации материалов на протяжении 6 месяцев изменений химической структуры полимерной матрицы не происходит, все материалы стабильны к действию среды и могут быть использованы для изготовления имплантов длительного действия.

С использованием медико-биологических исследований установлено, что ПУЭ композиционные материалы биосовместимы и могут в дальнейшем использоваться как имплантационные материалы для лечения туберкулеза костной ткани.

Ключевые слова: силикагель, аэросил, изониазид, стрептомицин, иммобилизация, имплантационный материал, биосовместимость, пролонгированное высвобождение, биодegradация.