

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Факультет природничо-географічних і точних наук
Кафедра хімії та фармації

Освітньо-професійна програма:

Хімія, медична та фармацевтична хімія

Спеціальність: *102 Хімія*

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня магістр

ФЛУОРОВМІСНІ СЕГМЕНТОВАНІ ПОЛІУРЕТАНИ
МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ: СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ

студентки Ласої Ані Володимирівни

Наукові керівники: к. х. н., доцент **Москаленко О. В.**,
ст. н. с. Інституту хімії високомолекулярних сполук
НАН України, к. х. н. **Шекера О.В.**

Рецензенти: д.х.н., професор **Суховєєв В.В.**;
завідувач кафедри життєдіяльності і природокористування
відокремленого підрозділу Національного університету
біоресурсів і природокористування України «Ніжинський
агротехнічний інститут», к.б.н., доцент **Семеніхін А.В.**

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

«14» грудня 2020 р. _____ /В.В. Суховєєв/

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ВСТУП | 5 |
| РОЗДІЛ I. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ СЕГМЕНТОВАНИХ ПОЛІУРЕТАНІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ З ФЛУОРОВМІСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ У СВОЄМУ СКЛАДІ(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 9 |
| 1.1. Загальна характеристика сегментованих поліуретанів | 9 |
| 1.1.1. СПУ, які містять флуоровані фрагменти у складі жорсткого сегменту | 11 |
| 1.1.2. СПУ, що містять флуоровмісні фрагменти у складі гнучкого сегменту | 14 |
| 1.2. Застосування флуоровмісних СПУ..... | 17 |
| 1.3. Заключення. Постановка задачі | 21 |
| РОЗДІЛ II. СИНТЕЗ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛУОРОВМІСНИХ СЕГМЕНТОВАНИХ ПОЛІУРЕТАНІВ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА) | 23 |
| 2.1. Вихідні реагенти, методики приготування та методи дослідження ... | 23 |
| 2.1.1. Розчинники..... | 23 |
| 2.1.2. Дізоціанат..... | 23 |
| 2.1.3. Олігоетер. | 23 |
| 2.1.4. Перфлуороароматичні ізомерні бісфеноли. | 23 |
| 2.1.5. Синтез макродізоціаната | 24 |
| 2.1.6. Синтез флуоровмісних сегментованих поліуретанів | 24 |
| 2.2. Методи дослідження полімерів..... | 25 |
| РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ | 28 |
| 3.1. Синтез та характеристика сегментованих поліуретанів з перфлуороароматичними ізомерними екстендерами макроланцюга..... | 28 |
| 3.2. Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей флуоровмісних поліуретанів..... | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.1. Вивчення структурної організації сегментованих поліуретанів з ізомерними перфлуороароматичними екстендерами макроланцюга..... | 32 |
| 3.2.2. Вивчення тромборезистентних властивостей флуоровмісних сегментованих поліуретанів | 37 |
| ВИСНОВКИ | 41 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 43 |

Перелік умовних позначень

БФ – бісфенол;

ДМАА – N,N – диметилацетамід;

ДМФА – N,N – диметилформамід;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ІЧ-спектроскопія – інфрачервона спектроскопія;

СПУ- сегментований поліуретан;

ТДІ – 2,4- та 2,6-толуїлендіізоціанат;

ДФМДІ – 4,4'-дифенілметандіізоціанат;

ММ – відносна молекулярна маса полімеру;

МДІ – 4,4'-метилendifенілізоціанат;

ОТМГ – оліготетраметиленгліколь;

ПУ – поліуретан;

ФПУ – флуоровмісний поліуретан;

ФСПУ – флуоровмісний сегментований поліуретан;

ПУС – поліуретансечовини;

ФСПУ-1 – флуоровмісний сегментований поліуретан на основі ТДІ, ОТМГ та 1,4'-біс(*n*-гідроксифеноксид)тетрафлуоробензену;

ФСПУ-2 – флуоровмісний сегментований поліуретан на основі ТДІ, ОТМГ та 1,4'-біс(*m*-гідроксифеноксид)тетрафлуоробензену;

ФСПУ-3 – флуоровмісний сегментований поліуретан на основі ТДІ, ОТМГ та 1,4'-біс(*o*-гідроксифеноксид)тетрафлуоробензену.

ВСТУП

Актуальність. Створення полімерних матеріалів для застосування в медицині є одним із пріоритетних напрямків сучасної хімії та фізико-хімії високомолекулярних сполук. На сьогоднішній день вироби на основі синтетичних полімерів знаходять широке застосування як медичні клеї, катетери, штучні судини, системи переливання крові, біологічно-активні полімери, ендопротези широкого спектру функціонального призначення та терміну дії в організмі, покриття металевих конструкцій, тощо [1-4]. За хімічною будовою полімери відносяться до різних класів високомолекулярних сполук: карболанцюговим, гетероланцюговим, елементоорганічним. За структурою полімери можуть бути лінійними, сильно або слабо розгалуженими, представляти собою просторову сітку. Полімерні матеріали медичного призначення одержують як поліконденсаційним, так і полімеризаційним способами [5-6].

Перспективним класом високомолекулярних сполук, на основі яких можуть бути створені біосумісні полімерні матеріали медичного призначення, є ФСПУ [7]. До складу ФСПУ входять уретанові групи $N(H)-C(O)O$, хімічна будова яких подібна до пептидної (амідної) групи природних високомолекулярних білків ($NH-CO$), що, ймовірно, і визначає біосумісність СПУ. Властивості останніх, за рахунок широкого набору вихідних компонентів (діізоціанат, олігоетер, подовжувач полімерного ланцюга), які застосовуються для синтезу поліетеруретанів, можна напрямлено регулювати, що дозволяє створювати полімерні вироби медичного призначення з широким діапазоном властивостей та галузей застосування [8].

ФСПУ характеризуються біосумісністю, тромборезистентністю, володіють плівкотвірними властивостями. Флуоровмісні фрагменти можуть бути введені як до складу жорсткого сегменту (діізоціанат та екстендер макроланцюга), так і гнучкого (олігоетер) сегменту у ФСПУ [9].

Натомість ФСПУ, які містять у складі жорсткого блоку перфлуороароматичні ізомерні бісфеноли, що були використані як

екстендери макроланцюга, на відміну від флуоровмісних сегментованих поліуретаносечовин [10-13], в літературі не описані.

Мета даної роботи полягає у синтезі нових флуоровмісних сегментованих поліуретанів медичного призначення, дослідженні фізико-хімічних та біологічних властивостей отриманих полімерів, встановленні зв'язку між хімічною будовою плівкотвірних ФСПУ та їхніми характеристиками.

Для досягнення поставленої мети заплановані наступні **завдання дослідження** :

- синтезувати перфлуороароматичні ізомерні бісфеноли з фрагментом тетрафлуоробензену як екстендерів полімерного ланцюга;
- синтезувати форполімер на основі толуїлендіізоціанату (2,4- і 2,6- суміш ізомерів) та оліготетраметиленгліколь (ММ 1000), який містять кінцеві ізоціанатні групи;
- синтезувати ФСПУ взаємодією форполімеру з перфлуороароматичним екстендером макроланцюга відповідно;
- дослідити фізико-хімічні та структурні властивості (міцність на розрив, відносне подовження при розриві, поверхневий натяг, водопоглинання, мікрогетерогенність) синтезованих ФСПУ;
- дослідити біологічні характеристики отриманих ФСПУ.

Об'єкт дослідження: Нові сегментовані флуоровмісні поліуретани медичного призначення.

Предмет дослідження: Синтез та властивості сегментованих поліуретанів медичного призначення з ізомерними перфлуороароматичними екстендерами полімерного ланцюга.

Методи дослідження. Для дослідження хімічної будови та структурної організації синтезованих ФСПУ були використані методи ІЧ спектроскопії та ширококутового рентгенографічного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше синтезовано ФСПУ, які містять у складі жорсткого сегменту ізомерні

перфлуороароматичні бісфеноли як екстендери макроланцюга. Встановлено вплив природи ізомерних перфлуороароматичних фрагментів на структуру та властивості отриманих полімерів.

Особистий внесок дослідника: полягає в аналізі літературних джерел, проведенні синтезів, приготуванні зразків, дослідженні одержаних матеріалів, опрацюванні та інтерпретації експериментальних даних, узагальненні результатів, підготовці публікацій (статі, патента, тез доповідей). Ідея розробки належить науковим керівникам кваліфікаційної роботи. Обговорення результатів дослідження, вдосконалення структури роботи, формулювання висновків проводились разом з науковими керівниками.

Планування етапів проведення роботи та обговорення результатів здійснено спільно з к.х.н., старшим науковим співробітником Шекерою О.В. (ІХВС НАН України) та доцентом кафедри хімії та фармації Москаленком О.В.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлено, що отримані плівкотвірні ФСПУ можуть бути перспективними для застосування в медицині (кардіохірургії) як ендопротези довгострокової дії (покриття внутрішньосудинних стентів, штучні судини та ін.).

Апробація результатів дослідження: Результати кваліфікаційної роботи опубліковані в матеріалах VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» (Ніжин, 2020) та представлені на Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Хімічна наука та освіта в контексті сучасних інтеграційних процесів» (Київ, 2020). Подана заявка на винахід на отримання патенту України «Фторовмісні сегментовані поліуретани як плівкотвірні матеріали медичного застосування», реєстраційний номер заявки: а 2020 05221 від 12.08.2020 р.

Структура і обсяг магістерської роботи. Робота викладена на 51 сторінці і включає вступ, три розділи, висновки, список використаних джерел. У першому розділі розкрито загальну характеристику флуоровмісних СПУ, методи синтезу та їх практичне застосування. У другому розділі описані методи і матеріали дослідження. Третій розділ присвячено синтезу та характеристиці сегментованих поліуретанів з перфлуороароматичними ізомерними екстендерами макроланцюга та дослідженню фізико-хімічних та біологічних властивостей флуоровмісних поліуретанів. Список використаних джерел налічує 93 джерела.

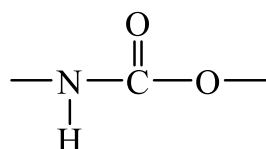
РОЗДІЛ І

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ СЕГМЕНТОВАНИХ ПОЛІУРЕТАНІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ З ФЛУОРОВМІСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ У СВОЄМУ СКЛАДІ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальна характеристика сегментованих поліуретанів

На сьогодні до СПУ відносять велику групу полімерів, які відрізняються між собою хімічною будовою полімерного ланцюга, структурою та властивостями. СПУ можуть бути синтезовані на основі мономерів, які містять у своєму складі кремній, хлор, бор, флуор, координаційні сполуки, та інші. Але всі ці полімери об'єднує присутність у складі макроланцюга уретанової групи:



Структура та властивості СПУ визначаються вихідною хімічною будовою їх ланцюгів, сукупністю міжмолекулярних фізичних водневих зв'язків та ін. Наявність широкого спектру вихідних компонентів (діізоціанат, олігоетер, подовжувач полімерного ланцюга), що використовуються при синтезі СПУ, дозволяє створювати матеріали з цінним комплексом фізико-хімічних властивостей для застосування в медицині, зокрема.

Сегментовані поліуретани є блок-сополімерами, які зазвичай одержують взаємодією трьох основних елементів: діізоціанату, олігомерного поліолу та подовжувача полімерного ланцюга (діол, діамін, бісфенол). Загальну схему поліуретанового блок-сополімеру зображено на схемі 1.1. [18].

На сьогодні встановлено, що сегментовані ПУ є лінійними еластомерами, що містять у складі полімерного ланцюга гнучкі та жорсткі сегменти. Внаслідок термодинамічної несумісності сегментів у полімерах відбувається мікрофазовий розподіл. Відмінності в хімічній будові складових

(діізоціанат, олігоетер, діол чи діамін) впливають на стан мікрогетерогенності ПУ, що визначає хімічні та фізико-механічні властивості такого типу блок-сополімерів [14]. Тому є виправданим розгляд хімічних реакцій, які лежать в основі одержання СПУ.

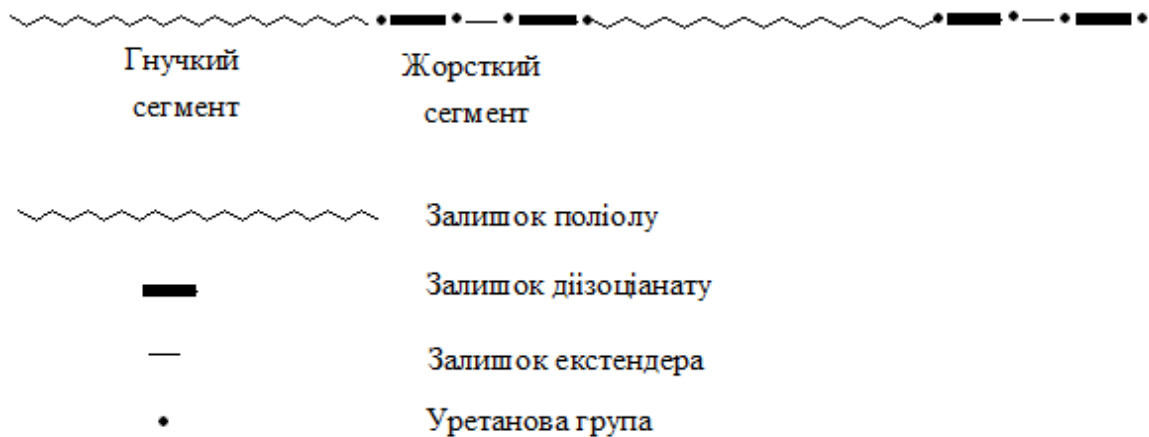


Схема 1.1. Сегментована структура поліуретанового блоку

Форполімер – це полімер чи олігомер, що складається з преполімерних молекул, які містять функціональні групи, здатні до реакцій росту або зшивання ланцюгів з утворенням високомолекулярних лінійних і сітчастих полімерів [15]. Процес синтезу форполімеру зазвичай відбувається у дві стадії. На першій стадії поліольний компонент реагує з надлишком діізоціанату до завершення реакції. Це приводить до утворення макродіізоціанату, олігомеру, який містить кінцеві реакційноздатні ізоціанатні групи. Форполімер реагує з подовжувачем ланцюга, перетворюючи його у високомолекулярний полімер [15]. За допомогою цього методу можна легко досягти статистичного контролю кінцевих груп та більш регулярної сегментованої структури. Схематичне зображення процесу одержання форполімеру представлено на схемі 1.2.

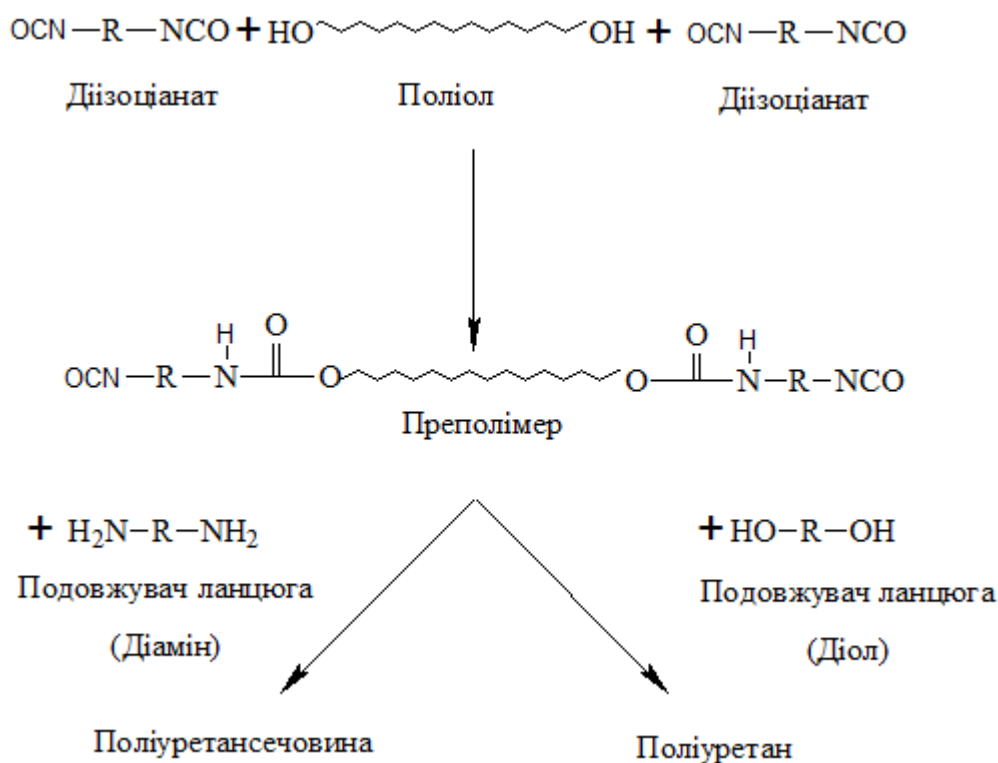
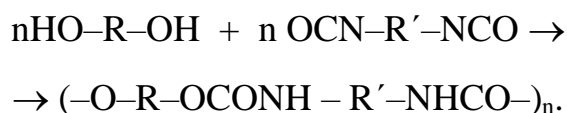


Схема 1.2. Схематичне зображення синтезу форполімеру (преполімеру) і полімерів ПУС та ПУ

1.1.1. СПУ, які містять флуоровані фрагменти у складі жорсткого сегменту

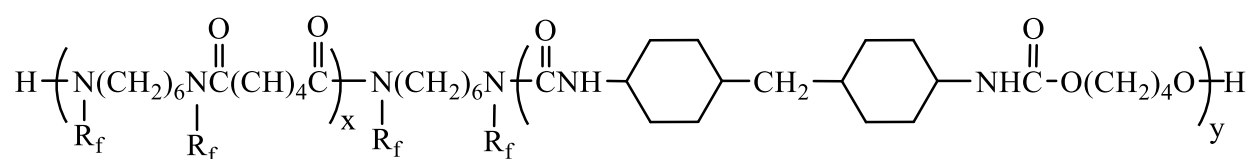
Зазначимо, що до таких ФСПУ відносяться полімери, в яких атоми флуору входять до складу діізоціанату або екстендера (діол, бісфенол і ін.) макроланцюга, або можуть перебувати одночасно в обох компонентах.

В основі синтезу СПУ лежить реакція між діізоціанатом та діолом, яка відбувається за наступною загальною схемою:



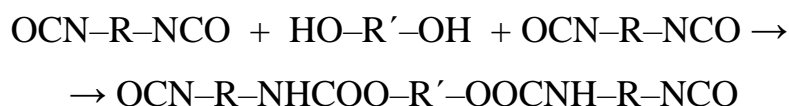
ПУ синтезуються шляхом поліконденсації, в якій полімерний ланцюг збільшується в міру проходження реакції. Цей процес може призвести до отримання лінійних, злегка розгалужених або гіперрозгалужених макромолекул, таких як термопластичні полімери, або у присутності подовжувача вони можуть утворювати зшити сітку [16].

Авторами [17] були синтезовані сополімери, які містять поліуретан «твердого блоку», що складається з діізоціанату та діолу і неасоційований поліамід «м'якого блоку», що складається з олігомерів, синтезованих із флуору вторинних діамінів та адипоїлхлориду. В дослідженні використовували різні діізоціанати, такі як: метиленди(феніленізоціанат) (МДІ), ізофорондіізоціанат (ІФДІ), толуїлендіізоціанат (ТДІ) та метиленбіс(циклогексан ізоціанат). 1,4-Бутандіол і 1,6-гександіол були діолами, які використовувались як подовжувачі (екстендери) полімерного ланцюга. В результаті отримували поліуретан загальної формули:



Де: $\text{R}_f = \text{CH}_2(\text{CF}_2)_n\text{CF}_3$

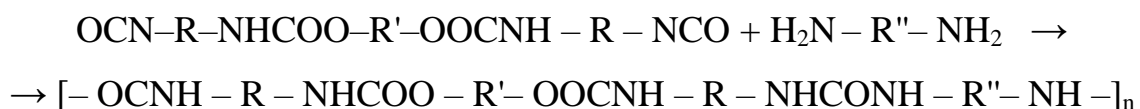
СПУ можна отримувати двома способами: одно- та двостадійним. За другим способом, спочатку, взаємодією двох молекул діізоціанату з однією молекулою діолу (як правило – олігоетерного) отримують макродіізоціанат, який містить у своєму складі реакційноздатні ізоціанатні групи:



На другій стадії проводять реакцію між форполімером (макродіізоціанатом) та подовжувачем полімерного ланцюга. Таким методом отримують блок-сополімери. Як подовжувачі ланцюга можна використовувати воду, діоли, діаміни, гідразин, дигідразиди карбонових кислот та інші. Якщо використовувати подовжувачі ланцюга, які мають більше, ніж дві функціональні групи (триметилпропан), то отримують полімери просторової (сітчастої) будови.

В роботі [18] сегментовані флуоровмісні полі(етероуретани) синтезували з 4,4'-метиленди(феніленізоціанату) (МДІ) та ОТМГ молекулярної маси 2000. Як подовжувач ланцюга використовували 2,2,3,3-тетрафлуор-1,4-бутандіол - 2,2,3,3,4,4-гексафлуор-1,5-пентандіол.

Якщо використовувати як подовжувач ланцюга діаміни, то отримуються поліетероуретаносечовини [19-21]:



Термопластичний поліуретан – це тип блок-сополімеру, який зазвичай синтезується з гнучкого сегменту – діолу та жорсткого сегменту – діізоціанату та подовжувача ланцюга. Несумісність між гнучким та жорстким сегментом призводить до мікрофазового розподілу [22–24]. Через різні співвідношення гнучких і жорстких сегментів, ПУ використовується для синтезу матеріалів з різними властивостями [25, 26].

Наявність атомів флуору у складі діолу, що був використаний як подовжувач полімерного ланцюга, дозволили авторам одержувати флуоровмісні ПУ медичного призначення [27]. Гнучкий сегмент був представлений ОТМГ, жорсткий – діізоціанатами різної хімічної будови та фторовмісним пентадіолом, як подовжувачем ланцюга. Було показано, що з ростом ММ полігліколю, знижується температура склування флуоровмісних ПУ, що пов'язують з підвищенням ступеня мікрофазового розподілу в досліджених системах.

Флуоровмісні аліфатичні ПУ були синтезовані на основі гексаметилендіізоціанату та ОТМГ. Як подовжувачі полімерного ланцюга використовували 2,2,3,3,4,4,5,5-октафлуор-1,6-гександіол або 2,2,3,3-тетрафлуор-1,4-бутандіол [28]. Слід відзначити, що в досліджених полімерах флуоровмісні подовжувачі макроланцюга мали лише одне (*пара-*) положення функціональних груп. Показано, що природа флуоровмісного діолу обумовлює різні значення температур склування в ПУ. Гідрофільність флуоровмісних ПУ зменшується зі збільшенням довжини жорсткого блоку в досліджених ПУ.

1.1.2. СПУ, що містять флуоровмісні фрагменти у складі гнучкого сегменту

До складу гнучкого сегменту СПУ входить подовжувач ланцюга та олігоетерна складова (олігогліколь). Якщо жорсткий блок забезпечує сильні міжмолекулярні взаємодії в ланцюзі, загальний ефект яких може бути порівняний з ефектом зшивання ланцюгів хімічними зв'язками, то гнучкий сегмент, маючи досить низькі міжмолекулярні взаємодії в ланцюзі, обумовлює еластичність системи. Відповідно до зазначеного вище, питання про дослідження міжмолекулярних зв'язків, і в першу чергу водневих, в СПУ стає особливо важливим.

Зауважимо, що в ПУ виділяють три основні типи Н-зв'язків [29]:

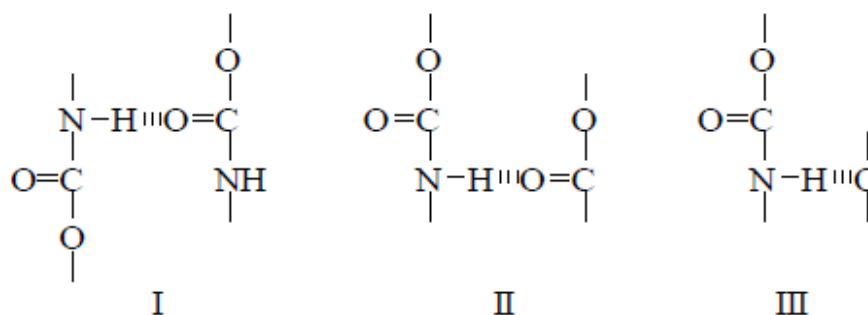
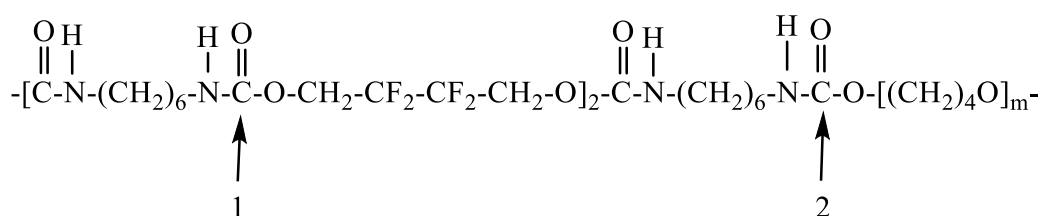


Рис 1.1. Основні типи водневих зв'язків.

Авторами [30] було показано, що в СПУ можлива реалізація різних типів водневих зв'язків за участю, як уретанових, так і етерних груп олігоетерних блоків. Тип водневих зв'язків багато в чому визначається концентрацією в ланцюзі уретанових груп, підвищення якої приводить до того, що водневі зв'язки утворюються переважно між уретановими групами. Дані про водневі зв'язки в СПУ, що досліджені за допомогою кількісної ІЧ-спектроскопії, розглянуті в роботі [31]. Спектри зразків були отримані в середньому за 16 сканувань в діапазоні $4000\text{--}650\text{ см}^{-1}$ з роздільною здатністю 2 см^{-1} .

Вплив довжини м'якого сегмента на зміни морфології, складу поверхні та гідрофільності у ФПУ вивчено авторами в роботі [32]. Флуоровмісні

поліуретани були отримані з використанням гексаметилендіізоціанату та подовжувача ланцюга 2,2,3,3-тетрафлуор-1,4-бутандіолу як жорсткий сегмент, а також різні гнучкі сегменти – ОТМГ з ММ 650, 1000, 1400 та 2000. В результаті збільшення ММ гнучкого сегмента підвищується міцність водневих зв'язків в жорсткому сегменті, що сприяє утворенню щільного розташування кристалічних жорстких сегментів:



- 1) C=O пов'язаний з подовжувачем ланцюга;
- 2) C=O пов'язаний з гнучким сегментом

Згідно з дослідженням [32] збільшення вмісту флуору за рахунок зменшення довжини гнучкого сегмента, сприяє зменшенню адгезії тромбоцитів крові.

Якщо наявність водневих зв'язків між уретановими групами засвідчує про асоціацію жорстких блоків, результатом якої є виникнення жорстких доменів, то великий вміст водневих зв'язків за участю етерного кисню вказує на те, що сегрегація жорстких блоків в СПУ може проходити не до кінця. Останнє може засвідчувати про виникнення вказаних зв'язків на межі розділу жорстких доменів з гнучким середовищем (матрицею), утвореною олігоетерними блоками. Отже, спектральні дослідження СПУ не протирічать висновкам про те, що для цього виду СПУ, як і для традиційних блок-сополімерів, характерний мікрофазовий розподіл. Це підтверджується і результатами ІЧ-спектроскопічних досліджень СПУ [33]. Але в даному випадку області жорстких уретанових блоків та області гнучких олігоетерних блоків частково перекриваються.

В роботі [34] використовували 4,4'-дифенілметандіізоціанат (ДФМДІ), полікапролактондіол (ПКЛ) та 4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-гідроксифеніл)пропан-2-іл) фенол (ГФПФ) для синтезу нових полімерів, які зазнають

біодеструкції. Серед яких ПКЛ – це гнучкий сегмент, а ГФПФ – подовжувач ланцюга флуору. Синтез ПУ показаний на схемі 1.3. Авторами [34] були здійснені розрахунки вмісту жорстких і гнучких сегментів згідно з рівняннями (1) та (2).

$$\text{Вміст жорсткого сегмента (w\%)} = \frac{m_{\text{ДФМДІ}} + m_{\text{ГФПФ}}}{m_{\text{ДФМДІ}} + m_{\text{ПКЛ}} + m_{\text{ГФПФ}}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{Вміст гнучкого сегмента (w\%)} = 100\% - \text{вмісту жорсткого сегмента} \quad (2)$$

Де $m_{\text{ДФМДІ}}$: маса ДФМДІ

$m_{\text{ГФПФ}}$: маса ГФПФ

$m_{\text{ПКЛ}}$: маса ПКЛ.

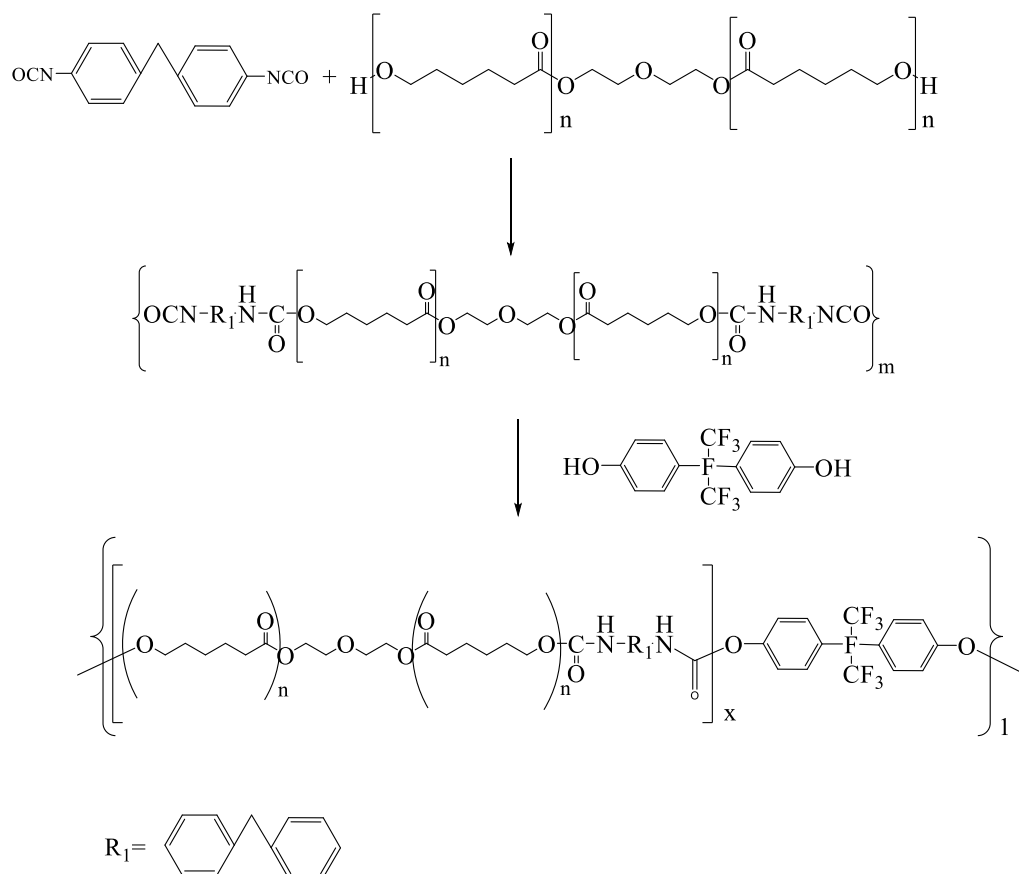
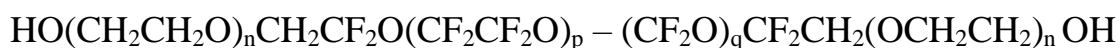


Схема 1.3. Синтез ФСПУ [33]

В роботі [35] ФПУ були синтезовані з 4,4-метилєнди(фєнілізоціанату) (МДІ), 1,4-бутандіолу, як подовжувач ланцюга, та гнучкого перфлуорополієтерного блоку поліконденсаційним методом у дві стадії.

Олігоетери, які використовувались для синтезу досліджених ФПУ були представлені наступною структурою:



Калориметричні та динамічні механічні дані, показують, що, незалежно від методу синтезу, полімери завжди характеризуються неоднорідною структурою. Це справедливо не тільки на молекулярному рівні, але і в макроскопічному масштабі, оскільки гнучка фаза містить різні популяції твердих кристалічних доменів. Однак ступінь кристалічності зменшується зі збільшенням масової частки гнучкої фази.

В роботах [58, 59] розглянуто фізико-хімічні та біологічні властивості флуоровмісного ПУ, синтезованого на основі ароматичного флуоровмісного діізоціаната 1,4-*bis*(4-ізоціанатофеноксид)тетрафлуоробензену та ОТМГ (ММ 1000) в мольному співвідношенні реагентів 2:1 відповідно. Плівки ПУ отримували на тefлоновій поверхні шляхом взаємодії форполімеру з вологою повітря.

Авторами [60-62] були синтезовані сегментовані ПУ та поліуретаносечовини (ПУС), які містили в гнучкому сегменті атоми флуору. Одержані полімери характеризувались високими міцністю при розриві та видовженням при розриві, тромборезистентними властивостями.

Таким чином, аналіз літературних джерел показав, що наявність атомів флуору у складі макромолекули ПУ впливає на фізико-хімічні властивості полімерів, зумовлює різний характер мікрофазового розподілу, визначає склад та структуру об'єму і поверхні ФСПУ.

1.2. Застосування флуоровмісних СПУ

Окрім фізико-механічних та хімічних властивостей ПУ, які роблять їх придатними для використання в багатьох галузях техніки, вони мають біосумісні, біoadсорбуючі та біоінертні характеристики, які рекомендують їх використовувати в різних напрямках медицини. Наприклад, ПУ та останнім часом їх нанокompозити використовуються для лікування ран, як

антибактеріальні засоби, доставки ліків та для виготовлення медичних виробів різного функціонального призначення [36].

Використання синтетичних матеріалів в медицині підняло нову вельми важливу проблему, а саме: проблему біологічної сумісності. Відомо, що живий організм відторгає субстанції, створені поза ним, і тим чи іншим шляхом намагається виділити їх з себе. Разом з тим, переважна більшість матеріалів медичного призначення (біомедичні матеріали) функціонують у контакті з тканинами організму, і в тій чи іншій мірі травмують їх. Тому очевидна необхідність створення біоматеріалів, які б мали можливість співіснувати з живим організмом, тобто бути біологічно сумісним з ним [37-40].

З точки зору впливу на організм синтетичний полімер повинен відповідати наступним медико-біологічним вимогам [41-45]:

- не викликати отруєння та не бути алергеном;
- не бути канцерогеном;
- не викликати загибелі оточуючих клітин;
- не викликати згортання крові та гемолізу;
- не викликати денатурації білків та ферментів;
- не порушувати електролітичний баланс та не впливати на процес метаболізму.

Тому, актуальним є напрямок отримання нових високомолекулярних матеріалів, які могли б виконувати свої функції, не викликаючи вище перелічених негативних реакцій з боку живої тканини.

Порівняльний аналіз дозволив встановити полімери, які використовуються в медицині, а саме:

- призначені для введення в порожнини, тканини, кров і розраховані на тривале або постійне перебування в організмі (протези, пломби, штучні органи);
- тканинні клеї;
- шовний та перев'язувальний матеріал;

- плазма, кровозамінники;
- лікарські препарати [46].

Властивості поліуретанів визначаються високою механічною міцністю, обумовленою регулярністю структури макромолекул та сильною міжмолекулярною взаємодією [47, 48]. У медицині поліуретани застосовуються в якості матеріалу для виготовлення деталей і вузлів до апаратури екстракорпорального кровообігу та внутрішньоаортальних балонних катетерів [5].

Якщо ж розглядати взаємовплив полімерів медичного призначення та організму, то такі взаємодії можна розділити на дві групи: реакції полімерів з кров'ю та з живою тканиною. Якщо розглядати реакції кров – полімер, то для зручності можна виділити чотири типи цих взаємодій:

- згортання крові;
- розвиток новоутворень;
- гемоліз;
- різноманітні реакції, що викликаються взаємодією крові з синтетичним матеріалом.

Однак, такий поділ є умовним, і не означає, що кожна реакція є незалежною від інших [49, 45, 51].

Відомо, що поліуретанові полімери широко використовуються в якості деталей ендопротезів серця і ендопротезів клапанів серця завдяки їх високій гемосумісності. Сегментований характер таких матеріалів дозволяє змінювати хімію полімерів для досягнення як еластичності, так і механічної міцності виробів [51].

Формування бактеріальної біоплівки на поверхнях біоматеріалів після імплантації є основною причиною періодичних інфекцій. Така біоплівка утворюється завдяки адгезії та росту бактерій та інших біомакромолекул на поверхні імплантанта [52,53]. Для вивчення взаємозв'язку між фізико-хімічними властивостями поверхні та структурою розділення об'ємних мікрофаз ФПУ авторами [54] синтезована серія ФПУ з різним вмістом

флуоровмісного подовжувача ланцюга, полі(окситетраметиленгліколю) та 4,4'-дифенілметандіізоціанату. Порівняно також ФПУ з меншим або подібним розділенням мікрофаз з нефлуоровмісним поліуретановим ланцюгом, який подовжено 1,4-бутандіолом. Встановлено, що він показав подібну або навіть підвищену адгезію бактерій і тромбоцитів. Тому автори роблять висновок, що збільшений мікрофазовий поділ ФПУ приводить до посилення властивостей, які протидіють процесу обростання.

Авторами були синтезовані ФСПУ на основі флуоровмісних аліфатичних діізоціанатів [55, 56], ОТМГ різної ММ та діамінів. Одержані ПУ мали мікрофазову структуру, яка представляла собою сукупність гідрофільних та гідрофобних доменів. Дослідження зразків флуоровмісних ПУ *in vitro* показали, що полімери на основі 1,1,6,6-тетрагідроперфлуоргексаметилендіізоціанату, ОТМГ з ММ 1080 та етилендіаміна володіли підвищеною міцністю, еластичністю та гемосумісністю. Останнє, як зазначають автори, обумовлено електронегативною природою атомів флуору та гідрофобними властивостями флуор-вуглецевого полімерного ланцюга. Зазначений матеріал можна застосовувати для створення медичних виробів для кровоносних судин.

З метою одержання високоефективних антитромбогенних еластомерів автори [57], на основі 2,2,3,3,4,4,5,5-октафторгексаметилендіізоціанату і α -гідро- ω -гідроксиполіоксіалкіленів або флуоровмісного діолу 1,10-декандіолу, що був застосований як гнучкий сегмент, та різними діамінами, що подовжують макроланцюг, одержано флуоровмісні ПУ. Ці матеріали представляють практичний інтерес як полімери, що придатні для контакту з кров'ю.

В роботах [58, 59] було встановлено, що введення до складу макромолекули ПУ атомів флуору приводить до значного збільшення термічної стійкості ПУ. В поєднанні з високою гідролітичною стійкістю і міцносними параметрами, відсутністю токсичного впливу на організм тварин, дозволяє авторам рекомендувати флуоровмісні ПУ для використання

як конструкційні матеріали медичного призначення в експериментальній біології та медицині.

Авторами [28] вивчено вплив хімічної будови флуоровмісного подовжувача полімерного ланцюга на фізико-хімічні властивості полімерів та сумісність флуоровмісних ПУ з кров'ю людини. Встановлено, що підвищення концентрації атомів флуору на поверхні ПУ приводить до покращення їх тромборезистентних властивостей.

Флуоровмісні ПУ та ПУС здатні перероблятися у вироби шляхом екструзії, що дозволяє одержувати на їх основі катетери, судини та інші полімерні матеріали медичного використання [60-62].

Таким чином, вивчення властивостей та встановлення загальних закономірностей синтезу флуоровмісних ПУ дозволяє одержувати матеріали, що можуть знайти застосування в сучасних технологіях.

1.3. Заключення. Постановка задачі

Аналіз інформаційних джерел свідчить, що сегментовані поліуретани, які містять у своєму складі флуоровмісні фрагменти різної хімічної будови, що обумовлюють комплекс фізико-хімічних та біологічних властивостей. Це дозволяє використовувати їх, як біосумісні полімерні імплантати тривалого терміну дії. Важливим аспектом є також створення тромборезистентних полімерних матеріалів, які можуть бути застосовані у лікуванні патологій серцево-судинної системи людини (інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця) отоларингології, щелепно-лицьовій хірургії. На сьогодні, покращення гемосумісних властивостей полімерів такого типу відбувається у двох напрямках: синтез нових або модифікація вже існуючих СПУ. Синтез нових сегментованих поліуретанів медичного призначення, які містять у складі екстендера макроланцюга ізомерні перфлуороароматичні бісфеноли, та дослідження їх фізико-хімічних і біологічних властивостей має не лише теоретичне, а й практичне значення. Тому задачею нашого дослідження є синтез нових сегментованих поліуретанів з ізомерними

перфлуороароматичними бісфенолами у складі екстендера, які завдяки своїм фізико-хімічним і біологічним властивостям мають перспективу у створенні речовин медичного призначення.

РОЗДІЛ II.
СИНТЕЗ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛУОРОВМІСНИХ
СЕГМЕНТОВАНИХ ПОЛІУРЕТАНІВ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА)

2.1. Вихідні реагенти, методики приготування та методи дослідження

1,4-Метоксифенол, 1,3-метоксифенол, 1,2-метоксифенол та гексафлуоробензен використовували марки “хімічно чистий” фірми “Aldrich”. Калій гідрокарбонат використовували марки “хімічно чистий” фірми “Fluka” (сушили в муфельній печі за температури 250-300 °С протягом 8 годин).

2.1.1. Розчинники.

N,N-Диметилформаїд очищали кип’ятінням з 4,4'-дифенілметандіізоціанатом (5 г/л) з подальшою вакуумною перегонкою. Збирали фракцію з температурою кипіння 153 °С/10113,25 Па, показник заломлення $n_D^{25} = 1,4303$ [63].

N,N-диметилацетамід очищали аналогічно ДМФА. Збирали фракцію з температурою кипіння 165 °С/101325,25 Па, $n_D^{25} = 1,37506$ [63].

Гексан очищали кип’ятінням з фосфор(V) оксидом (P₂O₅) з подальшою перегонкою. Збирали фракцію з $T_{\text{кип.}} = 68$ °С, $n_D^{20} = 1,37506$ [63].

2.1.2. Діізоціанат.

Толуїлендіізоціанат (ТДІ, 2,4- та 2,6-суміш ізомерів, (80/20)) очищали перегонкою у вакуумі та використовували протягом трьох діб. Константи сполуки відповідали літературним даним [63].

2.1.3. Олігоетер.

Олігоокситетраметиленгліколь (ММ 1000) зневоднювали нагріванням у вакуумі в атмосфері інертного газу (азот) за температури 60–70 °С протягом 8 годин. Використовували протягом трьох діб.

2.1.4. Перфлуороароматичні ізомерні бісфеноли.

Флуоровмісні ароматичні бісфеноли були отримані реакцією нуклеофільного заміщення в перфлуороароматичному кільці взаємодією ізомерних (*пара*-, *мета*- і *орто*-) метоксифенолів з гексафлуоробенzenом відповідно [64]. Константи отриманих ізомерних перфлуороароматичних бісфенолів відповідають літературним даним [64].

2.1.5. Синтез макродіізоціаната

Синтез макродіізоціанату (форполімера) проводили шляхом взаємодії ТДІ з ОТМГ при мольному співвідношенні компонентів 2:1 відповідно. Для цього реакційну суміш, при енергійному перемішуванні в атмосфері інертного газу (аргон) та температурі 75-80 °С, витримували протягом 2-4 годин, поки ізоціанатне число досягало теоретично розрахованого. Аналіз вмісту ізоціанатних груп проводили шляхом зворотнього титрування, оснований на взаємодії діізоціанату з діалкіламіном. Одержаний в такий спосіб форполімер представляв собою олігомер з реакційноздатними кінцевими ізоціанатними групами.

2.1.6. Синтез флуоровмісних сегментованих поліуретанів

Синтез ФСПУ здійснювали двостадійним (форполімерним) способом [65]. На першій стадії, взаємодією толуїлендіізоціаната та ОТМГ (ММ 1000) у співвідношенні (молі) 2:1, відповідно, отримували форполімер олігомер з кінцевими реакційноздатними групами. На другій стадії, проводили поліконденсацію форполімера з ізомерними перфлуороароматичними БФ: 1,4'-*біс*(*n*-гідроксифеноксид)тетрафлуоробенzenом (*n*-БФ), 1,4'-*біс*(*m*-гідроксифеноксид)тетрафлуоробенzenом (*m*-БФ) та 1,4'-*біс*(*o*-гідроксифеноксид)тетрафлуоробенzenом (*o*-БФ), відповідно.

2.1.6.1. Синтез флуоровмісного сегментованого поліуретану на основі ТДІ і ОТМГ та 1,4'-біс(*n*-гідроксифеноксид)тетрафлуоробензену (ФСПУ-1).

В трьохгорлий реактор, забезпечений мішалкою, термометром, системою, яка забезпечує подачу інертного газу (аргон), вносили 1.73 г (0,00125 моль) форполімеру, синтезованого на основі ТДІ та ОТМГ в

розчині 15 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 хв. Далі, при постійному перемішуванні, додавали 0.4578 г (0,00125 моль) *n*-БФ в 10 мл ДМФА. Як каталізатор використовували стануму дибутилдилаурінат у кількості, яка не перевищувала одного мольного відсотка. Реакцію проводили при постійному перемішуванні протягом 8-10 год за температури 70-80 °С. По закінченню реакції розчин ФСПУ осаджували в етиловому спирті. Отриманий в такий спосіб полімер висушували добу за кімнатної температури та 8 годин у вакуумній сушильній шафі (1-2 гПа) за температури 60 °С.

Нами було синтезовано ФСПУ-2, на основі ТДІ, ОТМГ, *m*-БФ та ФСПУ-3, на основі ТДІ, ОТМГ і *o*-БФ, аналогічно до описаного синтезу ФСПУ-1 [66,67].

2.2. Методи дослідження полімерів

При дослідженні фізико-хімічних характеристик полімерів та біологічних властивостей були використані наступні методи та методики:

- плівки ФСПУ отримували з 20%-них розчинів полімерів в ДМФА, відливаючи їх на тефлоновій поверхні. Сушили добу за температури 50 °С. Залишковий розчинник відганяли у вакуумній сушильній шафі за температури 60 °С (1-2 гПа, 8 годин) до постійної маси зразків;

- ІЧ-спектри ФСПУ, які представляли собою тонкі (від 10 до 30 мкм) плівки, реєстрували за допомогою ІЧ-спектрометра з Фур'є перетворювачем фірми «ENSOR 37» в області 400-4000 cm^{-1} ;

- механічні характеристики ФСПУ були досліджені за допомогою приладу РМ-30 в режимі розтягування з постійною швидкістю відносної деформації ($5 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$) за температури від 18 до 20 °С. Зразки представляли собою смуги розміром 70×50×0.4 мм. Довжина робочого поля складала 30 мм;

- густину плівок ПУС визначали методом гідростатичного зважування в ізооктані за температури (20 ± 0,2) °С згідно [68];

- оцінку величини сили поверхневого натягу ФСПУ проводили по крайовим кутам змочування [69]. Як стандарт була використана бідистильована вода. Для вимірювання крайового кута, що утворює рідина на поверхні полімерної плівки, використовували метод «сидячої краплі». На поверхню полімеру наносили невелику краплю і згідно фотографували її бокове зображення. За допомогою комп'ютера через потрібну точку, в якій існують усі три середовища: повітря, вода, полімер, проводили дотичну до контуру краплі (рис. 2.1.). Кут нахилу дотичної – крайовий кут θ .

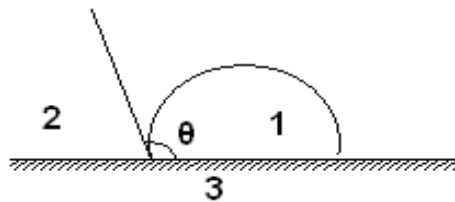


Рис.2.1. Контактний кут краплі рідини на твердій поверхні:

1 – рідина, **2** – повітря, **3** – тверда поверхня.

Рентгенографічні дослідження. Дослідження мікрогетерогенної структури ФСПУ здійснювали методом малокутового розсіювання рентгенівських променів з використанням малокутової рентгенівської камери КРМ-1 ($\text{Cu}_{K\alpha}$ - випромінювання, монохроматизоване Ni-фільтром, по методу Краткі [70], виконання умов «безкінечної» довжини первинного рентгенівського променя). Реєстрація розсіяного рентгенівського випромінювання здійснювалась за допомогою сцинтиляційного детектора, режим дослідження – автоматичне покрокове сканування.

Біологічні дослідження. При визначенні тромборезистентних властивостей полімерів як біологічні розчини для визначення гемосумісності ФСПУ використовували модельний розчин бичачого фібриногену з концентрацією 300 мг/л та цільну кров. Зазначена концентрація фібриногену відповідає біологічним показникам нормальної крові [71]. Зміну концентрації фібриногену в модельному розчині фіксували після 4-х годин експозиції з

ФСПУ за кімнатної температури. При роботі з цільною кров'ю виміри всіх показників проводили після 4-х годинного контакту з полімерами за кімнатної температури. Визначення плазматичного лізису та функціональних властивостей тромбоцитів проводили згідно [72]. Дослідження проводили за допомогою коагулометра KG-4 з наборами для визначення фібриногену FIB Kit фірми ТЕСО (Німеччина).

РОЗДІЛ III.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Синтез та характеристика сегментованих поліуретанів з перфлуороароматичними ізомерними екстендерами макроланцюга

З метою отримання ФСПУ медичного призначення нами попередньо були синтезовані перфлуороароматичні ізомерні БФ як екстендери полімерного ланцюга [66]. БФ були отримані реакцією нуклеофільного заміщення в перфлуороароматичному кільці взаємодією ізомерних (*пара*-, *мета*- і *орто*-) метоксифенолів з гексафлуоробенzenом відповідно [64] згідно схеми 3.1.

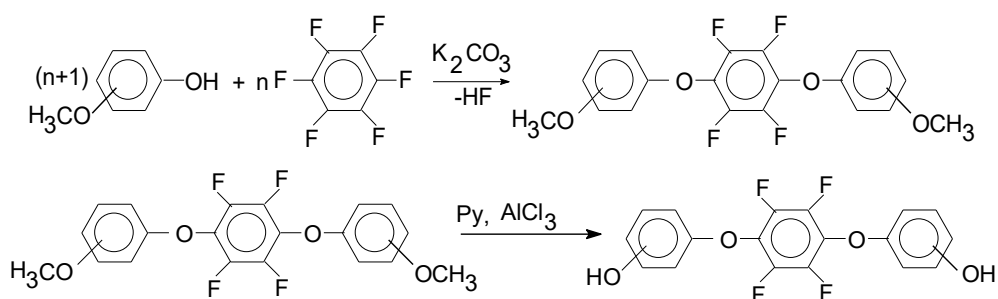
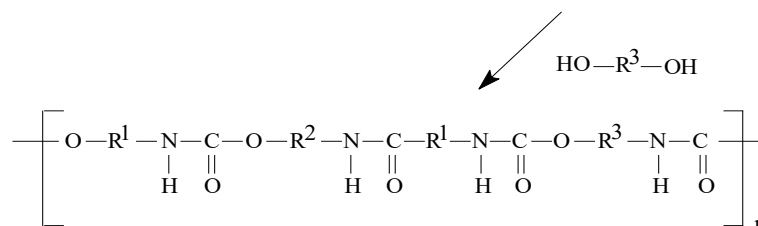
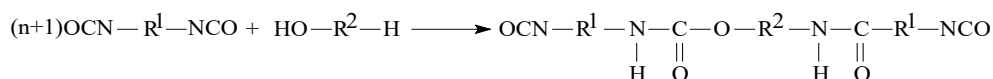


Схема 3.1. – Синтез ізомерних перфлуороароматичних БФ

Синтез ФСПУ здійснювали двостадійним (форполімерним) способом. Загальний вигляд реакцій ФСПУ представлено на схемі 3.1. На першій стадії, взаємодією ТДІ та ОТМГ (ММ 1000), у співвідношенні (молі) 2:1 відповідно, отримували форполімер, олігомер з кінцевими реакційноздатними групами. На другій стадії проводили поліконденсацію форполімера з ізомерними перфлуороароматичними БФ: 1,4'-бис(4-гідроксифенокси)тетрафлуоробенzenом (*n*-БФ), 1,4'-бис(3-гідроксифенокси)тетрафлуоробенzenом (*m*-БФ) та 1,4'-бис(2-гідроксифенокси)тетрафлуоробенzenом (*o*-БФ) відповідно. Реакцію проводили в розчині, використовуючи як розчинник ДМФА при температурі 70-80 °С впродовж 6-8 год. Як каталізатор уретаноутворення використовували стануму дибутилдилаурінат (не більше одного мольного відсотка). Конверсію ізоціанатних груп форполімеру, при взаємодії з БФ, контролювали методом ІЧ-спектроскопії по зникненню смуги поглинання ізоціанатних груп при 2270 cm^{-1} .

Отримані в такий спосіб ФСПУ розчинні в полярних апротонних розчинниках, таких як: ДМФА, ДМСО, ДМАА та ін. Із розчинів останніх утворюють прозорі, еластичні плівки з високими міцносними характеристиками. Вихід полімерів становив 97 - 98%.



де

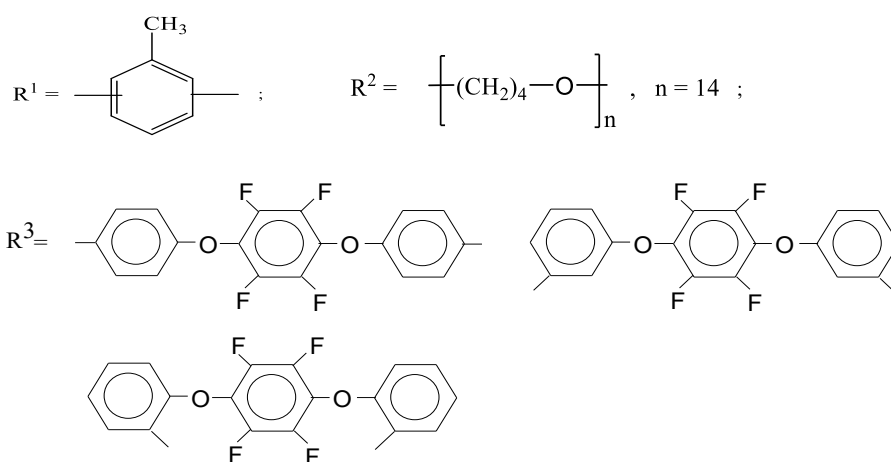


Схема 3.2. – Загальна схема синтезу ФСПУ

Будова ФСПУ доведена даними ІЧ-спектроскопії. Як видно з рис. 3.1., криві 1-3 відповідають ІЧ-спектрам ФСПУ, полімерний ланцюг яких містить гнучкі сегменти (ТДІ, ОТМГ) однакової хімічної будови, а в жорстких сегментах (ТДІ, БФ) присутні флуоровмісні БФ, у складі яких гідроксильні групи перебувають в *пара*-, *мета*- і *орто*-положенні відповідно. В ІЧ-спектрах синтезованих ФСПУ містяться смуги, що обумовлені коливаннями як у гнучких, так і у жорстких сегментах. Так, до валентних коливань гнучкого сегмента відносяться смуги поглинання з хвильовими числами 2950 cm^{-1} (валентні несиметричні CH_2), 2870 cm^{-1} і 2805 cm^{-1} (валентні симетричні CH_2), 1450 cm^{-1} , 1420 cm^{-1} , 1370 cm^{-1} і 1320 cm^{-1} (деформаційні CH_2), 1130 cm^{-1}

(валентні СОС). З коливаннями у жорстких сегментах полімерного ланцюга пов'язані смуги 3300 см^{-1} (валентні NH), 1730 см^{-1} , 1710 см^{-1} , 1690 см^{-1} і 1645 см^{-1} (валентні СО), 1600 см^{-1} (бензольне кільце), в області 1530 см^{-1} (деформаційні NH) [71]. При аналізі ІЧ-спектрів зразків ФСПУ 1-3, видно, що розбіжності в областях від 700 до 900, 1000, від 1150 до 1300 і 1500 см^{-1} полімерів зумовлені відмінностями в будові відповідних флуоровмісних ізомерних БФ. Повної аналогії в розбіжностях спектрів не слід очікувати, оскільки в жорстких сегментах ФСПУ присутні лише залишки використаних ізомерних перфлуороароматичних екстендерів макроланцюга. Отже, дані ІЧ-спектроскопії підтверджують хімічну будову синтезованих ФСПУ.

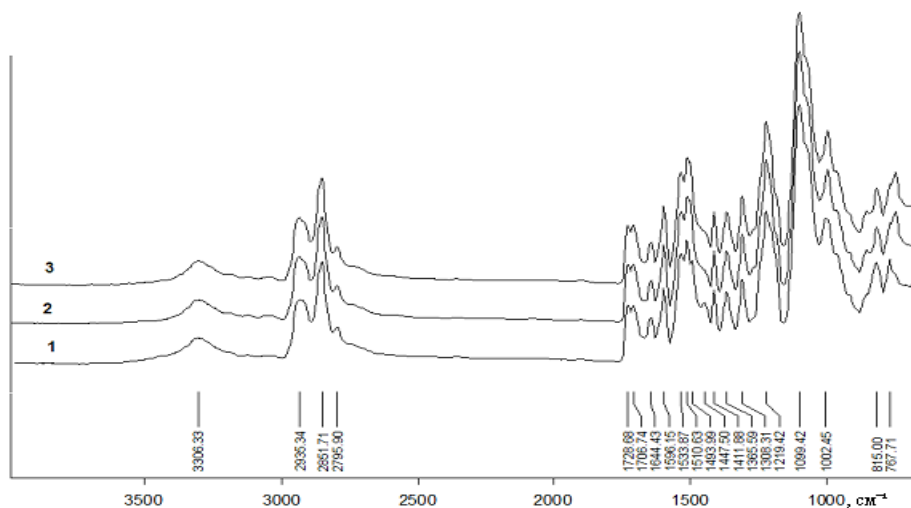


Рисунок 3.1 – ІЧ-спектри флуоровмісних сегментованих поліуретанів:

1 — ФСПУ-1; 2 — ФСПУ-2; 3 — ФСПУ-3.

Для полімерних матеріалів медичного призначення, що застосовуються як імплантати довгострокової дії, зокрема, в кардіохірургії (штучні клапани, судини, покриття), необхідно знати механічні характеристики, які повинні відповідати міцнісним параметрам нативних тканин. Так, відомо [73], що в залежності від віку та фізіологічного стану людини, міцносні параметри судин складають: міцність на розрив від 0,69 до 3,84 МПа, відносне подовження — від 16,6 до 106%, модуль пружності — від 0,76 до 8,34 МПа. Як видно із експериментальних даних, наведених в

табл. 3.1., ФСПУ характеризуються значеннями міцності на розрив та відносного подовження при розриві, що перебувають в межах 79-87 МПа і 825-884% відповідно. Слід зазначити, що ізомерія перфлуороароматичного екстендера макроланцюга визначає характер змін фізико-хімічних властивостей ФСПУ. Так, найбільшою міцністю на розрив володіє ФСПУ-1, в якого гідроксильні групи у складі БФ знаходяться в *пара*-положенні перфлуороароматичного екстендера полімерного ланцюга, найменшою – ФСПУ-3 з *орто*-положенням ОН-груп у складі перфлуороароматичного БФ. ФСПУ-2 займає проміжне положення. Аналогічна картина спостерігається і для даних, стосовно відносного подовження при розриві. Так, найбільшими значеннями характеризується ФСПУ-1, найменшими – ФСПУ-2. Отже, плівки ФСПУ перебувають в межах величин міцності нативних судин людини.

Найбільше значення водопоглинання плівок досліджених полімерів має ФСПУ-1 – 4,6%, найменше – ФСПУ-3 (3,9%). ФСПУ-2 характеризується проміжним показником і становить 4,2%.

Відомо, що характеристика поверхні полімерів, зокрема, поверхневий натяг, є одним з критеріїв оцінки гемосумісності поліуретанів медичного призначення [74]. Як видно з даних табл. 3.1., значення сили поверхневого натягу ФСПУ 1-3 складають 38,5 – 41,2 мН/м. Згідно даних крайового кута змочування встановлено, що сила поверхневого натягу плівок досліджених ФСПУ 1-3 перебуває в межах гемосумісності полімерів для сегментованих поліуретанів, що були досліджені авторами в роботі [75] і можуть бути застосовані як полімерні матеріали медичного використання.

Таблиця 3.1.

Механічні характеристики флуоровмісних сегментованих поліуретанів

| Полімер | Склад | Міцність на розрив, МПа | Відносне подовження при розриві, % | Поверхневий натяг, мН/м | Водопоглинання, % |
|---------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| ФСПУ-1 | ТДІ, ОТМГ, <i>n</i> -БФ | 87 | 884 | 41,2 | 4,6 |
| ФСПУ-2 | ТДІ, ОТМГ, <i>m</i> -БФ | 85 | 881 | 38,5 | 4,2 |
| ФСПУ-3 | ТДІ, ОТМГ, <i>o</i> -БФ | 79 | 825 | 39,7 | 3,9 |

Таким чином, синтезовані нові сегментовані поліуретани медичного призначення, які містять у складі жорсткого блоку перфлуороароматичні ізомерні екстендери макроланцюга. Хімічна будова полімерів доведена даними ІЧ-спектроскопії. Показано, що одержані ізомерні ФСПУ характеризуються плівкоутворюючою здатністю і позитивним комплексом властивостей.

3.2. Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей флуоровмісних поліуретанів

3.2.1. Вивчення структурної організації сегментованих поліуретанів з ізомерними перфлуороароматичними екстендерами макроланцюга

Відомо, що фізико-хімічні та біологічні, зокрема гемосумісність, властивості сегментованих поліуретанів визначаються ступенем мікрофазового розподілу жорсткого і гнучкого сегментів та їх хімічною природою, а також властивостями поверхні [76-79]. На схемі 3.3. умовно зображена структура жорсткого блоку досліджених ФСПУ (хімічний склад та властивості полімерів наведено в табл. 3.1.). Як видно із схеми 3.3., при

однаковій хімічній природі ФСПУ, структура фрагментів, які входять до складу жорсткого блоку полімерів, буде суттєво відрізнятися конформацією. Макромолекула ФСПУ-1 має, умовно кажучи, лінійну структуру (схема 3.3., а). У ФСПУ-2 гнучка частина молекули приєднується до жорсткої під кутом 60 градусів (схема 3.3., б). Для ФСПУ-3 кут приєднання жорсткого блоку та гнучкого відповідно складає 120 градусів (схема 3.3., в). Останнє ще більше сприяє тому, що макромолекули згортаються в клубок, в результаті чого значна частина міжмолекулярних взаємодій реалізується між частинами одної і тієї ж макромолекули. Порушення регулярності макроланцюга у ФСПУ, що пов'язане з ізомерією положення функціональних груп у складі перфлуороароматичних екстендерів полімерного ланцюга, обумовлює, як буде показано нижче, зміни властивостей синтезованих ФСПУ.

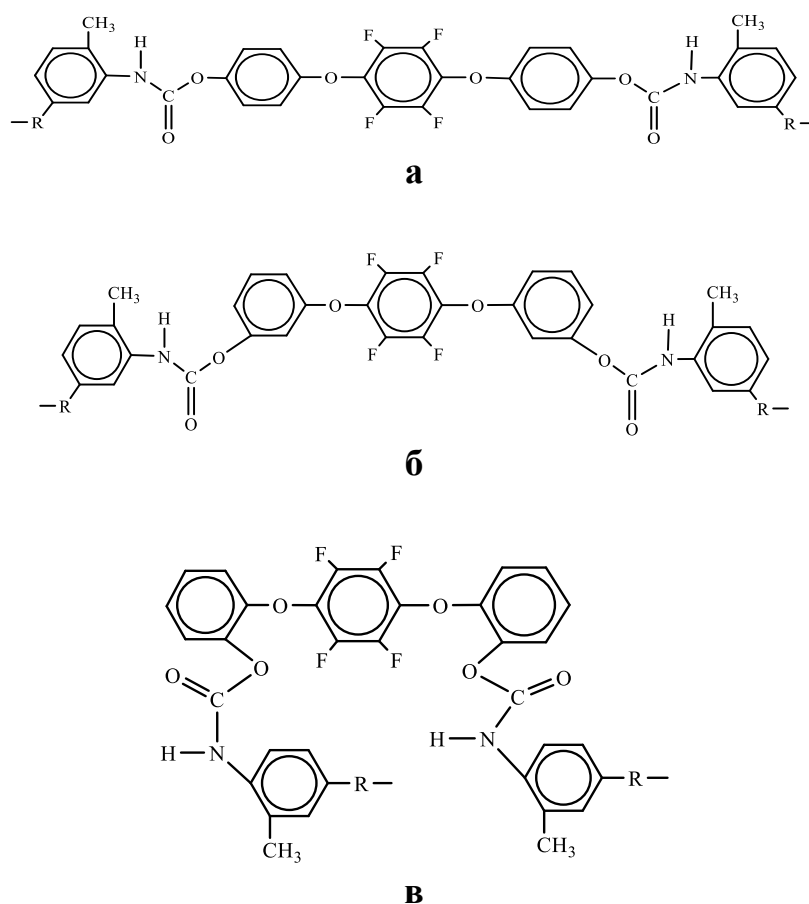


Схема 3.3. – Умовна структура жорсткого блоку флуоровмісних сегментованих поліуретанів (R – залишок гнучкого сегменту).

На рис. 3.2. наведені криві малокутового рентгенівського розсіювання досліджених ФСПУ. Параметри мікрогетерогенної структури ФСПУ представлені в табл. 3.2.

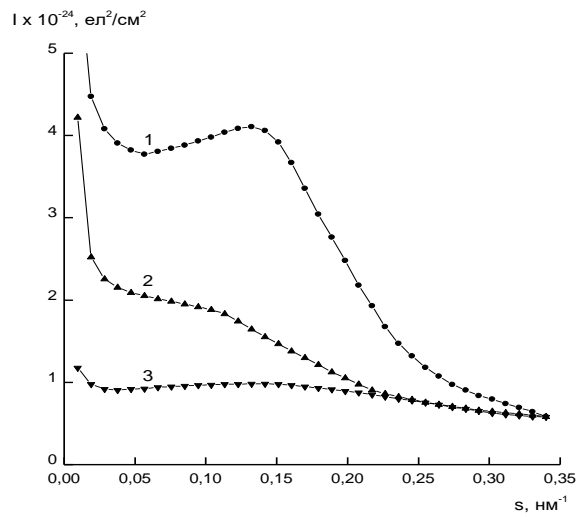


Рис. 3.2. Криві малокутового рентгенівського розсіювання ФСПУ:
крива 1 – ФСПУ-1, крива 2 – ФСПУ-2, крива 3 – ФСПУ-3.

Таблиця 3.2.

Параметри мікрогетерогенної структури ФСПУ

| Зразок | D, нм | * l_p , нм | l_1 , нм | E, нм | $\alpha_{сер}$ |
|--------|----------|-----------------|---------------|----------|----------------|
| ФСПУ-1 | 7,5 | 4,4 | 5,7 | 2,1 | 0,53 |
| ФСПУ-2 | 9,0 | 3,2 | 4,1 | 2,1 | 0,35 |
| ФСПУ-3 | 6,5 | 6,7 | 8,8 | 1,8 | 0,12 |

* l_p – параметр, який характеризує середні розміри областей неоднорідності в системі [79], при цьому $1/l_p = 1/l_1 + 1/l_2$; $l_p = \varphi_1 \langle l_2 \rangle = \varphi_2 \langle l_1 \rangle$, а також $\langle l_1 \rangle$ і $\langle l_2 \rangle$ – середній розмір мікрообластей, які займають мікрофази, 1 та 2 у двофазній системі (кутові дужки – знак усереднення), а φ_1 і φ_2 – їх об'ємні доли [80], при цьому $\varphi_2 = (1 - \varphi_1)$. У відповідності з роботою [81], $l_1 = l_p / (1 - \varphi_1)$ – розмір мікрообластей гетерогенності, а $l_2 = l_p / \varphi_1$ – відстань між кордонами цих мікрообластей (φ – об'ємна доля блоків, які утворюють ці мікрообласті).

Аналіз кривих малокутового розсіювання рентгенівських променів досліджених зразків ФСПУ (рис. 3.2.) показав, що суттєвий вплив на формування їх мікрогетерогенної структури здійснює з одного боку присутність перфлуороароматичних фрагментів у складі екстендера полімерного ланцюга, а з іншого – ізомерія (*пара*-, *мета*- і *орто*-) положення функціональних груп у складі БФ відповідно. Приймаючи до уваги той факт, що всі досліджені в роботі полімери характеризуються ближнім порядком в розміщенні атомних шарів в їхньому об'ємі (являються аморфними), то областями мікрогетерогенності можуть бути лише асоціати жорстких блоків (доменів) та гнучколанцюгових (олігоетерних) мікрообластей, що їх оточують. Середня відстань (бреггівська) між центрами жорстких доменів (D) складає 7,66 нм (табл. 3.2.).

Для ФСПУ-1, який містить перфлуороароматичний екстендер подовжувача полімерного ланцюга в якого НО-групи перебувають в *пара*-положенні, виходячи із зміни інтенсивності кривої 1, сприяє підсиленню положення ($s_0=0,15 \text{ нм}^{-1}$) та прояву (вираженості) інтерференційного максимуму на кривій малокутового розсіювання полімеру (рис. 3.2., крива 1). Відбувається також зростання ступеня впорядкованості в розміщенні як жорстких блоків в доменах, так і жорстких доменів в об'ємі ФСПУ-1. Все сказане вище засвідчує про те, що ФСПУ-1 є достатньо сегрегованою системою, в якій існує певна залежність між об'ємною часткою жорстких блоків та ступенем сегрегації між жорсткими та гнучкими сегментами у дослідженому ФСПУ-1.

Разом з тим, зміна гідроксильних груп у складі перфлуороароматичного БФ з *пара*-положення (ФСПУ-1) на *мета*-положення для ФСПУ-2, приводить до значного зменшення ступеня упорядкованості доменної структури жорстких блоків у складі ФСПУ-2 (рис. 3.2., крива 2). Характер таких змін обумовлює і зменшення ступеня їх сегрегації ($\alpha_{\text{сег}}$). Результатом цього є збільшення відстані (D) між жорсткими доменами та зменшення їх розміру (табл. 3.2.). На це вказує суттєве

зниження інтенсивності малокутового розсіювання рентгенівських променів в області інтерференційного максимуму та погіршення його виразності.

Процес дефектизації жорстких доменів (зменшення упорядкованості в розміщенні жорстких блоків в доменах) ще більше посилюється для ФСПУ-3, в якого гідроксильні групи у складі перфлуороароматичного екстендера макроланцюга, перебувають в *орто*-положенні (рис. 3.2., крива 3). Як засвідчує поява малоінтенсивного розмитого максимуму ($s_0=0,11 \text{ nm}^{-1}$) на кривій розсіювання рентгенівських променів для ФПУС-3 (рис. 3.2., крива 3) в його об'ємі існують незначні за своєю відмінністю з гнучкою матрицею за величиною електронної густини, приблизно однорідні за розміром жорсткі домени ($l_1=8,8 \text{ nm}$). Останні характеризуються найбільш низьким, в порівнянні із ФСПУ-1 та ФСПУ-2, ступенем упорядкованості в них жорстких блоків, а значить і ступеня сегрегації ($\alpha_{\text{сег}}$, табл. 3.2.).

В той же час, оцінка ширини перехідного шару (E) між жорсткими доменами та гнучкою матрицею [80] в досліджених флуоровмісних полімерних системах показала, що не дивлячись на відносно незначний рівень сегрегації гнучких та жорстких блоків в ФСПУ-1, його жорсткі домени більш уособлені від гнучкої матриці, ніж в зразках ФСПУ-2 та ФСПУ-3 (табл. 3.2.). Оскільки для всіх досліджених зразків ФСПУ гнучкий блок характеризується однією хімічною природою (залишок ОТМГ, схема 3.3) то, вірогідніше за все, вказаний ефект є наслідком різної величини термодинамічної несумісності жорстких та гнучких блоків у ФСПУ.

Виявлені зміни ступеня сегрегації доменної структури жорстких блоків у досліджених ФСПУ, в залежності від ізомерії екстендера полімерного ланцюга, пояснюються, на наш погляд, різною конформацією жорстких блоків (схема 3.3.). Як відомо [77, 81, 84], молекулярна організація блок-кополіуретанів, (до яких відносяться і досліджені нами ФСПУ), тісно пов'язана з конформаційним станом жорстких блоків, що в значній мірі і визначає фізико-хімічні властивості такого типу полімерів. Тому природньо було б припустити, що зміна положення кінцевих НО-груп у складі

перфлуороароматичного БФ з *пара*- до *мета*- та *орто*-положення відповідно, зумовлює зміни конформаційного стану жорстких блоків від лінійного (схема 3.3, **а**), що забезпечує «ламельярний» характер взаємного розташування жорстких блоків в доменах та забезпечує високий ступінь упорядкування жорстких блоків в доменах, до V та II – подібних (схема 3.3., **б** та **в**). При цьому, якщо враховувати коротку дію водневих зв'язків, а також специфіку впливу атомів флуора на стан суміжних хімічних зв'язків та геометрія систем з ненасиченими зв'язками [85-87], стає зрозумілим зниження ступеня впорядкованості жорстких блоків в доменах ФСПУ-2 та ФСПУ-3 в порівнянні з ФСПУ-1.

Отже, проведені дослідження структурної організації ФСПУ показали, що введення до складу полімерного ланцюга, однакових за хімічною природою але з різною ізомерією перфлуороароматичних екстендерів макроланцюга, дозволяє цілеспрямовано керувати властивостями такого типу блок-співполімерів з метою створення полімерів з необхідним комплексом фізико-хімічних та біологічних властивостей.

3.2.2. Вивчення тромборезистентних властивостей флуоровмісних сегментованих поліуретанів

Сучасний розвиток хімії високомолекулярних сполук характеризується впровадженням в медичну практику широкого кола полімерних матеріалів та виробів на їх основі. Одним з найважливіших напрямків в цій області є створення гемосумісних полімерних матеріалів [88-90]. Головною особливістю для таких полімерів, що застосовуються в кардіохірургії, є довгостроковий контакт імплантатів з кров'ю протягом якого на поверхні полімеру не повинно утворюватися тромбів. Отже, імплантати такого роду повинні характеризуватися тромборезистентними властивостями.

Відомо, що при контакті полімерів з кров'ю відбувається адсорбція клітинних та білкових компонентів крові [90, 91]. У деяких випадках це приводить до утворення на поверхні імплантату тромбів. Доведено, що однією з найбільш інформативних характеристик при оцінки гемосумісності

полімерів *in vitro* є кількість сорбованого фібриногена та здатність тромбоцитів зберігати свої функціональні властивості (агрегація, дезагрегація) [92].

Результати проведених досліджень показали (табл. 3.3.), що при взаємодії ФСПУ з розчином модельного фібриногену відбувалося зменшення його кількості.

Таблиця 3.3.

Зміна концентрації фібриногену і функціональних властивостей тромбоцитів після взаємодії з флуоровмісними сегментованими поліуретанами

| Зразок | Концентрація фібриногену, мг/л | Плазматичний лізис, с | *Агрегація тромбоцитів, % | | | |
|---|--------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | | 1 мМ АДФ | | 5 мМ АДФ | |
| | | | **A ¹ | ***B ² | **A ¹ | ***B ² |
| | *300 | *130 | *11 | *5 | *40 | *40 |
| ФСПУ-1 | 256 | 170 | 9 | 7 | 35 | 33 |
| ФСПУ-2 | 232 | 172 | 8 | 5 | 30 | 31 |
| ФСПУ-3 | 220 | 177 | 7,5 | 5 | 28 | 30 |
| * вихідна концентрація | | | | | | |
| ** A ¹ - агрегація тромбоцитів | | | | | | |
| *** B ² - дезагрегація тромбоцитів | | | | | | |

Так, для ФСПУ-3 зниження концентрації фібриногену було найбільшим і складало 220 мг/л по відношенню до вихідного розчину фібриногену. Тоді як після контакту плівок ФСПУ-1 і ФСПУ-2 з розчином модельного фібриногену зміна його концентрації були незначними в порівнянні з ФСПУ-3 і перебували в межах 256 і 232 мг/л, відповідно. При аналізі отриманих даних було встановлено, що для зразків ФСПУ-2 і ФСПУ-3 вказані вище показники суттєво не відрізнялися між собою. З отриманих даних випливає, що ізомерія положення гідроксильних груп у складі подовжувача макроланцюга, у випадку однакової хімічної будови для

досліджених зразків, не приводить до значного зменшення концентрації фібриногену. Отже, на основі отриманих даних можна дійти висновку, що визначальним фактором, при взаємодії ФСПУ з розчином модельного фібриногену є вихідна хімічна природа полімерів. Хоча зразки ФСПУ-2 і ФСПУ-3 значно зсувають час лізису фібринового згустку, інші показники вказують на незначний їх вплив на активність тромбоцитів. Відмічена тенденція спостерігається і при аналізі даних, отриманих при дослідженні зміни функціональних властивостей тромбоцитів після їх взаємодії з ФСПУ при різній концентрації АДФ. Відомо, що АДФ є загально визнаним індуктором агрегації і дезагрегації тромбоцитів, а вказана його концентрація відповідає методичним рекомендаціям щодо оцінки функціональних властивостей тромбоцитів [92].

Із даних, представлених в табл. 3.3., видно, що для ФСПУ-1, при концентрації АДФ 1 мМ показники агрегації і дезагрегації тромбоцитів склали 9% і 7% відповідно. Для ФСПУ-3, показники агрегації і дезагрегації тромбоцитів займають проміжне положення між ФСПУ-1 і ФСПУ-2 і складають 7,5% і 5% відповідно. Тоді як для ФСПУ-2 вказані вище показники склали 8% і 5% відповідно. При концентрації АДФ 5 мМ зменшення показників агрегації і дезагрегації тромбоцитів для кожного із досліджених зразків ФСПУ було незначним. При порівнянні з вихідною, активність тромбоцитів знизилась на 20-30%. Із зазначеного вище випливає, що після взаємодії ФСПУ з тромбоцитами останні зберігають свою функціональну активність, тобто вплив ФСПУ на активність тромбоцитів виявився мінімальним і не впливав на їх властивості, які досліджувалися в роботі. Збереження функціональних властивостей тромбоцитів *in vitro* [93] свідчить про те, що досліджені ФСПУ характеризуються тромборезистентними властивостями. Найбільш наближену картину реакції крові на ФСПУ можна буде отримати в русі крові та при безпосередній участі стінки судини в цьому складному процесі.

Таким чином, нами встановлено, що відсутність змін концентрації модельного фібриногену, при взаємодії з ізомерними ФСПУ, вказує на незначну ймовірність розвитку тромбоутворення при контакті полімерів з кров'ю. На гемосумісність ФСПУ впливає ізомерія (*пара*-, *мета*-, *орто*-) положення гідроксильних груп у складі перфлуороароматичного екстендера полімерного ланцюга. Припустиме зниження кількості тромбоцитів, а також збереження їх функціональних властивостей (агрегація і дезагрегація у присутності АДФ) при контакті з ФСПУ свідчить про те, що досліджені ФСПУ є перспективними матеріалами для застосування їх як тромборезистентних полімерів медичного призначення.

Встановлено, що ведення до складу полімерного ланцюга ізомерних перфлуороароматичних фрагментів, дозволяє ціленаправлено регулювати характеристики такого типу блок-співполімерів з метою створення полімерних матеріалів з необхідним комплексом фізико-хімічних та медико-біологічних властивостей.

ВИСНОВКИ

Здійснено аналіз наукових джерел стосовно синтезу та дослідження властивостей ФСПУ медичного призначення. Розглянуто вплив природи хімічної будови жорсткого та гнучкого сегментів на структуру та властивості полімерів. Обґрунтована доцільність використання такого типу полімерних матеріалів в різних галузях медицини.

1. Вперше синтезовано сегментовані поліуретани медичного призначення, які містять у складі екстендера полімерного ланцюга ізомерні перфлуороароматичні фрагменти. Хімічна будова ФСПУ доведена даними ІЧ-Фур'є спектроскопії.

2. Встановлено, що найбільшою міцністю на розрив характеризуються ФСПУ, в яких до складу жорсткого блоку входить БФ з симетричним (*пара*-) положенням гідроксильних груп, найменшою – ФСПУ-3 з *орто*-положенням ОН-груп у складі перфлуороароматичного БФ. Найбільшими значеннями відносного подовження при розриві характеризується ФСПУ-1 – 884%, найменшими – ФСПУ-3 – 825%. Найбільше значення водопоглинання плівок досліджених полімерів має ФСПУ-1 – 4,6%, найменше – ФСПУ-3 (3,9 %). ФСПУ-2 характеризується проміжним показником і становить 4,2%.

3. Методом рентгенографічного аналізу доведено, що синтезовані ФСПУ характеризуються аморфно-кристалічною структурою з різним ступенем мікрофазового розподілу ($\alpha_{\text{сег}}$).

4. Показано, що ФСПУ характеризуються тромборезистентними властивостями. При однаковій хімічній будові жорсткого блоку ФСПУ визначальним фактором є ізомерія положення гідроксильних груп у складі перфлуороароматичного екстендера.

5. Комплексний аналіз процесів структуроутворення ФСПУ медичного призначення являє великий теоретичний і практичний інтерес з точки зору встановлення загальних закономірностей зв'язку структура-властивості,

покращення медико-біологічних показників таких матеріалів та розширення спектру їх застосування.

б. Результати досліджень кваліфікаційної роботи можуть бути використані у навчальному процесі з хімічних дисциплін у закладах вищої освіти медичного та фармацевтичного спрямування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Maitz M.F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*. 2015. Vol. 1, Issue 3. P. 161–176.
2. Lipatova T.E., Lipatov Y.S. Biocompatible polymers for medical application. *Macromol. Symp.* 2000. Vol. 152. P. 139–150.
3. Jia Run-Ping, An-Xin Zong, Xin-Yao He, Jia-Yue Xu. Synthesis of Newly Fluorinated Thermoplastic Polyurethane Elastomers and their Blood Compatibility. *Fibers and Polymers*. 2015. Vol. 16. No.2. P. 231–238.
4. Su S.-K., Gu J.-H., Lee H.-T., Wu C.-L., Hwang J.-J., Suen M.-C. Synthesis and properties of novel biodegradable polyurethanes containing fluorinated aliphatic side chains. *J. Polym. Res.* 2017. Vol. 24. P. 142–160.
5. Зонненшайн М. Полиуретаны. Состав, свойства, производство, применение: пер. с англ. Санкт-Петербург: ЦОП, Профессия. 2018. 576 с.
6. Zhao X., Jingjing D., Lin Y. Structure and solvent-resistant property of fluorinated polyurethane elastomer. *J. Fluor. Chem.* 2014. Vol. 159. P. 38–47.
7. Ciardelli G., Rechichi A., Cerrai P., Tricoli M. Segmented polyurethanes for medical applications: Synthesis, characterization and in vitro enzymatic degradation studies. *Macromol. Symposia*. 2004. Vol. 218. P. 261–271.
8. Wang Pu-Cheng, Lu Dan, Wang Hu, Bai Ru-Ke. A New Strategy for the Synthesis of Fluorinated Polyurethane. *Polymers*. 2019. Vol. 11. P. 1440–1452.
9. Wang Li-Fen, Wei Yu-Hong. Effect of soft segment length on properties of fluorinated polyurethanes. *Colloids and Surfaces B: Biomaterials*. 2005. Vol. 41. P. 249–255.
10. Шекера О.В., Косенко Л.А., Ліпатов Ю.С., Мужев В.В., Бородін А.Є. Термічні властивості фторовмісних сегментованих поліуретаносечовин. *Укр. хім. журн.* 2001. Т. 67. № 11. С. 54–56.
11. Шекера О.В., Ліпатова Т.Е., Перепелицина Л.М., Наражайко Л.Ф., Бородін А.Є. Сегментовані поліуретаносечовини медичного призначення з фторованими подовжувачами макроланцюга. *Вопросы химии и хим. технологии*. 2003. № 1. С. 80–83.

12. Guan J. Biodegradable poly(ether ester urethane)urea elastomers based on poly(ether ester) triblock copolymers and putrescine: synthesis, characterization and cytocompatibility. *Biomaterials* 2004. Vol. 25. P. 85–96.
13. Шекера О. В., Лазаренко О. Н., Алексеева Т. А., Ошкадеров С. П. Фторсодержащие полиуретаномочевины в качестве покрытий коронарных стентов. *Докл. НАН Украины*. 2005. № 5. С. 149–153.
14. Wilson, C.A., Chou, S.F., Lozano, R., Chen, Y.J., Neuenschwander F.P. Thermal and Physico-Mechanical Characterizations of Thromboresistant Polyurethane Films. *Bioengineering*. 2019. Vol. 6. P. 69.
15. Schwarzbach T. Structure-Property Relationships for Polycaprolactone-based Polyurethane Elastomers. Doctoral dissertation. Loughborough University. 2003. 302 с.
16. Kömez A., Hepar Büyüksungur S., Hasirci V., Hasirci N. Effect of chemical structure on properties of polyurethanes: Temperature responsiveness and biocompatibility. *J. of Bioactive and Compatible Polym.* 2018. Vol. 33. P. 1-19.
17. Chapman T. M., Benrashid R., Marra K. G., Keener J. P. Determination of low critical surface tensions of novel fluorinated poly(amide urethane) block copolymers. *Macromol.* 1995. Vol. 28. P. 331–335.
18. Yoon S. C., Ratner B. D. Surface and bulk structure of segmented poly(ether urethanes) with perfluoro chain extenders. *Macromol.* 1988. Vol. 21. P. 2392–2400.
19. Шекера О.В., Бородин А.Є., Храновський В.О., Бабіч В.Ф., Ярова Н.В., Ліпатов Ю.С. Фторовмісні сегментовані поліуретаносечовини. *Укр. хім. журн.* 2001. 67. № 5. С. 50–53.
20. Шекера О. В., Бородин А. Е., Алексеева Т. А. Синтез и тромборезистентные свойства фторированных полиуретаномочевин. и др. *Укр. хим. журн.* 2004. Т. 70. № 4. С. 112–116.
21. Шекера О.В., Жернова Л.М., Мужев В.В., Храновський В.О., Бородин А.Є. Фторвмісні полімери. Синтез та властивості сегментованих поліефіуретаносечовин. *Доп. НАН України*. 1998. №8. С.151–154.

22. Schneider N.S., Sung C.S.P., Matton R.W., Illinger J.L. Thermal Transition Behavior of Polyurethanes Based on Toluene Diisocyanate. *Macromol.* 1975. Vol. 8. P. 62–67.
23. Paik-Sung C.S., Schneider N.S. Structure-property relationships of polyurethanes based on toluene diisocyanate. *J. Mater. Sci.* 1978. Vol. 13. P.1689–1699.
24. Guo Y., Zhang R., Xiao Q., Guo H., Wang Z., Li X., Chen J., Zhu J. Asynchronous fracture of hierarchical microstructures in hard domain of thermoplastic polyurethane elastomer: Effect of chain extender. *Polymer.* 2018. Vol. 138. P. 242–254.
25. Oprea S. Effect of Composition and Hard-segment Content on Thermomechanical Properties of Cross-linked Polyurethane Copolymers. *High Perform. Polym.* 2009. Vol. 21. P. 353–370.
26. Li G., Li E., Wang C., Niu Y. Effect of the blocked ratio on properties of natural fiber–waterborne blocked polyurethane composites. *J. Compos. Mater.* 2015. Vol. 49. P. 1929–1936.
27. Jo N. J., Takamori K., Takahara A., Kajiyama T. Surface composition and blood compatibility of segmented poly(urethanes) with various chemical compositions. IUPAC 32nd *Int. Symp. Macromol.* Kyoto, 1–6 Aug. 1988. P. 589.
28. Chen K.-Y., Kuo J.-F. Synthesis and properties of novel fluorinated aliphatic polyurethanes with fluoro chain extenders. *Macromol. Chem. And Phys.* 2000. Vol. 201. № 18. P. 2676–2686.
29. Кольцов Н.И., Ефимов В.А. Полиуретаны. Соросовский образовательный журнал, 2000. Том 6. № 9. 31–36 с.
30. Липатов Ю. С., Керча Ю.Ю., Сергеева Л. М. Структура и свойства полиуретанов. К.: Наукова думка. 1970. 280 с.
31. Маличенко Б. Ф. Фторсодержащие полиамиды и полиуретаны. К.: Наукова думка. 1977. 231 с.

32. Wang Li-F., Wei Yu-H. Effect of soft segment length on properties of fluorinated polyurethanes. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2005. Vol. 41. P. 249–255.
33. Scott A. Guelcher A., Gallagher K. M., Didier J. E., Klinedinst D. B. Synthesis of biocompatible segmented polyurethanes from aliphatic diisocyanates and diurea diol chain extenders. *Acta Biomaterialia*. 2005. Vol. 1, Issue 4. P. 471–484.
34. Su S.-K., Gu J.-H., Lee H.-T., Yu S.-H., Wu C.-L., Suen M.-C. Effects of an Aromatic Fluoro-Diol and Polycaprolactone on the Properties of the Resultant Polyurethanes. *Advances in Polym. Technology*. 2016. Vol. 37. P.1142–1152.
35. Tonellia C., Ajroldib G., Turturroc A., Marigod A. Synthesis methods of fluorinated polyurethanes. 1. Effects on thermal and dynamic-mechanical behaviours. *Polymer*. 2001. Vol. 42. P. 5589–5598.
36. Zhang J-Y. A new peptide-based urethane polymer: synthesis, biodegradation, and potential to support cell growth in vitro. *Biomaterials*. 2000. Vol. 21. P. 1247–1258.
37. Merlin L. D., Sivasankar B. Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer networks using biocompatible polyurethane and acrylamide monomer. *European Polym. J.* 2009. Vol. 45. Issue 1. P. 165–170.
38. Umapasana O. Pallavi K., Rudolf F. Syntheses and characterization of novel biostable polyisobutylene based thermoplastic polyurethanes. *Polymer*. 2009. Vol. 50. Issue 15. P. 3448–3457.
39. Velayutham T. S., Abd W. H., Ahmad A. B., Kang G. Y. Synthesis and characterization of polyurethane coatings derived from polyols synthesized with glycerol, phthalic anhydride and oleic acid. *Progress in Org. Coatings*. 2009. Vol. 66. Issue 4. P. 367–371.
40. Hong J. H., Jeon H. J., Yoo J. H., Yu W.-R. Synthesis and characterization of biodegradable poly(ϵ -caprolactone-co- β -butyrolactone)-based polyurethane. *Polym. Degradation and Stability*. 2007. Vol. 92. Issue 7. P. 1186–1192.

41. Adhikari R., Pathiraja A., Gunatillake I. G., Tatai L. Biodegradable injectable polyurethanes: Synthesis and evaluation for orthopaedic applications. *Biomaterials* 2008. Vol. 29. Issue 28. P. 3762–3770.
42. Heijkants R.C., Schwab L.W. Synthesis of a new class of polyurethanes: Polyacylurethanes based on poly(ϵ -caprolactone) oligomers. *Polymer*. 2005. Vol. 46. Issue 21. P. 8981–8989.
43. Silva S. S. Menezes S. M., Garcia R. B. Synthesis and characterization of polyurethane-g-chitosan. *European Polym. J.* 2003. Vol. 39. Issue 7. P. 1515–1519.
44. Jeong H. M. Kim B. K., Choi Y. J. Synthesis and properties of thermotropic liquid crystalline polyurethane elastomers. *Polymer*. 2000. Vol. 41. Issue 5. P. 1849–1855.
45. Dennes T. J., Schwartz J. Controlling cell adhesion on polyurethanes. *Soft Matter*. 2008. Vol. 4. P. 86–89.
46. Ганин В.П., Морозов В.В., Жданов А.В. Биотехнические и медико-биологические аспекты разработки имплантируемых систем пульсового типа обхода левого желудочка сердца. Владимир. РФ: Изд-во Владимирского гос. ун-та. 2007. 124 с.
47. Tayfun U., Kanbur Y., Abacı U., Güney H.Y., Bayramlı E. Mechanical, electrical, and melt flow properties of polyurethane elastomer. *J. Compos. Mater.* 2017. Vol. 51. P. 1987–1996.
48. Ameduri B., Boutevin B., Kostov G. Fluoroelastomers: Synthesis, properties and applications. *Prog. Polym. Sci.* 2001. Vol. 26. P. 105–187.
49. Bonzani I. C., Adhikari R., Houshyar S., Mayadunne R. Synthesis of two-component injectable polyurethanes for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2007. Vol. 28. Issue 3. P. 423–433.
50. Venkatraman S., Boey F., Lao L. L. Implanted cardiovascular polymers: Natural, synthetic and bio-inspired. *Progress in Polym. Science*. 2008. Vol. 33. P. 853–874.

51. Kütting M., Roggenkamp J., Urban U., Schmitz-Rode T., Steinseifer U. Polyurethane heart valves: past, present and future. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2011. Vol. 8. P. 227–233.
52. Luanne H.S., William C.J., Paul S. Bacterial Biofilms: From the Natural Environment to Infectious Diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004. Vol. 2. P.95–108.
53. Li M., Gao L., Schlaich C., Zhang J., Donskyi I.S., Yu G. Construction of Functional Coatings with Durable and Broad-Spectrum Antibacterial Potential Based on Mussel-Inspired Dendritic Polyglycerol and in Situ-Formed Copper Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017. Vol. 9. P. 35411–35418.
54. Zhuangzhuang Q., Deqiu X., Yan Y. Song S., Meihui Y., Jianbin L. Synthesis and antifouling activities of fluorinated polyurethanes. *Polym Int*. 2019. Vol. 68. P.1361–1366.
55. Takahara T., Kato M., Yamabe M. Anthithrombogenic fluorine-containing seg-mented polyurethanes. *Reports Res. Lab.* 1984. Vol. 34. № 1. P. 35–42.
56. Miyamoto M., Sasakawa S., Takakura T. Mutual action between fluorine con-taining polyurethanes with segment of different hardness and human leucocytes. *Kobunshi ronbunshu*. 1985. Vol. 42. № 10. P. 663–670.
57. Takakura T., Kato M., Yamabe M. Fluorinated polyurethanes. 1. Synthesis and characterization of fluorine-containing segmented poly(urethane-urea)s. *Makromol. Chem.* 1990. Vol. 191. No 3. P. 625–632.
58. Шекера О.В., Бородін А.Є., Пархоменко П.І. Фторвмісний ароматичний діізоціанат та полімер на його основі. Синтез та деякі властивості. *Доп. НАНУ*. 1997. № 11. С.151–154.
59. Шекера О.В. Структура и свойства полиуретана, содержащего фторированные фрагменты. *Доп. НАНУ*. 1999. № 6. С.166–169.
60. Ciardelli G., Rechichi A., Cerrai P., Tricoli M. Segmented polyurethanes for medical applications: Synthesis, characterization and in vitro enzymatic degradation studies. *Macromol. Symposia*. 2004 Vol. 218. P. 261–271.
61. Wagner W. R., Kim S., Ye S.-H., Adamo A., Orizondo R. A., Jo J., Cho S. K. A biostable, anti-fouling zwitterionic polyurethane-urea based on PDMS for use

- in blood-contacting medical devices. *J. Mater. Chem. B*. 2020. Vol. 8. P. 8305–8314.
62. Guelcher S.A. Gallagher K., Didier J. E., Klinedinst D. Synthesis of biocompatible polyurethanes from aliphatic diisocyanates and novel diurea diol chain extenders. *Acta Biomater*. 2005. Vol. 1. P. 471–484.
63. Никольский Б.П. Справочник химика. Никольский Б.П. Химия, 1971. Т.2. 1168 с.
64. Каменева Т. М., Маличенко Б. Ф., Шелудько Е. В. Ароматические фторированные бисфенолы. Докл. АН УССР. 1983. №1. С. 22–24.
65. Саундерс Д.Х., Фриш К.К. Химия полиуретанов. М.: Химия. 1968. 469 с.
66. Ласа А. В., Мужев В. В., Москаленко О. В., Горідько Т. М., Шекера О. В. Синтез та властивості сегментованих поліуретанів медичного призначення з перфлуороароматичними екстендерами макроланцюга. Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації: матеріали VII Міжнародної заочної наук.-практ. конф. молодих учених (Ніжин, 21 квітня 2020 р.). Ніжин: НДУ ім. Миколи Гоголя, 2020. С. 67–71.
67. Lasa A.V., Muzhev V.V., Gorid'ko T. M., Motailo A. A. Moskalenko O.V., Shekera O.V. Fluorocontaining segmented polyurethane medical application: synthesis and some properties. Хімічна наука та освіта в контексті сучасних інтеграційних процесів: за матеріалами Всеукраїнської наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю. К.: Вид-во НПУ імені М. П. Драгоманова, 2020. С 15.
68. Торопцева А.М., Белгородская К.В., Бондаренко В.М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. Л.: Химия. 1972. 415 с.
69. Lipatov Yu. S., Feinerman A. E. Surface tension and surface free energy of polymers. *Adv. Colloid and Interface Sci*. 1979. Vol. 11. No 3. P. 125–234.

70. Kratky O., Leopold H. Messung und Unterdrückung der Blendenstreuung am Kolimationssystem für Röntgenkleinwinkeluntersuchungen. *Macromol. Chem.* 1964. V. 75. № 1. S. 69–74.
71. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Минск: Беларусь. 1981. 302 с.
72. Андреевко Г.В., Карабасова Л.А., Лютова Л.В. Методы исследования фибринолитической системы крови. М.: Изд-во Московского университета. 1981. 168 с.
73. Ватулев В.Н., Лаптий С.В., Керча Ю.Ю. Инфракрасные спектры и структура полиуретанов. Киев: Наукова думка. 1987. 188 с.
74. Пурия Б.А., Касьянов В.А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. Рига: Зинатне. 1980. 260 с.
75. Полимеры медицинского назначения. Под ред. С. Манабу. М.: Мир. 1981. 248 с.
76. Lipatova T. E., Lipatov Yu. S. Biocompatible polymers for medical application. *Macromol. Symp.* 2000. Vol. 152. P. 139–150.
77. Керча Ю.Ю. Физическая химия полиуретанов. Киев. Наукова думка. 1979. 224 с.
78. Chen K.-Y., Kuo J.-F. Synthesis and properties of novel fluorinated aliphatic polyurethane with fluoro chain extenders. *Macromol. Chem. Phys.* 2000. Vol. 201. P. 2676–2686.
79. Koberstein J.T., Stein R.S. Small-angle X-ray scattering studies of microdomain structure in segmented polyurethane elastomers. *J. Polym. Sci.: Polym. Phys. Ed.* 1983. Vol. 21. No 8. P. 1439–1472.
80. Takahara A., Tashita J., Kajiyama T. et al. Microphase separated structure and blood compatibility of segmented poly(urethaneureas) with different diamines in the hard segment. *Polymer.* 1985. Vol. 26. No 7. P. 978–986.
81. Ruland W. Small-angle scattering of two-phase systems: determination and significance of systematic deviations from Porod's law. *J. Appl. Cryst.* 1971. V. 4. Issue 1. P. 70–73.

82. Perret R., Ruland W., Kolloid Z. Eine verbesserte Auswertungsmethode für die Röntgenkleinwinkelstreuung von Hochpolymeren. *Polymere*. 1971. В. 247. S. 835–843.
83. Липатов Ю.С., Шилов В.В., Гомза Ю.П., Кругляк Н.Е. Рентгенографические методы исследования полимеров. Киев: *Наукова думка*. 1982. 296 с.
84. Koberstein J.T., Morra B., Stein R.S. The determination of diffuse-boundary thicknesses of polymers by small-angle X-ray scattering. *J. Appl. Cryst.* 1980. V. 13. No1. P. 34–45
85. Штомпель В.І., Керча Ю.Ю. Вплив будови подовжувача ланцюга жорстких блоків на їх доменуотворення у сегментованих поліуретанах. *Укр. хім. журнал*. 1997. Т. 63, № 11. С. 53–56.
86. Шеппард У., Шартс К. Органическая химия фтора. Изд-во Мир, 1972. 480 с.
87. Вильямс Д.Ф., Роуф Р. Имплантаты в хирургии. М.: Медицина. 1978. 552 с.
88. Полимеры медицинского назначения. Под ред. С.Манабу. М.: Мир. 1981. 248 с.
89. Kiradzhyska D.D., Mantcheva R.D. Overview of biocompatible materials and their use in medicine. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019. Vol. 61. No 1. P.30-36.
90. Биосовместимость. Под ред. В.И.Севастьянова. М., 1999. 368 с.
91. Zhuoa R., Siedleckia C. A., Vogler E. A. Competitive-protein adsorption in contact activation of blood factor XII. *Biomaterials*. 2007. Vol. 28. P. 4355–4369.
92. Андреев Г.В., Карабасова Л.А., Лютова Л.В. Методы исследования фибринолитической системы крови. М.: Изд-во Московского университета. 1981. 168 с.
93. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Минск: Беларусь. 1981. 302 с.