

Винахід стосується синтезу високомолекулярних сполук (а саме - пінополіуретанів), що їх одержують з ізоціанатів і які можуть знайти застосування в медичній практиці як біологічноактивні матеріали.

Відомий спосіб одержання пінополіуретана для медичних пов'язок, побутових губок та ін. по реакції метилен-біс-(циклогексилізоціаната) з олігомерним полієфірдіолом (ММ 2500) і т.п. низькомолекулярними змішувачами з ОН-функціональністю 3-4 в співвідношенні діол : ізоціанат : зшивач - 1:1:1-4. Спінювання і ствердження реакційної суміші здійснюють в присутності силіконової поверхнево-активної речовини, октоата олова і т.п. оловоорганічних каталізаторів, а також бікарбонату натрію як вторинного спінюючого агента [1]. Пінополіуретани, що їх одержують за описаними способами, характеризуються високими водоабсорбційними властивостями і паропроникністю.

Недоліком цього способу є складність технологічного процесу - застосування спеціальних оцінювачів і відсутність бактерицидної активності у пінополіуретанів, що їх одержують.

Також відомий спосіб одержання пінополіуретанів з суміші, яка містить сполуки з  $\geq 2$  активними атомами водню і молекулярною масою 400-10000, поліізоціаната, воду і/або спінюючий агент, каталізатор формули  $(\text{CH}_3)_2\text{NR}$ , де R -  $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ . У сукупності з каталізатором можливе застосування третинних амінів (триетиленаміну, полі-N-метілполі-алкіленполіаміну) в кількості, що відповідає співвідношенню 100/1-1/100. Для зменшення часу витримки у форми додають 0,01-100% від маси каталізатора сполуки, які містять олово (наприклад, дібутилацетат олова, дібутилмеркаптолаурінат олова) [2]. Але пінополіуретани, що одержують за даним способом, не мають бактерицидних властивостей.

Найбільш близький до матеріалу, що заявляється, за складом і досягнутими результатами є спосіб одержання бактерицидних пінополіуретанів, які одержують змішуванням 100 г поліолу (наприклад, поліпропіленгліколю ММ 3000), 1,5-5 ч води, 0,1-1,0 ч амінного і/або оловоорганічного каталізатора, 0,5-2,0 силіконового стабілізатора піни і поліізоціаната з NCO-індексом 100-130 (краще 20-70 ч толуїлендіізоціаната). Після чого в приготувану суспензію вводять розчин N-(фтордіхлорметіо)фталаміну і нижчого алкілового ефіру 2-бензілімідазолкарбамінової кислоти і/або 2-(4-тіазоліл)-бензімідазола при наявності всіх бактерицидів 0,2-1,0% і спінюють [3].

Недоліком цього способу є неможливість надійної фіксації бактерицидів в поліуретановій матриці за рахунок створення ковалентних зв'язків і, отож, пролонгованості дії пінополіуретанів, що їх одержують.

Більш істотним недоліком цього способу є низька біосумісність поліуретанів, що їх одержують.

Завданням, на розв'язання якого спрямовано винахід, є створення пінополіуретанів, що мають біосумісність та бактерицидну активність пролонгованої дії.

Для досягнення завдання винаходу пропонується спосіб одержання пінополіуретанів на основі сполук з  $\geq 2$  активними атомами водню, то-луїлендіізоціанату, води, каталізаторів (типу амінного (типу оловоорганічного), кремнійорганічного стабілізатора піни, згідно із запропонованим способом, як сполуки в  $\geq 2$  активними атомами водню застосовують 1,4-ді-N-оксид 2,3-біс(оксиметил)хіно- оксаліну (ДНООХ), дигідразид дисульфонілдібензо-18-краун-6 (ДГДСДБ18К6) та суміш складних та простих полієфірів молекулярної маси від 800 до 5000, та додатково як стабілізатор піни застосовують вазелинове масло.

Як полієфи застосовують складні полієфіри: П-2200, ПДА-800 та прості полієфіри (Лапроли); Л-3003, Л-3603-2П, Л-5003, Л-2502.

Як діізоціанат застосовують толуїлендіізоціанат (суміш 2,4- та 2,6-ізомерів, співвідношення 65:35). Як каталізатор амінного типу застосовують діазобіциклооктан (ДАБКО), як оловоорганічний каталізатор застосовують біс-(2,4-пентандіона- то)діхлорид олова (IV)  $[\text{Sn}(\text{AA})_2]$ . Спінювання здійснюється за рахунок діоксиду вуглецю, що виділяється за взаємодії діізоціанату з водою. Як стабілізатор піни застосовують кремнійорганічний блок-співполімер КЕП-2.

Включення в макроланцюг поліуретанів 1,4-ді-N-оксиду 2,3-біс(оксиметил)хінооксаліну та дигідразида дисульфонілдібензо-18-краун-6, використання суміші складних та простих полієфірів, застосування як каталізатора уретаноутворення біс-(2,4-пентандіонато)діхлоролова (IV) надає пінополіуретанам біосумісності та бактерицидності пролонгованої дії.

Досягнення високої біосумісності пінополіуретанів, що отримуються за запропонованим способом, забезпечується регулюванням надмолекулярної структури полімерів за рахунок підвищення глибини мікророзшарування мікрогетерогенної аморфної системи, якою характеризуються полімери, що їх одержують. Причиною цього є електростатична взаємодія негативно зарядженої порожнини краун-ефірвісних ділень. жорстких блоків з протонами уретаносемікарбазидних груп, а також участь атомів кисню складно-ефірних груп в утворенні фізичної сітки міжмолекулярних водневих зв'язків.

Бактерицидна активність пінополіуретанів зумовлена сукупною дією 1,4-ді-N-оксиду 2,3-біс(оксиметил)хінооксаліна, сульфонілдігразидних фрагментів похідних краун-ефірів, самою порожниною краун-ефіру, хлорид-іонів оловоорганічного ката- лізатора.

Пролонгованість бактерицидної дії забезпечується включенням цих сполук в макроланцюг поліуретанів за рахунок ковалентного зв'язку. Суть винаходу пояснюється такими прикладами.

Приклад 1

Біосумісні пінополіуретани, що мають бактерицидну активність пролонгованої дії, одержують на основі двокомпонентної системи.

а) Для одержання першого компонента при кімнатній температурі в широкогорлу склянку вносять воду (6,23 ч), додають  $[\text{Sn}(\text{AA})_2]$  (0,37 ч) і при постійному перемішуванні розчиняють його. В одержаний розчин додають ДАБКО (0,31 ч), КЕП-2 (2,49 ч), вазелинове масло (0,31 ч) і все це перемішують до утворення однорідного продукту. В отриману масу вносять Лапрол-3003 (27,27 ч), знову перемішують, потім додають

П-2200 (100 ч). Після перемішування і одержання гомогенного продукту додають ДНООХ (1,84 ч) і ДГДСДБ18К6 (2,22 ч), знову ретельно перемішують до однорідності.

б) В одержаний перший компонент додають другий - 2,4-(2,5)-ТДІ (57,91 ч), перемішують до появи піни (за 2-3 хв). Після чого заливають у форми.

Результати прикладів 1-12, які стосуються складу пінополіуретанів, наведено в табл. 1.

Біосумісність отриманих пінополіуретанів визначали методом тканевої культури із застосуванням сполучної тканини білих пацюків [4]. Показники гістотоксичності знаходяться в межах  $0,79 \pm 0,82$ , що характеризує всі досліджені зразки як нетоксичні.

З метою вивчення впливу полімерів на організм тварин (самців білих пацюків), полімери досліджували методом імплантаційного тесту. Термін перебування полімерів в організмі тварин був від 1 до 6 місяців.

Гістологічні дослідження показали, що сполучено-тканева капсула навколо полімерів не має запалювальних змін при всіх термінах досліджень і формується за типом асептичного запалення. Не знайдено кліткової атипії у тканинах навколо полімерів. Результати досліджень наведено в табл. 2.

Бактерицидну активність пінополіуретанів, отриманих за запропонованим способом, визначали методом дисків, розміщених в живильному середовищі [5]. Для вивчення пролонгованості бактерицидної дії пінополіуретанів застосовано зразки полімерів через 3 роки після їх отримання. Результати досліджень наведено в табл. 3.

Перевагою пінополіуретанів, що їх отримують заявленим способом, порівняно з прототипом, є їх висока біосумісність та бактерицидність пролонгованої дії.

Застосування заявленого пінополіуретана відкриває широкі перспективи для вирішення актуальних проблем охорони здоров'я. Предмет винаходу може знайти застосування в медичній практиці як тимчасові замінники шкіри, перев'язочні засоби, гігієнічні губки, полімерні матриці - носії лікарських препаратів і т.п.

Джерела інформації

1. Пат. 5104909 США. Опубл. 14.04.92, МКИ С 08G18/14 (1993).

2. Яп. заявка 58-93715. Опубл. 03.06.83, МКИ С 08 G 18/18 (1984) (прототип).

3. Яп. заявка 60-140471. Опубл. 15.12.89, МКИ С08L75/04 (1990). А61K31/40 (прототип).

4. Методичні вказівки по токсиколого-гігієнічним дослідженням полімерних матеріалів і виробів на їх основі медичного призначення / Н.А. Галатенко, Ю.Б. Константинов, А.І. Луйк, В.Б. Максименко, С.П. Ошкадьоров. – К., 1998. - 124 с.

5. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. - М., 1983. - С. 15.

Таблиця 1

## Склад пінополіуретанів

№№ зразків полімера	П-2200	ПДА-800	Лапрол-3003	Лапрол-5003	Лапрол-3603-2П	Лапрол-2502	Вода	ДАВКО	Sn(AA) <sub>2</sub>	КЕП-2	Вагелиново-масло	ТДІ	ДНООЖ	ДГДС-ДВ18К
1	100	-	27,27	-	-	-	6,23	0,31	0,37	2,49	0,31	57,91	1,84	2,22
2	100	-	27,27	-	-	-	6,23	0,50	0,37	2,49	0,31	72,98	2,76	-
3	100	-	27,27	-	-	-	6,23	0,50	0,37	2,49	0,31	72,98	2,49	0,51
4	100	-	27,27	-	-	-	6,23	0,50	0,37	2,50	0,31	75,50	2,63	0,37
5	100	-	27,27	-	-	-	3,90	0,52	0,39	2,60	0,33	76,10	3,12	0,84
6	100	-	30,14	-	-	-	6,55	0,53	0,39	2,62	0,33	62,90	1,62	3,93
7	100	-	-	45,45	-	-	6,23	0,49	0,37	2,49	0,31	59,78	2,42	0,65
8	100	36,36	54,55	-	-	-	12,45	0,996	0,75	4,98	0,62	119,55	2,44	0,60
9	100	-	-	-	32,75	-	6,23	0,49	0,37	2,49	0,31	59,78	2,56	0,52
10	100	-	-	-	-	24,00	6,23	0,49	0,37	2,49	0,31	59,78	2,60	0,45
11	-	100	-	-	54,50	-	6,92	0,55	0,41	2,77	0,35	66,39	2,60	0,45
12	100	-	27,27	-	-	-	6,23	0,50	0,37	2,49	0,31	73,47	-	6,72

Таблиця 2

## Показники гістотоксичності зразків полімерів

№№ зразків полімера	Показники гістотоксичності	Наявність запалюваних змін навколо полімерних імплантантів
Прототип	0.48 ± 0.01	+
1	0.78 ± 0.01	-
2	0.82 ± 0.01	-
3	0.79 ± 0.01	-
4	0.79 ± 0.01	-
5	0.78 ± 0.02	-
6	0.77 ± 0.01	-
7	0.77 ± 0.01	-
8	0.77 ± 0.01	-
9	0.77 ± 0.01	-
10	0.78 ± 0.01	-
11	0.76 ± 0.01	-
12	0.76 ± 0.02	-

## Результати встановлення бактерицидної активності зразків пінополіуретанів

№№ зразків	Т е с т - к у л ь т у р и				
	E.coli	S.aureus	Klebsiella.sp.	Proteus sp.	Pseudomonas aeruginosa
1	-	-	7	-	-
2	6	-	7	-	-
3	11	-	8	8	8
4	-	9	10	5	-
5	-	5	10	5	-
6	-	-	6	-	-
7	8	-	6	6	6
8	9	-	7	7	7
9	-	4	8	4	-
10	-	4	9	4	-
11	-	5	9	5	-
12	-	-	5	-	-