

УДК 611.018:541.64:678.02:66.095.3

Медичні полімери

Біодеградуємий матеріал біоактивної дії на основі поліуретан-епоксидних композицій як носій лікарських речовин

Н.А. Галатенко¹, А.М. Куксін¹, Р.А. Рожнова¹, О.О. Астапенко²

¹Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

²Національний Медичний університет ім. О.О. Богомольця
13, б. Шевченка, Київ, 01004, Україна

Проведені дослідження нового композиційного матеріалу на основі поліуретан-епоксидів з наповнювачем – гідроксиапатитом, який містить імуномодуючу добавку левамізол. Досліджені механічні властивості композиції. На основі виконаних гістологічних досліджень, зроблено висновок про те, що левамізол, який іммобілізований на поліуретан-епоксидному носії, пролонговано стимулює малодиференційовані кліткові елементи на всьому етапі асептичного запалення.

Проведення реконструктивно-відновних операцій у шелепно-лицьовій хірургії для реалізації остеосинтезу потребує достатньої фіксації уламків кісток. Для фіксації кісткових фрагментів використовують титанові [1] і резорбційні композитні накістні пластини з шурупами. Використання таких пластин потребує наступної операції з їх видалення через: корозію титану, що призводить до місцевого запалення і алергічних реакцій; обмеження росту кістки; можливу канцерогенну дію деяких домішок металів.

Біорезорбційні пластини на основі поліалкідних і полігліколевих композитів не повністю відповідають вимогам до накістних фіксаторів через їх невисоку жорсткість і недостатні фізико-механічні властивості [2].

Основною метою роботи є створення нових полімерних імплантатів на основі поліуретан-епоксидних матеріалів, які мають біологічну активність і деградують в організмі. Використання таких біологічно активних полімерних лікарських форм для створення фіксуємих накістних пластин могло б усувати тканинні дефекти, а за рахунок пролонгованого вивільнення лікарських речовин у місце ушкодження зберігати свою активну форму, необхідну до повного одужання людини.

Якості матеріал при створенні нових фіксуємих елементів використовували реакційноздатні олігомер-олігомерні та олігомер-полімерні суміші, що містять уретанові фрагменти. Цим композиціям властиві значні фізико-механічні показники, можливість регулювання еластичності, великий робочий діапазон температур, стійкість до вібродинамічних навантажень, термоударів, значна робота руйнування, ударостійкість та ін.

Як правило, такі системи на визначальних стадіях отвердіння розподіляються на дві фази. Це відбувається залежно від співвідношення швидкості реакції отвердіння і процесу фазового розділення. В таких системах можливе формування різноманітних структур: від сферичних вкраплень одного із компонентів, диспергованого в матриці, до суцільної взаємопроникної (інверсійної) двофазної структури, залежно від співвідношення компонентів вихідної суміші, температури отвердіння (вище чи нижче T_c кінцевого продукту), наявності компатибілізатора та ін. [5–7].

Така взаємопов'язана структура формується як результат спінодального механізму початкових стадій фазового розділення і виявляє унікальні механічні властивості, такі як високий початковий модуль, значне подовження і відновлення після знакозмінного деформування та ін. [8].

Створення полімерних композиційних матеріалів, що відповідають своїм функціональним призначенням, як було вказано вище, можливе, завдяки використанню багатоконпонентних систем на основі олігомер-олігомерних та олігомер-полімерних сумішей. При створенні таких сумішей, до цього часу, домінував в основному принцип розчинення або диспергування полімеру в середовищі мономеру чи олігомеру [9, 10].

У нашій роботі при отриманні полімер-олігомерної суміші, синтез полімеру (поліуретану) ведеться в середовищі олігомеру (епоксидної діанової смоли ЕД-20 $M_n = 410 \pm 3$, $E_C = 280 \pm 1$, $G.C. = 56 \pm 2$). Епоксидний олігомер використовували як розчинник, так і носій вторинних гідроксильних груп, за рахунок яких утворюється епоксиполіуретановий кополімер [11]. Синтез поліуретанового (ПУ) еластомеру потрібної

молекулярної маси та концентрації уретанових фрагментів у ланцюзі виконували в середовищі епоксидіанової смоли (ЕД) при різних мольних співвідношеннях вихідних компонентів олігооксипропіленгліколю (ООПГ) різної молекулярної маси : толуїлендіізоціанату (ТДІ) : 1,4-бутандіолу (БД), необхідних для отримання ПУ. При проведенні такого синтезу [12] утворюється реакційноздатна суміш, яка складається з поліуретану потрібної молекулярної маси, кополімеру поліуретану з епоксидним олігомером та епоксидного олігомеру. При отвердненні олігомерної складової цієї суміші використовуються такі ж отверджувачі, як і для епоксидних смол. У своїй роботі ми використовували амінний отверджувач епоксидної складової, який являв собою продукт взаємодії полімеризованих етерів лляної олії із поліетиленполіамінами (Л-20).

При отвердненні такої суміші формується структура в специфічній ситуації – з одного боку, на неї впливає процес фазового розділення, а з другого – реакція зшивання.

Хімічна реакція отверднення (зшивання) викликає складну зміну фізичного стану суміші – від однофазної рідини до фазоворозділеної рідини, яка при цьому проходить стадію гелеутворення, фіксації фазоворозділеної структури і закінчення фазового розділення. Залежно від співвідношення швидкостей реакції отверднення і процесу фазового розділення в суміші формується різноманітна структура – від сферичних крапель, диспергованих у матриці, до суцільної взаємопов’язаної двофазової структури [13]. Суцільна взаємопов’язана двофазова структура утворюється через спінодальний механізм процесу фазового розділення [14] з подальшим утворенням глобулярно-взаємопов’язаної структури, яка проявляє унікальні механічні властивості: високий початковий модуль, значне видовження і відновлення після значозмінного деформування [15].

Дослідженнями встановлено, що введення в систему епоксиуретанового кополімеру різко збільшує час початку процесу фазового розділення порівняно з системою без кополімеру. Так, наприклад, для суміші ПУ-(ООПГ-2000:ТДІ:БД = 8:12:3) / (ЕД-20+Л-20) (вихідне масове співвідношення ПУ:ЕД-20=30:70) процес фазового розділення за температури 309 К починається через 30 хв., а з добавкою кополімеру – через 150 хв. після початку реакції. Встановлено, що температурна залежність часу початку процесу фазового розділення для цієї суміші з епоксиуретановим кополімером така ж сама, як і для суміші без кополімеру. З цього випливає, що кополімер діє як компатибілізатор для цієї системи, – зсуває початок утворення гетерогенної структури до вищого ступеня конверсії епоксидних груп.

Відомо також, що в двофазних бінарних системах компатибілізатор зменшує міжфазний натяг,

приводячи до утворення доменів із значно меншими розмірами [15] і, таким чином, приводить до істотного поліпшення фізико-механічних властивостей композицій.

Раніше [11] було встановлено, що при такому синтезі утворюється реакційноздатна суміш, яка складається з поліуретану заданої молекулярної маси, епоксидного олігомеру та кополімеру поліуретану з епоксидним олігомером; кількість утвореного кополімеру складає 7–10 % і він відіграє роль компатибілізатора в композиції. Кополімер поліуретану та епоксидного олігомеру утворюється внаслідок взаємодії форполімеру з кінцевими ізоціанатними групами, який використовується для синтезу поліуретану, з гідроксильною групою епоксидного олігомеру.

Введення епоксиуретанового кополімеру (компатибілізатора) змінює деформаційні властивості отвердненої суміші. Так, робота руйнування зростає зі збільшенням вмісту ПУ, в той час, як без кополімеру вона істотно зменшується. Це може бути пов’язано з тим, що введення компатибілізатора призводить до зменшення міжфазного натягу і розміру фазорозділених структур. Крім того, робота руйнування збільшується зі збільшенням вмісту кополімеру (див. табл. 1).

В табл. 2 наведені результати фізико-механічних випробувань епоксиуретанових композицій. Аналіз даних таблиці показує, що на фізико-механічні властивості впливає співвідношення поліуретанової і епоксидної складових. Зі збільшенням вмісту епоксидного олігомеру в полімерній складовій підвищується міцність композиту при розтягуванні та згинанні. Введення остеотропного наповнювача гідроксиапатиту (ГАП) або фосфорного кальцію 3-х заміщеного (ТКФ) підвищує жорсткість композиту, що позначається на прогинанні зразка при його порушенні та на відносному подовженні при розриві. Введення наповнювачів зменшує еластичні властивості композиту. В досліді простежено вплив природи остеотропного наповнювача на фізико-механічні властивості композиційного матеріалу і встановлено, що використання ГАП більшою мірою впливає на механічні властивості в порівнянні із ТКФ.

Наведені результати дають можливість у подальшій роботі використовувати їх при створенні виробів медичного призначення.

Таблиця 1. Робота руйнування суміші ПУ-1/(ЕД-20+Л-20) без і з кополімером за 298 К (ПУ-1 ООПГ-1000:ТДІ:БД = 15:30:14)

Суміш ПУ-1/(ЕД-20+Л-20) Вихідне співвідношення ПУ/ ЕД-20, % мас.	Робота руйнування, кДж/м ² Кополімер в сумішах, % мас.		
	0,0	3,5	7,0
30/70	43,6	79,2	90,9
50/50	24,0	70,0	100,0

Таблиця 2. Фізико-механічні властивості полімерних композитів на основі епоксиполіуретанової складової залежно від природи поліуретану та концентрації наповнювача та його природи

Композиція			Міцність до розриву при розтягуванні, σ_p , МПа	Відносне подовження до розриву, ε_p , %	Міцність при згинанні, σ_b , МПа	Прогинання зразка при порушенні, мм	Твердість за Шором, ум. од.
Співвідношення ЕД/ПУ	Наповнювач	Кількість, %					
50/50	ГАП	0	6,50	48,2	-	-	95–97
50/50	ГАП	10	10,50	25,5	-	-	-
50/50	ГАП	25	11,20	21,3	38,80	2,60	97–98
50/50	ТКФ	10	7,80	22,3	74,23	3,30	96–98
50/50	ТКФ	20	6,50	18,2	67,80	2,80	96–98
70/30	ГАП	0	-	-	36,80	11,93	94–98
70/30	ТКФ	10	15,61	15,6	56,20	6,20	97–99

Порівняльна оцінка впливу неорганічних складових поліуретан-епоксидних композитів на процеси біодеградації в модельних середовищах *in vitro* проводили шляхом порівняння фізико-механічних властивостей композиційного матеріалу, який знаходився протягом 3-х міс. у середовищі 199, яке моделює внутрішнє середовище організму. Після перебування зразків у середовищі 199 були проведені випробування на згинання та розтягування зразків.

Було встановлено, що в зразках, які знаходились протягом вказаного терміну в модельному середовищі відбувається біодеградація композиційного матеріалу. Про це свідчить зменшення значень фізико-механічних властивостей майже в два рази в порівнянні із контрольними зразками. При цьому спостерігається деяка еластифікація полімерного матеріалу.

Враховуючи функціональне призначення полімерної композиції, її медичне використання та збереження високих фізико-механічних лікарських властивостей, в отриману суміш вводили імуномодуючі добавки левамізол або ГАП. Левамізол дає змогу регулювати інтенсивність клітинного шляху біодеструкції поліуретану, а також стимулює тканинну регенерацію і диференціювання клітинних елементів, що беруть участь в остеогенезі з появою в місці імплантації стійкої лікувальної дії [17]. ГАП виконує подвійну роль у композиції: наповнювача, що підвищує фізико-механічні властивості матеріалу та неорганічної складової кісткової тканини [16]. Це зумовлює високу біоактивність і разом з поліуретановою складовою забезпечує біосумісність композиційного матеріалу.

Одне із головних завдань при розробці виробів, імплантуємих в організми, – це вивчення реакції навколишніх тканин при імплантації у організм накісткових пластин. Зразки накісткових пластин імплантували білим щурам для дослідження ступеня біосумісності розробленого матеріалу.

Імплантовані зразки готували у вигляді пластин з

тупими краями. Експериментальні морфологічні дослідження проводили на щурах-самцях вагою 150–160 г. Тварини були поділені на дві групи. Тваринам першої групи (контрольна) підсаджували пластини субкутально без левамізолу, другої імплантували пластини з 6 % левамізолу. Як було встановлено раніше [17], для поліуретанової композиції така кількість левамізолу оптимальна для стимуляції репаративного процесу.

Тварин забивали через 7, 17 діб і 1, 2, 6 міс. після імплантації. Матеріал фіксували в 10 %-вому нейтральному формаліні. Гістологічні зрізи фарбували гематоксилінеозином, азокарміном за Гіндегайном, імпрегнували сріблом за Каруппом.

У результаті досліджень було встановлено, що найбільш активна композиція, яка прискорює процеси регенерації, – поліуретан-епоксидна композиція з вмістом 6 % левамізолу. Морфологічні дослідження місць імплантації показали, що вже через тиждень на границі між капсулою і полімером, а також у порох

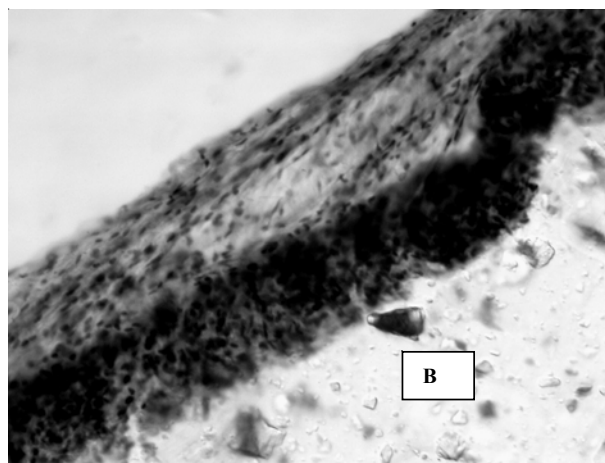


Рис. 1. Формування молодого грануляційної тканини навколо імплантованої пластини (В). Мікрофото збільш. 200^x



Рис. 2. Сполучно-тканеві тяжі в порах полімерних пластин через 2 міс. після імплантації. Мікрофото збільш. 200^x

полімеру з грануляційною тканиною відмічається більш виражена макрофагальна реакція в порівнянні із контролем. Ці елементи мали більші розміри, поліморфну цитоплазму з більшою кількістю вакуолей. Більш інтенсивна активність фібробластів характеризується формуванням молодої грануляційної тканини, яка заміщає полімерний імплантат (рис. 1).

Морфологічні особливості тканинної реакції навколишніх тканин полімерного імплантату з 6 %-вим вмістом левамізолу через 1–2 міс. проявляються

ще більш істотно. Полімерна композиція замінюється на сполучно-тканинний регенерат значно більше в порівнянні із контролем. Цей регенерат за формою співпадає з порами полімеру і являє собою сполучну тканину, яка збагачена новоутвореними судинами (рис. 2).

На основі виконаних гістологічних досліджень можна зробити висновок про те, що левамізол, який імобілізований на поліуретан-епоксидному носії, пролонговано стимулює малодиференційовані кліткові елементи на всьому етапі асептичного запалення. Початкова стимуляція моноцитів приводить до прискореного перетворення їх у макрофагальні елементи, які ініціюють ріст фібробластів, що продукують колаген, про що свідчить досить швидке заміщення імплантату грануляційною тканиною.

Висновки: Розроблено біологічноактивний композиційний матеріал на основі кополімеру поліуретану з епоксидним олігомером, що дає змогу отримувати імплантати із заданими механічними властивостями.

Проведені фізико-хімічні випробування після перебування зразків у модельному середовищі, встановлені їх біодеградуючі властивості та можливість використання матеріалу в якості фіксуючих елементів кісток, а саме – накісткових пластин.

Література

1. Internal Fixation of the Mandible: a manual of AO/ASIF principles / Bernd Spiessl. – Springer: Verlag Berlin Heidelberg, 1989. – 375 p.
2. Bos Rudolf Robert Maria. Poly (L-lactide) Osteosynthesis development of bioresorbable bone plates and screw. – Groningen, 1989. – 93 p.
3. Декларційний патент на корисну модель Україна 13318 МПК⁷ C09K 3/32, Полімерний композиційний матеріал для пластики кісткових тканин / Галатенко Н.А., Куксін А.М., Астапенко О.О., Рожнова Р.А., Маланчук В.О. – Опубл. 15.03.2006. – Бюл. № 3.
4. Бабаевский П.Г., Кулик С.Г. Трещиностойкость отвержденных полимерных композиций. – М.: Химия, 1991. – 336 с.
5. Horichko E.Y., Kuksin A.N., Horichko V.V., Nesterov A.E., Muzhev V.V., Lebedev E.V. // Reactive & Functional Polymers. – 1997. – № 3. – P. 351–357.
6. Yamakawa K., Inoue T. // Polymer. – 1989. – **30**, № 4. – P. 662–667.
7. Vazques A., Rojas A.J., Adabbo H.E., Borajo J., Williams R.J. // Polymer. – 1987. – **28**, № 7. – P. 1156–1164.
8. Егорова Е.И., Булатова В.М., Баллова Г.Д. // Пласт. массы. – 1978. – № 12. – С. 12–14.
9. Майстров И.И., Наумова С.Ф., Лойко Ж.Ф., Загороднец Л.Ф. // Весці АН БССР. Сб.р. хім. наук. – 1988. – № 1. – С. 66–68.
10. Торопцева А.М., Белгородская К.В., Бондаренко В.М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. – Л.: Химия, 1972. – 416 с.
11. Мужев В.В., Лебедев С.В., Нестеров А.С., Куксін А.М. // Композиц. полімер. матеріали. – 2003. – **25**, № 2. – С. 95–101.
12. Пат. 79557 Україна, МПК⁸ C2,C 08J 3/20. Спосіб одержання полімерного композиційного матеріалу / Куксін А.М., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Астапенко О.О. – Опубл. 25.06.2007. – Бюл. № 9.
13. Yamakawa K., Inoue T. // Polymer. – 1989. – **30**, N 4. – P. 662–667.
14. Cahn J. W. // J. Chem. Phys. – 1965. – **42**, N 1. – P. 93–99.
15. Ougizawa T., Inoue T. // J. Mater. Sci. – 1988. – **23**, N 6. – P. 718–724.
16. Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы. – Киев.: Наук. думка. – 1998. – 297 с.
17. Галатенко Н. А., Пхакадзе Г.А., Буффиус Н.Н., Савицкая Е.С. // Биополимеры и клетка. – 1989. – № 4. – С. 35–41.

Надійшла до редакції 8 листопада 2007 р.

Биодеградируемый материал биоактивного действия на основе полиуретан-эпоксидных композиций в качестве носителя лекарственных веществ

N.A. Galatenko¹, A.N. Kuksin¹, R.A. Rozhnova¹, Ye.A. Astapenko²

¹Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

²Национальный Медицинский университет им. О.О. Богомольца
13, б. Шевченка, Киев, 01004, Украина

Проведены исследования нового композиционного материала на основе полиуретан-эпоксидов с наполнителем – гидроксипатитом, которые содержат иммуномодулирующую добавку левамизол. Исследованы механические свойства композиции. На основании выполненных гистологических исследований, сделан вывод о том, что левамизол, который иммобилизован на полиуретан-эпоксидном носителе, пролонгированно стимулирует мало дифференцированные клеточные элементы на всем этапе антисептического воспаления.

Biodegraded material of bioactive action on basis polyurethane-epoxy compositions as medicinal preparations carrier

N.A. Galatenko¹, A.N. Kuksin¹, R.A. Rozhnova¹, Ye.A. Astapenko²

¹Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine
48, Kharkivske shausse, Kyiv, 02160, Ukraine

²National Medical university by name A.A. Bogomoltsa
13, Shevchenka b., Kyiv, 01004, Ukraine

Are carried out researches of a new composite material on the basis of polyurethane-epoxy with filler – hydroxyapatite that contains the immunomodulating agent - levamisole. Mechanical properties of composition are investigated. On the basis of the executed histologic researches, it is drawn a conclusion that levamisole immobilized on polyurethane-epoxy carrier prolonged stimulates it is not enough differentiate cellular elements at all stage of an antiseptic inflammation.