

Л. І. Замуліна, І. І. Гладир, Р. А. Рожнова

Кількісна оцінка біодеструкції в модельних середовищах біологічно активних поліуретанів, що містять ізонікотиніл гідразон D-лактози*(Представлено академіком НАН України Є. В. Лебедевим)*

Дослідженнями біодеструкції поліуретанів, які містять в основному ланцюзі фрагменти моносахариду D-маніту та модифікованого гідразидом ізонікотинової кислоти дисахариду D-лактози в α -амілазі й трипсині, виявлено, що збільшення вмісту модифікованої D-лактози сприяє прискоренню деструкції полімерного ланцюга в модельних середовищах, причому в трипсині деструкція відбувається значно інтенсивніше, ніж в α -амілазі.

Вивчення здатності полімерів до біодеструкції та її кількісна оцінка є одним з необхідних етапів при створенні біологічно активних імплантативних матеріалів. Необхідність проведення дослідження зумовлена відсутністю в літературі відомостей щодо перебігу біодеструкції полімерних матеріалів з протитуберкульозною активністю, запропонованих для використання як імплантати місцевої лікувальної дії.

Для вивчення біодеструкції використовували ряд синтезованих біологічно активних еластомерів, до складу макромолекул яких входять фрагменти ізонікотиніл гідразон D-лактози: зразок 1 — поліуретан, що містить D-маніт і модифіковану D-лактозу гідразидом ізонікотинової кислоти у співвідношенні 1 : 1 відповідно; зразок 2 — те саме у співвідношенні 1 : 3 відповідно; зразок 3 — те саме у співвідношенні 1 : 5 відповідно; зразок 4 — те саме у співвідношенні 1 : 7 відповідно; зразок 5 — поліуретан, що містить D-маніт і немодифіковану D-лактозу в співвідношенні 1 : 1 відповідно. Синтез і хімічні властивості цих полімерів (рис. 1) описано в статті [1].

Оскільки синтезовані біологічно активні матеріали пропонуються як імплантативні, було досліджено інтенсивність перебігу їх деструкції під дією ферментів, що присутні в сироватці крові і здатні гідролізувати естерні, пептидні (трипсин) та 1,4-глікозидні зв'язки (α -амілаза) [2, 3].

За модельні середовища використовували 0,01%-й буферний розчин протеолітичного ферменту трипсину з рН 8 (при цьому фермент має найвищу активність щодо гідролізу амідних, естерних і пептидних зв'язків) та розчин α -амілази з рН 7.

Зразки полімерів у вигляді смужок розміром 10 × 50 мм поміщали в стерильні бюкси, додавали модельне середовище об'ємом 25 мл, герметично закривали та витримували в термостаті при температурі 37 °С протягом 14, 30 і 90 діб. Біодеструкцію зразків лікарських форм вивчали, спостерігаючи за зміною питомої в'язкості полімерів після їх експозиції в модельних середовищах. Питому в'язкість визначали в розчинах зразків у диметилформаміді за допомогою віскозиметра Оствальда з діаметром капіляра 0,62 мм при 25 °С (табл. 1). Як видно з таблиці, поліуретан (зразок 5), що не містить фрагмента модифікованої лактози, практично не підлягає гідролізу за весь період перебування в трипсині та α -амілазі.

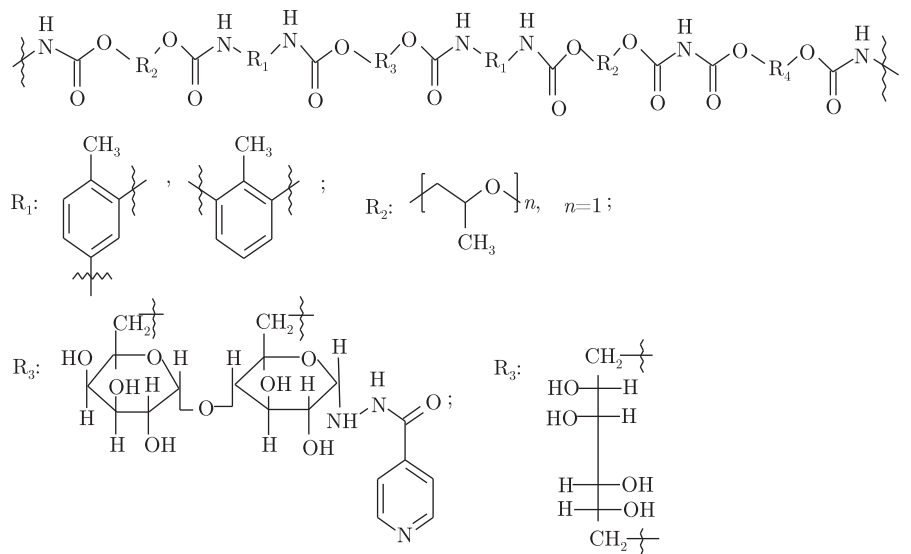


Рис. 1. Поліуретан на основі макродізоціанату (поліоксипропіленгліколь : 2,4-толуїлендізоціанат 1 : 2), D-маніту та модифікованої гідразидом ізонікотинової кислоти D-лактози

Не зазнав змін під дією α -амілази і зразок 1, у молекулі якого D-маніт й модифікована протитуберкульозним препаратом D-лактоза містяться в еквімолярних кількостях.

Загальним для зразків 2–4 в обох модельних середовищах є те, що при збільшенні вмісту модифікованого дисахариду швидкість їх деструкції збільшується. Така залежність біодеструкції від хімічного складу поліуретанів зберігається впродовж 90 діб дослідження.

Крім того, деструктивна дія ферментів досягає максимуму вже протягом 14 діб. Так, у трипсині в'язкість зразків зменшується від 13 до 36%, в α -амілазі — від 13 до 21%. Після досягнення максимуму активність ферментів поступово знижується: за 90 діб перебування в α -амілазі зразки 2, 3 й 4 втрачають питому в'язкість відповідно на 21, 24 й 26% від вихідного значення в'язкості. У трипсині рівень біодеструкції зразків 2, 3 й 4 становить 35, 38 й 43% відповідно, що в 1,7–1,8 разів перевищує рівень деструкції їх в α -амілазі.

Таким чином, виконані нами дослідження дають змогу стверджувати, що, по-перше, і α -амілаза, і трипсин діють деструктивно на поліуретани, які містять моносахарид й модифікований дисахарид; по-друге, чим вище концентрація модифікованої лактози в макроланцюзі, тим інтенсивніше процес біодеструкції; по-третє, максимальна активність ферментів досягається вже впродовж 14 діб і поступово знижується. За 90 діб експозиції втрата пи-

Таблиця 1. Зміна питомої в'язкості поліуретанів при експозиції їх у трипсині та α -амілазі

Номер зразка	Співвідношення D-маніту і модифікованої D-лактози	$\eta_{\text{пит}}$, дЛ/Г (до експозиції)	$\eta_{\text{пит}}$, дЛ/Г (після експозиції)					
			у трипсині			в α -амілазі		
			14 діб	30 діб	90 діб	14 діб	30 діб	90 діб
1	1 : 1	0,180	0,156	0,128	0,118	0,176	0,180	0,180
2	1 : 3	0,132	0,099	0,097	0,082	0,115	0,109	0,105
3	1 : 5	0,144	0,121	0,110	0,082	0,125	0,110	0,109
4	1 : 7	0,154	0,098	0,094	0,091	0,122	0,119	0,113
5	1 : 1*	0,075	0,075	0,075	0,070	0,075	0,074	0,073

* Немодифікована D-лактоза.

томої в'язкості становить 28% (зразок 4) в α -амілазі та 43% (зразок 4) у трипсині, тобто деструктивна дія трипсину майже в 1,8 раза перевищує активність α -амілази.

1. Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Замуліна Л. І., Гладир І. І. Синтез та дослідження сегментованих поліуретанів з фрагментами протитуберкульозних препаратів // Полімер. журн. – 2008. – **30**, № 4. – С. 345–347.
2. Преображенский Н. А. Химия биологически активных природных соединений. – Москва: Химия, 1970. – 512 с.
3. Алехин С. А., Липатов В. А. Микрометод определения активности трипсина в биологических жидкостях : Материалы 66-й науч. конф. студентов и молодых ученых “Актуальные проблемы медицины и фармации”. – Курск, 2001. – С. 57–59.

*Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України, Київ*

Надійшло до редакції 14.10.2009

L. I. Zamulina, I. I. Gladir, R. A. Rozhnova

Quantitative estimation of biodegradation in model environments of biologically active polyurethanes that contain isonicotinyl hydrazon D-lactoses

By studying the biodegradation of polyurethanes that contain, in the basic macrochain, fragments of monosugar D-mannit and disugar of D-lactose modified by hydrazide of isonicotinic acid in α -amylase and tripsin, it is revealed that an increase in the content of modified D-lactose promotes the acceleration of degradation of a polymeric chain in model environments. In tripsin, the degradation is much more intensive than that in α -amylase.