

Ю. В. Савельєв, Л. А. Марковська, В. Я. Веселов, О. О. Савельєва,
Л. П. Робота, А. В. Руденко, академік НАН України Є. В. Лебедєв

Пінополіуретани з бар'єрними властивостями широкого спектра дії

New polyurthane foams of wide-activity spectrum (bactericidal, adhesive, and anesthetic) are synthesized. Formation conditions and some properties are presented. Such polyurethane may be used in medical practice for the creation of barrier-type polymers — temporary skin substitutes, bactericidal dressing material in wound and burns therapy, and transdermal therapeutic systems.

Зростаючий інтерес до пінополіуретанів (ППУ) у науковому і прикладному аспектах слід пов'язувати насамперед з особливостями їх будови. Шляхом структурно-хімічної модифікації макромолекули поліуретану та завдяки особливостям технології отримання пінополіуретанів (а саме, через реакційне формування) в їхню структуру можна вводити біологічно активні сполуки цільового призначення. Для надання біологічної активності в матрицю ППУ вводять біоциди, антисептики, анестетики, ензими [1, 2]. Особливістю ППУ є те, що вони (внаслідок гетерогенності своєї структури) є гіпотетичними біосумісними полімерами [3]. Тому особливо важливим є застосування ППУ у медицині як макромолекулярних терапевтичних систем [4]. ППУ характеризуються досить різноманітними фізичними показниками, що дає підстави для їхнього використання як полімерних матриць для створення композиційних матеріалів, які мають високі показники еластичності, газопроникності та водопоглинання [1, 2]. ППУ набули широкого поширення в медицині як адсорбенти і полімерні матриці — носії лікарських речовин при виготовленні покриттів різних конструкцій (пін, губок) на рани й опіки [5].

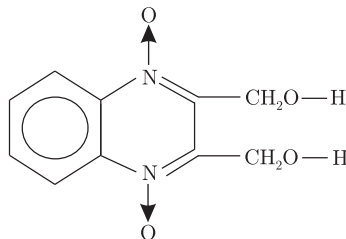
Мета даної роботи — синтез ППУ, призначених для створення матеріалів з бар'єрними властивостями для покриттів на рани й опіки, резистентних до найбільш поширених збудників інфекційних захворювань, та з адгезивними (самоклеючими) властивостями до поверхні шкіри й лікувальним (знеболювальним) ефектом.

Пінополіуретани отримували на основі:

етерів загальної структури $\text{HO}[-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-]_n-\text{OH}$, молекулярна маса від 800 до 5000 (ПОПГ-2500, ПОПГ-3003, ПОПГ-3603-2П, ПОПГ-5003);

естерів загальної структури $\text{H}[-\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2-\text{OC}(\text{CH}_2)_4-\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-]_n-\text{H}$, молекулярна маса 800 та 2200 (ПДА-800, П-2200);

біологічно активної сполуки 1,4-ді-N-оксид 2,3-біс(оксиметил)-хіноксаліну (ДОХ):



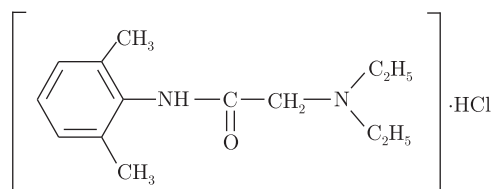
та 2,4(2,6) — толуїлендіізоціанату: $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NCO})_2$ (ТДІ);

катализаторів: октоату олова (ОО) та *трис*-(диметиламінометил)фенолу (УП-606/2); кремнієорганічного стабілізатора піни — блок-кополімеру полідиметилсилоксану і оксидів алкленів (КЕП-2) та вазелінового масла.

Спінювання здійснювали за рахунок діоксиду вуглецю, що виділяється при взаємодії діізоціанату з водою через стадію утворення та розкладу карбамінової кислоти.

З метою надання (само)адгезивних властивостей [під час виділення ексудату з раневої поверхні] до складу ППУ (табл. 1) було введено натрієву сіль поліакрилової кислоти (частково заміщена) — Na-ПАК (розмір частинок < 1000 мкм (99%), густина 0,69 г/мл, залишок акрилової кислоти < 600 ppm) [6].

Для надання знеболювального ефекту до складу ППУ був введений 2,6-диметил-*n,n*-діетиламіноацетаніліду гідрохлорид (ДДГХ) такої структури:



у вигляді 10%-го водного розчину в кількості 0,25–2,0% (мас.) (від маси ППУ) [7]. Відомо, що ДДГХ застосовується активно в фармакології як сильнодіючий засіб, який забезпечує всі види місцевої анестезії [8].

Бактерицидну активність синтезованих ППУ було досліджено відносно найбільш поширених у госпітальній практиці представників мікроорганізмів — грам-позитивних та грам-негативних бактерій: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* та деяких інших, які контамінують ранову поверхню, викликаючи її інфекційне ураження. Бактерицидну активність ППУ визначали *in vitro* методом дисків, розміщених у живильному середовищі [9], мікробне навантаження $5 \cdot 10^7$ колонієутворювальних одиниць (КУО) у 1 мл. Для вивчення пролонгованості бактерицидної дії

Таблиця 1. Склад синтезованих пінополіуретанів, % (мас.)

Номер зразка ППУ	ППУ-матриця								Na-ПАК	ДДГХ
	П-7	Л-5003	УП-606/2	ОО	КЕП-2	Ваз. масло	ТД	ДОХ		
1	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	10,0	0,25
2	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	10,0	0,50
3	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	10,0	1,00
4	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	10,0	2,00
5	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	20,0	0,25
6	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	20,0	0,50
7	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	20,0	1,00
8	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	20,0	2,00
9	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	100,0	1,00
10	8,45	53,63	1,47	2,11	1,47	0,27	29,56	3,04	5,0	1,00
11 ¹	—	44,78	0,88	1,74	1,22	0,22	24,60	2,68	10,0	1,00
12 ²	21,25	—	1,70	1,22	1,70	0,22	43,99	3,20	10,0	1,00
13 ³	—	—	0,42	0,60	1,20	0,12	35,41	1,29	10,0	1,00

Примітка. Зразки ППУ синтезовано за участю поліестеру: ¹ПДА-800 (23,88% (мас.)); ²Лапролу-2502 (26,72% (мас.)); ³П-2200 (47,85% (мас.)) та поліестеру Лапролу-3003 (13,11% (мас.)).

ППУ застосовано зразки полімерів через три роки після їх синтезу. Розрахунки проводили після інкубації посівів у термостаті при температурі +36,6 °С від 1 до 48 год. Антимікробну дію зразків ППУ оцінювали за наявністю або відсутністю мікробного росту під дисками та навколо них.

Адгезію (самоклеючі властивості) ППУ визначали по межі міцності при нормальному відриві (P , МПа) [10]. Відтворення значень показників адгезії перевіряли за результатами не менш ніж 5 паралельних випробувань.

Місцевоанестезуючу (знеболювальну) дію зразків ППУ з різним вмістом ДДГХ оцінювали за дослідженням вивільнення цієї лікарської речовини з полімерної матриці в фізіологічний розчин при 36,6 °С. Після витримування зразків однакової маси вихідного ППУ та ППУ з різним вмістом ДДГХ у фізіологічному розчині в термостаті через 1, 2, 3, 4, 24 й 48 год було записано УФ-спектри фізіологічного розчину ("Specord UV-VIS", $\lambda = 300$ нм, $l_{\text{кювети}} = 10$ мм). Вміст вивільненого ДДГХ у фізіологічному розчині визначали за калібровочним графіком оптична густина — вміст речовини.

Дослідження біологічної активності ППУ показали, що всі зразки отриманих ППУ мають біологічну дію відносно *тест*-культур бактерій та дріжджеподібних грибів, проявом якої є пригнічення росту всіх мікроорганізмів під зразками або наявністю зон затримки росту від 8 до 13 мм навколо зразків (табл. 2).

Біологічну активність синтезованих ППУ можна пояснити, за аналогією з [11], наявністю в архітектурі макроланцога ДОХ — антибактеріальної речовини широкого спектра дії.

Введення ДДГХ до пінополіуретанової матриці не призвело до блокування біологічно активних центрів ППУ-матриці. Досліджені зразки мали антибактеріальні властивості щодо штамів *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae* (розмір зон затримки росту від 7 до 14 мм), але у еталонного штаму *E. coli* ATCC 25 922 спостерігався вторинний ріст, що може характеризувати ППУ відносно цього штаму як бактеріостатик. Відносно меншою мірою антибактеріальна дія зразків виявилась щодо штамів *Staphylococcus aureus*-180 та еталонних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *S. Epidermidis* 43, *Proteus mirabilis* (F-403; 6054) та *Pr. vulgaris* 8718 (розмір зон від 6 до 10 мм). Синтезовані ППУ мають також антимікотичні вла-

Таблиця 2. Бактерицидна активність зразків пінополіуретанів

Номер зразка ППУ	Зони затримки росту для різних <i>тест</i> -культур, мм							
	<i>S. aureus</i> -180	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> 150	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i> <i>aerus</i>	<i>Kleb-</i> <i>siella pn.</i> 6447	<i>Proteus mirabilis</i>		<i>Proteus vulgaris</i> 8718
						F-403	6054	
1	11	8	10	7	10	10	11	10
2	11	10	9	8	10	10	10	11
3	14	11	12	8	13	14	13	12
4	12	14	15	10	15	17	14	20
5	12	15	15	11	15	19	14	22
6	11	15	14	11	14	17	13	21
7	10	14	12	10	13	18	12	20
8	11	11	13	9	14	16	12	18
9	10	10	12	10	13	15	10	17
10	9	9	10	9	11	10	10	16
11	10	9	9	7	10	10	10	11
12	9	12	11	9	12	14	11	16
13	11	13	12	11	13	16	12	19

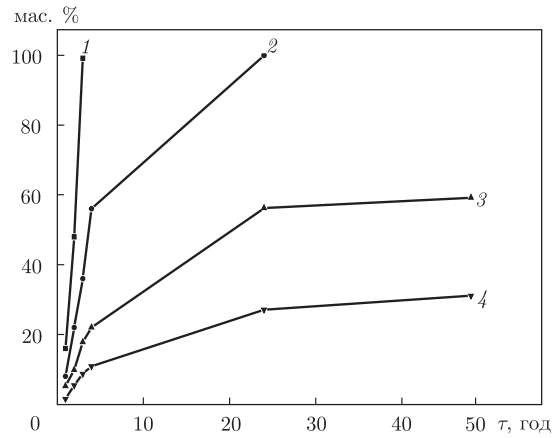


Рис. 1. Динаміка вивільнення лідокаїну гідрохлориду із матриць синтезованих пінополіуретанів у фізіологічний розчин:

1 – ППУ-1; 2 – ППУ-2; 3 – ППУ-3; 4 – ППУ-4

стивості. Вони характеризуються пригніченням росту в усіх досліджених дріжджеподібних грибів, при цьому розмір зон затримки росту від 8 до 13 мм.

Вивчення адгезивних властивостей зразків ППУ, що містять Na-ПАК показали, що пінополіуретани, у склад яких введено малі кількості Na-ПАК (1%), не мають адгезивних властивостей, що з'являються при збільшенні концентрації Na-ПАК у системі. Максимальний показник адгезивних властивостей має ППУ-9 із 100%-м вмістом Na-ПАК (відносно маси ППУ-матриці), причому цей показник не залежить від тривалості витримки після склеювання. Навіть за 20 діб міцність склеювання зразків ППУ практично не змінюється і становить $\sim 0,1$ МПа, ось чому при зніманні бактерицидного пінополіуретанового матеріалу з пошкодженої поверхні шкіри можна додатково травмувати її поверхню. В той час, як самоклеючі властивості зразків ППУ з вмістом Na-ПАК 5–20% знижуються залежно від терміну витримки після склеювання до 0,014–0,020 МПа, є дуже важливим фактором, оскільки такі самоклеючі бактерицидні ППУ у разі необхідності можна буде зняти з пошкодженої поверхні шкіри, не травмуючи останню додатково.

Результати досліджень адгезії ППУ з різним масовим вмістом ДДГХ (від 0,25 до 2,0% відносно маси ППУ-матриці) підтвердили їх задовільні самоклеючі властивості — межа адгезійної міцності P при нормальному відриві протягом від 1 до 20 діб практично не змінюється і становить 0,018–0,022 МПа. Тобто введення ДДГХ у полімерну матрицю синтезованих бактерицидних ППУ зовсім не впливає на їхню адгезію.

Дослідження динаміки вивільнення ДДГХ з полімерної матриці показало, що одержані ППУ-матеріали відповідно до їхнього складу характеризуються, як такі, що мають тимчасову (“залпову дозу”) або пролонговону дію (рис. 1). Так, якщо зразок ППУ-1, який містить 0,25% (мас.) ДДГХ, вже за 3 год повністю вивільняє лікарську речовину в фізіологічний розчин з полімерної матриці, то для ППУ-2 з масовим вмістом 0,5% ДДГХ на це вже потрібно 24 год. Зразки ППУ-3 й ППУ-4, які містять 1 і 2% (мас.) ДДГХ, за 48 год вивільняють лише 59 та 31% відповідно (див. рис. 1). Вочевидь, транспортування ДДГХ з полімерної матриці у фізіологічний розчин відбувається шляхом дифузії за зворотним механізмом [1].

На основі проведених досліджень можна зробити висновки, що зразки ППУ з масовим вмістом ДДГХ 0,25–0,5% характеризуються короткотривалою дією (“залповою дозою”).

Вміст ДДГХ 1–2% у матриці ППУ забезпечує потрібний пролонгований місцевий знеболювальний ефект. Відомо також, що ДДГХ забезпечує всі види місцевої анестезії, а для анестезії периферійних нервів під час лікування пошкоджень шкіри достатньо 1–2% розчинів [8].

Таким чином, синтезовані ППУ рекомендуємо для створення трансдермальних терапевтичних систем з контрольованою лікувальною дією при розробці покриттів для сильно інфікованих ран й опіків як бактерицидні перев'язувальні засоби із самоклеючими властивостями і знеболювальним ефектом та тимчасові замітники шкіри.

1. *Tan Kuitian, Obendorf S. K.* Development of an antimicrobial microporous polyurethane membrane // *J. Membr. Sci.* – 2007. – **289**, No 1./2. – P. 199–209.
2. *Savelyev Yu., Savelyeva O., Markovskaya L. et al.* Novel polyurethane foams with biological activity and based composites // *Sci. Proc. Riga Techn. Univ.* – 2007. – **14**. – P. 107–114.
3. *Пхакадзе Г. А.* Биодеструктурируемые полимеры. – Киев: Наук. думка, 1990. – 160 с.
4. *Мозилевич И. М., Мейя Н. В.* Полимерные системы для регулируемого выделения лекарственных веществ. [Обзор] // *Хим.-фарм. журн.* – 1989. – **23**, № 3. – С. 361–372.
5. *Pat. US 6019996 МКІ А61L 15/26, 15/42, 15/16; 15/22; А61F 013/00.* Wound dressing comprising polyurethane foam. / Cheong; Catherine Louise (Burnley, GB). – Johnson & Johnson Medical, Inc. (Arlington, TX). – No 08/987, 929. – Filled: Dec. 10, 1997. – Appl.: Febr. 1, 2000.
6. *Пат.* України на корисну модель № 20282. – МКІ⁸С08G 18/08, А 61L 15/26, 15/22, 15/16. Бактерицидний пінополіуретановий перев'язувальний матеріал “СМС-ПУР-ДЕРМ” для медичних цілей / Ю. В. Савельєв, Л. А. Марковська, О. О. Савельєва. – Реєстр. у 200608157. – Опубл. 15.01.2007. – Бюл. № 1.
7. *Декларац.* пат. України на корисну модель. МКІ⁸ А 61L 15/26, 15/22, 15/16, С08G 18/08, 15/22, 15/16. Бактерицидний перев'язувальний пінополіуретановий матеріал “СМС-ПУР-АН” для медичних цілей / Ю. В. Савельєв, Л. А. Марковська, О. О. Савельєва. – Реєстр. у 200803240. – Заявл. 13.03.08.
8. *Машковський М. Д.* Лекарственные средства. Пособие для врачей: В 2 т. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва: ООО “Изд-во Новая волна”, 2002. – Т. 1. – С. 294–295.
9. *Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков.* – Москва: Б. и., 1983. – № 142. – 15 с.
10. *ГОСТ 14760-69.* Клеи. Метод определения прочности при отрыве. – Москва: Гос. ком. СССР по стандартам, 1986. – 5 с.
11. *Savelyev Yu.* Handbook of Condensation Thermoplastic Elastomers / Ed. by S. Fakirov. – Berlin: Wiley-VCH, 2005. – P. 355–380.
12. *Валуев Л. И., Валуева Т. А., Валуев И. Л., Платэ Н. А.* Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // *Успехи биол. химии.* – 2003. – **43**. – С. 307–328.

*Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України, Київ*

Надійшло до редакції 18.04.2008