УДК 678.664 + 667.613.5

Багатофункціональні бактерицидні пінополіуретани

Л.А. Марковська

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

Синтезовані нові пінополіуретани характеризуються бактерицидними, самоклеючими та місцевоанестезуючими властивостями. Такі пінополіуретани можуть знайти застосування як тимчасові замінники шкіри, перев'язувальні засоби та гігієнічні губки.

Ключові слова: пінополіуретани, бактерицидність, адгезія, анестезія, сорбція.

Пінополіуретани (ППУ) завдяки комплексу специфічних фізико-хімічних властивостей, можливості цілеспрямованої структурно-хімічної та фізичної модифікації, наявності доступної сировини – найбільш привабливі серед полі-мерів для створення біологічно активних полімерних матеріалів. Завдяки своїм різноманітним фізичним показникам ППУ широко використовуються як полімерні матриці для створення композиційних матеріалів з високими еластичністю, газопроникністю та водопоглинанням. Для надання біологічної активності в матрицю ППУ вводять біоциди, антисептики, анестетики та ензими [1, 2]. Слід відмітити, що внаслідок гетерогенності структури, ППУ є гіпотетичними біосумісними полімерами [3]. ППУ, що мають біологічну активність, набули широкого розповсюдження в медичній практиці як тимчасові за-мінники шкіри, перев'язувальні засоби та гігієнічні губки [4].

Метою цієї роботи є синтез бактерицидних ППУ, що мають високі сорбційні та адгезійні (самоклеючі) властивості до поверхні шкіри й лікувальний (знеболювальний) ефект.

Пінополіуретани отримували на основі: етерів молекулярної маси від 2500 до 5000 (ПОПГ-2500, ПОПГ-3003, ПОПГ-3603-2П, ПОПГ-5003); естерів молекулярної маси 500, 800 і 2200 (П-7, ПДА-800, П-2200); біологічно активної сполуки: 1,4-ди-N-оксид 2,3-біс(оксиметил)-хіноксаліну (ДОХ); 2,4(2,6)- толуїлендіізоціанату: $CH_3–C_6H_3(NCO)_2$ (ТДІ); каталізаторів: октоату олова (ОО) і трис-(диметиламінометил)фенолу (УП-606/2); кремнійорганічного стабілізатора піни – блоккополімеру полідиметилсилоксану і оксидів алкіленів (КЕП-2) та вазелінового масла.

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

Для забезпечення самоадгезійних властивостей (під час виділення ексудату з поверхні рани) до складу ППУ, що мають бактерицидність пролонгованої дії, була введена натрієва сіль частково заміщеної поліакрилової кислоти (Na-ПАК), (розмір часток < 1000 нм (99 %), густина 0,69 г/мл, залишок акрилової кислоти < 600 ppm) [5].

Для надання знеболювального ефекту до складу ППУ був введений 2,6-диметил-*n,n*-діетиламіноацетаніліду гідрохлорид (ДДГХ) у вигляді 10 %-вого водного розчину в кількості 0,25–2,00 % мас. (від маси ППУ) [6]. Відомо, що ДДГХ активно застосовується в фармакології як сильнодіючий засіб, який забезпечує всі види місцевої анестезії [7].

Пінополіуретани отримували змішуванням поліефірного компонента (суміш поліетерів і поліестерів молекулярної маси 500–5000, октоату олова (ОО), води, УП-606/2, вазелінового масла і кремнійорганічного блоку кополімеру КЕП-2, 1,4–ди-N-оксид 2,3-біс(оксиметил)хіноксаліну (ДНООХ), Na-ПАК і ДДГХ) з ізоціанатним компонентом [4,4'-дифенілметандіізоціанат (ДФМДІ), або толуїлендіізоціанат (суміш 2,4- і 2,6-ізомерів) (ТДІ), або 1,6 – гексаметилендіізоціанат). При цьому зразки № 1–8 отримували на основі суміші поліефірів П-7 і Л-5003; № 9 – П-2200 і Л-3003; № 10 – П-2200 і Л-5003; № 11 – ПДА-800 і Л-5003 та ТДІ як ізоціанатного компонента.

Водопоглинання визначали за методикою [8].

Адгезію самоклеючі властивості ППУ оцінювали за межею міцності за нормального відриву (*P*) [9]. Відтворення значень показників адгезії перевіряли за результатами не менше 5 паралельних випробувань.

Місцевоанестезуючу (знеболювальну) дію зразків ППУ з різним вмістом ДДГХ оцінювали за вивільненням цієї лікарської речовини з полімерної матриці у фізіологічний розчин за температури 36,6 °С. Після витримування зразків однакової ваги вихідного ППУ та ППУ з різним вмістом ДДГХ у фізіологічному розчині в термостаті через 1, 2, 3, 4, 24 та 48 год. було записано УФ-спектри фізіологічного розчину («Specord UV-VIS», λ = 300 нм, $l_{\text{кювети}}$=10 мм). Вміст

© 2012 Л.А. Марковська

Таблиця 1. Результати дослідження водопоглинання бактерицидних пінополіуретанів

№ зразка	ДДГХ мас.ч./%	Na-ПАК, мас.ч./%	Водопоглинання, %		
			1 год.	24 год..	48 год.
1	0/0	0/0	1110	1400	1415
2	3,125/0,25	12,0/1,0	1110	1400	1414
3	6,25/0,50	30,0/2,0	1110	1400	1414
4	12,5/1,0	60,0/5,0	1109	1399	1410
5	25,0/2,0	120,0/10,0	1108	1398	1407
6	3,125/0,250	240,0/20,0	1104	1396	1404
7	6,25/0,50	600,0/50,0	1103	1395	1401
8	12,5/1,0	1200,0/100,0	1100	1391	1400
9	4,0/2,0	21,4/10,0	1021	1164	1194
10	2,0/1,0	20,4/10,0	1022	1165	1198
11	3,68/1,00	42,3/10,0	995	1086	1098

Таблиця 2. Показники адгезійних властивостей зразків бактерицидних ППУ

№ зразка	Na-ПАК, мас.ч./ %	Межа адгезійної міцності за нормального відриву (МПа) залежно від терміну витримування після склеювання (доба)				
		1	3	5	10	20
1	0/0	0	0	0	0	0
2	12/1	0	0	0	0	0
3	30/2	0,015	0,017	0,017	0,014	0,012
4	60/5	0,018	0,019	0,019	0,016	0,014
5	120/10	0,020	0,022	0,022	0,020	0,018
6	240/20	0,025	0,030	0,030	0,024	0,022
7	600/50	0,050	0,060	0,060	0,050	0,040
8	1200/100	0,070	0,080	0,100	0,100	0,100
9	21,4/10,0	0,020	0,021	0.021	0,019	0,016
10	20,4/10,0	0,019	0,020	0,020	0,017	0,015
11	42,3/10,0	0,021	0,023	0,022	0,019	0,016

вивільненого ДДГХ у фізіологічному розчині визначали за калібрувальним графіком «оптична густина – вміст речовини».

Бактерицидну активність ППУ визначали *in vitro* методом дисків, розміщених у живильному середовищі [10], мікробне навантаження $5 \cdot 10^7$ колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл. Пролонгованість бактерицидної дії ППУ визначали за допомогою зразків полімерів через три роки після їх синтезу. Розрахунки проводили після інкубації посівів у термостаті за температури 36,6 °С протягом 1–48 год. Оцінку антимікробної дії зразків ППУ проводили за наявністю чи відсутністю мікробного росту під дисками та навколо них.

Результати дослідження сорбційних властивостей отриманих бактерицидних ППУ наведені в табл. 1. Як видно із даних таблиці, вихідні ППУ (зразок № 1) мають високі сорбційні властивості (водопоглинання більше 1400 %) [11]. Сорбційні властивості синтезованих бактерицидних ППУ, що містять у своєму складі 1–100 % Na-ПАК і 0,25–2,00 % ДДГХ, залишаються на такому ж високому рівні (табл. 1), тобто, введення Na-ПАК і ДДГХ у визначеному інтервалі концентрацій зовсім не впливає на значення сорбційних властивостей.

Дослідження адгезійних властивостей зразків ППУ, що містять Na-ПАК, наведено в табл. 2. Результати досліджень показали, що ППУ, у склад яких введено малі кількості (1%) Na-ПАК, не мають адгезійних властивостей, які з'являються за збільшення концентрації Na-ПАК у системі (табл. 2). Максимальний показник адгезійних властивостей має ППУ-8 із 100 %-вим вмістом Na-ПАК (щодо маси вихідного ППУ), причому цей показник не залежить від тривалості витримування після склеювання. Навіть через 20 діб міцність склеювання зразків ППУ практично не змінюється і становить ~0,1 МПа, тому при зніманні бактерицидного пінополіуретанового матеріалу з пошкодженої поверхні шкіри можна її додатково травмувати. Межа адгезійної міцності ППУ із вмістом 5–20 % Na-ПАК знижується залежно від терміну витримування після склеювання до значення 0,014÷0,020 МПа. Це дуже важливий фактор, оскільки такі самоклеючі бактерицидні ППУ у разі необхідності можна буде зняти з пошкодженої поверхні шкіри, не травмуючи останню додатково.

Проведені дослідження адгезійних властивостей ППУ з вмістом ДДГХ від 0,25 до 2,00 % мас. щодо маси вихідного ППУ підтвердили їхні задовільні самоклеючі властивості – межа адгезійної міцності (*P*)

Таблиця 3. Динаміка вивільнення ДДГХ із бактерицидного пінополіуретану (БППУ) у фізіологічний розчин

№ зразка	Вміст ДДГХ у БППУ		Динаміка виходу лідокаїну гідрохлориду із БППУ у часі, години											
			1		2		3		4		24		48	
	мас. ч. /%	г	мас. ч.	г	мас ч.	г	мас. ч.	г	мас. ч.	г	мас. ч.	г	мас. ч.	г
1	3,125/0,250	0,0125	0,50	0,0020	1,500	0,0060	3,110	0,1240	-	-	-	-	-	-
2	6,25/0,50	0,0250	0,50	0,0020	1,500	0,0060	2,250	0,0090	3,50	0,0140	6,250	0,0250	-	-
3	12,5/1,0	0,0500	0,65	0,0026	1,225	0,0050	2,225	0,0089	2,75	0,0110	7,025	0,0281	7,40	0,0296
4	25,0/2,0	0,1000	0,38	0,0015	1,25	0,0054	2,000	0,0087	2,725	0,0109	6,780	0,0271	7,78	0,0311

Таблиця 4. Антибактеріальна та антимікотична властивість зразків бактерицидних самоклеючих анестезуючих пінополіуретанів

№ зразка ППУ	Na-ПАК, %	ДДГХ, %	Тест-культури													
			E. coli ATCC 25922	E. co1i 150	Klebsiella pneumoniae 6447	S. aureus 180	Pseudomonas aeruginosa 561	Pseudomonas aeruginosa 6847	Proteus mirabilis F-403	Proteus mirabilis 6054	Proteus vulgaris 8718	Cand. albikans ATCC 10231	Cand parapsilosis 890	Candida krusei 791	Candida tropicalis	Saccharomyce cerev 4888
			Бактерії									Дріжджі				
1	0	0	9	10	10	10	9	8	10	11	10	0	0	0	0	0
2	1	0,25	10	9	10	10	10	10	10	10	11	0	0	0	0	0
3	2	0,5	11	12	13	13	10	10	14	13	12	0	0	0	0	0
4	5	1,0	14	15	15	15	10	11	17	14	20	0	0	0	0	0
5	10	2,0	15	15	15	15	11	10	19	14	22	0	0	0	0	0
6	20	0,25	15	14	14	14	11	10	17	13	21	0	0	0	0	0
7	50	0,5	14	12	13	13	10	11	18	12	20	0	0	0	0	0
8	100	1,0	11	13	14	14	9	10	16	12	18	0	0	0	0	0
9	10	2,0	13	13	13	14	10	9	17	13	18	0	0	0	0	0
10	10	1,0	14	12	14	15	11	10	18	12	19	0	0	0	0	0
11	10	1,0	12	11	12	13	9	8	16	10	17	0	0	0	0	0

за нормального відриву протягом 1–20 діб практично не змінюється і становить 0,018÷0,022 МПа. Тобто введення ДДГХ у склад бактерицидного пінополіуретанового матеріалу не впливає на його адгезійні властивості.

Дослідження динаміки вивільнення ДДГХ з полімерної матриці показало, що зразок ППУ-1, який містить 0,25 % мас. ДДГХ, вже через 3 год. повністю вивільняє лікарську речовину у фізіологічний розчин з полімерної матриці, а для ППУ-2 з вмістом 0,5 % мас. ДДГХ – через 24 год. (табл. 3). Зразки ППУ-3 та ППУ-4, які містять 1 і 2 % мас. ДДГХ, через 48 год. вивільняють тільки 59 і 31 % мас. відповідно (табл. 3). Вочевидь, транспортування ДДГХ з полімерної матриці у фізіологічний розчин відбувається шляхом дифузії за зворотним механізмом [12].

На основі проведених досліджень можна зробити висновки, що зразки ППУ з вмістом 0,25–0,50 % мас. ДДГХ характеризуються короткотривалою дією („залповою дозою”). Вміст 1–2 % мас. ДДГХ у матриці ППУ забезпечує необхідний пролонгований місцевий знеболювальний ефект. До того ж відомо, що ДДГХ забезпечує всі види місцевої анестезії, а для анестезії периферійних нервів під час лікування пошкоджень шкіри достатньо 1 і 2 %-вих розчинів [7].

Дослідження біологічної активності ППУ показали, що всі зразки отриманих ППУ мають біологічну дію щодо тест-культур бактерій, проявом якої є пригнічення росту всіх досліджених мікроорганізмів під зразками або наявність зон затримки росту (від 8 до 22 мм) навколо досліджуваних зразків, а також щодо дріжджових грибів (0 балів – це значить, що досліджуваний матеріал грибостійкий і має сильний фунгістатичний ефект) (табл. 4). Біологічна активність синтезованих ППУ може бути пояснена, за аналогією [13], наявністю в архітектурі макроланцюга 1,4-ди-N-оксид 2,3-біс (оксиметил)-хіноксаліну (ДОХ) – антибактеріальної речовини широкого спектра дії.

Введення Na-ПАК і ДДГХ визначеного інтервалу концентрацій у склад вихідного ППУ не призвело до блокування його біологічно активних центрів. Досліджені зразки мали антибактеріальні властивості щодо штамів *E. coli 150*, *Klebsiella pneumoniae 6447*, *E. coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus-180, Pseudomonas aeruginosa (561, 6847), Proteus mirabilis (F-403, 6054)* та *Pr. vulgaris 8718* (розмір зон 8–22 мм)

і антимікотичні властивості щодо дріжджових грибів (табл. 4). У визначеному інтервалі концентрацій Na-ПАК і ДДГХ зразки ППУ грибостійкі, оскільки ріст грибів на них не проявляється. Відсутність росту грибів на і під зразками ППУ за умов безпосереднього контакту нижньої поверхні зразків з інфікованим середовищем дає підставу вважати ППУ такими, що мають сильний фунгістатичний ефект (табл. 4).

Отже, синтезовані бактерицидні самоклеючі анестезуючі ППУ характеризуються пролонгованою (не менше трьох років) бактерицидною дією та можуть бути рекомендовані при розробці бактерицидних перев'язувальних засобів із самоклеючими властивостями і знеболювальним ефектом, а також тимчасових замінників шкіри.

Література

1. *Tan Kuitian, Obendorf S. Kay.* // J. of Membr. Sci. – 2007. – Vol. 289. – P. 199–209.

2. Savelyev Yu., Savelyeva O.A., Markovskaya L.A., Robota L.P., Veselov V.Ya. // Scientific Proceedings of Riga Technical University. – 2007. - Vol.14. - P. 107-114.

3. *Пхакадзе Г.А.* Биодеструктируемые полимеры. - Киев: Наук. думка, 1990. - 160 с.

4. Pat. 6019996 USA, MKI[8] A61L 15/26, 15/42, 15/16; 15/22; A61F 013/00. Wound dressing comprising polyurethane foam. / Cheong; Catherine Louise (Burnley, GB). - Johnson & Johnson Medical, Inc. (Arlington, TX). - No08/987,929. – Filled: December 10, 1997; Appl.: February 1, 2000 .

5. Пат. № 20282 Україна, МКВ[8] C08G 18/08, A 61L 15/26, 15/22, 15/16. Бактерицидний пінополіуретановий перев'язувальний матеріал « СМС- ПУР- ДЕРМ» для медичних цілей. / Савельєв Ю.В, Марковська Л.А, Савельєва О.О. - Опубл. 15.01.2007. Бюл. №1.

6. Пат. 34086 Україна, МКВ[8] A 61L 15/16, C08G 18/00. Бактерицидний перев'язувальний пінополіуретановий матеріал «СМС-ПУР-АН» для медичних цілей./ Савельєв Ю.В, Марковська Л.А, Савельєва О.О. - Опубл. 25.07.2008. - Бюл. №14.

7. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Пособие для врачей. В 2 т. 14-е изд., перераб., испр. и доп. Т.1. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – С. 294-295.

8. *Hourston D.J., Williams G., Satguru R., Padget J.D., Pears D.* // J. of Applied Polymer Sci. – 1997. – Vol. 66. – P. 2035-2042.

9. ГОСТ 14760 – 69. Клеи. Метод определения прочности при отрыве. – М.: Гос. комитет СССР по стандартам (переиздано), 1986. – 5 с.

10. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. – М.: 1983. - № 142. – 15 с.

11. Пат. 33837 Україна, МКВ[6] C08G, C18/08, A 61 L 15/26, 15/22, 15/16. Спосіб одержання пінополіуретанів, що мають біосумісність та бактерицидність/ Савельєв Ю.В., Марковська Л.А., Савельєва О.О., Галатенко Н.А., Руденко А.В, Греков А.П., Веселов В.Я., Коропачинська К.О. - Опубл. 17.03.2003. - Бюл. № 3.

12. *Валуев Л.И., Валуева Т.А., Валуев И.Л., Платэ Н.А.* // Успехи биолог. химии. – 2003. – Т.43. – С. 307-328.

13. *Savelyev Yu.* - In: Handbook of Condensation Thermoplastic Elastomers. / Ed by S. Fakirov. - Wiley-VCH Verlag GmbY&Co.KGaA, 2005. – P. 355-380.

Надійшла до редакції 20 лютого 2012 р.

Многофункциональные бактерицидные пенополиуретаны

Л.А. Марковская

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

Синтезированы новые пенополиуретаны. Полученные пенополиуретаны характеризуются бактерицидными, самоклеющими и местноанестезирующими свойствами. Такие пенополиуретаны могут найти применение как временные заменители кожи, перевязочные средства, гигиенические губки.

Ключевые слова: пенополиуретаны, бактерицидность, адгезия, анестезия, сорбция.

Многофункциональные бактерицидные пенополиуретаны

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine
48, Kharkivske shause, Kyiv, 02160, Ukraine

Novel polyurethane foams were synthesized. Polyurethane foams are characterized by bactericidal, self-adhesive and local anaesthetic properties. These polyurethane foams can be used as temporary skin substitutes, dressing materials and hygienic sponges.

Key words: polyurethane foams, bactericidity, adhesion, anaesthetization, sorption.