

Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Києво-Могилянська академія»
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

Кваліфікаційна робота
освітній ступінь - бакалавр

на тему: «Дослідження структури та властивостей
поліуретансечовин, які містять у структурі кополімер
полі(вініловий спирт-ко-поліетиленгліколь) та
композиційних матеріалів з дакарбазином на їх основі в
умовах *in vitro*»

Виконала: студентка 4-го року навчання,
Спеціальності 102-Хімія

Пальона Лілія Олексіївна
Керівник: Антонюк Н.Г.
кандидат хімічних наук, доцент

Рецензент Невинна Л.В.
(прізвище і підпис)

Кваліфікаційна робота захищена
з оцінкою «відмінно (96)»

Секретар ЕК: Третініченко В.А.
«10» серпня 2025 р.

Київ – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1	9
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	9
1.1. Поліуретансечовини як полімерні матеріали медичного призначення	9
1.2. Кополімери полівінілового спирту як модифікатори властивостей поліуретанів	19
1.3. Поліуретансечовини, які містять у структурі кополімери полівінілового спирту та біологічно активні матеріали на їх основі	23
1.4. Поліуретансечовини, які містять у структурі кополімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь та біологічно активні матеріали на їх основі	26
1.5. Біологічно активні поліуретансечовини з дакарбазином медичного застосування	28
РОЗДІЛ 2	34
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	34
2.1 Матеріали і об'єкти	34
2.2 Методи дослідження	36
2.2.1. Метод визначення вмісту вільних ізоціанатних груп	36
2.2.2 Метод інкубації у реактиві Фентона	38
2.2.3 Метод ІЧ-спектроскопії	39
2.2.4 Фізико-механічні дослідження	39
2.2.5 Диференційна сканувальна спектроскопія	40
2.3 Методики синтезу	40
2.3.1.Методика синтезу поліуретансечовин (ПУС) з фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ	40
2.3.2. Методика синтезу композиційних матеріалів із включенням дакарбазину	42
РОЗДІЛ 3	43
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	43

3.1 Дослідження біодеструкції поліуретансечовин із фрагментами прищепленого кополімеру полівініловий спирт-поліетиленгліколь у реактиві Фентона	43
3.1.1 ІЧ-спектроскопія.....	44
3.1.2.Фізико-механічні випробовування	48
3.1.3. Диференційно-сканувальна калориметрія	51
3.2 Дослідження біодеструкції композиційних матеріалів з дакарбазином у реактиві Фентона.....	53
3.2.1. ІЧ-спектроскопія.....	53
3.2.2. Фізико-механічні випробування.....	58
3.2.3. Теплофізичні випробування	61
ВИСНОВОК	63
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	65

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПУС – поліуретансечовини

ПВС – ПЕГ – прищеплений кополімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь

ДАК – дакарбазин

ДСК – диференційна сканувальна калориметрія

ДАДФ – 4,4'-діамінодифенілметан

ПОПГ – поліоксипропіленгліколь

ТДІ – 2,4-; 2,6 толуїлендіізоціанат

ДФП – діізоціанатний форполімер

ДМСО – диметилсульфоксид

ВСТУП

Актуальність дослідження. Сучасні полімерні матеріали знаходять широке застосування в медичній галузі завдяки можливості модифікації їхніх фізико-хімічних властивостей відповідно до вимог біосумісності, механічної стабільності та контрольованої біодеградації. Одними із перспективних матеріалів для медицини є гідрофільні поліуретансечовини (ПУС), у структурі яких поєднуються фрагменти прищепленого кополімеру полівінілового спирту (ПВС) та поліетиленгліколю (ПЕГ), а також подовжувач макроланцюга 4,4'-діамінодифенілметан (ДАДФ). Завдяки своїй гідрофільності та потенційній здатності до біодеструкції, такі матеріали можуть бути використані для створення біосумісних полімерних матриць медичного призначення, зокрема у виготовленні імплантатів, систем контрольованого вивільнення лікарських засобів та тканинних інженерних конструкцій [1].

Одним із ключових аспектів оцінки придатності полімерних матеріалів для медичних застосувань є дослідження їхньої біодеструкції у середовищах, що імітують умови людського організму. Процеси біодеградації таких матеріалів визначають їхню довговічність, механічну стабільність та безпечність використання. На швидкість та механізми деградації значний вплив мають хімічний склад полімерної матриці, співвідношення гідрофільних і гідрофобних компонентів, а також структура макромолекул, включаючи довжину гнучких сегментів та тип жорстких фрагментів [2, 3]. Так, підвищення вмісту гідрофільних

складових сприяє прискоренню процесів біодеструкції, тоді як збільшення гідрофобних ділянок може уповільнювати деградацію. Крім того, важливу роль відіграють параметри зовнішнього середовища, зокрема рівень рН, який може впливати на стабільність амідних зв'язків у структурі поліуретансечовин [4, 5].

Попередні дослідження свідчать, що варіювання мольного співвідношення компонентів ПУС може значно змінювати їхні характеристики та швидкість деградації. Проте недостатня кількість експериментальних даних щодо впливу складу полімерної матриці на біодеструкцію обмежує можливості широкого впровадження таких матеріалів у медичну практику [6, 7].

Важливим кроком у створенні полімерного матеріалу з біологічною активністю є правильний вибір лікарської речовини. Особливий інтерес викликає дакарбазин — препарат, що належить до групи алкілювальних цитостатиків і широко застосовується при лікуванні метастатичної меланоми. Він також проявляє імуностимулювальний ефект, активуючи природні кілери та Т-лімфоцити у локальних осередках, що вказує на участь пухлини в активації імунної відповіді після терапії. Дакарбазин вважається одним із найефективніших препаратів монотерапії при цьому типі злоякісних новоутворень і протягом багатьох років залишається базовим засобом у хіміотерапії меланоми. У зв'язку з цим перспективним є синтез поліуретансечовин (ПУС) на основі кополімеру ПВХ-ПЕГ із використанням діаміну як подовжувача макроланцюгів, їх подальша модифікація дакарбазином і дослідження впливу введених компонентів на структурні та функціональні характеристики матеріалів. Це

відкриває нові можливості створення полімерів з вираженою протипухлинною активністю.

Отже, актуальність даної роботи зумовлена необхідністю комплексного дослідження здатності до біодеструкції поліуретан-сечовинного полімеру в умовах реактиву Фентона, що дозволить оцінити вплив гідроксильних радикалів на структурно-функціональні зміни полімеру та механізми його окиснювальної деградації.

Мета: дослідження зміни структури та властивостей поліуретансечовин, які містять кополімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь та композиційних матеріалів з дакарбазином на їх основі, під впливом модельного середовища реактиву Фентона в умовах *in vitro*.

Завдання дослідження:

1. Синтезувати ПУС, що містять в структурі прищеплений кополімер ПВС-ПЕГ.
2. Отримати композиційні матеріали з дакарбазином (ДАК) на основі ПУС, що містять у структурі кополімер ПВС-ПЕГ.
3. Оцінити зміну показників міцності ПУС, що містять в структурі прищеплений кополімер ПВС-ПЕГ та композиційних матеріалів з дакарбазином на їх основі, фізико-механічними методами.
4. Дослідити зміну структури синтезованих ПУС та композицій з ДАК на їх основі під впливом модельного середовища, реактиву Фентона, методом ІЧ-спектроскопії.
5. Дослідити зміну теплофізичних властивостей ПУС, що містять в структурі прищеплений кополімер ПВС-ПЕГ та композиційних матеріалів з дакарбазином на їх основі методом диференційної сканувальної калориметрії.

Об’єкт дослідження. Поліуретансечовини, що містять в структурі кополімер полівінілового спирту та поліетиленгліколю, та композиційні матеріали з ДАК на їх основі.

Предмет дослідження. Структура, фізико-механічні та теплофізичні властивості ПУС, які містять кополімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь та композиційних матеріалів з дакарбазином на їх основі.

Методи дослідження:

1. Метод полімерного синтезу для отримання ПУС з прищепленим кополімером ПВС-ПЕГ та композицій з ДАК на їх основі.

2. Метод ІЧ-спектроскопії, для виявлення змін у структурі полімерів у результаті впливу модельного середовища.

3. Диференційна сканувальна калориметрія – для виявлення змін тепло-фізичних властивостей структури ПУС з прищепленим кополімером та композицій з ДАК на їх основі в умовах *in vitro*.

4. Фізико-механічні випробування для визначення зміни міцності при розриві та відносного подовження при розриві ПУС з прищепленим кополімером ПВС-ПЕГ та композицій з ДАК на їх основі в умовах *in vitro*.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Поліуретансечовини як полімерні матеріали медичного призначення

Поліуретани — це клас полімерів, що утворюються в результаті реакції поліолів із ізоціанатами, утворюючи уретанові зв'язки в структурі макромолекул. Поліуретансечовини, як різновид поліуретанів, представляють значний інтерес для біомедичних досліджень та розробки матеріалів медичного призначення завдяки поєднанню механічної міцності, хімічної стійкості та біосумісності. Серед їхніх унікальних властивостей виділяються висока гнучкість і еластичність, що робить поліуретансечовини цінними для виготовлення медичних імплантатів, протезів, каркасів для тканинної інженерії, а також у системах контрольованого вивільнення лікарських засобів.

Поліуретансечовини зазвичай синтезуються шляхом поліаддичії поліолів (спиртів з кількома гідроксильними групами) та ді- чи триізоціанатів. Завдяки такій універсальній структурі існує можливість широкої модифікації поліуретанових матеріалів, що дозволяє регулювати їх фізико-хімічні характеристики. Використовуючи різні типи поліолів та ізоціанатів, дослідники створюють поліуретанові матеріали з різним рівнем жорсткості та гнучкості, що є важливим для медичних застосувань.

Іншою важливою властивістю поліуретанів є наявність гідрофобних і гідрофільних сегментів у структурі, що впливає на здатність матеріалу до адгезії клітин та тканин. Наприклад,

завдяки включенню поліетиленгліколю (ПЕГ) у структуру полімеру, можна покращити біосумісність поліуретанів і забезпечити їх меншу взаємодію з імунною системою організму. Такі полімери часто застосовуються в тканинній інженерії, оскільки їх хімічна структура сприяє росту клітин та утворенню тканиноподібної структури.

Поліуретансечовини мають низку властивостей, які роблять їх ідеальними для медичних цілей:

1. Біосумісність. Однією з головних вимог до медичних матеріалів є їх сумісність із біологічним середовищем організму, що дозволяє уникати небажаних реакцій з боку імунної системи. Поліуретани мають низький рівень цитотоксичності та біологічної реактивності, що дозволяє використовувати їх у контакті з біологічними тканинами.

2. Еластичність і міцність. Поліуретани є механічно міцними матеріалами з високою здатністю до розтягування. Це робить їх особливо корисними для створення медичних пристроїв, які зазнають навантаження або мають гнучку структуру, як-от катетери, каркаси для тканинної інженерії, судинні протези та шви.

3. Контрольоване розкладання. Для багатьох медичних застосувань, особливо в тканинній інженерії та системах доставки ліків, важливою є здатність матеріалу до контрольованого розкладання. Поліуретани можна синтезувати з різною швидкістю деградації, що дозволяє адаптувати їх для різних медичних цілей.

4. Адгезивні властивості. Поліуретани добре адгезують до біологічних поверхонь, що робить їх ідеальними для застосування в хірургічних клеях і покриттях для імплантатів.

5. Можливість модифікації поверхні. Поліуретанові матеріали можна модифікувати, додаючи спеціальні функціональні групи або створюючи багатокомпонентні композити, що дозволяє покращити їх взаємодію з клітинами або біологічними молекулами.

Завдяки своїм унікальним властивостям поліуретанові матеріали знайшли широке застосування в різних медичних напрямках:

- Імпланти та протези. Поліуретани використовують для створення імплантів та протезів завдяки їхній високій міцності та біосумісності. Вони також є хорошим вибором для виготовлення штучних клапанів серця, судинних протезів та ортопедичних імплантів [8].

- Тканинна інженерія. У тканинній інженерії поліуретанові матриці застосовуються як каркаси для культивування клітин, оскільки вони забезпечують механічну підтримку та стимулюють ріст тканин. Це є перспективним підходом для регенерації кісткових, хрящових та м'язових тканин.

- Системи контрольованого вивільнення лікарських засобів. Поліуретанові матеріали можуть служити матрицями для контрольованого вивільнення лікарських речовин, зокрема протипухлинних препаратів. Завдяки можливості регулювання швидкості деградації та проникності, поліуретанові матриці здатні забезпечувати поступове вивільнення лікарських агентів, що є важливим для забезпечення ефективності та зниження токсичності лікування.

- Шовні матеріали та біологічні клейкі засоби. Поліуретанові шви та хірургічні клеї мають гарні механічні властивості, що дозволяє використовувати їх для з'єднання

тканин без ризику відторгнення. Їх використовують у хірургії для закриття ран і запобігання кровотечам.

Поліуретансечовини (ПУС), що містять у своїй структурі фрагменти кополімеру полі(вініловий спирт-коетиленгліколь) (ПВС-ПЕГ), виявляють потенціал як полімерні носії для пролонгованого вивільнення лікарських засобів. Введення гідрофільних сегментів ПВС-ПЕГ до структури ПУС покращує можливості полімерної матриці контролювати вивільнення препаратів, що є важливим у фармацевтичній та медичній практиці. ПУС широко застосовуються в медичних композиційних матеріалах, які забезпечують локальну та тривалу лікувальну дію, тому додавання ПВС-ПЕГ до їх структури може значно розширити функціональні можливості цих матеріалів.

Синтез ПУС здійснювався на основі діізоціанатного форполімеру (ДФП), отриманого із поліоксипропіленгліколю та 2,4-;2,6-толуїлендіізоціанату (у мольному співвідношенні 1:2), 4,4'-діамінодифенілметану (ДАДФ) і кополімеру ПВС-ПЕГ у диметилсульфоксиді. Хід реакції відстежували методом ІЧ-спектроскопії, зокрема шляхом визначення залишкових NCO-груп. Для вибору оптимальної формули ПУС були синтезовані зразки з різним мольним співвідношенням ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ (1:0,7:0,3; 1,0:0,8:0,2; 1,0:0,9:0,1). Проведено аналіз структури та фізико-механічних властивостей цих матеріалів.

Результати випробувань показали, що міцність при розриві отриманих ПУС варіює від 0,3 до 0,6 МПа, а відносне подовження при розриві – від 47 до 186 %. Найкращі фізико-механічні властивості продемонстрували ПУС зі

співвідношенням компонентів 1:0,7:0,3, де міцність становить 0,6 МПа, а подовження – 68 % [9].

Про успішне уретаноутворення між NCO-групамиДФП та OH-групами ПВС-ПЕГ свідчать зміни спектральних характеристик. Зокрема, зникнення смуги поглинання νOH кополімеру на 3411 cm^{-1} і поява нових смуг νNH -зв'язаного (3292 cm^{-1}) та νNH -вільного (3530 cm^{-1}) поглинання, а також нових характеристичних смуг у діапазоні 1500–1800 cm^{-1} , що відповідають CO-групам, сечовинним та уретановим фрагментам.

Таким чином, ПУС, модифіковані ПВС-ПЕГ, демонструють відповідні властивості для використання в медичних матеріалах як носії лікарських засобів з контрольованим вивільненням, що робить їх перспективними для створення біологічно активних композиційних матеріалів.

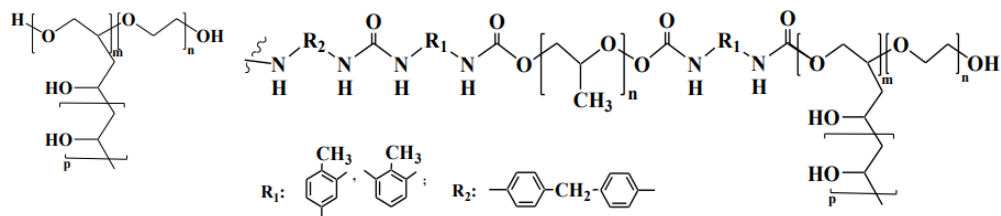


Рис. 1.1 Структурна формула вузлів розгалуження ПУС з фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ у структурі. Структурна формула кополімеру ПВС-ПЕГ

Поєднання поліуретану з кополімером полівінілового спирту (ПВС) та поліетиленгліколю (ПЕГ) дозволяє досягти додаткових переваг, таких як покращена гідрофільність, підвищена біосумісність і можливість контрольованого вивільнення лікарських засобів. ПВС забезпечує матеріалу гнучкість і високу адгезію, тоді як ПЕГ підвищує гідрофільність і знижує імунну відповідь організму. Такі

композити є перспективними для створення матриць, що забезпечують поступове вивільнення лікарських засобів.

Поліуретансечовини з кополімером ПВС-ПЕГ особливо цікавлять медичну науку як основа для композиційних матеріалів із включенням протипухлинних препаратів, таких як дакарбазин. У такому вигляді вони можуть виконувати функцію ефективних матриць для цільової доставки лікарських засобів, забезпечуючи стабільність препарату, контрольоване вивільнення та мінімізацію побічних ефектів.

Таким чином, поліуретансечовини представляють значний науковий та практичний інтерес як матеріали для різних напрямків медицини, зокрема імплантології, тканинної інженерії, контрольованої доставки лікарських засобів, і забезпечують нові перспективи для розробки інноваційних біомедичних матеріалів.

Поліуретанові матеріали привертають значну увагу в галузі медицини завдяки своїм механічним властивостям, біосумісності та можливостям для хімічної модифікації. Останніми роками розробляються нові підходи для покращення їх функціональних характеристик через додавання біологічно активних речовин, таких як антибіотики, антиоксиданти, фактори росту, або лікарські засоби, зокрема протипухлинні препарати. Такі модифіковані матеріали можуть виконувати функції носіїв для цільової доставки медикаментів, створюючи інтегровані системи, що поєднують терапевтичні та структурні функції. Завдяки здатності поліуретанів утримувати та поступово вивільняти лікарські речовини, вони знаходять широке застосування у створенні імплантатів, протезів, хірургічних клейких засобів, матриць для тканинної інженерії та біорозкладних швів [10].

Біологічно активні речовини, такі як антибактеріальні, антиоксидантні, протизапальні та інші терапевтичні агенти, можна вбудовувати в структуру поліуретанів для отримання матеріалів з додатковими корисними властивостями:

1. Антибактеріальні поліуретани. Додавання антибактеріальних речовин, як-от срібло, хлоргексидин або антибіотики (гентаміцин, ванкоміцин), до поліуретанових матриць дозволяє створювати матеріали, що запобігають росту патогенних мікроорганізмів. Такі матеріали особливо важливі для застосування в протезах, катетерах та хірургічних швах, де є високий ризик бактеріального зараження.

2. Поліуретани з протизапальними властивостями. У певних медичних застосуваннях, особливо для імплантатів та протезів, важливо знизити запальну реакцію організму на чужорідний матеріал. Модифікація поліуретанів протизапальними агентами, такими як глюкокортикоїди або інші імуносупресивні речовини, дозволяє знизити ризик запалення та забезпечити краще загоєння тканин після операцій.

3. Антиоксидантні поліуретани. Окислювальні процеси можуть спричиняти деградацію імплантатів та інших медичних пристроїв, виготовлених із поліуретанів. Тому модифікація антиоксидантами (наприклад, токоферолом або аскорбіновою кислотою) допомагає підвищити стійкість матеріалів до окислення, що подовжує їх термін служби та зменшує ризик токсичних ефектів при тривалому використанні.

4. Фактори росту та біомолекули для тканинної інженерії. Включення факторів росту (як-от TGF- β , FGF, EGF) у структуру поліуретанів може стимулювати ріст та регенерацію тканин. Такі матеріали використовуються як

каркаси в тканинній інженерії, особливо для відновлення кісткових, хрящових та м'язових тканин, оскільки вони сприяють прикріпленню та проліферації клітин.

Модифікація поліуретанів лікарськими засобами дає змогу створювати матеріали, які забезпечують контрольоване та поступове вивільнення терапевтичних агентів. Це особливо важливо для препаратів, які потребують підтримки стабільної концентрації в організмі для ефективного лікування.

1. Протипухлинні поліуретани, що входять до складу полімерних матриць із включенням активних фармацевтичних агентів, є важливим компонентом медичних імплантатів для онкологічного лікування. Поліуретанові матриці, які містять протипухлинні препарати, такі як дакарбазин або доксорубіцин, набули широкого використання в клінічній практиці завдяки своїй здатності до контрольованого вивільнення ліків безпосередньо в зоні пухлинного процесу. Це забезпечує тривалий локальний вплив на уражені тканини, що дозволяє зменшити ризик розвитку системної токсичності й підвищити ефективність терапії.

Наприклад, у статті [11] висвітлюється ефективність поліуретанових імплантатів із додаванням дакарбазину для лікування онкологічних захворювань. Зокрема, автори досліджують можливість поступового вивільнення дакарбазину в зоні пухлинного процесу, що сприяє підвищенню локалізованого терапевтичного впливу.

2. Антибіотичні поліуретани, створені на основі ди- та поліізоціанатів із додаванням антибіотиків, таких як доксорубіцин, показують високу ефективність у профілактиці післяопераційних інфекцій. Такі матеріали використовуються у виготовленні медичних виробів, наприклад, катетерів, швів та

імплантатів, які потребують тривалого антимікробного захисту. Вбудовані в поліуретанові матриці антибіотики забезпечують контрольоване та поступове вивільнення активних речовин, що сприяє підтримці стерильності навколишніх тканин, особливо під час загоєння.

У дослідженні [12], розглядаються властивості поліуретанів, наповнених доксорубіцином, що мають не лише антибактеріальні, а й антипроліферативні властивості. У статті аналізується структура таких матеріалів та їхня здатність до контрольованого вивільнення антибіотика, що дозволяє ефективно запобігати розвитку бактеріальних інфекцій у післяопераційний період.

3. Знеболювальні поліуретани, збагачені анестетиками (наприклад, лідокаїном або бупівакаїном), забезпечують можливість контрольованого місцевого знеболення, що є особливо корисним у післяопераційних перев'язках, швах, а також у протезах. Ці полімерні матеріали сприяють поступовому вивільненню знеболювальної речовини, що дозволяє ефективно зменшити біль і дискомфорт пацієнта без необхідності частої заміни перев'язок або застосування додаткових знеболювальних засобів.

У дослідженні [13] проаналізовано вплив хімічної структури полімерних матеріалів, зокрема поліуретанів, на їхні адгезивні та знеболювальні властивості. Автори розглядають особливості використання поліуретанових композицій, які збагачені знеболювальними агентами, що дозволяє не тільки полегшувати біль, а й покращувати загоєння тканин завдяки стабільному зв'язуванню матеріалу з ураженими ділянками.

4. Поліуретани з протизапальною дією, модифіковані агентами, такими як диклофенак або ібупрофен, забезпечують

контрольоване вивільнення протизапальних речовин, що допомагає знизити запалення і прискорити загоєння пошкоджених тканин. Це є перспективним рішенням для тканинної інженерії та регенеративної медицини, де потрібен тривалий і локальний протизапальний ефект.

Існує кілька методів включення біологічно активних речовин у поліуретанову структуру:

Хімічне зв'язування. Деякі активні агенти можуть бути хімічно зв'язані з полімерною матрицею, що забезпечує тривале вивільнення ліків шляхом повільного гідролізу або розриву хімічних зв'язків. Цей метод підходить для тих випадків, коли важливо підтримувати постійний рівень препарату у зоні ураження.

Фізичне змішування. Активні речовини можуть бути просто змішані з полімерною масою під час її синтезу, що створює композитний матеріал. Ліки в такій матриці вивільняються шляхом дифузії, і цей процес може контролюватися шляхом регулювання параметрів полімеру, таких як ступінь кристалічності або пористість.

Інкапсуляція. Біологічно активні молекули можуть бути інкапсульовані в нанокапсули або мікрокапсули, які потім інтегруються в поліуретанову структуру. Це дозволяє створювати багатофункціональні матеріали, де кожна капсула може мати різний склад, забезпечуючи комбіновану терапію.

Поверхнєве нанесення. У деяких випадках активні агенти наносяться на поверхню полімеру за допомогою плазмової обробки, електроспінінгу або іншим методом. Це особливо підходить для нанесення антибактеріальних або протизапальних покриттів на імпланти чи шви, де важливе миттєве, але контрольоване вивільнення [14].

Отже, модифіковані поліуретансечовини дозволяють створювати багатофункціональні матеріали з властивостями, що відповідають специфічним медичним потребам. Це відкриває перспективи для створення інноваційних біоматеріалів, що поєднують структурні, терапевтичні та регенеративні властивості, підвищуючи якість лікування та комфорт пацієнтів.

1.2. Кополімери полівінілового спирту як модифікатори властивостей поліуретанів

Кополімери полівінілового спирту (ПВС) є одним із найбільш перспективних матеріалів, які використовуються для модифікації властивостей поліуретанових систем. Це пов'язано з їх унікальними фізико-хімічними характеристиками, що дозволяють покращувати функціональність полімерів для медичного застосування.

Полівініловий спирт (Polyvinil alcohol, PVA), також відомий як Poly(vinylis acetate) (PhEur), є синтетичним полімером алифатичного ряду з гідроксильними групами. Він належить до класу полімерів і співполімерів вінілацетату.

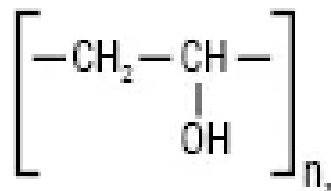


Рис. 1.2 Полівініловий спирт [15]

Хімічна формула ПВС: $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$, де n визначає кількість структурних одиниць у макромолекулі (ступінь полімеризації). Комерційна цінність ПВС залежить від молекулярної маси, яка

варіюється в межах 20 000–200 000, що відповідає ступеню полімеризації від 500 до 5000 [16].

Вид	Мол. м.	Динамічна в'язкість 4% водного розчину при 20 оС, мПа · с
Низька в'язкість	~20 000	4,0–7,0
Середня в'язкість	~130 000	21,0–33,0
Висока в'язкість	~200 000	40,0–65,0

Рис. 1.3 Комерційні види ПВС

ПВС отримують шляхом гідролізу полівінілацетату, зазвичай використовуючи натрій гідроксид у метанолі.

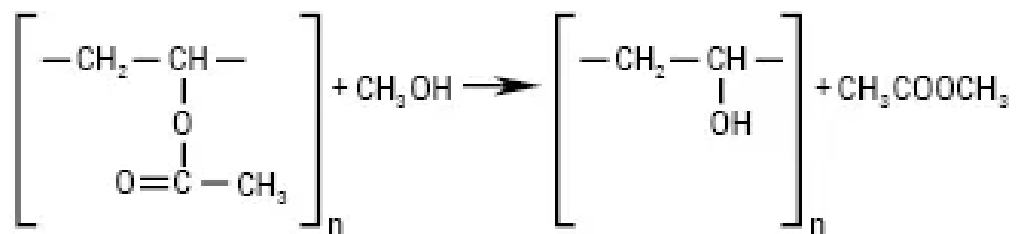


Рис. 1.4 Отримання ПВС

Кінцевий продукт — це порошок білого або слабко-жовтуватого кольору, який розчиняється у воді при нагріванні, але нерозчинний у одноатомних спиртах і багатьох органічних розчинниках. ПВС має високу температуру плавлення (228°С для повністю гідролізованої форми і 180–190°С для частково гідролізованої).

Фізико-хімічні параметри ПВС, такі як щільність, коефіцієнт заломлення та в'язкість, значною мірою залежать від молекулярної маси і залишкового вмісту вінілацетатних груп. Наприклад, ПВС із залишковим вмістом вінілацетату менше 3% не розчиняється в холодній воді, але набухає і легко розчиняється при нагріванні до 80–85°C.

ПВС має високу хімічну активність завдяки наявності гідроксильних груп. У водних розчинах він утворює комплекси з йодом, борною кислотою та їх похідними, а також з солями металів і органічними сполуками. У присутності тетраборату натрію водний розчин ПВС утворює гідрогель, що містить до 95% води. Гідрогелі ПВС відрізняються високою тиксотропністю, набуваючи властивостей рідини при нагріванні і тверднучи при охолодженні.

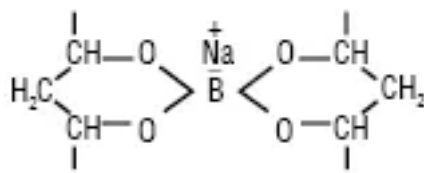


Рис. 1.5 Гідрогелі

Поліуретани — це полімерні матеріали, які мають високу механічну міцність, еластичність, хімічну стійкість та універсальність у застосуванні [17]. Однак для підвищення їхньої функціональності в умовах біологічного середовища необхідно змінювати їхні властивості таким чином, щоб забезпечити стабільність у вологих умовах, регульовану деградацію та сумісність з тканинами організму. Включення кополімерів ПВС у структуру поліуретанів дозволяє досягти таких характеристик. Гідрофільність ПВС сприяє підвищенню сумісності полімерів з водними середовищами, що особливо

важливо для використання в медицині, де матеріал взаємодіє з біологічними рідинами.

Однією з ключових переваг використання кополімерів ПВС є можливість контролювати гідrataцію матеріалу. Поліуретансечовини, модифіковані ПВС, здатні утримувати велику кількість води, що дозволяє створювати гідрогелеві системи, які активно використовуються як носії лікарських засобів. Це забезпечує поступове і контрольоване вивільнення ліків у тканини, що важливо для тривалого терапевтичного ефекту. Окрім того, модифікація ПВС покращує адгезію полімеру до тканин, що є важливим для імплантаційних систем і покриттів для медичних пристроїв.

Використання кополімерів ПВС також дозволяє покращити механічні властивості поліуретанів. Додавання ПВС знижує крихкість матеріалу, підвищує його еластичність і забезпечує стабільність у жорстких умовах експлуатації. Це особливо важливо для створення виробів, які піддаються значному механічному навантаженню, наприклад, у випадку протезів чи катетерів.

Ще однією важливою особливістю кополімерів ПВС є можливість їхньої хімічної модифікації. Наприклад, прищеплення поліетиленгліколю (ПЕГ) до структури ПВС забезпечує додаткові властивості, такі як зниження імунної відповіді, підвищення водорозчинності та стійкість до білкової адгезії. Це робить такі матеріали ідеальними для застосувань, де потрібна мінімальна реакція організму, наприклад, у виробництві кардіоваскулярних пристроїв чи покриттів для ендопротезів.

Кополімери ПВС також дозволяють модифікувати процеси деградації поліуретанів. Залежно від складу

кополімеру та умов синтезу, можна досягти повільної деградації матеріалу, яка відповідає за тривалу біологічну активність. Це особливо корисно для створення систем контрольованого вивільнення лікарських речовин, коли матеріал поступово руйнується, забезпечуючи вивільнення діючої речовини протягом заданого часу.

Крім цього, кополімери ПВС можуть виконувати функцію транспортувальників активних молекул. У структурі поліуретансечовин, модифікованих ПВС, можна вбудовувати лікарські препарати, які завдяки гідрофільній матриці поступово вивільняються у потрібній ділянці. Це дозволяє використовувати такі матеріали для локальної доставки хіміотерапевтичних засобів, антибіотиків, антисептиків та інших активних речовин.

Таким чином, використання кополімерів ПВС у структурі поліуретанових матеріалів є інноваційним підходом до створення біологічно активних полімерів для медицини. Завдяки своїй універсальності, гідрофільності, біосумісності та можливості хімічної модифікації, ПВС значно розширює функціональні можливості поліуретанів. Це відкриває нові перспективи для розробки медичних матеріалів, які забезпечують ефективну доставку лікарських речовин, тривалу біологічну активність і високу надійність у використанні.

1.3. Поліуретансечовини, які містять у структурі кополімери полівінілового спирту та біологічно активні матеріали на їх основі

Поліуретансечовини, модифіковані кополімерами полівінілового спирту (ПВС), є інноваційним класом

матеріалів, які знаходять широке застосування у створенні біологічно активних систем для медицини. Унікальні властивості таких полімерів забезпечуються взаємодією поліуретанів із кополімером ПВС, який виступає не лише модифікатором властивостей матеріалу, але й функціональним компонентом для інтеграції лікарських речовин або інших біологічно активних молекул.

Поліуретансечовини, що містять кополімери ПВС, відзначаються високою біосумісністю, гідрофільністю та структурною універсальністю. Включення кополімеру ПВС у структуру поліуретану дозволяє значно покращити фізико-хімічні та біологічні характеристики матеріалу. Зокрема, гідрофільність ПВС забезпечує високу сумісність матеріалу з водними біологічними середовищами, що є критичним для взаємодії з тканинами та біологічними рідинами [18]. Це дозволяє використовувати такі полімери для створення гідрогелевих систем, які служать основою для доставки лікарських речовин або регенеративної медицини.

Ще одним важливим чинником є модифікація поліуретансечовин за допомогою функціональних груп ПВС, які дозволяють створювати реактивні поверхні для ковалентного зв'язування з біологічно активними молекулами. Це особливо важливо для розробки матеріалів із спрямованою біологічною активністю, наприклад, з антибактеріальними або антивірусними властивостями. Такі матеріали можуть бути використані для створення біоактивних покриттів для медичних інструментів або протезів.

Прищеплений кополімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь (ПВС-ПЕГ) є одним із найбільш перспективних матеріалів для використання в медицині

завдяки його унікальним властивостям. Цей кополімер поєднує у своїй структурі гідрофільність полівінілового спирту (ПВС) і поліетиленгліколю (ПЕГ), що забезпечує високу біосумісність, хімічну інертність і здатність до взаємодії з водними середовищами. Завдяки таким характеристикам прищеплений кополімер ПВС-ПЕГ стає універсальним матеріалом для створення біологічно активних і функціональних систем [19].

Головною особливістю кополімеру ПВС-ПЕГ є його здатність формувати стабільні водорозчинні матриці, які можуть бути використані для доставки лікарських препаратів, створення гідрогелевих покриттів або виготовлення біоматеріалів для регенеративної медицини. Гідрофільна природа ПЕГ забезпечує матеріалу низьку поверхневу енергію, що запобігає адгезії білків і клітин. Це важливо для застосувань, де потрібна мінімальна реакція організму на матеріал, наприклад, у створенні біоінертних покриттів для медичних пристроїв, таких як катетери, ендопротези чи кардіоваскулярні імпланти.

Окрім інертності, прищеплений кополімер ПВС-ПЕГ демонструє чудову здатність до інтеграції з біологічно активними речовинами. ПЕГ у складі кополімеру є популярним компонентом для створення систем доставки лікарських речовин завдяки його здатності захищати активні молекули від передчасної деградації та забезпечувати тривалий час їх циркуляції в організмі. У поєднанні з ПВС це створює ідеальну матрицю для тривалої і контрольованої доставки ліків. Лікарські препарати можуть бути ковалентно зв'язані або фізично інкапсульовані в кополімері, що дозволяє регулювати швидкість їх вивільнення.

1.4. Поліуретансечовини, які містять у структурі кополімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь та біологічно активні матеріали на їх основі

Поліуретансечовини, які містять у своїй структурі кополімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь (ПВС-ПЕГ), є інноваційними матеріалами, що поєднують механічну міцність і гнучкість поліуретанів із високою гідрофільністю та функціональністю кополімеру ПВС-ПЕГ. Завдяки цим характеристикам вони стають основою для створення біологічно активних систем, які мають широке застосування в медицині, фармацевтиці та тканинній інженерії [20].

Однією з основних переваг використання ПВС-ПЕГ у поліуретанових системах є можливість регулювання гідрофільно-гідрофобного балансу матеріалу. Полівініловий спирт у складі кополімеру забезпечує високу здатність утримувати воду та утворювати міцні водневі зв'язки, що підвищує гідрофільність поліуретансечовин. Поліетиленгліколь, у свою чергу, додає матеріалу хімічну інертність, знижує ймовірність адгезії білків та клітин, а також запобігає імунній відповіді організму. Це робить такі полімери ідеальними для застосування в умовах, де необхідна мінімальна реакція з біологічними середовищами, наприклад, у виготовленні імплантів або покриттів для медичних пристроїв.

Ключовим аспектом використання поліуретансечовин із ПВС-ПЕГ є їхня здатність до інтеграції з біологічно активними речовинами. Завдяки гідрофільній структурі кополімеру такі матеріали можуть інкапсулювати лікарські препарати або інші

активні молекули, забезпечуючи їх стабільність і поступове вивільнення в організмі. Це особливо важливо для створення систем доставки лікарських засобів, де контрольована і тривала дія препарату має критичне значення. Наприклад, такі системи можуть використовуватися для доставки протипухлинних препаратів, антибіотиків, антисептиків або протизапальних засобів безпосередньо до уражених тканин.

Особливо перспективним є застосування поліуретансечовин із кополімером ПВС-ПЕГ у створенні гідрогелевих систем. Гідрогелі на основі таких матеріалів мають високу проникність для біологічно активних молекул і забезпечують оптимальні умови для їх транспортування. Крім того, такі гідрогелі можуть використовуватися як матриці для тканинної інженерії, оскільки вони імітують природне середовище позаклітинного матриксу. Це сприяє адгезії, проліферації та диференціації клітин, що є важливим для регенерації тканин, таких як шкіра, хрящі або судини.

Ще одним важливим напрямом застосування є створення полімерних систем для локалізованої доставки лікарських засобів. Завдяки високій сумісності ПВС-ПЕГ з поліуретановою матрицею, такі матеріали забезпечують ефективну інкапсуляцію активних речовин, таких як протипухлинний препарат дакарбазин, та їх поступове вивільнення. Це дозволяє знизити системну токсичність препарату, мінімізувати побічні ефекти і підвищити ефективність лікування.

Здатність ПВС-ПЕГ модифікувати властивості поліуретанів дозволяє адаптувати матеріали під конкретні потреби. Наприклад, зміна співвідношення компонентів кополімеру або умов синтезу дозволяє регулювати механічну

міцність, швидкість деградації та інші характеристики матеріалу. Це відкриває можливості для створення як короткочасних, так і тривало діючих систем, які можуть використовуватися в різних медичних сферах, від регенеративної медицини до онкології.

Отже, поліуретансечовини, що містять кополімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь, є інноваційним класом матеріалів із широким спектром застосувань у медицині. Їх унікальні властивості, такі як висока біосумісність, здатність до інтеграції з активними речовинами та гнучкість у налаштуванні характеристик, роблять їх ключовим елементом у розробці сучасних біологічно активних систем і пристроїв для покращення якості медичних послуг.

1.5. Біологічно активні поліуретансечовини з дакарбазином медичного застосування

Дакарбазин (Dacarbazinum), або 5-(3,3-диметилтріазено)імідазол-4-карбоксамід, є хімічною сполукою, яка використовується у фармакології як протипухлинний засіб. Його молекулярна формула — $C_6H_{10}N_6O$, а молекулярна маса становить 182,2. Дакарбазин належить до фармакологічної групи цитостатичних препаратів (L01AX04) і використовується в лікуванні різних типів злоякісних пухлин.

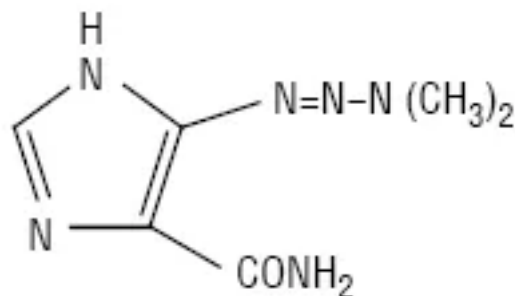


Рис. 1.6 Дакарбазин

Дакарбазин є безбарвним або блідо-жовтим кристалічним порошком, малорозчинним у воді та спирті. Його УФ-спектр характеризується максимальною довжиною хвилі при 323 нм ($\lambda_{\text{max}} = 323 \text{ нм}$) із питомим поглинанням ($A_{1\%} = 0,64$) у 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти. Дакарбазин є чутливим до дії світла, тому його необхідно зберігати в добре закупореній тарі при температурі від 2 до 8 °С, захищаючи від світлового впливу.

Ідентифікація дакарбазину здійснюється за допомогою ІЧ-спектроскопії та УФ-спектру. Для кількісного визначення використовують ацидиметрію у неводному середовищі (зокрема, в безводній оцтовій кислоті) з потенціометричним титруванням.

Дакарбазин належить до алкілувальних агентів із цитостатичною активністю. Його дія обумовлена здатністю вивільнювати діазометан, який утворює ковалентні алкільні зв'язки з молекулами, що містять електрофільні центри, наприклад SH-групи. Ці реакції призводять до порушення функцій ДНК, що блокує синтез та поділ ракових клітин. Окрім того, дакарбазин діє як пуриновий аналог, проявляючи антиметаболічну активність.

Основні фармакологічні ефекти дакарбазину включають [21]:

- Протипухлинну активність, обумовлену пошкодженням ДНК ракових клітин.
- Цитостатичну дію, яка уповільнює ріст і поділ клітин.
- Можливість застосування в комбінованій хіміотерапії для підсилення ефекту інших препаратів.

Дакарбазин використовується для лікування таких захворювань, як:

- Злоякісна меланома (монотерапія).
- Лімфогранулематоз (хвороба Ходжкіна) у складі комбінованої хіміотерапії.
- Лімфосаркома, саркоми м'яких тканин.
- Пухлини яєчка, прямої кишки, органів травлення та центральної нервової системи.

Інтеграція дакарбазину в біологічно активні поліуретани дозволяє створити новий клас матеріалів із поєднанням механічних і терапевтичних властивостей. Полімерна матриця забезпечує стабільність дакарбазину та його поступове вивільнення, що робить ці матеріали ефективними в локальній терапії пухлин.

Контрольоване вивільнення дакарбазину із полімерів дає змогу мінімізувати системну токсичність і знизити частоту побічних ефектів. Такий підхід особливо актуальний для лікування онкологічних захворювань, які вимагають тривалої дії препарату в конкретній ділянці тіла. Завдяки цьому біологічно активні поліуретани з дакарбазином можуть використовуватися для створення імплантатів, покриттів для медичних пристроїв і капсульних систем доставки лікарських засобів.

Наукові дослідження у сфері синтезу поліуретанів із вмістом дакарбазину мають на меті оптимізувати стабільність активного інгредієнта, підвищити його біодоступність і зменшити токсичність. Використання таких матеріалів відкриває нові можливості для персоналізованої медицини, дозволяючи адаптувати лікування до потреб конкретного пацієнта.

Таким чином, дакарбазин є перспективним компонентом у розробці інноваційних терапевтичних матеріалів, які поєднують сучасні досягнення фармакології та матеріалознавства. Це робить його важливою складовою майбутніх технологій боротьби з онкологічними захворюваннями.

Біологічно активні поліуретансечовини з дакарбазином є перспективними матеріалами для медичного застосування завдяки їх унікальним властивостям, які поєднують механічну міцність поліуретанів і фармакологічну активність дакарбазину. Така комбінація дозволяє створювати нові біоматеріали, які можуть бути використані у фармацевтичній промисловості, онкології та хірургії.

Поліуретани відомі своєю універсальністю і хімічною стійкістю, що робить їх ідеальними для створення біосумісних полімерів. Їх структура включає в себе уретанові зв'язки, які формуються в результаті реакції ізоціанатів із поліолами. Змінюючи компоненти і співвідношення вихідних матеріалів, можна регулювати фізико-хімічні властивості отриманих матеріалів, такі як еластичність, твердість, гідрофільність або гідрофобність. Ці характеристики є критично важливими для їхнього медичного застосування.

Дакарбазин є цитостатичним препаратом, який широко застосовується в онкології, зокрема для лікування меланоми, саркоми м'яких тканин і хвороби Ходжкіна. Його механізм дії полягає в інгібуванні синтезу ДНК у ракових клітинах, що уповільнює їхній поділ і сприяє їх загибелі. Проте використання дакарбазину обмежується його токсичністю, нестабільністю у біологічному середовищі і побічними ефектами [22].

Інтеграція дакарбазину в структуру поліуретанів дозволяє подолати деякі з цих обмежень. Полімерна матриця може виконувати роль носія препарату, забезпечуючи його поступове і контрольоване вивільнення в місці дії. Це дозволяє зменшити системну токсичність і побічні ефекти, підвищуючи при цьому ефективність лікування [23]. До того ж, поліуретани можуть бути модифіковані для створення імплантатів або покриттів для медичних пристроїв, які мають антимікробну і протипухлинну активність завдяки вмісту дакарбазину.

Синтез біологічно активних поліуретансечовин із дакарбазином потребує точного вибору реагентів і умов реакції. Основним викликом є забезпечення стабільності дакарбазину в процесі синтезу, оскільки цей препарат чутливий до високих температур і хімічних впливів. Для цього використовуються м'які умови синтезу, такі як низькотемпературна полімеризація і застосування захисних груп, які запобігають деградації молекули дакарбазину. Також важливим є контроль молекулярної ваги поліуретану і розподілу фармакологічно активної речовини у структурі полімеру.

Біологічна оцінка таких матеріалів включає тестування їхньої цитотоксичності, сумісності з клітинами і протипухлинної активності. В експериментах *in vitro* досліджують вплив полімерів на ріст і життєздатність ракових і нормальних клітин. Результати таких досліджень показали, що біологічно активні поліуретани з дакарбазином здатні ефективно інгібувати ріст пухлинних клітин, при цьому маючи мінімальний вплив на здорові тканини [24].

Перспективи використання таких матеріалів включають створення імплантатів для локальної терапії онкологічних

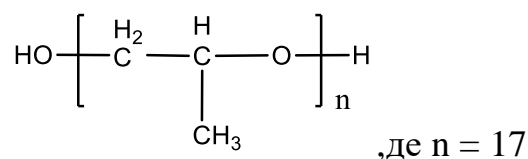
захворювань, розробку біосумісних покриттів для протезів і катетерів, а також виробництво капсул для пролонгованого вивільнення лікарських засобів. Враховуючи їхній високий потенціал, біологічно активні поліуретансечовини з дакарбазином можуть стати важливим інструментом у боротьбі з онкологічними захворюваннями, забезпечуючи нові можливості для ефективного і безпечного лікування.

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

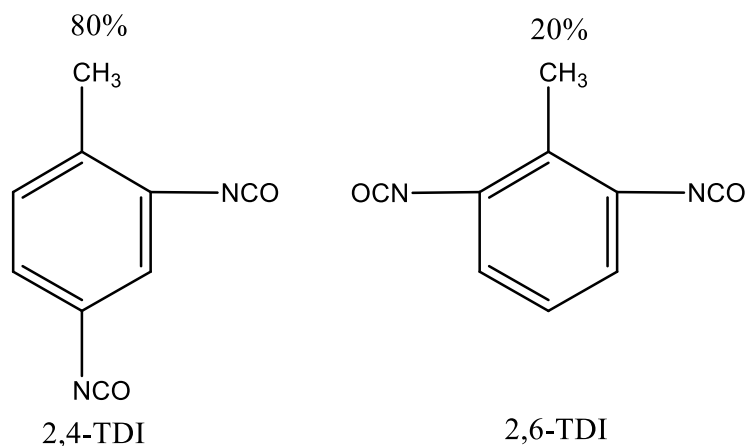
2.1 Матеріали і об'єкти

Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) структурної формули:



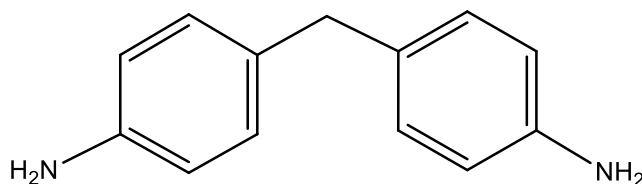
ПОПГ торгової марки Rokopol D1 002 (Польща), ММ = 1052, гідроксильне число мг КОН /г = 108-116, кислотне число мг КОН /г = 0,01. Сушили при залишковому тиску 1-3 мм. рт. ст. за температури (80±5) °С у потоці сухого аргону протягом 7 годин перед синтезом. Вміст води за Фішером не перевищував 0,02 %.

2,4-; 2,6 – толуїлендіізоціанат (ТДІ) — суміш ізомерів 2,4- та 2,6- (80/20) (Merck, Німеччина) (ММ = 174,6; ρ = 1,22г/см³ ; Т_{кип} = (133±1) °С; n_D²⁰ = 1,5678) структурної формули:

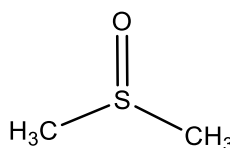


Очищували перегонкою у вакуумі за залишкового тиску 0,67 КПа, Т_{кип} = (100±1) °С. Використовували свіжоперегнаним.

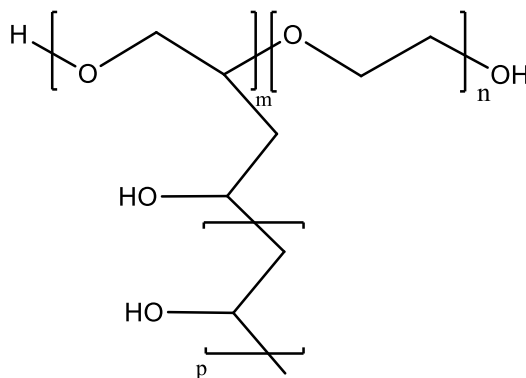
4,4'-діамінодифенілметан (ДАДФ) (Fluka, 97,0 %) (ММ = 198,27; $T_{пл} = 88-92\text{ }^{\circ}\text{C}$) застосовували без додаткового очищення.



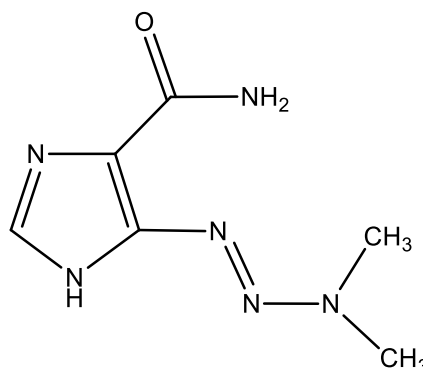
Диметилсульфоксид (ДМСО) (фарм., Gaylord Chemicaln Corporation, США), $T_{кип} = (50 \pm 1)\text{ }^{\circ}\text{C} / 760\text{ мм.рт.ст.}$, $n_D^{20} = 1,3588$. Очищений, витримуванням над ВаО 48 годин з наступною перегонкою.



Кополімер полівініловий спирт – поліетиленгліколь (ПВС-ПЕГ) KOLLICOAT IR (Sigma-Aldrich) (% OH = 6,445) застосовували без додаткового очищення.



Як лікарську речовину використали дакарбазин (ДАК) структурної формули:



ДАК торгової марки (медак ГмбХ, Феландштрассе, 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина) ($M_M = 182,18$, $T_{пл} = 205$ °С) застосовували без додаткового очищення.

Об'єктами дослідження виступали поліуретанові системи (ПУС), отримані на основі діізоціанатного форполімеру (ДФП), подовжувача макромолекулярного ланцюга (ДАДФ) та прищепленого кополімеру полівінілового спирту з поліетиленгліколем (ПВС-ПЕГ). Синтез проводили у мольному співвідношенні ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ як 1,0:0,7:0,3 (ПУС1), 1,0:0,8:0,2 (ПУС2) та 1,0:0,9:0,1 (ПУС3) [1].

Модельне середовище, що імітує запальні процеси при контакті матеріалу з кров'ю – реактив Фентона, використали для оцінки біодеструкційних властивостей досліджуваних полімерних систем. Середовище готували як розчин сульфат двовалентного заліза ($FeSO_4 \times 7H_2O$) у пероксиді водню (H_2O_2) за співвідношення (1:50) відповідно.

2.2 Методи дослідження

2.2.1. Метод визначення вмісту вільних ізоціанатних груп

Вміст вільних ізоціанатних груп під час синтезу ДФП та ЕПУ-основи визначали титриметричним методом, що

базується на реакції ізоціанатних груп (NCO) з аміногрупами діетиламіну. Надлишок діетиламіну відтитрували 0,1 н. водним розчином хлоридної кислоти.

Для аналізу у три колби об'ємом 100 мл із притертими пробками вносили наважки ДФП або ЕПУ-основи масою 0,1–0,2 г із точністю до 0,0002 г. До кожної колби додавали 5 мл 0,2 н. розчину діетиламіну у толуолі, після чого суміш ретельно перемішували до повного розчинення зразків. Далі вносили 20 мл ізопропілового спирту, і надлишок діетиламіну титрували 0,1 н. водним розчином HCl у присутності індикатора бромфенолового синього. Кінцеву точку визначали за зміною забарвлення розчину від синього до жовтого. Одночасно проводили титрування контрольного зразка без додавання ДФП або ЕПУ.

Розрахунок вмісту вільних ізоціанатних груп (X, %) здійснювали за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V_i) \cdot d \cdot 100}{a},$$

де:

V_0 — об'єм 0,1 н. розчину HCl, витрачений на титрування контрольної проби, мл;

V_i — об'єм 0,1 н. розчину HCl, витрачений на титрування дослідного зразка, мл;

d — кількість ізоціанатних груп, що реагують з 1 мл 0,1 н. розчину діетиламіну ($d = 0,0042$);

a — маса наважки дослідного зразка, г.

2.2.2 Метод інкубації у реактиві Фентона

Реактив Фентона сприяє утворенню гідроксильних радикалів і інших активних форм кисню (АФК), які викликають окислювальне пошкодження біомолекул. Активні форми кисню являють собою групу високоактивних частково відновлених продуктів метаболізму кисню. Вільні радикали — це хімічно реактивні сполуки, здатні вступати в окисно-відновні взаємодії з навколишніми молекулами. У процесі запалення спостерігається інтенсивне вивільнення АФК, особливо під час так званого "окислювального вибуху", який відбувається у нейтрофілах і макрофагах. Утворені радикали можуть ушкоджувати біоматеріали, спричиняючи їхню структурну деструкцію.

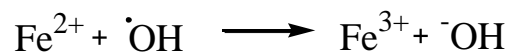
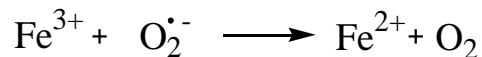
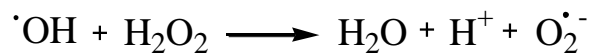
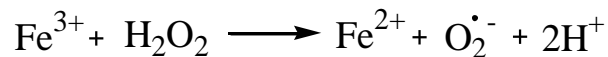
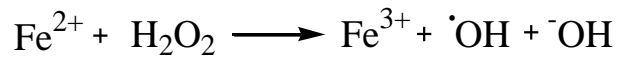


Рис 2.1 Реакція Фентона

Зразки ПУС розміщували у стерильні бюкси, додавали 25 мл реактиву Фентона та витримували у термостаті за температури $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом 1, 3 та 6 місяців. Щоденно проводили заміну модельного середовища. Після закінчення вказаного терміну зразки вилучали, промивали дистильованою водою та висушували за кімнатної температури до досягнення сталої маси.

2.2.3 Метод ІЧ-спектроскопії

Для аналізу структурних змін поліуретансечовин та поліуретансечовин після інкубації у реактиві Фентона використовували метод інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням (ІЧ-Фур'є), застосовуючи спектрометр "Tensor-37" (Bruker) у режимі порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ) у діапазоні 500–4000 cm^{-1} . Дослідження проводили із використанням алмазної трапецієподібної призми (число відображень $N = 1$, кут падіння $\varphi = 39^\circ$).

2.2.4 Фізико-механічні дослідження

Механічні характеристики, зокрема міцність при розриві (σ , МПа) та відносне подовження при розриві (ϵ , %), визначали за допомогою розривної машини Р5 зі швидкістю розширення захватів 50 5 мм/хв, і швидкістю фіксації результатів 0,01 с, відповідно до стандарту ISO 527-3. Зразки ПУС для дослідження мали вигляд смужок розміром 50x5.

Міцність при розриві розраховували за формулою:

$$\sigma = \frac{F_{\max}}{b \cdot h} \quad (1)$$

де, F_{\max} – максимальне навантаження, що передусь руйнуванню зразка, Н;

b – ширина зразка, мм;

h – товщина зразка, мм.

Відносне подовження при розриві розраховували за формулою:

$$E = \frac{\Delta l}{l} \cdot 100 \quad (2)$$

де, Δl – абсолютне подовження довжини зразка при розриві, мм;

l – початкова довжина зразка, мм.

2.2.5 Диференційна сканувальна спектроскопія

Теплофізичні характеристики, такі як температура склування (T_c) та зміни теплоємності при склуванні (ΔC_p), досліджували диференціально-сканувальною калориметрією (ДСК). Вимірювання виконували у діапазоні температур від -90°C до 200°C із швидкістю нагрівання $20^\circ\text{C}/\text{хв.}$, використовуючи прилад TA Instrument Q2000 в атмосфері азоту. Щоб усунути вплив попередніх термічних та механічних навантажень, проводили два цикли нагрівання.

2.3 Методики синтезу

2.3.1.Методика синтезу поліуретансечовин (ПУС) з фрагментами кополімеру ПВС-ПЕГ

Для синтезу ПУС1 використовували мольне співвідношення реагентів: ДФП : ДАДФ : ПВС-ПЕГ = 1,0 : 0,7 : 0,3. У трьохгорлову реакційну колбу, обладнану мішалкою та системою подачі аргону, вводили розчин 7,9 г (0,0067 моль) ДФП у ДМСО, який було попередньо отримано на основі ПОПГ і ТДІ. За постійного перемішування додавали 0,9318 г (0,0047 моль) ДАДФ у тому ж розчиннику. Реакція відбувалася

при температурі 60 °С до досягнення приблизно 70 % конверсії ізоціанатних (NCO) груп. Контроль за перебігом реакції здійснювали за допомогою ІЧ-спектроскопії.

Після цього до реакційної суміші вносили 1,06 г кополімеру ПВС-ПЕГ, розчиненого у ДМСО, і продовжували реакцію до повного зникнення вільних NCO-груп, що також підтверджувалося ІЧ-аналізом. Завершення синтезу супроводжувалося дегазацією отриманого розчину під вакуумом. Далі полімерну масу наносили на тефлонову підкладку, після чого здійснювали сушіння при температурі (70 ± 5) °С упродовж 5 ± 2 діб до стабільної маси. В результаті отримували прозорі полімерні плівки.

Аналогічно проводили синтез ПУС2 зі співвідношенням ДФП : ДАДФ : ПВС-ПЕГ = 1,0 : 0,8 : 0,2. Для цього застосовували 7,534 г (0,0058 моль) ДФП, 0,9318 г (0,0047 моль) ДАДФ та 0,62 г кополімеру ПВХ-ПЕГ. Реакція проходила до 80 % конверсії NCO-груп, а завершувалася після повного споживання залишкових ізоціанатів.

У випадку ПУС3 використовували мольне співвідношення 1,0 : 0,9 : 0,1. Застосовували 7,714 г (0,006 моль) ДФП, 1,071 г (0,0054 моль) ДАДФ і 0,315г ПВХ-ПЕГ. Реакцію проводили до 90 % конверсії ізоціанатів, після чого завершували реакцію додаванням кополімеру до повного зникнення вільних NCO-груп.

2.3.2. Методика синтезу композиційних матеріалів із включенням дакарбазину

Для одержання матеріалів з антиметастатичним ефектом ПУС1, ПУС2 та ПУС3 наповнювали дакарбазином (ДАК) у концентрації 1,0 % мас. від загальної маси полімеру. Для цього розчин ПУС змішували з розчином ДАК у ДМСО при безперервному механічному перемішуванні. Після дегазації отриману суміш виливали на тефлонову підкладку і висушували при температурі $(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$ упродовж 5 ± 2 діб. У результаті утворювалися прозорі плівки полімерів, модифіковані лікарською речовиною.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У процесі дослідження було здійснено комплексне вивчення структурних, хімічних та фізико-механічних властивостей поліуретансечовин (ПУС), що містять у своїй структурі кополімер полівініловий спирт–поліетиленгліколь (ПВС–ПЕГ), а також композиційних матеріалів, модифікованих дакарбазином, в умовах *in vitro*.

З метою оцінки біодеструктивної стабільності матеріалів, зразки інкубували у модельному середовищі. Окрему увагу приділено вивченню дії реактиву Фентона, який імітує агресивне окиснювальне середовище, характерне для умов біодеструкції в організмі.

У цьому розділі представлено результати ІЧ-спектроскопічного аналізу, а також оцінки змін теплофізичних і механічних характеристик досліджуваних зразків. Отримані дані дозволяють виявити як стійкість полімерної матриці до окиснення, так і особливості взаємодії функціональних груп полімеру з компонентами середовища, що є важливим для прогнозування довготривалої біосумісності та ефективності створених матеріалів у медичному застосуванні.

3.1 Дослідження біодеструкції поліуретансечовин із фрагментами прищепленого кополімеру полівініловий спирт-поліетиленгліколь у реактиві Фентона

Для оцінки біодеструктивних змін у поліуретанових системах, що містять прищеплений кополімер ПВС-ПЕГ, проводили інкубацію у модельному середовищі протягом 1, 3

та 6 місяців. Вплив реактиву Фентона оцінювали шляхом порівняння структури, механічних та теплофізичних характеристик досліджуваних зразків до та після інкубації.

3.1.1 ІЧ-спектроскопія

Результати ІЧ-спектроскопічного аналізу вказують на відсутність значних змін у хімічному складі після експозиції у модельному середовищі. Проте спостерігали зміни у спектральних діапазонах, які характеризуються водневими зв'язками.

Для зразків ПУС1 у діапазоні $3600\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ (рис. 1а) після 6-місячного впливу реактиву Фентона зафіксовано зменшення інтенсивності смуг поглинання νNH -зв'язків із максимумом 3292 см^{-1} та νNH -вільних груп із максимумом 3518 см^{-1} . Це може свідчити про зниження кількості вільних і зв'язаних NH-груп на поверхні полімеру, що, у свою чергу, може бути наслідком впливу окиснювального середовища. В інтервалі $1800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ (рис. 1б) після 6 місяців експозиції спостерігається зростання інтенсивності смуги поглинання δNH (1537 см^{-1}), що може вказувати на посилення водневих взаємодій або утворення нових зв'язків між NH-групами полімерної матриці та OH-групами компонентів реактиву Фентона.

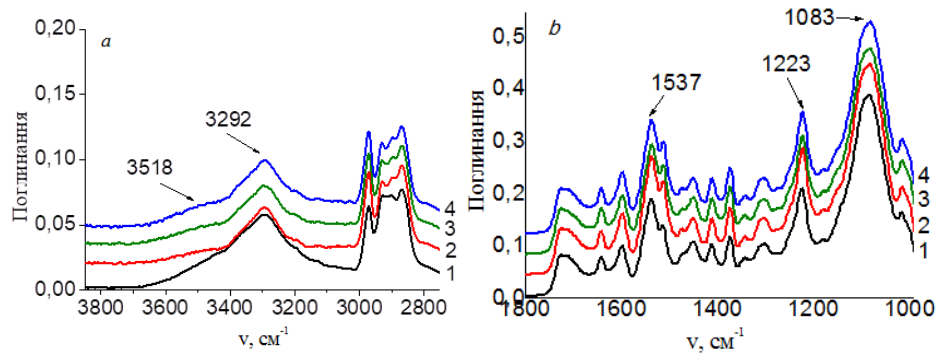


Рис. 3.1 Фрагменти ІЧ-спектрів ПУС1 до (1) та після інкубації у реактиві Фентона протягом 1 місяця (2), 3 місяців (3) і 6 місяців (4) у діапазоні $3600\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ (а) та $1800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ (б)

Крім того, відмічено зростання інтенсивності смуг поглинання $\nu\text{C--O}$ із максимумами 1223 см^{-1} та 1083 см^{-1} . Це може свідчити про структурні зміни в полімерній матриці, спричинені окислювальними процесами або взаємодією з компонентами модельного середовища.

Для ПУС2 в інтервалі ІЧ-спектрів $3600\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ (рис. 2а) після шестимісячної інкубації в реактиві Фентона, подібно до ПУС1, відзначається зниження інтенсивності смуг поглинання, що відповідають зв'язаним (3292 см^{-1}) та вільним (3518 см^{-1}) NH -групам. У діапазоні $1800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ (рис. 2б) спостерігається перерозподіл інтенсивності смуг поглинання карбонільних груп уретанового фрагмента: неасоційованих C=O -груп (1725 см^{-1}) та асоційованих C=O -груп (1712 см^{-1}). Після інкубації в реактиві Фентона інтенсивність смуги поглинання неасоційованих C=O -груп (1725 см^{-1}) збільшується, тоді як інтенсивність асоційованих C=O -груп (1712 см^{-1}) знижується, що свідчить про зростання кількості неасоційованих карбонільних груп на поверхні зразка внаслідок руйнування водневих зв'язків.

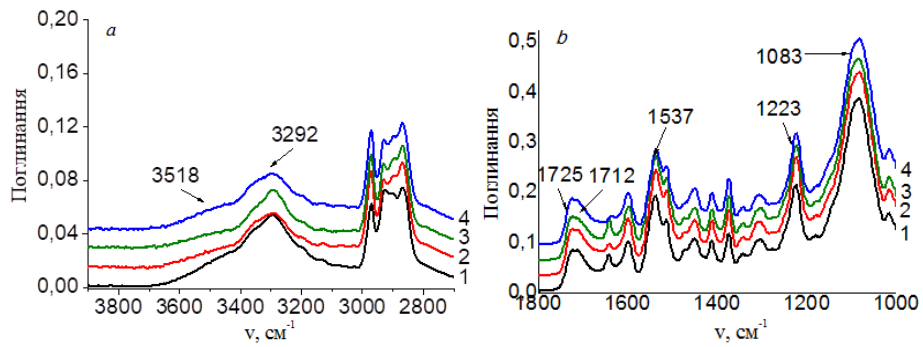


Рис. 3.2 Фрагменти ІЧ-спектрів ПУС2 до (1) та після інкубації у реактиві Фентона протягом 1 місяця (2), 3 місяців (3) і 6 місяців (4) у діапазоні $3600\text{-}2800\text{ см}^{-1}$ (а) та $1800\text{-}1000\text{ см}^{-1}$ (б)

Крім того, аналогічно до ПУС1, під впливом модельного середовища спостерігається збільшення інтенсивності смуг поглинання δNH (1537 см^{-1}) та $\nu\text{C-O}$ (1223 і 1083 см^{-1}), що може свідчити про структурні зміни в полімерній матриці.

Для ПУС3 в інтервалі ІЧ-спектрів $3600\text{-}2800\text{ см}^{-1}$ (рис. 3а) після тримісячної інкубації в реактиві Фентона спостерігається збільшення інтенсивності смуг поглинання, що відповідають зв'язаним (3292 см^{-1}) та вільним (3518 см^{-1}) NH -групам. Однак після шести місяців інтенсивність цих смуг зменшується, що може бути наслідком руйнування NH -груп або зміни їхньої взаємодії в полімерній матриці. У діапазоні $1800\text{-}1000\text{ см}^{-1}$ (рис. 3б) після інкубації в модельному середовищі відзначається зростання інтенсивності смуги поглинання неасоційованих C=O -груп (1725 см^{-1}) та зменшення інтенсивності асоційованих C=O -груп (1712 см^{-1}), що свідчить про збільшення кількості неасоційованих карбонільних груп через ослаблення водневих зв'язків, аналогічно до змін, зафіксованих у ПУС2.

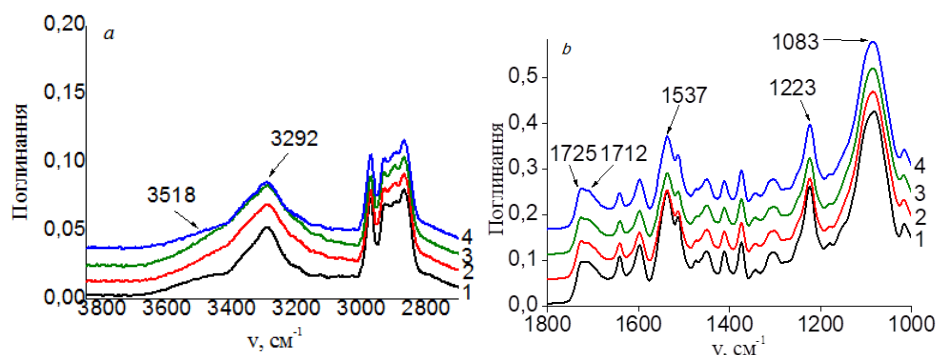


Рис. 3.3 Фрагменти ІЧ-спектрів ПУСЗ до (1) та після інкубації у реактиві Фентона протягом 1 місяця (2), 3 місяців (3) і 6 місяців (4) у діапазоні 3600-2800 cm^{-1} (а) та 1800-1000 cm^{-1} (б)

Водночас, на відміну від інших зразків, для ПУСЗ після шестимісячної інкубації спостерігається зниження інтенсивності смуг поглинання δNH (1537 cm^{-1}) і $\nu\text{C-O}$ (1223 і 1083 cm^{-1}), що може вказувати на деструкційні процеси, які відбуваються за іншим механізмом, або свідчити про відмінні структурні зміни в полімері.

Аналіз ІЧ-спектрів вказує на зміни в функціональних групах, які беруть участь у водневих зв'язках, що можуть бути індикатором структурних змін у поверхневих шарах полімерної матриці. Зокрема, зниження інтенсивності смуг поглинання νNH -вільн та νNH -зв'яз свідчить про зменшення кількості цих груп або зміни їхнього стану через вплив модельного середовища. Це може вказувати на порушення внутрішніх водневих зв'язків і частковий розрив хімічних зв'язків у полімерній матриці. Однак підвищення інтенсивності цих смуг може свідчити про формування нових водневих зв'язків між молекулами середовища та полімером. Крім того, перерозподіл інтенсивностей смуг поглинання карбонільних груп (неасоційованих і асоційованих) уретанового фрагмента,

зокрема зростання інтенсивності $\nu_{\text{C=O}}(\text{неас.})$ та зниження інтенсивності $\nu_{\text{C=O}}(\text{ас.})$, вказує на ослаблення міжмолекулярних взаємодій і можливі структурні зміни в полімерній матриці. Зміни в сечовинних групах (δ_{NH} , $\nu_{\text{C=O}}$, $\nu_{\text{C-O}}$) на ІЧ-спектрах свідчать про перебудову поверхневої структури полімеру під впливом модельного середовища, що може бути наслідком руйнування чи утворення нових водневих зв'язків між молекулами середовища та полімерною матрицею.

Таким чином, результати ІЧ-спектроскопії підтверджують, що процес окислювальної деструкції досліджуваних ПУС супроводжується розщепленням хімічних зв'язків у поверхневих шарах, зміною водневих взаємодій та структурною перебудовою полімерної матриці.

3.1.2. Фізико-механічні випробування

Фізико-механічні властивості зразків після інкубації в реактиві Фентона протягом 1, 3 та 6 місяців змінюються залежно від тривалості перебування в модельному середовищі. Міцність при розриві всіх ПУС до інкубації становила 0,31-0,60 МПа, а після 6 місяців інкубації — 0,36-0,45 МПа (табл. 1).

Для ПУС1 протягом всього періоду інкубації в реактиві Фентона спостерігається зниження міцності при розриві, що може бути результатом окислювальної деструкції полімерної матриці. Для ПУС2 та ПУС3 міцність змінюється нелінійно. Після 1 місяця інкубації спостерігається підвищення міцності, що може бути зумовлене структурними перебудовами в полімерній матриці та перерозподілом водневих зв'язків. Після

3 місяців міцність знижується порівняно з попереднім терміном, що може бути пов'язано з початковими етапами окислювальної деструкції. Після 6 місяців для ПУС2 спостерігається зростання міцності, що може бути результатом реорганізації полімерної мережі, тоді як для ПУС3 міцність зменшується порівняно з 3 місяцями, що вказує на подальше руйнування зв'язків у полімерній структурі. У порівнянні з контролем, після 6 місяців інкубації для ПУС2 та ПУС3 спостерігається підвищення міцності при розриві на 7,14-16,13 %, що може бути зумовлене змінами в співвідношенні аморфної та кристалічної фаз полімеру, а для ПУС1 — зниженням міцності на 36,7 %, що вказує на значний ступінь деструкції матеріалу.

Відносне подовження при розриві для всіх ПУС до інкубації коливалося в межах 47,4-186,0 %, а після 6 місяців інкубації становило 92,1-239,9 % (табл. 1). Для ПУС1 протягом перших трьох місяців інкубації спостерігається збільшення відносного подовження, але після 6 місяців воно зменшується порівняно з попереднім терміном, що корелює з процесами деструкції. Для ПУС2 та ПУС3 після одного місяця також відзначається збільшення подовження, що, ймовірно, є наслідком перерозподілу водневих зв'язків у полімері. Після трьох місяців порівняно з попереднім терміном відбувається зниження подовження, що свідчить про початок руйнування полімерної структури. Однак після шести місяців спостерігається знову збільшення подовження, що може вказувати на адаптацію структури полімеру до нових умов. У порівнянні з контролем, після 6 місяців інкубації відносне подовження при розриві для всіх ПУС збільшується на 28,98-

216,76 %, що може бути пов'язано з реорганізацією полімерної мережі та перерозподілом міжмолекулярних взаємодій.

Зразок	Термін інкубації			
	Контроль	1 місяць	3 місяці	6 місяців
Міцність при розриві, МПа				
ПУС 1	0,60±0,03	0,45±0,01	0,44±0,02	0,38±0,02
ПУС 2	0,31±0,01	0,41±0,02	0,21±0,01	0,36±0,03
ПУС 3	0,42±0,03	0,63±0,02	0,50±0,02	0,45±0,02
Відносне подовження при розриві, %				
ПУС 1	68,0±2,2	167,6±3,3	235,4±8,2	215,4±8,2
ПУС 2	47,4±3,0	144,2±9,9	47,7±1,7	92,1±8,0
ПУС 3	186,0±9,0	238,7±16,7	161,6±9,9	239,9±7,8

Таблиця 3.1 Фізико-механічні властивості ПУС після їх інкубації у реактиві Фентона

Результати фізико-механічних випробувань можуть бути пов'язані зі структурними змінами полімерної матриці, які відбуваються завдяки перерозподілу внутрішніх та міжмолекулярних водневих зв'язків. Одночасно спостерігається окислювальна деструкція полімеру під

впливом модельного середовища, що, у свою чергу, впливає на механічні властивості матеріалу. Збільшення міцності та відносного подовження при розриві під впливом модельного середовища можна пояснити тимчасовим перерозподілом водневих зв'язків, що підвищує міцність полімерної матриці.

Таким чином, фізико-механічні властивості змінюються нелінійно в залежності від тривалості інкубації в реактиві Фентона. Після 6 місяців інкубації ПУС2 і ПУС3 показують підвищення міцності та відносного подовження при розриві порівняно з контролем, тоді як для ПУС1 спостерігається значне зниження міцності, що свідчить про деструкцію матеріалу.

3.1.3. Диференційно-сканувальна калориметрія

Згідно з даними диференційно-сканувальної калориметрії (ДСК), після інкубації зразків ПУС в реактиві Фентона спостерігається підвищення температури склування (T_c) та збільшення стрибка теплоємності (ΔC_p) при склуванні під час другого прогріву.

Для виключення впливу термічної та механічної передісторії полімерного матеріалу проводили два цикли нагрівання, і результати другого прогріву вважаються найбільш достовірними характеристиками матеріалів. Зокрема, після 6 місяців інкубації температура склування ПУС підвищується на 12,6-50,0 %, а значення ΔC_p збільшується на 10,8-53,9 %.

Слід зазначити, що зміни для зразка ПУС3 менш виражені порівняно з іншими зразками. Так, температура склування (T_c) ПУС3 після 6 місяців інкубації в реактиві

Фентона збільшується на 12,6 %, а значення стрибка теплоємності (ΔC_p) підвищується на 10,8 %. Це свідчить про менш значущі структурні зміни в цьому зразку порівняно з ПУС1 та ПУС2.

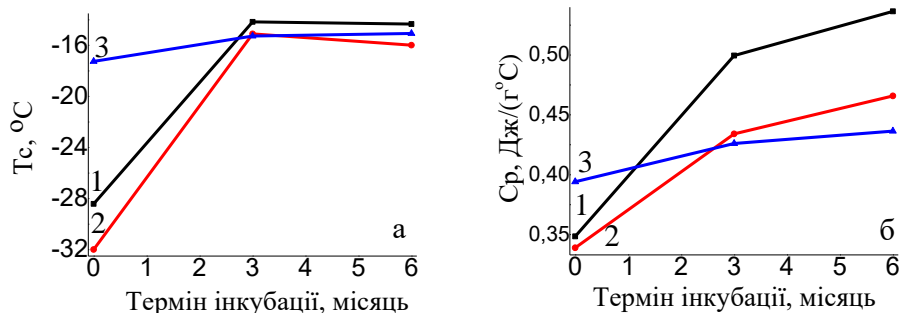


Рис. 3.4 Зміна температури склування (T_g) (а) та стрибка теплоємності (ΔC_p) при склуванні (б) 2-го прогріву після інкубації у реактиві фентона ПУС1 (1), ПУС2 (2) та ПУС3 (3)

Під час окислювальної деструкції в модельному середовищі може відбуватися руйнування більш слабких, гнучких сегментів поліуретансечовин, що спричиняє збільшення частки жорстких сегментів, зменшення рухливості макромолекул і зниження величини вільного об'єму. Отже, підвищення температури склування та стрибка теплоємності в порівнянні з контролем свідчить про структурні зміни в полімерній матриці, зокрема ущільнення структури, обмеження рухливості сегментів та посилення міжмолекулярних взаємодій.

Отримані результати досліджень *in vitro* підтверджують, що полімери на основі ПУС із фрагментами подовжувача макроланцюга ДАДФ та прищепленого кополімеру ПВС-ПЕГ

під впливом модельного середовища зазнають структурних змін. Це може свідчити про їх потенційну придатність для медичного використання в якості тимчасових полімерних матриць.

3.2 Дослідження біодеструкції композиційних матеріалів з дакарбазином у реактиві Фентона

Для оцінки біодеструкційної стійкості композиційних матеріалів на основі ДАК, модифікованих поліуретан-сечовинними матрицями (ПУС) із фрагментами прищепленого кополімеру ПВС-ПЕГ, було проведено дослідження зразків, синтезованих при різних мольних співвідношеннях ДФП:ДАДФ:ПВС-ПЕГ (1,0:0,7:0,3; 1,0:0,8:0,2; 1,0:0,9:0,1). Зразки інкубували у реактиві Фентона протягом 1, 3 та 6 місяців. Вплив агресивного середовища оцінювали за змінами структури, фізико-механічних та теплофізичних характеристик шляхом порівняння з контрольними (необробленими) зразками.

3.2.1. ІЧ-спектроскопія

ІЧ-спектроскопічний аналіз зразків до та після обробки реактивом Фентона засвідчив, що значних змін у хімічній структурі матеріалів не відбулося. Однак на спектрах були зафіксовані певні відхилення в області валентних коливань, чутливих до стану водневих зв'язків.

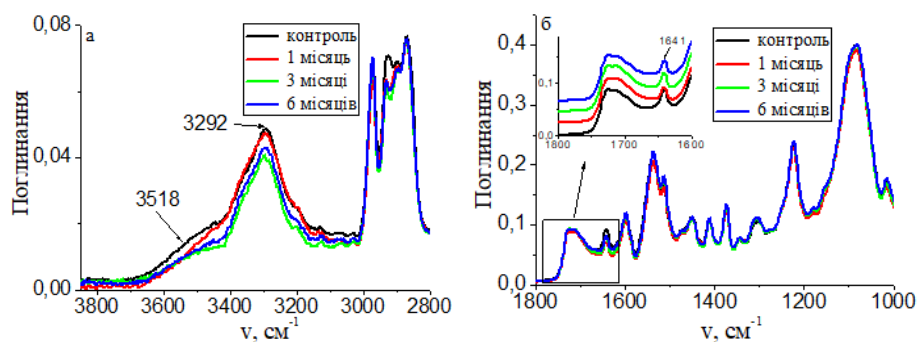


Рис. 3.5 Фрагменти ІЧ-спектрів ПУС1+ДАК до (1) та після інкубації у реактиві Фентона протягом 1 місяця (2), 3 місяців (3) і 6 місяців (4)

На ІЧ-спектрах композицій ПУС1+ДАК у діапазоні 3800–2800 cm^{-1} (рис. 3.5 а) після 6 місяців інкубації спостерігалось зниження інтенсивності смуг поглинання, що відповідають валентним коливанням NH-груп, зокрема νNH -зв'язаних (3292 cm^{-1}) та νNH -вільних (3518 cm^{-1}). Це вказує на зменшення кількості як вільних, так і залучених у водневій зв'язки NH-груп на поверхні зразків (ІЧ-спектри знімалися безпосередньо з поверхневого шару полімерів).

В області 1800–1000 cm^{-1} (рис. 3.5 б) також зафіксовано зменшення інтенсивності смуги поглинання, що відповідає валентним коливанням груп C=O (1641 cm^{-1}), після 6 місяців експозиції у реактиві Фентона. Це зниження інтенсивності може бути пов'язане з деградацією карбонільних груп у півповерхневому шарі полімеру.

На ІЧ-спектрах композиції ПУС2+ДАК у діапазоні 3800–2800 cm^{-1} (рис. 3.6 а) після експозиції в реактиві Фентона, подібно до змін, зафіксованих для ПУС1+ДАК, спостерігалось зниження інтенсивності смуг поглинання, що відповідають валентним коливанням зв'язаних (3292 cm^{-1}) та вільних (3518 cm^{-1}) NH-груп.

У спектральному інтервалі $1800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ виявлено перерозподіл інтенсивності смуг поглинання карбонільних груп уретанового фрагмента: відзначено підвищення інтенсивності смуги поглинання неасоційованих $\text{C}=\text{O}$ груп при 1725 см^{-1} та зменшення інтенсивності смуги асоційованих $\text{C}=\text{O}$ груп при 1712 см^{-1} . Такий ефект вказує на збільшення кількості неасоційованих карбонільних груп на поверхні полімеру, що, ймовірно, пов'язано із розривом водневих зв'язків під дією агресивного середовища.

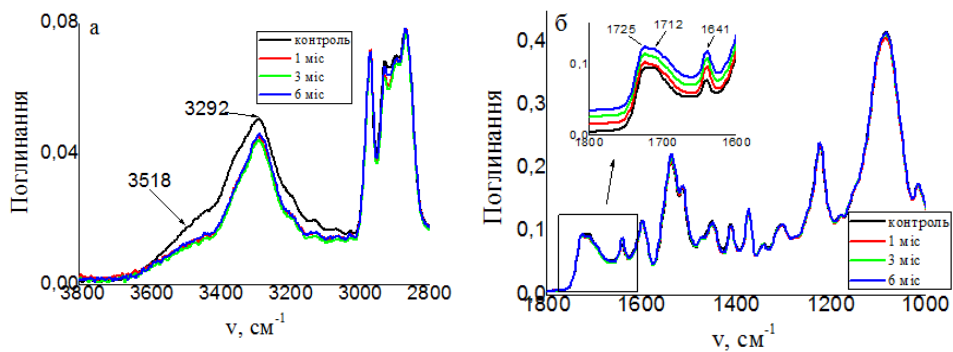


Рис. 3.6 Фрагменти ІЧ-спектрів ПУС2+ДАК до (1) та після інкубації у реактиві Фентона протягом 1 місяця (2), 3 місяців (3) і 6 місяців (4) у діапазоні $3800\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ (а) та $1800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ (б)

Крім того, у зразках ПУС2+ДАК спостерігається збільшення інтенсивності смуги поглинання $\text{C}=\text{O}$ груп при 1641 см^{-1} , що є характерною відмінністю від змін, зафіксованих у зразках ПУС1+ДАК.

На ІЧ-спектрах композиції ПУС3+ДАК у діапазоні частот $3800\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ (рис. 3.7 а) після впливу реактиву Фентона зафіксовано зниження інтенсивності смуг поглинання

валентних коливань зв'язаних (3292 см^{-1}) та вільних (3518 см^{-1}) NH-груп, подібно до змін, спостережених у спектрах ПУС1+ДАК та ПУС2+ДАК.

У межах спектрального діапазону $1800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ (рис. 3.7 б) також виявлено підвищення інтенсивності смуги поглинання неасоційованих карбонільних груп (1725 см^{-1}) та зменшення інтенсивності смуги асоційованих карбонільних груп (1712 см^{-1}), що відповідає тенденціям, зафіксованим у зразках ПУС2+ДАК.

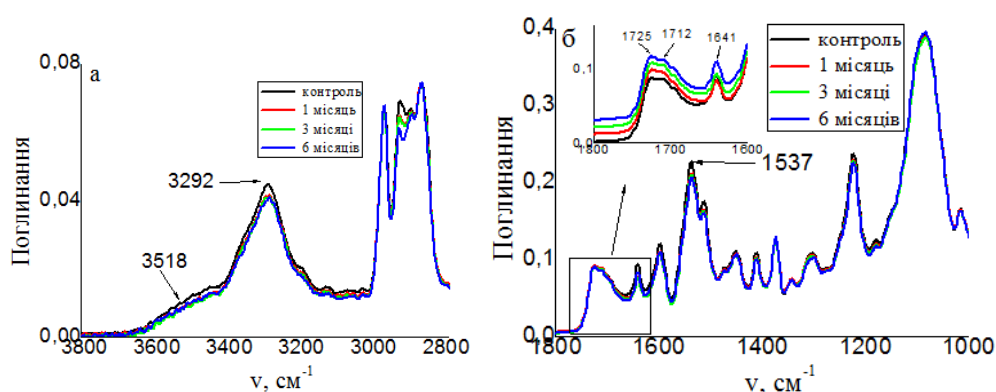


Рис. 3.7 Фрагменти ІЧ-спектрів ПУС3+ДАК до (1) та після інкубації у реактиві Фентона протягом 1 місяця (2), 3 місяців (3) і 6 місяців (4) у діапазоні $3800\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ (а) та $1800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ (б)

Щодо поведінки смуги поглинання при 1641 см^{-1} , характерної для C=O-груп, у зразках ПУС3+ДАК, аналогічно до ПУС1+ДАК, спостерігалось її зниження. Проте відмінністю є те, що зменшення інтенсивності цієї смуги реєструється вже після одного місяця інкубації, що може вказувати на швидший процес структурних змін під впливом окислювального середовища.

Аналіз результатів ІЧ-спектроскопії свідчить про зміну функціональних груп, залучених у формування водневих зв'язків, що може вказувати на структурні модифікації у поверхневих шарах полімерної матриці. Зокрема, зменшення інтенсивності смуг поглинання, відповідних вільним і зв'язаним NH-групам, свідчить про зниження їх кількості під впливом реактиву Фентона, що, ймовірно, пов'язано із руйнуванням водневих зв'язків та частковим розривом ковалентних зв'язків у полімері.

Перерозподіл інтенсивності поглинання карбонільних груп уретанового фрагмента — підвищення інтенсивності смуг $\nu\text{C}=\text{O}$ неасоційованих і зниження $\nu\text{C}=\text{O}$ асоційованих — вказує на ослаблення водневих взаємодій C=O груп. Зміни в області поглинання сечовинних груп (δNH , $\nu\text{C}=\text{O}$) свідчать про перебудову поверхневої структури полімеру, що може бути результатом порушення чи формування нових водневих зв'язків між полімерною матрицею та компонентами середовища.

Таким чином, ІЧ-спектроскопічні дослідження підтверджують, що композиційні матеріали зазнають окислювальної деструкції, яка супроводжується руйнуванням хімічних зв'язків у поверхневих шарах, зміною характеру водневих зв'язків та структурною перебудовою полімерної основи.

Варто зазначити, що у композиціях на основі ДАК, на відміну від вихідних ПУС, зафіксовані зміни не лише у смугах поглинання νNH , $\nu\text{C}=\text{O}$ та δNH уретанового фрагмента, але й у смугі поглинання $\nu\text{C}=\text{O}$ сечовинних груп. Натомість у спектрах

ПУС спостерігалися зміни в області поглинання ν_{C-O} уретанового фрагмента. Така відмінність, ймовірно, зумовлена присутністю ДАК у структурі полімерної матриці та може бути пояснена її локальними перебудовами, пов'язаними з вивільненням лікарської речовини.

3.2.2. Фізико-механічні випробування

Після інкубації в реактиві Фентона протягом 1, 3 та 6 місяців фізико-механічні властивості досліджуваних зразків зазнають змін, що залежать від тривалості впливу модельного середовища.

Зразок	Міцність при розриві, МПа / термін інкубації			
	Контроль	1 місяць	3 місяці	6 місяців
ПУС1+Д АК	0,31±0,01	0,56±0,03	0,34±0,02	0,44±0,04
ПУС2+Д АК	0,22±0,01	0,35±0,02	0,25±0,01	0,63±0,03
ПУС3+Д АК	0,40±0,03	0,56±0,01	0,43±0,03	0,51±0,05

Таблиця 3.2 Міцність при розриві ПУС та композитів з ДАК після інкубації у реактиві Фентона

Міцність при розриві полімерних композиційних матеріалів із ДАК змінюється нелінійно у процесі інкубації: через 1 місяць спостерігається збільшення міцності, через 3 місяці — її зниження, а після 6 місяців — знову зростання показників порівняно з попередніми термінами експозиції.

У вихідному стані (до інкубації) міцність при розриві композиційних матеріалів із ДАК становить 0,22–0,40 МПа. Після 6 місяців перебування у реактиві Фентона цей показник підвищується до 0,44–0,63 МПа. Таким чином, через 6 місяців експозиції спостерігається зростання міцності при розриві на 27,50–186,36 % відносно контрольних зразків для всіх досліджуваних композицій.

Зміни відносного подовження при розриві композиційних полімерних матеріалів залежать від тривалості їх інкубації в реактиві Фентона і мають нелінійний характер. Після одного місяця інкубації зафіксовано підвищення значень відносного подовження, тоді як після трьох місяців відбувається їх зниження у всіх досліджуваних зразках.

Після 6 місяців інкубації спостерігається зростання відносного подовження для зразків ПУС2+ДАК та ПУС3+ДАК у порівнянні з попередніми термінами, що узгоджується з поведінкою вихідних полімерів ПУС2 та ПУС3, на основі яких були синтезовані відповідні композити. Натомість у зразку ПУС1+ДАК після шести місяців інкубації відзначено зменшення відносного подовження, подібно до зниження міцності, зафіксованого для вихідного полімеру ПУС1. Ця відмінність, ймовірно, пояснюється присутністю ДАК у структурі полімерної матриці композитів, що може призводити

до змін у внутрішній організації матеріалу внаслідок вивільнення лікарської речовини та перерозподілу водневих зв'язків.

Зразок	Відносне подовження при розриві, %/термін інкубації			
	Контроль	1 місяць	3 місяці	6 місяців
ПУС1+Д АК	99,0±6,0	227,8±1 1,9	198,2±19, 8	161,1±8, 2
ПУС2+Д АК	39,0±2,0	74,2±2, 1	46,7±2,7	64,3±3,0
ПУС3+Д АК	152,0±7, 0	184,6±9 ,2	184,0±12, 0	198,5±6, 5

Таблиця 3.3 Відносне подовження при розриві композитів з ДАК після інкубації у реактиві Фентона

На початковому етапі дослідження відносне подовження при розриві композиційних матеріалів із ДАК становило 39,0–152,0 %, тоді як після шести місяців інкубації ці значення зросли до 64,3–198,5 %. Це свідчить про підвищення відносного подовження на 30,59–64,87 % порівняно з контрольними зразками.

У підсумку, фізико-механічні властивості композиційних матеріалів із ДАК змінюються під впливом реактиву Фентона залежно від тривалості експозиції. Через шість місяців

інкубації спостерігається підвищення як міцності при розриві, так і відносного подовження. Отримані результати свідчать про структурні перебудови полімерної матриці під дією модельного середовища, які зумовлені змінами у системі водневих зв'язків і сприяють покращенню механічних характеристик матеріалу.

3.2.3. Теплофізичні випробування

За результатами диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК) встановлено, що після інкубації композиційних матеріалів із ДАК у реактиві Фентона спостерігається підвищення температури склування (T_c) та стрибка теплоємності (ΔC_p) при переході через температуру склування під час другого нагрівання. Така тенденція збігається з результатами для вихідних полімерів ПУС, на основі яких створено досліджувані композиції з ДАК. Щоб усунути вплив термічної та механічної історії зразків, вимірювання проводили при двократному нагріванні, при цьому достовірними вважалися результати другого прогріву.

Після шестимісячної інкубації температура склування композиційних матеріалів із ДАК збільшилася на 6,5–49,6 %, а значення ΔC_p зросло на 0,2–50,9 %.

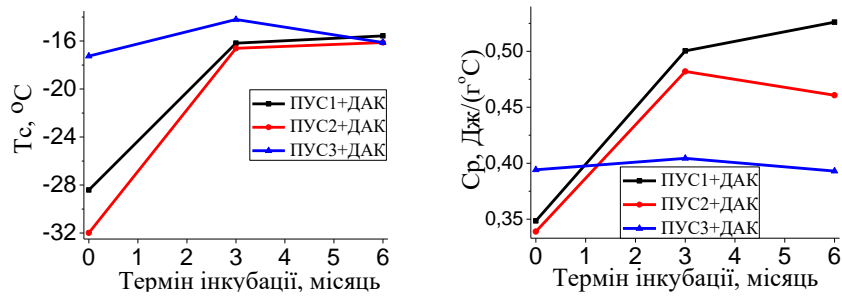


Рис. 3.8 Зміна T_g (а) та ΔC_p при склуванні (б) 2-го прогріву після інкубації у реактиві фентона ПУС1+ДАК (1), ПУС2+ДАК (2) та ПУС3+ДАК (3)

Найменші зміни теплофізичних характеристик зафіксовано для зразків ПУС3+ДАК, що також відповідає тенденціям, характерним для вихідного полімеру ПУС3. Зокрема, після 6 місяців інкубації температура склування ПУС3+ДАК зросла на 6,5 %, а стрибок теплоємності — лише на 0,2 %. Це свідчить про менші структурні зміни полімерної матриці ПУС3+ДАК порівняно з ПУС1+ДАК та ПУС2+ДАК.

Окислювальні процеси в модельному середовищі призводять до руйнування м'яких сегментів полімерної матриці, що сприяє збільшенню частки жорстких доменів, зниженню сегментальної рухливості макромолекул і зменшенню вільного об'єму. Відповідно, підвищення T_g і ΔC_p після інкубації свідчить про ущільнення структури матеріалу та обмеження рухливості сегментів полімерної матриці.

ВИСНОВКИ

1. Проведено комплексне *in vitro* дослідження біодеструкційної стійкості поліуретан-сечовинних матеріалів (ПУС) із фрагментами подовжувача макроланцюга ДАДФ та прищепленого кополімеру ПВС-ПЕГ, а також композиційних матеріалів на їх основі, модифікованих дакарбазином (ДАК), в середовищі реактиву Фентона, що моделює запальний процес.

2. Доведено на основі ІЧ-спектроскопічних досліджень, що на початкових стадіях окислювальної деструкції руйнуються переважно поліетерні фрагменти, про що свідчить зменшення інтенсивності смуг C–O–C у діапазоні 1100–1000 cm^{-1} , тоді як уретанові та сечовинні зв'язки зазнають змін на більш пізніх етапах, що пояснює нелінійність у зміні фізико-механічних властивостей.

3. Встановлено методом диференціальної сканувальної калориметрії, підвищення температури склування на 6,5–50,0 % та стрибок теплоємності на 0,2–53,9 %, що вказує на ущільнення полімерної структури та зменшення вільного об'єму.

4. Підтверджено вплив реактиву Фентона на фізико-механічні властивості ПУС. Міцність при розриві ПУС до інкубації становила 0,31-0,60 МПа, а після 6 місяців інкубації — 0,36-0,45 МПа. Відносне подовження при розриві для всіх ПУС до інкубації коливалося в межах 47,4-186,0 %, а після 6 місяців інкубації становило 92,1-239,9 %

5. Таким чином, отримані результати проведених досліджень, підтверджують, що композиційні матеріали на

основі ПУС із кополімером ПВС-ПЕГ та ДАК зазнають контрольованих структурних змін під дією реактиву Фентона, що відкриває перспективи їх застосування, як тимчасових біорозкладних матеріалів у медичній практиці, зокрема для створення лікарських імплантатів із керованим терміном дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. О. М. Гриценко , Н. М. Баран¹ , Л. Дулебова , Б. В. Бережний. Новий метод одержання трубчастих виробів на основі полімерних гелів. Львів : Львів. політехніка, 2021. 8 с.
2. Рожнова Р. А., Примушко С. О., Кісельова Т. О. Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ. 2020. 2 с.
3. Примушко, С., Козлова, Г., Гладирь, І., Рожнова, Р., Розробка нових композиційних матеріалів з іфосфамідом на основі поліуретансечовин, які містять в своїй структурі 2-(2-аміноетоксі) етан-1-амін. Редакційна колегія, 2022. 210 с.
4. Гладир І. І., et al. Розробка та дослідження полімерних композиційних матеріалів медичного призначення з іфосфамідом на основі поліуретанів з ізоціануратними фрагментами. Polymer Journal/Polymernyi Zhurnal (18181724), 2020, 43 с.
5. Лукашевич С. А., Козлова Г. А. Поліуретани, синтезовані на основі ди-та поліізоціанату, наповнені доксорубіцином: дослідження структури і властивостей. Полімерний журнал, 2019, 41, № 1: 62 с.
6. SENIUTOVYCH, R. V., et al. SURGICAL GLUES. CHEMICAL STRUCTURE, MECHANISMS OF ACTION (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE). Буковинський медичний вісник, 2019, 21.2 (82) р. 1: 145-150.
7. Миронов П. Ф. Ефективність лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком (експериментальне дослідження). 2021. PhD Thesis. Сумський державний університет.
8. Віслогузова К.М. Композиційні матеріали на основі поліуретансечовин з фрагментами кополімера полі

- (вінілбутираль-вінілацетат-вініловий спирт), наповнені кремнеземом, модифікованим сполуками срібла та міді. 2022, 13 с.
9. Prymushko S. O. Film-forming compositions based on polyurethaneureas with extended release of dacarbazine. *Polymer Journal*. 2023. 45.
 10. Матиящук, О. В. Застосування флокулянтів на стадії попереднього вапнування дифузійного соку. 2021. 112 с.
 11. Мерікова, А. Розробка складу композитивних очних крапель з таурином. 2023. 83.
 12. Бицкало, Н. Р. Розробка та дослідження композиції на основі модифікованих полісахаридів. 2021. 231 с.
 13. Adelnia, Hossein, et al. Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future. *European Polymer Journal*, 2022. 164.
 14. Ахранович, О., Брикова, О., Штомпель, В., & Савельєв, Ю. Дослідження структури поліуретан-полілактидних композитів. 2023. 86 с.
 15. Vislohuzova, T., Rozhnova, R., Kiselova, T., & Kozlova, G. Development and research of composite materials with dacarbazine based on polyurethane-urea with fragments of polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolymer in the structure. 2024.
 16. Yang, Q., Guo, J., Zhang, S., Guan, F., Yu, Y., Yao, Q., ... & Xu, Y. A novel biomedical compatibilizer (polyvinyl alcohol-allyl polyethylene glycol graft copolymer) for polyvinyl alcohol/polyethylene oxide composite system. *Journal of Applied Polymer Science*. 2022. 139.
 17. Fahmy, H. M., & Amr, A. Synthesis of Stearyl Alcohol/Polyethylene Glycol Hybrids as Water-Repellent Finishes for Cotton/Polyester Blended Fabric. *Fibers and Polymers*. 2024. 10.

18. Дакарбазин, опис активної речовини та структурна формула. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2417/dakarbazin> (дата звернення: 05.12.2024).
19. Беленічев, І. Ф., Павлов, С. В., Бухтіярова, Н. В., Риженко, В. П., Горбачова, С. В., Біленький, С. А., ... & Марічева, О. О. Моніторинг лікарських препаратів: практикум для магістрів I року навчання, спец. 224 «Технології медичної діагностики та лікування». 2021. 115с.
20. Borysenko, D., Maikut-Zabrodskaia, I., Melnyk, U., & Vydyborets, S. Correction of the emetic syndrome in case of the chemotherapy. In SWorld-Ger Conference proceedings. 2022. 34 с.
21. Денисенко В. Д., Галатенко Н. А., Рожнова Р. А., Нечаєва Л. Ю. Розробка та дослідження композиційних матеріалів з дакарбазином медичного призначення на основі пінополіуретансечовин. Polymer Journal/Polymernyi Zhurnal 2022. 44с.
22. Prymushko, S. O., Galatenko, N. A., Rozhnova, R. A., Kozlova, G. A., Gladyr, I. I., & Nechaeva, L. Y. Film-forming compositions based on polyurethaneureas with extended release of dacarbazine. Polymer Journal/Polymernyi Zhurnal. 2023. 45с.
23. Абраамян Г., Кухтенко О. Актуальність розробки таблеток пролонгованої дії для лікування цукрового діабету. 2020. 121с.
24. Досвід застосування дакарбазину в лікуванні генералізованої меланоми шкіри. Клінічні онкології. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/1471/opyt-primeneniya-dakarbazina-v-lechenii-generalizovanoj-melanomy-kozhi> (дата звернення: 07.12.2024).