

УДК 678.664:678.686:615.462

Дослідження можливості хімічної іммобілізації протитуберкульозних засобів на поліуретан-епоксидному полімерному носії

Н.О. Горбунова, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, В.П. Гриценко

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

Досліджено способи іммобілізації ізоніазиду та стрептоміцину на полімерній матриці методами ІЧ- і ПМР-спектроскопії. Встановлено, що іммобілізація стрептоміцину на полімерному носії відбувається переважно за рахунок утворення водневих зв'язків. Показано можливість отримання полімерної форми гідрозиду ізонікотинової кислоти (ГІНК) за рахунок хімічної взаємодії аміногрупи ГІНК з ізоціанатними та епоксидними групами ЕПУ основи. Можлива також часткова фізична іммобілізація ГІНК.

Ключові слова: Поліуретан-епоксидні композиційні матеріали, протитуберкульозні препарати, ізоніазид, стрептоміцин, фізична іммобілізація, хімічна іммобілізація, імплантаційні матеріали.

Вступ. Створення нових біосумісних полімерних імплантаційних матеріалів з вираженою протитуберкульозною активністю має важливе значення, оскільки в Україні неухильно прогресує епідемія цього захворювання [1]. Сучасна протитуберкульозна терапія ґрунтується на принципах безперервного, довготривалого та комплексного використання ряду лікарських препаратів з бактеріостатичною і бактерицидною дією на мікобактерії туберкульозу [1, 2]. Для лікування хворих на туберкульоз кісткових тканин потрібні ефективні лікарські препарати локального застосування. Одним із сучасних напрямів розробки лікарських препаратів пролонгованої дії для медицини є іммобілізація біологічно активних і лікарських речовин (ЛР) на полімерній матриці [3–10]. Відомо, що використання ЛР як носіїв біосумісних полімерів дає змогу зменшити їх дозу і токсичний вплив, а також збільшити термін лікувальної дії. Відомі протитуберкульозні препарати пролонгованої дії на основі природних полімерів, таких як хітозан [3–6], целюлоза [7] і декстран [8]. Біологічну активність полімерної основи можна надати різними способами: введенням ЛР у полімер як наповнювача, з утворенням водневих зв'язків, та хімічною взаємодією ЛР з полімером (хімічна іммобілізація) [11].

Так, у роботах [3–6] хімічною модифікацією хітозану епіхлоргідрином і формальдегідом отримані полімергомологи хітозану, які містять хлоргідроксипропілові або гідроксиметиллові групи, що забезпечує можливість ковалентного приєднання різних речовин, у тому числі біологічно активних, до первинних аміногруп хітозану через 2-гідроксипропіл- або

метилен-спейсер. Таким способом було проведено хімічну іммобілізацію на хітозановому носії ізоніазиду (гідрозиду ізонікотинової кислоти, ГІНК) за рахунок активної гідрозидної групи ГІНК [4, 6], а також саліцилатів [4] за рахунок високої реакційної здатності протонів ароматичного ядра. Також було проведено хімічну іммобілізацію ГІНК взаємодією його гідрозидної групи з кінцевими альдегідними групами олігохітозану [4, 6]. Хімічна іммобілізація стрептоміцину (СТР) ґрунтується на здатності взаємодії первинної аміногрупи хітозану і альдегідної групи вуглеводневої складової СТР [4, 5].

У роботі [7] проведені дослідження із синтезу протитуберкульозного препарату політубазидетамбутолу пролонгованої і комбінованої дії на основі макромолекул модифікованої натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ), ГІНК і етамбутол дигідрохлориду (ЕБГХ). Хімічну іммобілізацію ГІНК здійснювали реакцією нуклеофільного заміщення діальдегідів КМЦ, отриманих окисненням КМЦ, з ГІНК. За реакцією іонного обміну ЕБГХ із Na-КМЦ етамбутол був хімічно іммобілізований на макромолекулі КМЦ.

Також відомий високомолекулярний препарат для лікування генералізованого туберкульозного процесу, що являє собою кон'югат ізоніазид-декстран [8], який характеризується пролонгованою дією, високою терапевтичною ефективністю і низькою токсичністю.

Із синтетичних полімерних носіїв ЛР найширше застосовують поліуретани, оскільки вони мають високий ступінь біосумісності. У роботах [9, 10] проведено іммобілізацію ізоніазиду на полімерній матриці переважно за допомогою водневих зв'язків.

Необхідно зауважити, що від способу іммобілізації залежать як властивості полімерного носія, так і період пролонгованого вивільнення ЛР та біологічна активність полімерного матеріалу в цілому. Тому метою цієї роботи є дослідження механізмів взаємодії лікарських препаратів з полімерною матрицею, що дасть змогу спрогнозувати їхні властивості і створити нові полімерні матеріали з пролонгованою лікувальною дією для лікування кісткових дефектів, що виникають після ураження туберкульозом.

Для отримання імплантаційних матеріалів полімерним носієм протитуберкульозних препаратів було обрано ЕПУ композицію, якій властиві підвищені фізико-механічні показники [12, 13] і висока біосумісність [14, 15]. Наявність реакційнодатних груп ЕПУ полімерної основи (ізоціанатних, гідроксильних та епоксидних) зумовлює можливість хімічної і фізичної іммобілізації ЛР на полімерному носії.

Для надання протитуберкульозної дії імплантаційним матеріалам було обрано ГІНК і СТР, які включають до більшості схем лікування туберкульозу позалеженої локалізації [16]. ГІНК за своєю активністю належить до протитуберкульозних препаратів I ряду, проявляє високу протитуберкульозну активність [17], однак на інших поширених збудників інфекційних хвороб він вираженої хіміотерапевтичної дії не має.

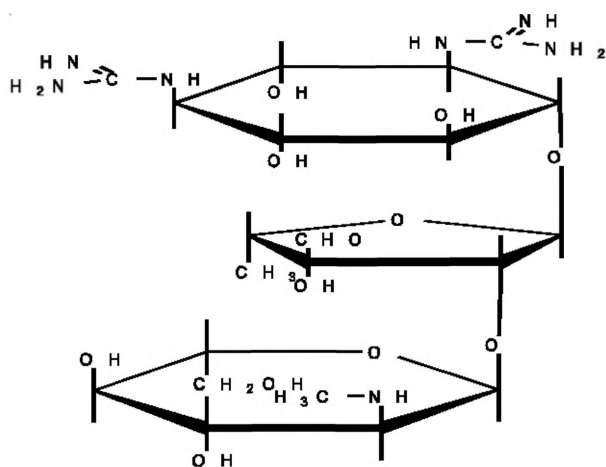
СТР – антибіотик широкого спектра дії, який ефективний проти більшості грампозитивних і грамотригативних бактерій, у тому числі й проти мікобактерій туберкульозу [17]. За своєю активністю він також належить до протитуберкульозних препаратів I ряду, хоча протитуберкульозна активність децю нижча, ніж у ГІНК.

Експериментальна частина

Матеріали.

Лікарські речовини:

Стрептоміцин. Структурна формула:



Стрептоміцину сульфат (Streptomycin-КМР фарм.,

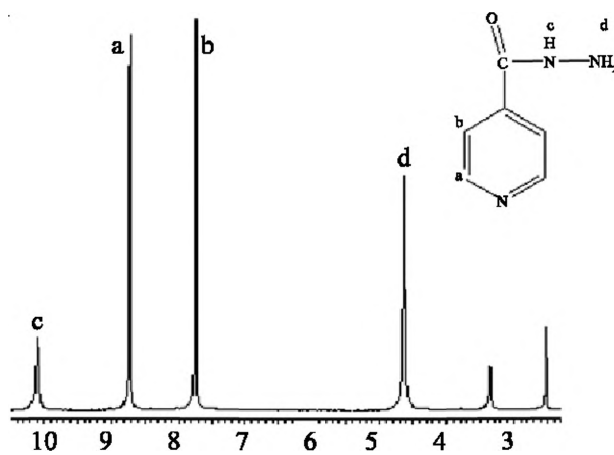


Рис. 1. ПМР спектр ГІНК

Київмедпрепарат), $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$. ММ = 1457,7 перед синтезом сушили до постійної ваги за температури 80 °С. ІЧ-спектр: $\nu_{NH, OH} - 3000-3500 \text{ см}^{-1}$, $\delta_{NH} - 1635 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{C=O}$ (спиртових, етерних) – 1053, 1090 см^{-1} .

Ізоніазид $C_6H_7N_3O$. ММ = 137,14; $T_{\text{пл}} = 172 \text{ °C}$ (Acros organics, США). Перед синтезом сушили до постійної ваги за температури 80 °С. ПМР, δ , м.ч.: 7,6 (д, 2Н, сигнали протонів піридинового циклу); 8,8 (д, 2Н, сигнали протонів піридинового циклу); 10,2 (с, 1Н, NH); 4,7 (с, 2Н, NH_2) (рис. 1). ІЧ-спектр характеризується наявністю характеристичних смуг $\nu_{NH, \text{перв. впр.}} - 3304, 3111 \text{ і } 3176 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{C=O}$ (амід I) – 1667, $\delta_{NH} 1635 \text{ і } 1556 \text{ см}^{-1}$; ν і δ_{CH} скелетні коливання піридинового циклу в області 600–1000 см^{-1} .

ЕПУ основа. Синтезували у три стадії на основі макродіізоціанату і епоксидного олігомеру. Масове співвідношення поліуретанової і епоксидної складової становить 1 : 1 [12].

Фенілізоціанат (ФІЦ) C_6H_5NO . ММ = 119,12; $\rho = 1,095 \text{ г/см}^3$ (Merck, Німеччина), очищували вакуумною перегонкою (за $T_{\text{хпл}} = 49 \pm 2 \text{ °C}$ та тиску 14 мм рт. ст., $n_D^{20} = 1,3588$).

Гексаметилендіамін (ГМДА) $C_6H_{16}N_2$. ММ = 116,21 (Merck, Німеччина) застосовували без додаткового очищення. ІЧ-спектр: $\nu_{NH} - 3341 \text{ см}^{-1}$; $\delta_{NH} - 1535 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{C-H} - 2850 \text{ і } 2930 \text{ см}^{-1}$; $\delta_{C-H} - 1300-1500 \text{ і } 600-900 \text{ см}^{-1}$. ПМР, δ , м.ч.: 2,5 (4Н, NH_2), 1,3 (12 Н, $-CH_2-$).

Фенілгліцидиловий етер (ФГЕ) $C_9H_{10}O_2$. ММ = 150,1; $\rho = 1,109 \text{ г/см}^3$, (Merck, Німеччина), застосовували без додаткового очищення. ІЧ-спектр: $\nu_{C-H} - 2700-3100 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{C=C} - 1600 \text{ см}^{-1}$; $\delta_{C-H} - 1300 - 1500 \text{ і } 600 - 900 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{C=O}$ (етерної групи) – 1000 – 1100 см^{-1} ; $\nu_{C=O}$ (епоксидної групи) – 914 см^{-1} і 867 см^{-1} . ПМР, δ , м.ч.: 6,9–7,3 (5Н, $-Ar-$); 2,7–2,9 (2Н, $-CH_2-$ епоксидної групи); 3,3 (1Н, $-CH-$ епоксидної групи); 3,9–4,2 (2Н, $-CH_2-$) (рис. 2).

Етанол (96 %) застосовували без додаткового очищення.

Диметилсульфоксид (ДМСО, «фарм») переганяли з ВаО за $T_{\text{хпл}} = 49 \pm 1 \text{ °C}$ та тиску 2 мм рт. ст.

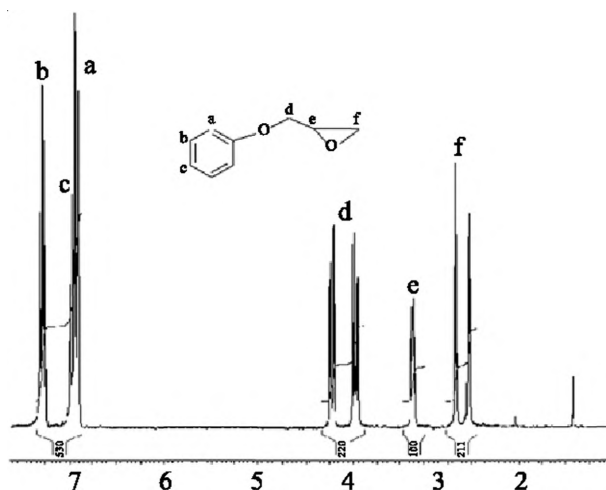


Рис. 2. ПМР спектр ФГЕ в дейтерованому ДМСО

Методи дослідження. ІЧ-спектри були зняті на ІЧ-спектрометрі з Фур'є перетворенням „Tensor-37” в області 650–4000 cm^{-1} методом багаторазового порушеного повного внутрішнього відображення (БППВВ) з використанням призми-трапеції з KRS-5 (число відображень $N = 4$), таблетованим з KBr. (ІЧ-спектрометр з Фур'є перетворенням «Tensor-37», фірми Bruker). Віднесення смуг поглинання зроблено відповідно до [18, 19].

Спектри ПМР реєстрували на спектрофотометрі «Varian VXR-300» в розчині дейтерованих ДМСО і трифтороцтової кислоти (CF_3COOD), внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хімічні зсуви відносили відповідно до [19].

Для визначення температури плавлення використовували мікронагрівальний столик Кофлера (Reichert, Австрія).

Модельні реакції.

Модельні реакції проводили у двогорлому реакторі, обладнаному магнітною мішалкою, зворотним холодильником, відводом для подачі аргону та хлор-кальцієвою трубкою за температури 75 ± 5 °С.

Модельна реакція ФІЦ з ГІНК. 1 г ГІНК (0,073 моль) розчиняли у 15 мл ДМСО. Додавали 0,868 г (0,073 моль) ФІЦ. Реакцію проводили протягом 2 год. до повної конверсії ізоціанатних груп. Розчин висаджували у воду, відфільтровували. Отримували кристали білого кольору, нерозчинні у воді і розчинні в органічних розчинниках. Сушили в сушильній шафі до постійної маси за температури 100 °С. $T_{\text{пл}} = 218$ °С. Вихід 72 %. ПМР у дейтерованому ДМСО, δ , м.ч. (рис. 3): 7,7 (д, 2Н, сигнали протонів піридинового циклу); 8,9 (д, 2Н, сигнали протонів піридинового циклу); 6,9 (т, 1Н, Ar); 7,3 (т, 2Н, Ar); 7,6 (д, 2Н, Ar); 10,6 (с, 1Н, NH); 8,4 (с, 1Н, NH), 8,9 (с, 1Н, NH). Сигнали в області 2,5 і 3,4 м.ч. належать ДМСО і воді.

Модельна реакція ФГЕ з ГІНК. 1,37 г ГІНК (0,01 моль) розчиняли у 20 мл етанолу, додавали 1,25 мл ФГЕ (0,01 моль). Реакцію проводили протягом

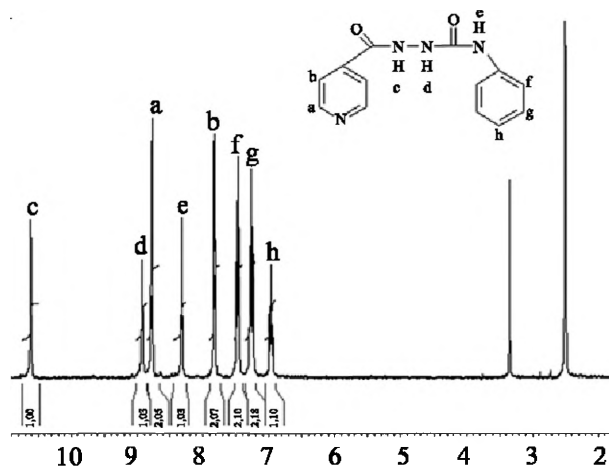


Рис. 3. ПМР спектр продукту взаємодії ФІЦ з ГІНК в дейтерованому ДМСО

6 год. Було отримано суміш ГІНК і продуктів реакції, тому реакцію проводили за мольного співвідношення ГІНК : ФГЕ = 1 : 3 (1,37 г ГІНК + 3,75 мл ФГЕ). Реакцію проводили за тих же умов. Перекристалізували із суміші етиловий спирт/вода (2 : 1). Отримали кристали темно-червоного кольору. $T_{\text{пл}} = 184\text{--}185$ °С. Вихід 80 %.

Спектр ПМР у CF_3COOD , δ , м.ч. (рис. 4): 8,6–9,3 (4Н, сигнали протонів піридинового циклу); 6,9–7,5 (15Н, Ar); 4,7–4,9 (3Н, $-\text{CH}-$); 4,1–4,4 (12Н $-\text{CH}_2-$). Сигнали ОН-груп у CF_3COOD відсутні. Сигнал в області 11,5 відповідає сигналу кислоти, в області 5,2 – сигналу води в CF_3COOD .

Спектр ПМР у дейтерованому ДМСО, δ , м.ч. (рис. 5): 8,4–9,0 (4Н, сигнали протонів піридинового циклу); 6,8–7,4 (15Н Ar, 2Н, ОН); 5,8 (1Н, ОН). 3Н груп $-\text{CH}-$ відповідають сигнали в областях 4,3, 4,5 і 4,7. Сигнали, що відповідають 12Н $-\text{CH}_2-$ груп в областях 3,8–4,1 (8Н) і 3,0 (4Н). Сигнали в області 2,5 і 3,4 належать ДМСО і воді.

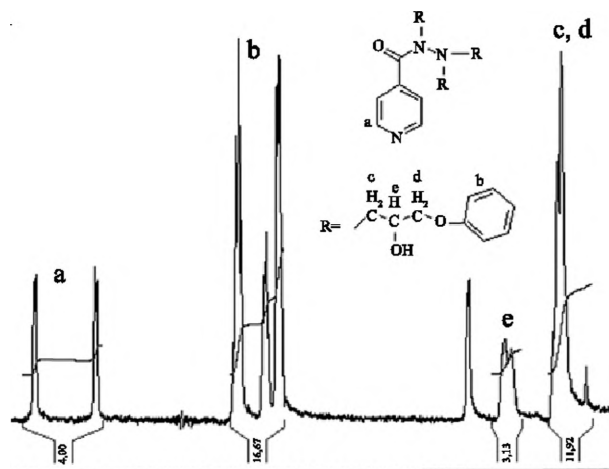


Рис. 4. ПМР спектр продукту реакції ГІНК з ФГЕ в CF_3COOD

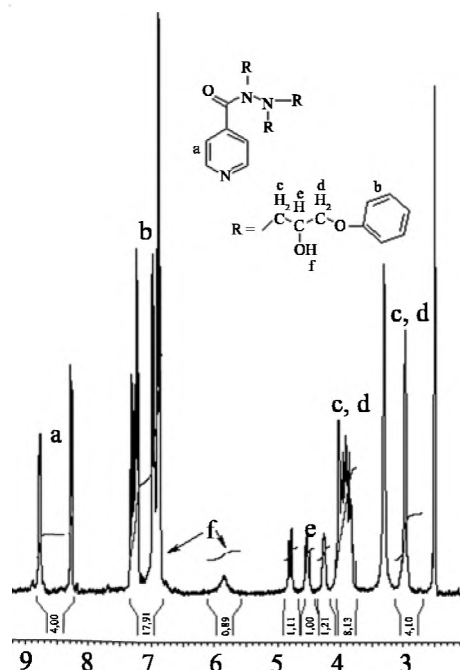


Рис. 5. ПМР спектр продукту реакції ГІНК з ФГЕ в дейтерованому ДМСО

Порівнюючи ІЧ-спектри продукту реакції і вихідних речовин (рис. 6), необхідно відмітити наявність смуг $\nu_{\text{C-H}}$ – 2700–3100 cm^{-1} , $\nu_{\text{C-C}}$ – 1600 cm^{-1} , $\delta_{\text{C-H}}$ – 1300–1500 і 600–900 cm^{-1} . Відбуваються зміни профілю смуг в області 3000–3500 cm^{-1} , які належать ν_{NH} і ν_{OH} , δ_{NH} 1535 cm^{-1} і $\nu_{\text{C=O}}$ (спиртових, етерних) в області 1000–1100 cm^{-1} , зникає смуга δ_{NH} (амід II) – 1635 cm^{-1} . На ІЧ-спектрі продукту реакції відсутні смуги $\nu_{\text{C=O}}$ (епоксидної групи) – 914 і 867 cm^{-1} , характерні для спектра ФГЕ.

Модельна реакція ФІЦ з СТР. 0,36 мл (0,003 моль) ФІЦ розчиняли у 15 мл ДМСО, додавали 2,19 г (0,0015 моль) СТР. Перебіг реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії за визначенням вмісту вільних NCO-груп (ν_{NCO} – 2250 cm^{-1}) до досягнення повної конверсії. Осад I відфільтровували, отримували кристали білого кольору, які добре розчиняються у воді, але не розчиняються у органічних розчинниках. ІЧ-спектр: $\nu_{\text{NH,OH}}$ – 3000–3500 cm^{-1} ; δ_{NH} – 1635 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (спиртових, етерних) – 1053, 1090 cm^{-1} . ДМСО відганяли з розчину вакуумною відгонкою, було виділено осад II – голчасті кристали білого кольору, які розчинялися в органічних розчинниках і не розчинялись у воді. $T_{\text{пл}}$ = 236–240 °С. ПМР, δ , м.ч.: 8,6 (с, 2Н, NH); 6,9 (т, 2Н, –Ar–); 7,2 (т, 4Н, –Ar–); 7,4 (д, 4Н, –Ar–). ІЧ-спектр: $\nu_{\text{C-H}}$ – 3000–3100 cm^{-1} ; $\delta_{\text{C-H}}$ – 1000–1300 і 600–900 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-C}}$ – 1600 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (амід I) – 1655 cm^{-1} , δ_{NH} (амід II) – 1560 cm^{-1} .

Модельна реакція ФГЕ з СТР. 0,81 мл (0,006 моль) ФГЕ розчиняли у 15 мл ДМСО, додавали 4,37 г (0,003 моль) СТР. Реакцію проводили протягом 6 год. Продукт I відфільтровували, отримували кристали

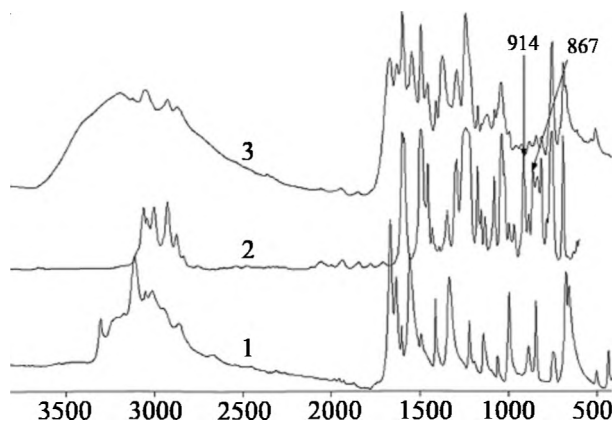


Рис. 6. ІЧ-спектри: ГІНК (1); ФГЕ (2) та продукт реакції ГІНК з ФГЕ (3)

білого кольору, які добре розчинялися у воді та не розчинялися в органічних розчинниках. ІЧ-спектр: $\nu_{\text{NH,OH}}$ – 3000–3500 cm^{-1} ; δ_{NH} – 1635 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (спиртових, етерних) – 1053, 1090 cm^{-1} . До розчину додавали воду, рідини розділяли ділильною лійкою. Виділяли продукт II – в'язку безбарвну рідину, ПМР, δ , м.ч.: 2,7–2,9 (2Н, –CH₂– епоксидної групи); 3,3 (1Н, –CH– епоксидної групи); 3,9–4,2 (2Н, –CH₂–); 6,9–7,3 (5Н, –Ar–). ІЧ-спектр: $\nu_{\text{C-H}}$ – 2700–3100 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-C}}$ – 1600 cm^{-1} ; $\delta_{\text{C-H}}$ – 1300–1500 і 600–900 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (етерної групи) – 1000–1100 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ (епоксидної групи) – 914 і 867 cm^{-1} . Водний розчин упарювали на водяній бані, отримували продукт III – смолоподібну речовину жовто-червоного кольору. Вихід 5 %. ПМР, δ , м.ч.: 3,6 (2Н, –CH–); 3,8 (2Н, –CH–); 4,1 (1Н, –CH–). Сигнал 3 – 3,3 м.ч. (1Н, –OH) у CF₃COOD відсутній (рис. 7, 8).

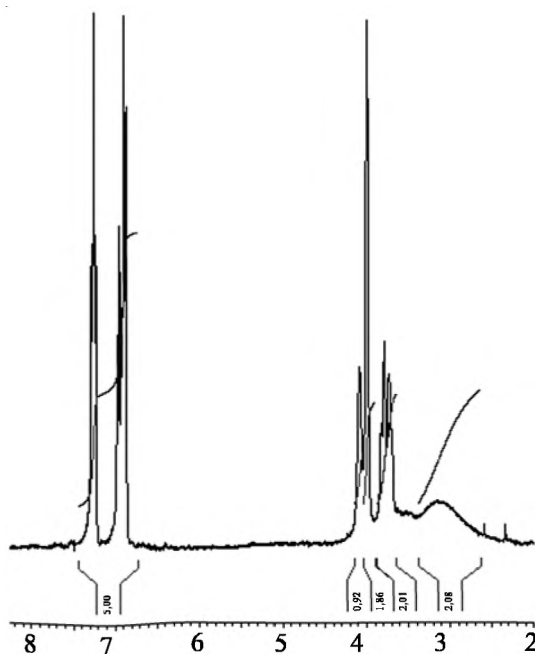


Рис. 7. ПМР спектр продукту реакції ФГЕ з СТР у дейтерованому ДМСО

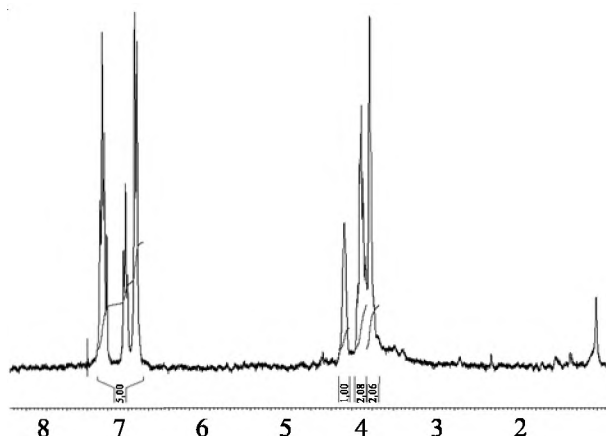


Рис. 8. ПМР спектр продукту реакції ФГЕ з СТР у CF_3COOD

На ІЧ-спектрі (рис. 9) продукту III спостерігаються зміни профіля смуг ν_{C-O} (спиртових, етерних) – $1000-1100\text{ см}^{-1}$, δ_{NH} – 1635 см^{-1} , а також смуг в області $3000-3500\text{ см}^{-1}$, які належать ν_{NH} і ν_{OH} . Відсутні смуги ν коливань епоксидної групи в положеннях 914 і 867 см^{-1} , характерні для спектра ФГЕ.

Модельна реакція ГМДА з СТР. $0,23\text{ г}$ ($0,002\text{ моль}$) ГМДА розчиняли у 15 мл води, додавали $2,92\text{ г}$ ($0,002\text{ моль}$) СТР. Реакцію проводили протягом 2 год . Розчин висаджували в етанол, відфільтрували білий кристалічний осад I. ІЧ-спектр: $\nu_{NH, OH}$ – $3000-3500\text{ см}^{-1}$; δ_{NH} – 1635 см^{-1} ; ν_{C-O} (спиртових, етерних) – $1053, 1090\text{ см}^{-1}$. Розчин упарювали, виділяли білий кристалічний осад II. ІЧ-спектр: ν_{NH} – 3341 см^{-1} ; δ_{NH} – 1535 см^{-1} ; ν_{C-H} – 2850 і 2930 см^{-1} ; δ_{C-H} – $1300-1500$ і $600-900\text{ см}^{-1}$. ПМР, δ , м.ч.: $2,5$ ($4H, NH_2$); $1,3$ ($12H, -CH_2-$).
Результати дослідження та їх обговорення

При розробці нових полімерних матеріалів важливо визначити характер взаємодії ЛР – полімерна основа. Для дослідження можливості хімічної іммобілізації ЛР на ЕПУ матриці було проведено модельні реакції СТР і ГІНК з модельними речовинами.

Оскільки в структурі ГІНК наявна група NH_2-NH- , яка здатна взаємодіяти з ізоціанатними та епоксидними групами ЕПУ основи, тому становило інтерес дослідити можливість перебігу хімічної іммобілізації ГІНК на ЕПУ полімерному носії на прикладі модельних реакцій ГІНК з ФІЦ і ФГЕ.

На ПМР спектрі продукту реакції ГІНК з ФІЦ (рис. 3) відсутні сигнали первинної аміногрупи $4,6-4,8\text{ м.ч.}$ (с, $2H, NH_2$), характерні для спектра ізоніазиду (рис. 1), при цьому з'являється сигнал в області $8,9\text{ м.ч.}$ (с, $1H, NH$), який відповідає аміногрупі, утвореній у результаті заміщення протону первинної аміногрупи ГІНК на залишок ФІЦа. Також з'являється сигнал в області $8,4\text{ м.ч.}$ (с, $1H, NH$), який відповідає аміногрупі, утвореній у результаті приєднання протона до атома нітрогену ізоціанатної групи (значення хімічного зсуву цієї групи співпадають зі смугами, що належать

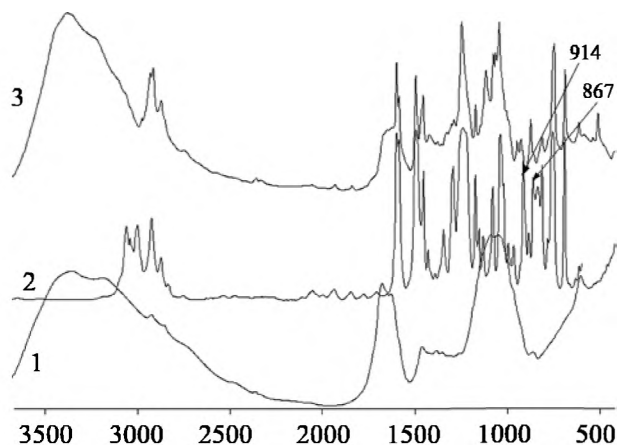
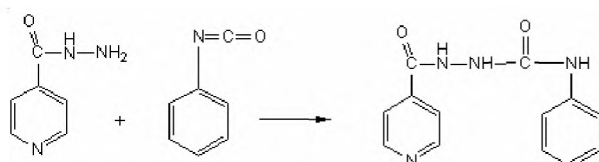


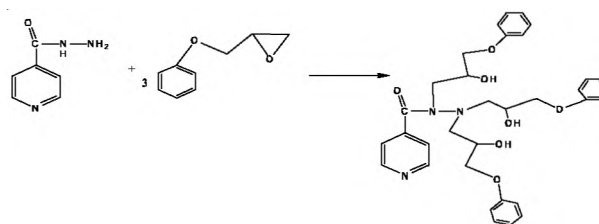
Рис. 9. ІЧ-спектри: СТР (1); ФГЕ (2) та продукту реакції ФГЕ з СТР (3)

NH -групам у дифенілсечовині). Інтегрування інтенсивностей смуг ПМР спектра показало, що речовини реагують за мольного співвідношення $1 : 1$.

Отже, модельна реакція між ГІНК і ФІЦ має вигляд:



Дослідження продукту реакції ГІНК і ФГЕ показали, що відбувається хімічна взаємодія, оскільки на ПМР спектрі в дейтерованому ДМСО продукту взаємодії (рис. 5) відсутні сигнали протонів первинних і вторинних аміногруп, характерні для спектра ізоніазиду (рис. 1): $10,0-10,3$ (с, $1H, NH$) і $4,6-4,8$ (с, $2H, NH_2$), і наявні сигнали протонів гідроксильних груп, утворених при розкритті епоксидного циклу, які зникають на ПМР спектрі, знятому в CF_3COOD (рис. 4): $6,9-7,5$ м.ч. ($2H, OH$, перекриваються смугами протонів Ar) і $5,7$ (с, $1H, OH$). ПМР спектри за інтегральними інтенсивностями відповідають тризаміщеній сполуці. ІЧ-дослідження підтверджують, що епоксидна група ФГЕ взаємодіє з аміногрупою ГІНК, про що свідчать зникнення δ_{NH} (амід II) – 1635 см^{-1} , і ν коливань епоксидної групи в положеннях 914 і 867 см^{-1} . Розширення смуги в області $3000-3500\text{ см}^{-1}$ може бути зумовлено накладанням смуг ν коливань NH - і OH -груп. Отже, модельна реакція між ГІНК і ФГЕ має вигляд:



Проведені модельні реакції показали принципову можливість хімічної іммобілізації ГІНК на ЕПУ полімерній матриці. В лікарській практиці широке застосування знайшли низькомолекулярні похідні ГІНК (метаїд, фтивазид, ларусан, салпозид та ін.), утворені заміщенням в аміногрупі гідразину ГІНК на R-, вони проявляють дещо нижчу фізіологічну активність, але при цьому краще сприймаються організмом, їх токсичність нижча порівняно з ГІНК [17]. Синтез високомолекулярних похідних ГІНК дасть змогу отримати біологічно активний полімер з власною протитуберкульозною фізіологічною активністю.

При розробці стрептоміциновмісних полімерних матеріалів необхідно враховувати, що хімічна взаємодія СТР з полімерною матрицею може призвести до зниження біологічної активності. Молекула СТР містить два залишки гуанідину, одну первинну і 6 вторинних ОН-груп, альдегідну та аміногрупу, тому для дослідження можливості хімічної взаємодії СТР з ізоціанатними групами полімеру було проведено модельну реакцію між СТР і ФПЦ. Фізико-хімічні властивості та ІЧ-спектр осаду I співпадає з СТР, фізико-хімічні властивості, ПМР- та ІЧ-спектр осаду II – з дифенілсечовиною. Отже, було встановлено, що реакція між ФПЦ і СТР не відбувається.

У роботі [20] показана можливість хімічної взаємодії між гуанідин гідрохлоридом і бутилгліцидилоним естером, тому для дослідження можливості хімічної іммобілізації СТР за рахунок взаємодії гуанідинових залишків СТР і епоксидною групою ЕПУ основи було проведено модельну реакцію між СТР і ФГЕ. Фізико-хімічні властивості та ІЧ-спектр продукту I співпадає з СТР, фізико-хімічні властивості, ПМР- та ІЧ-спектр продукту II – з ФГЕ. На ІЧ-спектрі продукту III спостерігається зникнення смуг поглинання в положенні 800–950 cm^{-1} , які відповідають валентним коливанням епоксидної групи, тобто СТР сприяє розкриттю епоксидної групи ФГЕ. Це підтверджують ПМР-дослідження: сигнал $-\text{CH}_2-$ епоксидної групи в області 2,7–2,9 м.ч. зникає, сигнал в області 3,6 м.ч. ($-\text{CH}-$) відповідає двом групам. Сигнал в області 3,0–

3,3 м.ч. (1H) можна віднести до сигналу ОН-групи, оскільки при додаванні CF_3COOD він зникає. Однак на спектрах відсутні сигнали, які можна було б віднести до протонів СТР. Ймовірно, продукт III являє собою не продукт хімічної взаємодії СТР і ФГЕ, а є продуктом перетворення ФГЕ з розкриттям епоксидної групи, можливо, внаслідок взаємодії з водою.

Відомо, що альдегіди легко вступають у хімічну взаємодію з амінами, утворюючи основи Шіффа. Так, у роботах [4, 5] розроблено спосіб іммобілізації стрептоміцину на хітозановому носії внаслідок взаємодії альдегідної групи вуглеводневої складової стрептоміцину з первинною аміногрупою хітозану. Для дослідження можливості хімічної взаємодії альдегідної групи СТР з первинною аміногрупою отверджувача епоксидної складової було проведено реакції між СТР і ГМДА. Фізико-хімічні властивості та ІЧ-спектр продукту I співпадає з СТР, фізико-хімічні властивості, ПМР- та ІЧ-спектр продукту II – з ГМДА. Отже, хімічна взаємодія відсутня.

Відбувається переважно фізична іммобілізація СТР на ЕПУ полімерному носії, хімічної взаємодії СТР – полімер не відбувається. Спостерігається каталітичний вплив СТР на розкриття епоксидних груп і процеси структуроутворення полімерної матриці за рахунок утворення водневих зв'язків, про що свідчать ІЧ-дослідження ЕПУ композиційного матеріалу, який містить СТР [12].

Висновки

Дослідження можливості хімічної іммобілізації протитуберкульозних засобів на поліуретан-епоксидному полімерному носії ІЧ- і ПМР-спектроскопічними методами дало змогу встановити, що іммобілізація стрептоміцину на полімерному носії відбувається переважно за рахунок утворення водневих зв'язків. Показано можливість отримання полімерної форми ГІНК за рахунок хімічної взаємодії аміногрупи ГІНК з ізоціанатними і епоксидними групами ЕПУ основи. Можлива також часткова фізична іммобілізація ГІНК.

Література

1. Туберкулез ежегодно уносит в могилы около 10000 жизней: 80 % умерших можно было бы спасти, но увы... проф. В.М.Мельник. http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/dots_tb.htm
2. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г., Антонечко Л.Ф. // Укр. пульмонологічний журн. – 2003. – № 4. – С. 5–10.
3. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Арзамасцев А.П., Болгов А.А. // Вопр. биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – №3. – С. 36–39.
4. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Болгов А.А. // Вестник ВГУ. Сер.: Химия. Биология. Фармация. – Воронеж. – 2005. – № 2. – С. 205–208.
5. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Болгов А.А. // Фармация XXI века: мат-лы 7-го съезда фармацевтов республики Беларусь, 22 окт. 2004 г. – Витебск, 2004. – С. 310–312.
6. Лапенко В.Л., Сливкин А.И., Болгов А.А., Сиротина Г.Г. // Человек и лекарство: XIV Рос. нац. конгресс, 16–20 апр. 2007 г., Москва : сб. материалов конгресса (тез. докл.). – М., 2007. – С. 877.
7. Шомуратов Ш.А., Муродов Э.А., Тураев А.С. // Химия растительного сырья. – 2006. – № 2. – С. 25–28.
8. Пат. 2163120 Россия, МКИ⁷ А61К31/455, А61К31/721. Конъюгат изоцианид-декстран и его применение в качестве противотуберкулезного препарата. В.А. Шкурпий, Ю.Н. Курунов, А.Б. Пупышев, С.Г. Панасенко,

- М.А. Козяев, Г.Н. Шорина. – Оpubл. 2001.02.20.
9. Пат. 41791 Україна, МКВ⁸ А61L 24/00, С08L 75/00, С09J 175/04. Полімерний композиційний матеріал / Д.В. Кулеш, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова. – Оpubл. 10.06.2009. – Бюл. № 11.
10. *Галатенко Н.А., Збанацкая Н.Л., Гриценко В.П., Закашун Т.Е.* // Пласт. массы. – 2009. – № 7. – С. 36–42.
11. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием. Российские аптеки. – 2003. – №4. <http://www.rosapteki.ru/arhiv/detail.php?ID=1448>
12. *Горбунова Н.О., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Левенец С.Г.* // Полімер. журн. – 2011. – 33, № 1. – С. 82–88.
13. *Липатова Т.Э., Пхакадзе Г.А.* Полимеры в эндопротезировании. – К.: Наук. думка, 1983. – 160 с.
14. Декл. пат. на корисну модель 13318 Україна, МПВ⁸ С09К 3/32, А61F 2/02, С08L 63/02, С08L 75/04. Полімерний композиційний матеріал для пластики кісткових тканин / Н.А. Галатенко, А.М. Куксін, О.О. Астапенко, Р.А. Рожнова. – Оpubл. 15.03.2006. – Бюл. № 3.
15. *Галатенко Н.А., Куксін А.М., Рожнова Р.А., Астапенко О.О.* // Полімер. журн. – 2008. – 30, № 2. – С. 169-173.
16. Організація виявлення та лікування хворих на туберкульоз позалегової локалізації / НІФП АМНУ. – Київ, 2001. – 18 с.
17. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Ч.1.-12-е издание. – М.: Медицина, 1998. – 736 с.
18. *Беллами Л.* Инфракрасные спектры молекул. – М., 1957. – 444 с.
19. *Преч Э., Бюльманн Ф., Аффолер К.* Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных: Пер. с англ. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 438 с.
20. *Vortman M. Ya., Lemeshko V.N., Vakuliuk P.V., Furtat I.M., Shevchenko V.V.* VI Українсько-польська конф. „Полімери спеціального призначення”, Дніпропетровськ, 2010.: тези доп. – С. 19.

Надійшла до редакції 25 березня 2011 р.

Исследование возможности химической иммобилизации противотуберкулезных лекарственных средств на полиуретан-эпоксидном полимерном носителе

Н.А. Горбунова, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, В.П. Гриценко

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

Исследованы способы иммобилизации изониазида и стрептомицина на полимерной матрице методами ИК- и ПМР-спектроскопии. Установлено, что стрептомицин иммобилизуется на полимерном носителе преимущественно за счет образования водородных связей. Показана возможность получения полимерной формы изониазида химическим взаимодействием аминогруппы изониазида с изоцианатными и эпоксидными группами полиуретан-эпоксидной основы. Возможна также частичная физическая иммобилизация изониазида.

Ключевые слова: полиуретан-эпоксидные композиционные материалы, противотуберкулезные препараты, изониазид, стрептомицин, физическая иммобилизация, химическая иммобилизация, имплантационные материалы.

Investigation of the possibility of antituberculous drug chemical immobilization at epoxy-polyurethane polymeric matrix

N.O. Gorbunova, R.A. Rozhnova, N.A. Galatenko, V.P. Gritsenko

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

The ways of immobilization of isoniazid and streptomycin at the polymer matrix by IR and NMR spectroscopy have been investigated. It is established, that streptomycin immobilized at polymer matrix mainly due to the formation of hydrogen bonds. The possibility of obtaining polymeric form of isoniazid by chemical reaction between the amino group of isoniazid with isocyanate and epoxy groups of epoxy-polyurethane matrix has been shown. It is also possible partial physical immobilization of isoniazid.

Key words: epoxy-polyurethane composite materials, antituberculous drug, isoniazid, streptomycin, physical immobilization, chemical immobilization, implantation materials.