

ВСТАНОВЛЕННЯ КІНЕТИЧНИХ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ФОТОХІМІЧНО ІНІЦІЙОВАНОЇ ПОЛІМЕРИЗАЦІЇ СУМІШЕЙ ЕПОКСИДНИХ І АКРИЛАТНИХ МОНОМЕРІВ

За допомогою методів інфрачервоної спектроскопії в імпульсному режимі опромінення та лазерної інтерферометрії в безперервному режимі опромінення встановлено кінетичні закономірності процесу фотохімічно ініційованої полімеризації одночасних епокси-акрилатних взаємопроникних полімерних сіток на основі епоксидів різної природи. Виявлено, що за допомогою лазерної інтерферометрії доцільно оцінювати лише початкову стадію полімеризації. Для епокси-акрилатної композиції на основі циклоаліфатичного епоксиду розраховано початкову швидкість полімеризації, константи початкової та максимальної швидкості полімеризації, а також показано відмінності в реакційній здатності різних типів функційних груп.

Ключові слова: фотохімічно ініційована полімеризація, епокси-акрилатні взаємопроникні полімерні сітки, інфрачервона (ІЧ) спектроскопія, лазерна інтерферометрія, константа швидкості полімеризації.

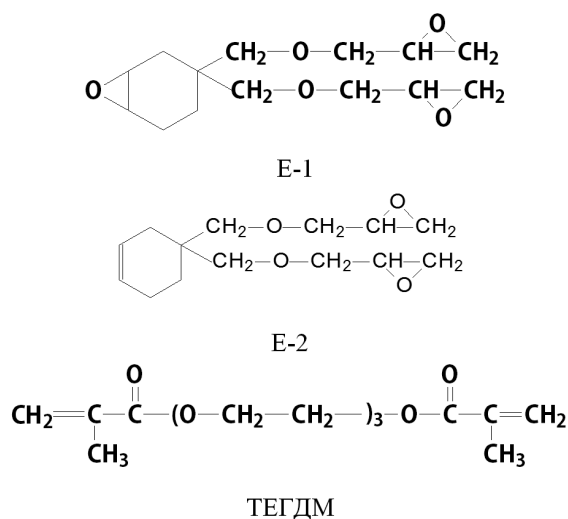
Вступ

Фотохімічно ініційована полімеризація – це швидкий, ефективний, екологічно безпечний та економічно доцільний спосіб отримання полімерних матеріалів. Для її проведення не потрібно використовувати органічні розчинники, що усуває проблеми їх регенерування та наявності токсичних випарів. Окрім того, економічні й енергетичні затрати на живлення ультрафіолетових (УФ) ламп є значно нижчими, ніж ті, що витрачаються на довготривале підтримання високих температур під час проведення термічно ініційованої полімеризації [1, с. 16; 2, с. 3]. При використанні як джерела УФ-опромінення сонячного світла такі затрати відсутні взагалі [3, с. 2269]. Дослідження кінетики швидкоплинного процесу фотополімеризації особливо важливе у випадку одночасної полімеризації сумішей мономерів, зокрема при формуванні взаємопроникних полімерних сіток (ВПС), оскільки кінетичні особливості формування – почерговість полімеризації компонентів та взаємовплив різних реакцій – визначають структуру та властивості матеріалів [4, с. 423]. Серед ВПС, які можливо отримати за допомогою фотополімеризації, важливе значення мають епокси-акрилатні ВПС, у яких акрилатна складова забезпечує високу швидкість полімеризації, а епоксидна – відсутність інгібування реакції киснем і низьку усадку. Їх синтез проводять полімеризацією суміші багатofункційних епоксидів за катіонним механізмом і акрилатів – за вільнорадикальним [5, с. 6560].

Матеріали та методи

Кінетику полімеризації досліджували методами ІЧ-спектроскопії та лазерної інтерферометрії (різновид дилатометричного методу) [6, с. 90]. Об'єктами дослідження були епокси-акрилатні композиції на основі триетилентглікольдиметакрилату (ТЕГДМ) та епоксидів різної хімічної природи: трифункційного циклоаліфатичного епоксиду 1-(2',3'-епоксипропоксиметил)-1-(2'',3'')-епоксипропоксиметил)-3,4-епокси-циклогексану (Е-1) та дифункційного аліфатичного епоксиду 1-(2',3'-епоксипропоксиметил)-1-(2'',3'')-епоксипропоксиметил)-циклогекс-3-ену (Е-2), змішані в масовому співвідношенні 1:1, а також вихідних компонентів. Як ініціатор для цих композицій використовували фотоініціатор Sarcat (50 % розчин трифенілсульфоній гексафлуорофосфатних солей у пропіленкарбонаті), здатний ініціювати як вільнорадикальну полімеризацію акрилатів, так і катіонну полімеризацію епоксидів [7, с. 46; 8, с. 292]. Хімічну структуру використаних сполук наведено нижче.

Джерелом випромінювання була УФ-лампа з максимумами випромінювання на довжині хвилі 310 та 360 нм, дослідження проводилися за температури 20 ± 1 °С. ІЧ-спектри опромінюваних зразків, нанесених тонким шаром між двома пластинами NaCl, знімали через певні проміжки часу на ІЧ-спектрофотометрі «Tenzor 37» фірми «Brucker» (Німеччина) в діапазоні частот від 4000 до 600 cm^{-1} .



При дослідженні кінетики методом лазерної інтерферометрії опромінювану композицію накривали покривним склом, за допомогою гвинтів у кварцовому склі регулювали відбиття зондувального променя лазера з довжиною хвилі $\lambda = 633,1$ нм для отримання інтерферометричних смуг у фотоприймачі, сигнали якого подавалися на підсилювач малих струмів і фіксувалися автоматичним потенціометром. Описаний прилад дає змогу визначати гранично досягну (H_0) усадку шару композиції та усадку на момент часу τ (H_τ), відношення яких дорівнює відносній інтегральній глибині полімеризації: $P = H_\tau/H_0$ [6, с. 90–93].

Контролювання зміни інтенсивності поглинання характеристичних смуг компонентів (1637 см^{-1} для подвійних зв'язків акрилату, 803 см^{-1} для циклоаліфатичних епоксидних груп E-1 і 910 см^{-1} для аліфатичних епоксигруп E-1 і E-2) в ІЧ-спектрах дає змогу проаналізувати конверсію (α , %) кожної реакційноздатної групи окремо, проте, лише в режимі імпульсного опромінення, тоді як лазерна інтерферометрія, яка визначає швидкість реакції як функцію величини усадки, дозволяє охарактеризувати загальний процес полімеризації в часі.

Результати та обговорення

Отримані криві лазерної інтерферометрії характеризуються низькою частотою й інтенсивністю піків, що пояснюється низькою абсолютною величиною усадки епоксидів та епокси-акрилатних композицій, а також невеликою кількістю досліджуваної реакційної системи на скельці [9, с. 368]. Кінетичні криві залежності конверсії, розрахованої за глибиною усадки, від часу наведено на рис. 1 та 2.

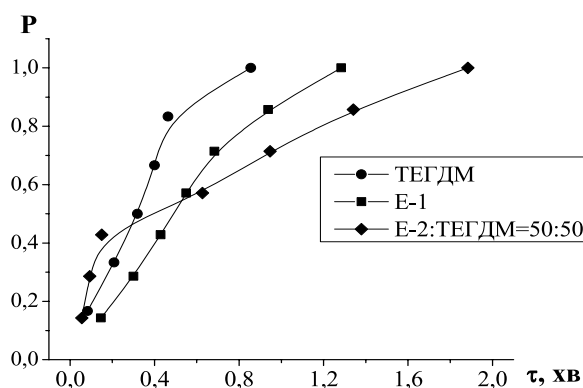


Рис. 1. Кінетичні криві, отримані методом лазерної інтерферометрії

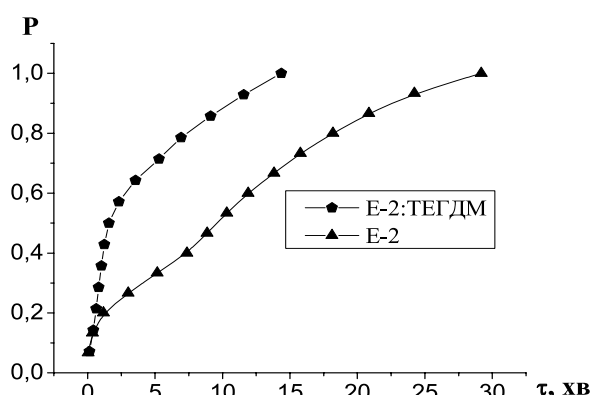


Рис. 2. Кінетичні криві, отримані методом лазерної інтерферометрії

Результати досліджень показують, що ці системи характеризуються різним часом завершення усадки, зокрема, найшвидше твердне вихідний ТЕГДМ (менше ніж 1 хв), а найповільніше – вихідний E-2 (майже 30 хв).

Криві конверсії, отриманої методом ІЧ-спектроскопії окремо для кожної групи, наведено на рис. 3 для вихідних компонентів і на рис. 4 – для композицій.

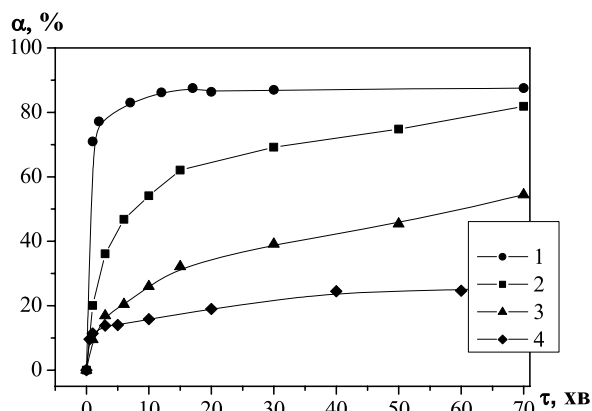


Рис. 3. Кінетичні криві, отримані методом ІЧ-спектроскопії:
1 – подвійні зв'язки в композиції ТЕГДМ;
2 – циклоаліфатичні епоксигрупи в E-1;
3 – аліфатичні епоксигрупи в E-1;
4 – аліфатичні групи в E-2

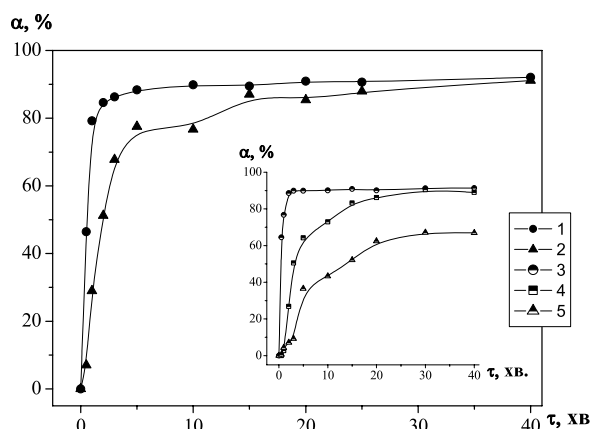


Рис. 4. Кінетичні криві, отримані методом ІЧ-спектроскопії:
1 – подвійні зв'язки в композиції Е-2:ТЕГДМ;
2 – аліфатичні епоксигрупи в Е-2:ТЕГДМ;
3 – подвійні зв'язки в Е-1:ТЕГДМ;
4 – циклоаліфатичні епоксигрупи в Е-1:ТЕГДМ;
5 – аліфатичні епоксигрупи Е-1:ТЕГДМ

Результати ІЧ-спектроскопічних досліджень дають змогу оцінити відмінності в реакційній здатності не лише різних композицій, але й різних функційних груп. Так, характер кінетичних кривих показує, що в усіх композиціях найшвидше і найбільш повно полімеризація відбувається за подвійними зв'язками акрилатної складової, а найгірше – за аліфатичними групами вихідного Е-2, що збігається з результатами лазерної інтерферометрії. Це пояснюється тим, що ТЕГДМ полімеризується за вільнорадикальною полімеризацією, швидкість якої вища, ніж у катіонної, а аліфатичний Е-2 відомий як епоксид з високою енергією активації реакції розкриття циклу [10, с. 2350; 11, с. 3588]. Обома методами також підтверджено встановлену нами раніше закономірність, яка полягає в тому, що додавання акрилатної складової має сенсibilізувальний вплив на полімеризацію Е-2, поліпшуючи як швидкість реакції, так і ступінь конверсії епоксигруп [12, с. 7].

Порівнюючи результати методів ІЧ-спектроскопії та лазерної інтерферометрії, основні з яких наведено в таблиці 1, встановлено, що співвідносити значення конверсії за усадкою

та за перетворенням функційних груп доцільно лише на початковій стадії полімеризації, оскільки час завершення усадки відповідає тривалості лише початкової ділянки найбільш швидкого перетворення на кінетичних кривих ІЧ-спектроскопії. Можна припустити, що кінець цієї ділянки відповідає точці гелеутворення системи, після якої, попри продовження реакції, усадка стає незначною.

Враховуючи перший порядок реакції полімеризації, на прикладі композиції Е-1:ТЕГДМ для кожного типу реакційноздатних груп за даними ІЧ-спектроскопії розраховано такі кінетичні параметри, як значення початкової швидкості полімеризації (v_0) та її константи (k_0), а також час (τ_{\max}) та константи максимальної швидкості полімеризації (k_{\max}) [13, с. 773].

Початкову швидкість фотополімеризації знаходили графічним методом у межах початкових лінійних ділянок кінетичних кривих за формулою $v_0 = k_0 c$, де c – початкова концентрація мономера (моль/л), а k_0 – константа початкової швидкості полімеризації, яка дорівнює тангенсу кута нахилу прямолінійної ділянки (c^{-1}). Значення константи максимальної швидкості полімеризації відповідає максимуму на диференційних кривих конверсії від часу (рис. 5). За положенням максимуму на осі абсцис знаходять час максимальної швидкості полімеризації.

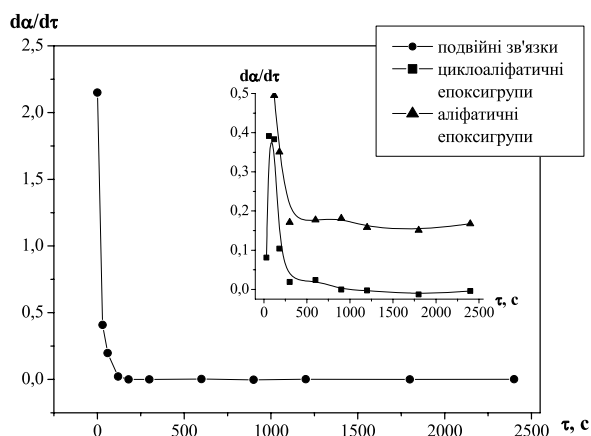


Рис. 5. Диференційні кінетичні криві полімеризації композиції Е-1:ТЕГДМ

Таблиця 1. Результати кінетичних досліджень

Склад композиції	Час завершення усадки, хв	Ступінь конверсії, % через 40 хв		
		подвійних зв'язків	аліфатичних епоксигруп	циклоаліфатичних епоксигруп
Е-1	1,29	–	42,26	72,17
Е-1:ТЕГДМ = 50:50	14,36	91,33	71,07	89,00
ТЕГДМ	0,86	87,36	–	–
Е-2	29,17	–	24,53	–
Е-2:ТЕГДМ = 50:50	1,88	92,06	91,14	–

Отримані залежності показують, що для подвійних зв'язків та аліфатичних епоксидних груп максимальна швидкість полімеризації проявляється на початковій стадії, тому точний час її досягнення зафіксувати не вдалося, а для циклоаліфатичних епоксигруп $\tau_{\max} = 60$ с, що пов'язано з наявністю індукційного періоду. Визначені кінетичні параметри наведено в таблиці 2.

досліджували методами ІЧ-спектроскопії (в імпульсному режимі опромінення композицій) та лазерної інтерферометрії (у безперервному режимі). Показано, що для епокси-акрилатних систем, які характеризуються низькою усадкою при полімеризації, метод лазерної інтерферометрії правомірно застосовувати лише для вивчення початкових стадій фотополімеризації до точки гелеутворення, де усадка ще є помітною. Під

Таблиця 2. Кінетичні параметри полімеризації системи Е-1:ТЕГДМ

Функційні групи	$k_0, \text{с}^{-1}$	$\nu_0, \text{моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$k_{\max}, \text{с}^{-1}$	$\tau_{\max}, \text{с}$
Подвійні зв'язки	2,1	4,16	2,15	0–30
Аліфатичні епоксигрупи	0,344	0,77	0,344	0–120
Циклоаліфатичні епоксигрупи	0,095	0,21	0,4	60

Розраховані значення констант швидкості полімеризації підтверджують, що найшвидше полімеризація перебігає за подвійними зв'язками, найповільніше – спочатку за циклоаліфатичними епоксигрупами, а потім, після завершення короткого індукційного періоду, – за аліфатичними.

Висновки

Кінетичні особливості фотохімічно ініційованого формування одночасних епокси-акрилатних ВПС, а також їхніх вихідних компонентів

час порівняння обох методів виявлено, що імпульсний режим опромінення при використанні ІЧ-спектроскопії вносить невелику похибку в результати кінетичних досліджень, водночас надаючи можливість навіть на завершальних стадіях оцінювати ступінь перетворення різних функційних груп окремо. Розраховані кінетичні параметри системи Е-1:ТЕГДМ засвідчують досить високу швидкість процесу фотополімеризації та виявляють особливості поведінки різних реакційноздатних груп при фотополімеризації.

Список літератури

1. Harbourne D. The Evolution of UV Photopolymerization in Global Industrial Manufacturing Markets and the Promising Outlook for the Future of the Technology / D. Harbourne // Radtech report. – 2010. – № 11–12. – Р. 15–18.
2. Бабкин О. Э. Полимерные покрытия УФ-отверждения / О. Э. Бабкин. – СПб. : Изд. СПбГУКиТ, 2012. – 47 с.
3. Decker C. Interpenetrating Polymer Networks. II. Sunlight-Induced Polymerization of Multifunctional Acrylates / C. Decker, T. Bendaikha // Journal of Applied Polymer Science. – 1998. – Vol. 70. – Р. 2269–2282.
4. Polymer blends handbook / ed. by L. A. Utracki. – Vol. 1. – Dordrecht : Kluwer academic publishers, 2002. – 1411 p.
5. Cai Y. Decreased oxygen inhibition in photopolymerized acrylate/epoxide hybrid polymer coatings as demonstrated by Raman spectroscopy / Y. Cai, J. L. P. Jessop // Polymer. – 2006. – Vol. 47. – Р. 6560–6566.
6. Грищенко В. К. Жидкие фотополімерні композиції / В. К. Грищенко, А. Ф. Маслюк, С. С. Гудзера. – К. : Наукова думка, 1985. – 206 с.
7. Епокси-акрилатні взаємопроникні полімерні сітки: синтез, мікрофазова структура та властивості / О. О. Бровко, Л. А. Гончарова, В. І. Штомпель [та ін.] // Полімерний журнал. – 2005. – Т. 27, № 1. – С. 45–50.
8. ІЧ-спектроскопічні дослідження фотоініційованої полімеризації епоксидної смоли УП-650Т, триетилентглікольдиметакрилату та композицій на їхній основі / Т. Ф. Самойленко, Н. В. Ярова, Г. Я. Менжерес, О. О. Бровко // XIII Українська конференція з ВМС. – К., 2013. – С. 290–292.
9. Cho J.-D. Photo-curing kinetics for the UV-initiated cationic polymerization of cycloaliphatic diepoxide system photosensitized by thioxanthone / J.-D. Cho, J.-W. Hong // Eur. Polym. J. – 2005. – № 41. – Р. 367–374.
10. Фотохимически инициированная катионная полимеризация эпоксидных смол / Г. Я. Менжерес, А. Г. Дядюша, В. Н. Ватулев [и др.] // Журнал прикладной химии. – 1989. – № 10. – С. 2348–2352.
11. Bulut U. Investigation of the Reactivity of Epoxide Monomers in Photoinitiated Cationic Polymerization / U. Bulut, J. V. Crivello // Macromolecules. – 2005. – Vol. 38, № 9. – Р. 3584–3595.
12. The Sensitization of Aliphatic Epoxy Photopolymerization in Epoxy-Acrylate Interpenetrating Polymer Networks / T. Samoilenko, N. Iarova, H. Menzheres, O. Brovko // Fr. Ukr. J. Chem. – 2014. – Vol. 2, Is. 1. – Р. 5–9.
13. Xuan H. L. Photocrosslinking of acrylated natural rubber / H. L. Xuan, C. Decker // J. of Polymer Science. Part A : Polymer Chemistry. – 1993. – Vol. 31. – Р. 769–780.

T. Samoilenko, N. Iarova, H. Menzheres, O. Brovko, O. Horbatenko

DETERMINATION OF KINETIC REGULARITIES OF PHOTOCHEMICALLY INDUCED POLYMERIZATION OF EPOXY AND ACRYLATE MONOMERS MIXTURES

Due to the methods of infrared spectroscopy in the impulse irradiation mode and laser interferometry in the continuous irradiation mode the kinetic regularities of the photochemically induced polymerization process of simultaneous epoxy-acrylate polymer networks on the base of epoxides of different structure were determined. The comparison of the results of kinetic investigations received by different methods has revealed that with the help of laser interferometry only the estimation of the initial stage of the polymerization is efficient, while the method of infrared spectroscopy is more suitable for characterization of given systems. For the epoxy-acrylate formulation on the base of the cycloaliphatic epoxide the initial polymerization rate, the initial and the maximum rate constant of the polymerization were calculated, and the distinctions in reactivity of different functional groups were shown.

Keywords: photochemically induced polymerization, epoxy-acrylate interpenetrating polymer networks, infrared (IR) spectroscopy, laser interferometry, rate constant of the polymerization.

Матеріал надійшов 02.03.2015

УДК 678.664:678.686:615.462

Лукашевич С. А., Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Козлова Г. А.

ОТРИМАННЯ ЕПОКСИПОЛІУРЕТАНОВИХ КОМПОЗИЦІЙ, МОДИФІКОВАНИХ ПОЛІГІДРОКСИБУТИРАТОМ ТА ДОКСОРУБІЦИНОМ. ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХНЬОЇ СТРУКТУРИ ТА ВЛАСТИВОСТЕЙ

На основі епоксиполіуретанової (ЕПУ) композиції з використанням модифікаторів полігидроксибутирату (ПГБ) і доксорубіцину було отримано нові біологічно активні полімерні матеріали, які можна використати як кісткові імплантати. Вивчено вплив наповнювачів на фізико-механічні властивості отриманих ЕПУ композиційних матеріалів та встановлено оптимальний склад ПГБ 0,1 мас. % та 0,3 мас. %. Методом ІЧ-спектроскопії досліджено вплив наповнювачів на структуру композицій. На прикладі модельної реакції доксорубіцину (Dox) і ПГБ з фенілгліцидиловим ефіром (ФГЕ) показано їх модифікацію на ЕПУ носії.

Ключові слова: доксорубіцин, полігидроксибутират, епоксиполіуретан, композиційні матеріали, модифікація.

Вступ

Збільшення в Україні хворих з патологіями кісткової тканини викликає потребу розробки

біосумісних та біоактивних матеріалів з лікувальною дією. Створення таких матеріалів дасть змогу отримати ефективні засоби для кісткової пластики [1].

Основна сучасна тенденція розробки нових композиційних матеріалів – модифікація відомих полімерних носіїв наповнювачами різної природи і, як результат, отримання нових матеріалів з комплексом необхідних властивостей [2]. Завдяки різноманітній просторовій будові, яка зумовлює кінцеві експлуатаційні властивості, здатності до біодеградації та біосумісності, поліуретани є одними з найбільш застосовуваних матеріалів у медицині [3].

Вибір епоксиполіуретанової (ЕПУ) матриці для створення біологічно активного композиційного матеріалу зумовлено біосумісністю поліуретанової складової за рахунок близькості будови уретанової групи з пептидною групою білків (амідний зв'язок) та високими міцнісними властивостями епоксидної складової. Відомо ряд ЕПУ композиційних матеріалів для виготовлення імплантатів тривалого використання, які здатні пролонговано вивільняти лікарські речовини і чинити лікувальну дію в місці імплантації [3].

Для оптимізації використання епоксиполіуретанів, покращення їхніх фізико-механічних властивостей, підвищення біосумісності та надання біологічної активності використовують методи структурної та хімічної модифікації полімерної матриці шляхом введення до її структури та складу різних модифікаторів властивостей. Одними з таких речовин можуть бути біологічно активні матеріали та лікарські речовини з широким спектром дії.

Шляхом структурної модифікації ЕПУ матриці силікагелем протитуберкульозним препаратом стрептоміцином авторами були розроблені ЕПУ композиційні матеріали з високими фізико-механічними показниками та здатністю до пролонгованого вивільнення лікарського препарату [4]. Зазначені композити запропоновано для використання як кісткові імплантати для усунення дефектів, утворених унаслідок патологічних процесів.

Новим напрямом у стоматології, зокрема щелепно-лицевій хірургії, є використання імплантатів, виготовлених з біосумісних і біодеградабельних полімерних матеріалів з високими фізико-механічними показниками [4].

Одним зі шляхів надання ЕПУ здатності до біодеградації є введення в структуру полімерного носія біодеградабельних фрагментів. Авторами розроблено здатні до біодеградації ЕПУ композиційні матеріали, наповнені фероценом від 0,1 до 10 мас. %, в яких олігооксипропіленфумарати були використані як біодеградабельна олігоестерна складова дізоціанатного форполімеру [5]. Зазначені матеріали запропоновано для виготовлення накісткових пластин для остеосинтезу.

Роль біодеградабельних фрагментів можуть відігравати полігидроксикапролати (ПГА) – термопластичні, біодеградабельні та біосумісні полімери мікробіологічного походження, сфера використання яких досить широка (зокрема, відновлювальна хірургія, клітинна та тканинна інженерія, трансплантологія) [6]. Нині з ПГА найбільш широко використовують полі-3-гидроксibuтират (ПГБ), який може бути задіяний як модифікатор властивостей ЕПУ. Інтерес до ПГБ зумовлений його високою біосумісністю, здатністю до ферментативної та гідролітичної деструкції [7]. ПГБ використовують для створення різних імплантатів: протезів судин, протезів для остеосинтезу та регенерації хрящової тканини, а також для нанесення біосумісних покриттів на медичні вироби, для створення полімерних систем з контрольованим вивільненням лікарських речовин [8].

Введення до складу ЕПУ матриці ПГБ дасть змогу покращити фізико-механічні властивості композиційного матеріалу, а саме його еластичність, підвищити біосумісність, надати здатність до біодеградації [9].

Як лікарський препарат заслуговує на увагу доксорубіцин – протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду, який уже понад 30 років використовують під час лікування гематологічних онкологічних захворювань, саркоми м'яких тканин, остеогенної саркоми тощо [10]. Введення доксорубіцину до складу полімерного носія дасть змогу отримати матеріал, який може бути використаний як біологічно активний імплантат з місцевою лікувальною дією для усунення кісткових дефектів, утворених унаслідок патологічних процесів кісткової тканини.

Таким чином, на основі ЕПУ матриці, полігидроксibuтирату і доксорубіцину можна отримати біологічно активні матеріали, які поєднують у собі корисні властивості вихідних сполук. Варіюванням вмісту компонентів у композиційному матеріалі можна змінювати його кінцеві властивості [11].

Метою роботи є розробка нових епоксиполіуретанових (ЕПУ) композицій, які містять полігидроксibuтират і доксорубіцин, дослідження їхньої структури та властивостей.

Матеріали і методи

Матеріали. 2,4-;2,6-толуїлендіізоціанат (ТДІ – суміш ізомерів 80/20) (Merck, Німеччина) ($T_{\text{кип}} = 134\text{ }^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,5678$) очищали перегонкою у вакуумі (при залишковому тиску 0,7 кПа, $T_{\text{кип}} = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$).

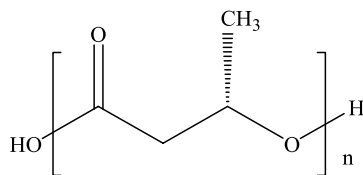
Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ, ММ = 1002) (Rokopol, Польща) просушений у потоці аргону за температури $(70 \pm 5)^\circ\text{C}$ і залишкового тиску 2–4 мм рт. ст. протягом 32 годин.

1,4-бутандіол (БД) (Merck, Німеччина), (ММ = 90,12; $n_D^{20} = 1,014$; $\rho = 1,017 \text{ г/см}^3$, $T_{\text{кип}} = 235^\circ\text{C}$) використовували без додаткового очищення.

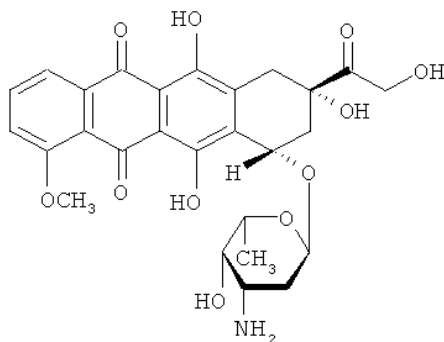
Епоксидну смолу марки ЕД-20 (ММ = 420; епоксидне число – 21,6; гідроксильне число – 1,6), згідно з ГОСТ 10587 продукт конденсації дифенілпропану (бісфенолу А) з епіхлоргідринном, сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. за температури $(75 \pm 5)^\circ\text{C}$ у потоці сухого аргону протягом 24 годин.

Фенілгліцидиловий ефір (ФГЕ) – продукт конденсації фенолу та епіхлоргідрину (Merck, Німеччина), х.ч., (ММ = 150,2; $n_D^{20} = 1,5300$; $\rho = 1,1050 \text{ г/см}^3$, $T_{\text{кип}} = 110^\circ\text{C}$) – використовували без очищення.

Полігідроксибутират (ПГБ), (Біопластотан, Росія, ММ = 1360) – білий аморфний гігроскопічний порошок з $T_{\text{пл}} = 175^\circ\text{C}$, що являє собою біорозкладний складний поліефір, природно синтезований культурою *Alcaligenes eutropus* (ТУ 22-001-03533441-2004, Красноярський інститут біофізики РАН), застосовували без додаткового очищення.



Доксорубіцин (Dox) (Київмедпрепарат-КМП), (8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезоксигалакто- β -D-піранозил)окси-7,8,9,10-тетра-гідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксипропан-2-іл)-1-метокси-5,12-нафтацендіон ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}$) – протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду. Молекула доксорубіцину складається з тетрациклічного антрахіноїдного аглікону доксорубіцинону, з'єднаного глікозидним зв'язком з аміноцукром даунозаміном.



Амінний отверджувач епоксидних смол Л-20 (Армопласт, Україна, ТУ 6-06-1123-98), що являє собою продукт взаємодії полімеризованих етерів лляної олії з поліетиленамінами (ММ = 830, коефіцієнт стехіометрії = 2,77), застосовували без додаткового очищення.

Як розчинник використовували хлороформ CHCl_3 (Корея, х.ч., $T_{\text{кип}} = 61,2^\circ\text{C}$, $\rho = 1,483 \text{ г/см}^3$, $n_D^{20} = 1,4467$), попередньо перегнаний у вакуумі перед синтезом.

Методи. Вміст вільних ізоціанатних груп у процесі синтезу композиційних матеріалів аналізували титриметричним методом.

Для дослідження можливості хімічної взаємодії доксорубіцину та ПГБ з оксиановими групами ЕПУ матриці було проведено модельні реакції доксорубіцину та полігідроксибутирату з ФГЕ. ЯМР-спектри продукту реакції DOX з ФГЕ реєстрували на спектрофотометрі PicoSpin-45 фірми «Thermo Scientific» (США) в середовищі дейтерованого тетрагідрофурану (TDF).

ІЧ-спектри продукту реакції ПГБ з ФГЕ та отриманих ЕПУ композицій було знято на ІЧ-спектрометрі «Tensor-37» фірми «Bruker» з Фур'є перетворенням в області $650\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$.

Фізико-механічні показники, зокрема міцність при розриві і відносне подовження при розриві, визначали за допомогою універсальної машини для розриву пластмас 2167 Р-50 при максимальній силі розриву 50 кН/см^2 згідно з ГОСТ 14236.

Синтез ЕПУ композиційних матеріалів.

На першій стадії отримували ізоціанатний форполімер (ІФП) на основі ПОПГ 1000 та ТДІ 80/20 за мольного співвідношення компонентів 1:2,2. Синтез проводили за температури $(70 \pm 5)^\circ\text{C}$. Вміст вільних NCO-груп визначали титриметричним методом.

На другій стадії отримували епоксиретановий форполімер (ЕУФ) взаємодією ізоціанатних груп ІФП із вторинними гідроксильними групами епоксидного олігомеру ЕД-20 за мольного співвідношення ІФП:ЕД-20 = 1:5,4. Перебіг реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії ($\nu_{\text{NCO}} = 2270\text{--}2250 \text{ см}^{-1}$) та титриметричним методом.

Третя стадія – синтез ЕПУ шляхом подовження макроланцюга епоксиретанового форполімеру подовжувачем макроланцюга 1,4-бутандіолом (NCO:OH = 1:1). У результаті отримували реакційну суміш епоксиполіуретану та епоксидного олігомеру (ДГЕБА).

Четверта стадія – для модифікування ЕПУ до реакційної суміші поетапно вводили ПГБ і доксорубіцин, попередньо розчинені в хлороформі (20 мл). Вміст ПГБ в ЕПУ становив 0,1; 0,3;

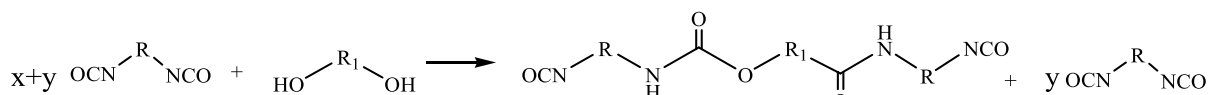
0,6 та 3,0 мас. %. Доксорубіцин вводили в кількості 0,29 мас. % (40 мг/14 г), що не перевищувало його терапевтичної дози [11; 12].

Композиції отверджували низькомолекулярним олігоаміноамідним отверджувачем епоксидних смол Л-20. Кількість отверджувача розраховували, виходячи з вмісту вільних оксиранових

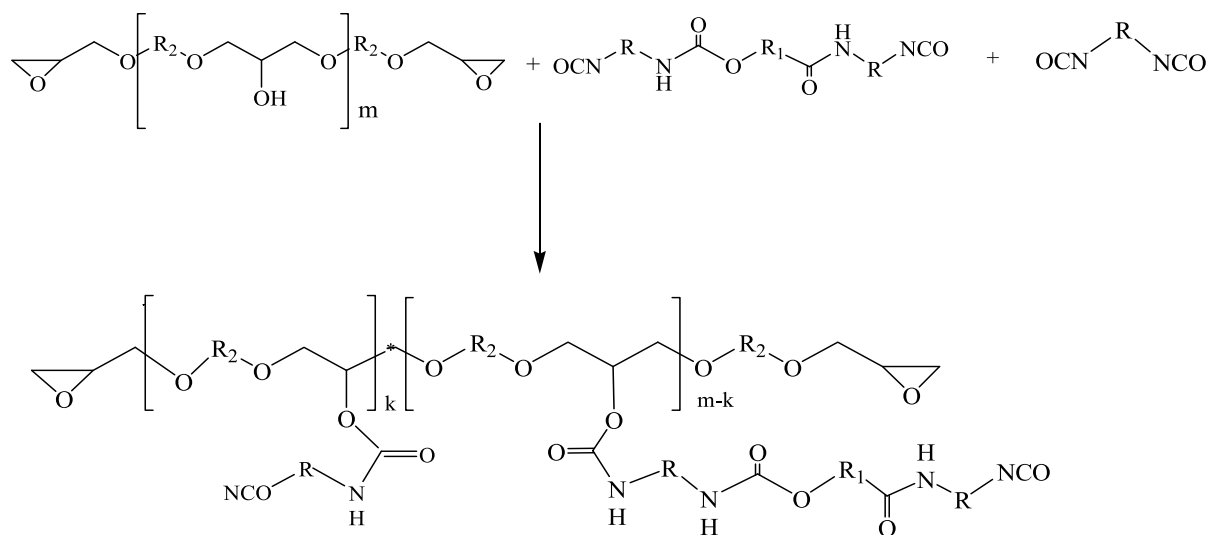
груп епоксиполіуретану та епоксидного олігомеру (ДГЕБА).

Отримані композиції розливали на тефлонові форми і сушили за температури $(65 \pm 5)^\circ\text{C}$ до постійної ваги. Товщина отримуваних композиційних матеріалів у вигляді пластинок була 2,0–2,3 мм.

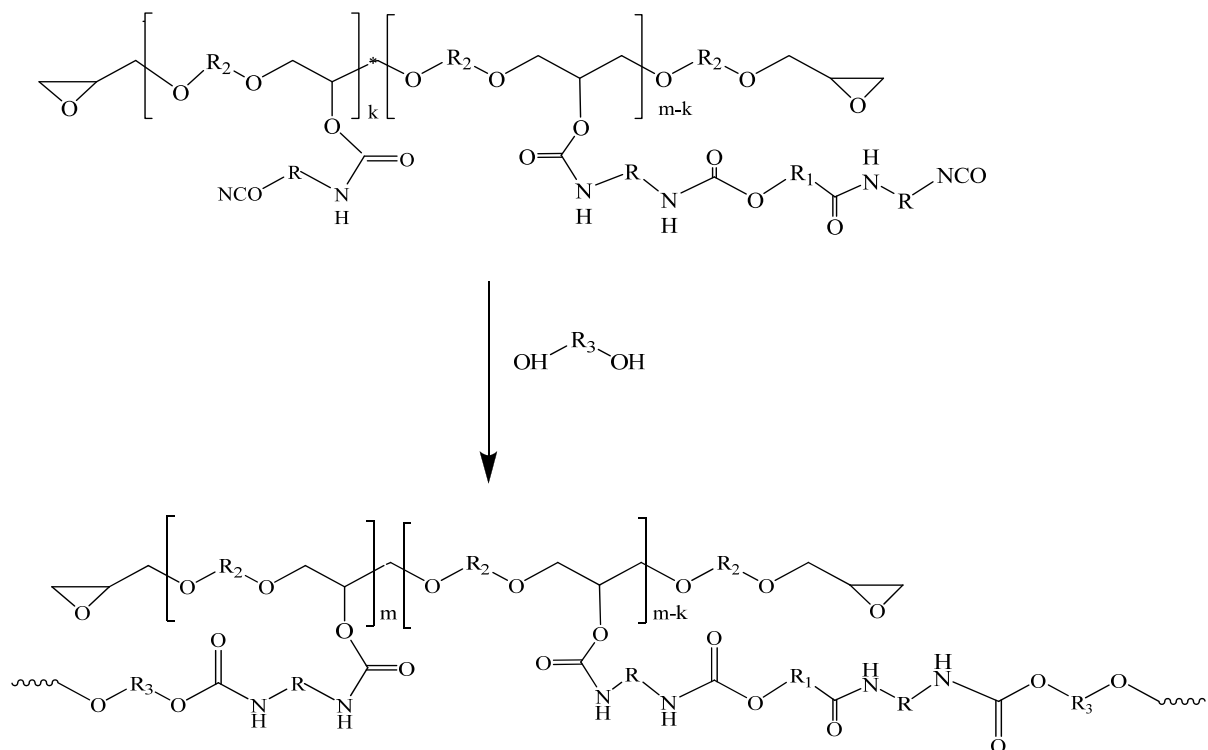
Перша стадія. Синтез ізоціанатного форполімеру

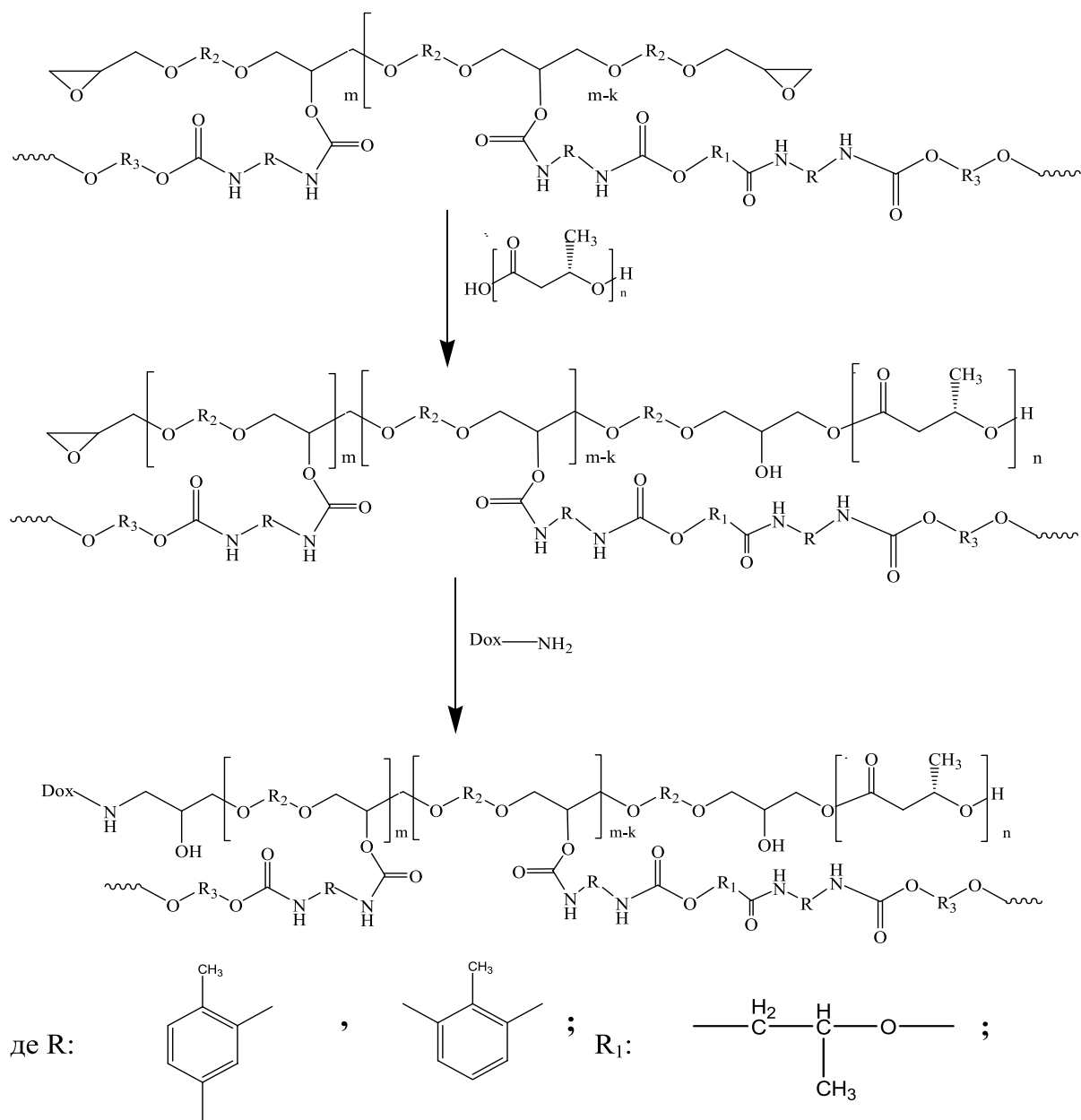


Друга стадія. Синтез епоксиполіуретанового форполімеру



Третя стадія. Синтез епоксиполіуретану



Четверта стадія. Отримання ЕПУ композицій

x = 2; y = 0,2; m = 0,1,2,3 відповідно.

Оскільки згідно з ГОСТ 10587 в ЕД-20 наявні олігомери різного ступеня полімеризації, тому надлишок ізоціанатів у системі приводить до розгалуження ЕПУ за рахунок гідроксисвітлової складової ЕД-20. Таким чином, синтезована ЕПУ основа є сумішшю, яка складається з ЕПУ олігомеру (ДГЕБА) та епоксиполіуретану з різним вмістом уретанових груп.

Результати та їх обговорення

Доксорубіцин, як і багато лікарських речовин (ЛР), досить швидко нейтралізується в організмі, у результаті чого тільки невелика його кількість потрапляє в ушкоджений орган. Швидке вивільнення ЛР з організму зумовлює потребу збільшення терапевтичної дози та повторного введення. Проміжок часу від моменту введення до припинення лікувальної дії ліків можна подовжити, збільшивши дозу, що вводиться одноразово. Це призведе, з одного боку, до ще вищого піка концентрації ліків у крові й тканинах, а з другого – до більш яскраво вираженої побічної дії. Отже, дуже важливо, щоб ЛР потрапляла безпосередньо в ушкоджений орган.

Такого ефекту можна досягнути за допомогою створення біологічно активних полімерних матеріалів шляхом іммобілізації ЛР. При цьому хімічний зв'язок ЛР з полімерним носієм під час функціонування біологічно активного полімеру (системи з іммобілізованою ЛР) може бути стійким та забезпечувати власну біологічну активність розробленому матеріалу.

Оскільки в молекулі доксорубіцину наявна NH_2 -група аміноцукру даунозаміну, доцільно дослідити можливість його хімічної іммобілізації на ЕПУ носії на прикладі модельної реакції доксорубіцину з модельною речовиною фенілгліцидиловим етером (ФГЕ) (рис. 1).

Реакцію проводили за температури $(50 \pm 5)^\circ\text{C}$ протягом 1 години в розчині хлороформу при постійному перемішуванні. Вихідні речовини брали в мольному співвідношенні 1:1.

Отриманий продукт реакції був темно-червоного кольору, розчинний у полярних розчинниках.

Аналізуючи ЯМР-спектр продукту реакції ФГЕ з доксорубіцином (рис. 2), було встановлено, що препарат піддається ковалентному зв'язуванню з ФГЕ шляхом взаємодії NH_2 -групи доксорубіцину з оксирановою групою ФГЕ.

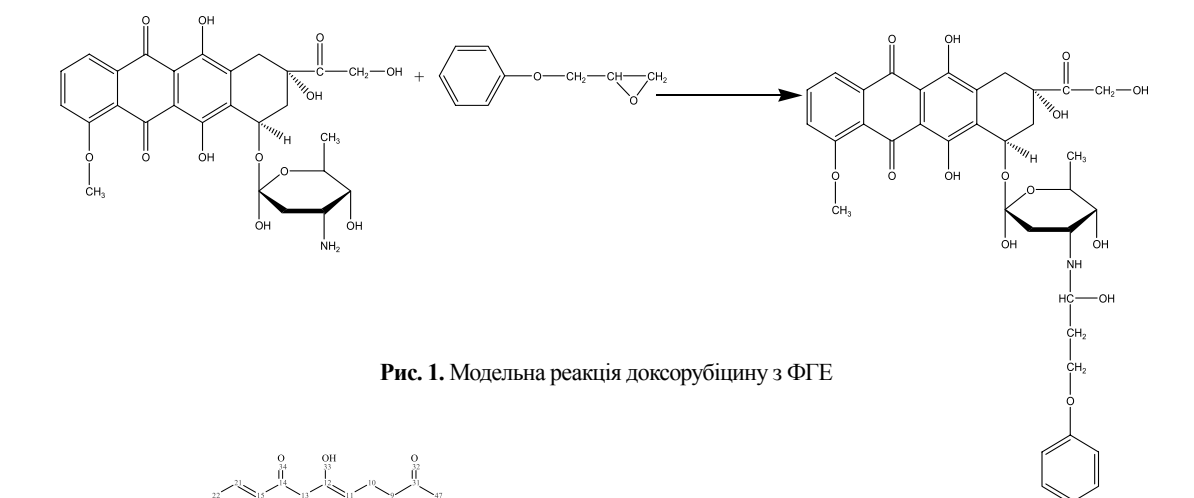


Рис. 1. Модельна реакція доксорубіцину з ФГЕ

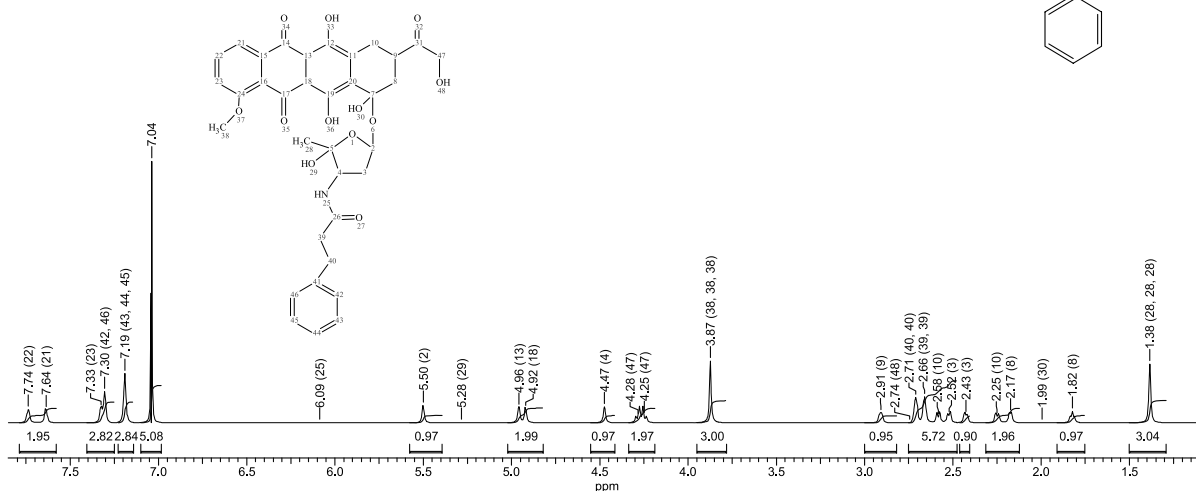


Рис. 2. ЯМР-спектр продукту взаємодії доксорубіцину з ФГЕ

На спектрі продукту реакції наявний сигнал 6,09 м. ч., що відповідає сигналу вторинного аміну (1Н, -NH-). Сигнал 2,66 м. ч. вказує на розкриття оксиранового циклу і появу додаткової CH_2 -групи (2Н, $-\text{CH}_2-$) в отриманому продукті. Таким чином, можна стверджувати, що доксорубіцин у складі ЕПУ буде піддаватися хімічній іммобілізації за рахунок взаємодії NH_2 -групи аміноцукру даунозаміну з оксирановою групою епоксиполіуретанової матриці.

Порівнюючи ІЧ-спектри продукту модельної реакції та вихідних речовин, спостерігали зміни інтенсивності смуг поглинання, що свідчить про хімічну взаємодію аміногруп препарату з епоксидними групами ФГЕ (рис. 3).

Спектр доксорубіцину в області $1500\text{--}1800\text{ см}^{-1}$ має дві інтенсивні смуги – 1619 см^{-1} та 1583 см^{-1} валентних коливань NH_2 -груп (рис. 3, кр. 1). Ці смуги відсутні в продукті реакції, що свідчить про перетворення первинного аміну у вторинний (рис. 3, кр. 3, 4). На спектрі ФГЕ наявна смуга 915 см^{-1} валентних коливань C-O зв'язків епоксидних груп (рис. 3, кр. 2), але на спектрі продукту реакції ФГЕ з доксорубіцином (рис. 3, кр. 3, 4) вона відсутня, що свідчить про розкриття епоксидного циклу. Поява широких смуг в області $1200\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ свідчить про утворення додаткової кетонної групи C=O та CH_2 -групи в залишку ФГЕ (рис. 3, кр. 3, 4).

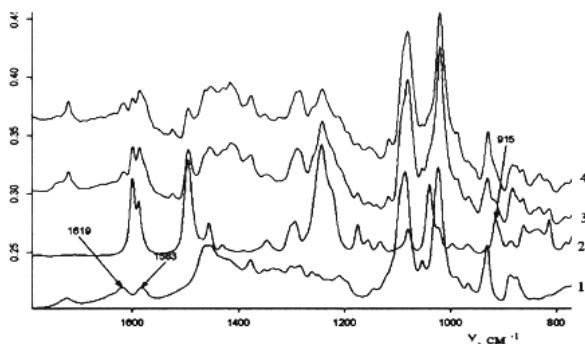


Рис. 3. ІЧ-спектри вихідних речовин і продукту реакції фенілгліцидилового етеру і доксорубіцину:
1 – Dox; 2 – ФГЕ; 3 – ФГЕ + Dox на початку реакції;
4 – продукт реакції ФГЕ і Dox

Таким чином, за даними ЯМР- і ІЧ-спектроскопії встановлено, що іммобілізація доксорубіцину відбувається за рахунок взаємодії аміногруп даунозаміну, що входить до складу доксорубіцину з оксирановими групами ЕПУ матриці.

Для дослідження можливості взаємодії ПГБ з епоксидними групами ЕПУ було проведено модельну реакцію ПГБ з ФГЕ. Реакцію проводили за температури $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ у розчині хлороформу

протягом 4 годин за еквімолярної кількості вихідних речовин.

Взаємодія ПГБ з ФГЕ підтверджується даними ІЧ-спектроскопії. У продукті реакції зникає смуга 915 см^{-1} , що свідчить про розкриття оксиранового циклу у ФГЕ.

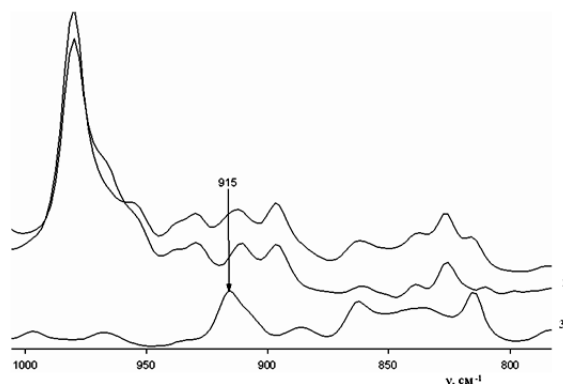


Рис. 4. ІЧ-спектри вихідних речовин і продукту реакції ПГБ з ФГЕ:
1 – продукт реакції ПГБ з ФГЕ; 2 – ПГБ; 3 – ФГЕ

Методом ІЧ-спектроскопії досліджено структуру отриманих композитів: ЕПУ вихідний, наповнений ПГБ різної концентрації 0,1; 0,3; 0,6 та 3,0 мас. %, а також доксорубіцином у кількості 0,29 мас. % (рис. 4).

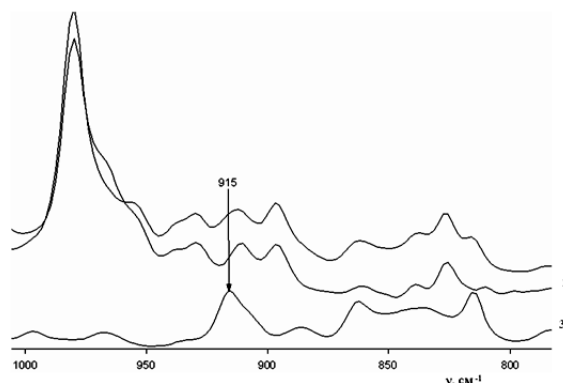


Рис. 5. ІЧ-спектри епоксиполіуретанових композиційних матеріалів, наповнених доксорубіцином і полігідроксибутиратом:
1 – ЕПУ (контроль); 2 – ЕПУ + 0,3 мас. % ПГБ;
3 – ЕПУ + 0,3 мас. % ПГБ + Dox

За результатами ІЧ-спектроскопії встановлено (рис. 5), що введення наповнювачів до ЕПУ приводить до перерозподілу системи водневих зв'язків і часткової зміни структури полімеру. В області $800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ при введенні Dox спостерігається зменшення інтенсивності смуги 871 см^{-1} , що відповідає за валентні коливання оксиранового циклу. Це вказує на взаємодію оксиранового циклу ЕПУ основи з аміногрупою

Дох. При введенні ПГБ в композицію в кількості 0,3 мас. % (рис. 5, кр. 2) спостерігається перерозподіл інтенсивності смуги поглинання в області $3100\text{--}3600\text{ см}^{-1}$, чутливої до водневих зв'язків. Смуга при 3275 см^{-1} , яка характеризує валентні коливання асоційованих NH- і OH-груп, при введенні ПГБ до 0,3 мас. % збільшує свою інтенсивність і зсувається в бік менших частот ($\sim 3255\text{ см}^{-1}$), що свідчить про виникнення більш зв'язаних водневими зв'язками NH- і OH-груп. Формується більш щільна структура, що своєю чергою приводить до покращення фізико-механічних властивостей досліджуваних композицій. При введенні доксорубіцину в композицію смуга валентних коливань 3323 см^{-1} зсувається в область більших частот 3375 см^{-1} . Утворюються менш зв'язані водневими зв'язками NH- і OH-групи, що, вірогідно, пов'язано з перегрупуванням сітки міжмолекулярних водневих зв'язків у присутності Dox, його ковалентним зв'язуванням з ЕПУ матрицею по оксирановому циклу.

Під час фізико-механічних досліджень встановлено, що міцність ЕПУ композицій у кількості ПГБ 0,1; 0,3; 0,6 та 3 мас. % має нелінійний характер (табл.).

Встановлено, що композиції, які містять Dox або ПГБ, мають нижчі значення міцності при розриві, ніж композиції, в яких наявні обидва компоненти. Введення до складу ЕПУ доксорубіцину призводить до зменшення міцності при розриві вихідного ЕПУ з 18,7 до 14,0 МПа. У композиціях, які містять як ПГБ, так і доксорубіцин, цей показник підвищується. Максимальне значення міцності при розриві спостерігається для композицій з ПГБ у кількості 0,1 та 0,3 мас. % та постійним вмістом Dox 0,29 мас. %. При цьому зменшується відносне подовження в 1,4–2,1 раза, що може бути пов'язано з утворенням більш щільної структури композиційного матеріалу,

яка зумовлює міцнісні властивості. У зразках ЕПУ з ПГБ, навпаки, спостерігається збільшення відносного подовження в порівнянні з контрольним зразком у 2,5–3,2 раза. Враховуючи здобуті результати, введення ПГБ до складу ЕПУ в концентраціях 0,1 та 0,3 мас. % є найбільш оптимальним щодо розробки нових композиційних матеріалів для медицини, які б мали достатню міцність та еластичність.

Зміни в ІЧ-спектрах отриманих зразків ЕПУ композиційних матеріалів, які містять у своїй структурі ПГБ та Dox, зумовлені перерозподілом та утворенням нових міжмолекулярних зв'язків, зокрема водневих, а також хімічною взаємодією доксорубіцину та ПГБ з оксирановими групами ЕПУ матриці. Здобуті результати корелюють з даними фізико-механічних досліджень.

Висновки

Таким чином, у результаті проведених досліджень отримано композиційні матеріали, що містять у своїй структурі ПГБ та Dox. Вивчено їхній вплив на фізико-механічні властивості отриманих ЕПУ композицій. Показано, що введення ПГБ до структури ЕПУ в концентраціях 0,1 та 0,3 мас. % є найбільш оптимальним щодо розробки нових композиційних матеріалів для виготовлення кісткових імплантатів, які б мали достатню міцність та еластичність.

На прикладі модельної реакції доксорубіцину з ФГЕ методами ЯМР- та ІЧ-спектроскопії підтверджено можливість хімічної іммобілізації доксорубіцину на ЕПУ носії взаємодією NH_2 -групи аміноцукру даунозаміну Dox з оксирановою групою ЕД-20.

Згідно з результатами ІЧ-спектроскопічних досліджень введення до складу епоксиполіуретану ПГБ та Dox приводить до змін у структурі

Таблиця. Фізико-механічні показники композитних матеріалів залежно від складу

Зразок	Склад композиції	Міцність при розриві, МПа	Відносне подовження, %
1	ЕПУ	$18,7 \pm 0,2$	$13,6 \pm 0,3$
2	1. ЕПУ + 0,1 ПГБ мас. %	$8,2 \pm 0,4$	$34,4 \pm 0,3$
3	2. ЕПУ + 0,3 ПГБ мас. %	$7,4 \pm 0,4$	$43,7 \pm 0,2$
4	3. ЕПУ + 0,6 ПГБ мас. %	$6,7 \pm 0,2$	$39,3 \pm 0,5$
5	4. ЕПУ + 3,0 ПГБ мас. %	$8,5 \pm 0,4$	$33,8 \pm 0,4$
6	ЕПУ + Dox 0,29 мас. %	$14,0 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,3$
7	ЕПУ + Dox 0,29 мас. % + 0,1 мас. % ПГБ	$17,0 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,4$
8	ЕПУ + Dox 0,29 мас. % + 0,3 мас. % ПГБ	$18,0 \pm 0,1$	$8,8 \pm 0,1$
9	ЕПУ + Dox 0,29 мас. % + 0,6 мас. % ПГБ	$10,0 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,3$
10	ЕПУ + Dox 0,29 мас. % + 3,0 мас. % ПГБ	$13,0 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,2$

полімеру за рахунок перерозподілу та утворення нових міжмолекулярних водневих зв'язків, ковалентного зв'язування лікарського препарату та ПГБ з полімерною матрицею, що своєю чергою впливає на кінцеві фізико-механічні властивості композиту.

За своїми фізико-механічними властивостями досліджувані епоксиполіуретанові композиційні матеріали, які містять у своїй структурі полі-3-гідроксибутират і доксорубіцин, можуть бути використані для створення нових біологічно активних імплантатів кісткової тканини.

Список літератури

1. Поліуретан-епоксидні композиції з підвищеними механічними властивостями для реконструктивних операцій у щелепно-лицьовій хірургії / Н. А. Галатенко, А. М. Куксін, Р. А. Рожнова, О. О. Астапенко // Доп. НАН України. – 2007. – № 3. – С. 142–148.
2. Біодеградуємий матеріал біоактивної дії на основі поліуретан-епоксидних композицій як носій лікарських речовин / Н. А. Галатенко, А. М. Куксін, Р. А. Рожнова, О. О. Астапенко // Полімерний журнал. – 2008. – Т. 230, № 2. – С. 169–173.
3. Brzeska J. H. Preliminary investigations of biocompatibility of polyurethanes based on synthetic polyhydroxybutyrate / Janik H. Brzeska, M. Kowalczyk, M. Rutkowska // Engineering of Biomaterials. – 2011. – Vol. 14. – P. 106–108.
4. 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. Синтез та дослідження фумаратвмісних епоксиполіуретанових композиційних матеріалів, наповнених фероценом / Т. В. Руденчик, Р. А. Рожнова, В. В. Давиденко, І. Б. Демченко // Полімерний журнал. – 2012. – Т. 5, № 5. – С. 437–443.
6. Результаты исследования физико-механических свойств биodeградируемого полимера, используемого в реконструктивно-восстановительной хирургии костей челюстно-лицевой области / В. А. Маланчук, Е. А. Астапенко, Н. А. Галатенко, Р. А. Рожнова // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 100. – С. 304–308.
7. Resiak I. Modyfikowane poliuretany do zastosowań medycznych / I. Resiak, G. Rokicki // Polimery. – 2000. – № 9. – S. 592–602.
8. Волков А. А. Особенности адсорбции доксорубина на поверхности полимеров, содержащих физиологически активное звено / А. А. Волков // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2005. – Т. 48, № 9. – С. 57–60.
9. Вивчення біодеструкції полімерних лікарських форм з іммобілізованими нестероїдними протизапальними препаратами в модельних середовищах / Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко, Л. І. Замуліна [та ін.] // Доповіді НАН України. – 2006. – № 8. – С. 177–181.
10. Influence of synthetic polyhydroxybutyrate on selected properties of novel polyurethanes for medicine. Polyurethanes based on aliphatic diisocyanate in hard segments / J. Brzeska, P. Dacko, H. Janeczek [et al.] // Polimery. – 2011. – Vol. 1. – P. 27–34.
11. The properties of polyurethanes based on synthetic polyhydroxybutyrate for medical application / Joanna Brzeska, Helena Janik, Marek Kowalczyk, Maria Rutkowska // Bulletin of the Polish Academy of Sciences : Technical Sciences. – 2014. – Vol. 62, № 1. – P. 56–60.
12. Ferreira M. J. Interaction between doxorubicin and the resistance modifier stilbene on multidrug resistant mouse lymphoma and human breast cancer cells / M. J. Ferreira, N. Duarte, N. Gyemant // Anticancer Res. – 2006. – Vol. 26, № 5A. – P. 35–41.

S. Lukashevich, R. Rozhnova, N. Galatenko, G. Kozlova

PREPARATION OF EPOXY POLYURETHANE COMPOSITIONS MODIFIED POLYHYDROXYBUTYRATE AND DOXORUBICIN. STUDY OF THE STRUCTURE AND PROPERTIES

Based epoxy polyurethane (EPU) compositions of modified polyhydroxybutyrates (PHB) and doxorubicin were obtained the new biologically active polymer materials that can be used as bone implants. The effect of fillers on the physical and mechanical properties of the composite materials and EPU set the optimum composition of PHB 0.1 wt. % and 0.3 wt. %. The method of IR spectroscopy shows the effect of fillers on the structure of the compositions. For example, a model reaction of doxorubicin (Dox) and PHB with phenyl glycidyl ether (PhGE), their modification for EPU carrier it was shown.

Keywords: doxorubicin, polyhydroxybutyrates, epoxy polyurethane, composite materials, modification.

Матеріал надійшов 17.04.2015