

Краткие сообщения / Brief communication

УДК 54.057

DOI: <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2021-11-3-491-496>



## Синтез и исследование олигогексаметиленгуанидин гидроиодида в качестве рентгеноконтрастного вещества

© О.С. Очиров, С.А. Стельмах, М.Н. Григорьева,  
В.О. Окладникова, Д.М. Могнонов

Байкальский институт природопользования СО РАН,  
г. Улан-Удэ, Российская Федерация

**Резюме:** Диагностика сложных травм, таких как осколочные переломы и ранения, травмы черепа, сопровождающиеся внутренними повреждениями, недоступными для визуального контроля, представляет максимальные трудности при проведении рентгенографического обследования. Поэтому актуальным является разработка препарата, способного с высокой точностью помочь локализовать место патологического очага, опираясь только на результаты рентгенографического исследования, что возможно при нанесении ориентира (вещества) на кожу пациента. В качестве такого вещества предложено использовать рентгеноконтрастное соединение на основе иодированной полимерной матрицы, где контрастирующим компонентом будет являться иод, а в качестве носителя – полигуанидин. Выбор этого класса полимеров обусловлен тем, что на атоме углерода гуанидиновой группы в большей степени локализуется положительный заряд, который позволяет загрузить в нее анионы иода. Путем протонирования чистого гуанидина иодистоводородной кислотой получен гуанидин гидроиодид, подлинность которого подтверждена методами ИК-спектроскопии (уменьшение интенсивности полос в области  $1380, 880 \text{ см}^{-1}$  по сравнению с гуанидином, а также уширение полосы валентных колебаний аминогрупп, характерных для солей гуанидина) и рентгенофазового анализа. На основе гексаметилендиамина и иодсодержащей соли гуанидина поликонденсацией в расплаве синтезирован олигогексаметиленгуанидин гидроиодид. Показано, что водные растворы исследуемых образцов поглощают рентгеновское излучение и являются рентгенопозитивными веществами (экспозиционная доза излучения  $E = 0,04 \text{ мЗВ}$ ).

**Ключевые слова:** полигуанидин, иодсодержащие вещества, рентгеноконтрасты, рентгеновское излучение

**Благодарности:** Исследование выполнено в рамках государственного задания Байкальского института природопользования СО РАН №. 0273-2021-0007.

**Для цитирования:** Очиров О.С., Стельмах С.А., Григорьева М.Н., Окладникова В.О., Могнонов Д.М. Синтез и исследование олигогексаметиленгуанидин гидроиодида в качестве рентгеноконтрастного вещества. *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2021. Т. 11. N 3. С. 491–496. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2021-11-3-491-496>

## Synthesis and study of oligohexamethyleneguanidine hydroiodide as a radiopaque substance

Oleg S. Ochirov, Sergey A. Stelmakh, Maria N. Grigor'eva,  
Valeria O. Okladnikova, Dmitrii M. Mogonov

Baikal Institute of Nature Management SB RAS,  
Ulan-Ude, Russian Federation

**Abstract:** Diagnosis of complex injuries, such as splinter fractures and wounds, skull injuries accompanied by internal injuries that are inaccessible to visual control, presents the greatest difficulties during X-ray examination. Therefore, it is relevant to develop a drug that can help localize the site of a pathological lesion with high accuracy, relying only on the results of an X-ray study, which is possible when a reference point (substance) is applied to the patient's skin. A radiopaque contrast compound based on an iodinated polymeric matrix with iodine as the contrasting component and polyguanidine as the carrier has been proposed to be used as a reference point substance. The choice of this class of polymers stemmed from the fact that a positive charge is localized to a greater extent on the carbon atom of the guanidine group, which allows loading iodine anions into it. Protonation of pure guanidine with hydroiodic acid has helped obtain guanidine hydroiodide. This finding was confirmed by IR spectroscopy methods (a decrease in the intensity of bands in the

region of 1,380, 880  $\text{cm}^{-1}$  in comparison with guanidine, as well as broadening of the band of stretching vibrations of amino groups characteristic of guanidine salts) and X-ray phase analysis. Polyhexamethylene guanidine hydroiodide was synthesized based on hexamethylenediamine and iodine-containing guanidine salt using melt polycondensation. The results show that the aqueous solutions of samples under study absorb X-radiation and are the X-ray-positive substances (exposure radiation dosage  $E = 0.04 \text{ mSV}$ ).

**Keywords:** polyguanidine, iodine-containing substances, X-ray contrast, X-ray radiation

**Acknowledgments:** The study was carried out with the financial support of the State assignment of the Baikal Institute of Nature Management SB RAS no. 0273-2021-0007.

**For citation:** Ochirov OS, Stelmakh SA, Grigor'eva MN, Okladnikova VO, Mognonov DM. Synthesis and study of oligohexamethyleneguanidine hydroiodide as a radiopaque substance. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2021;11(3): 491–496. (In Russian) <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2021-11-3-491-496>

## ВВЕДЕНИЕ

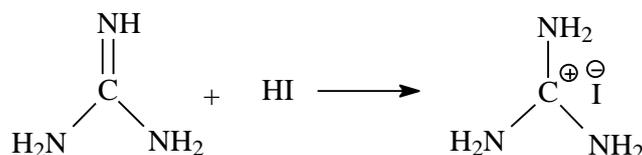
В комплексе лечебно-профилактических мероприятий профилактика травматизма и оказание квалифицированной специализированной медицинской помощи пострадавшим от травм занимают важное место. Причем рентгенографическое обследование является первоочередным действием для уточнения наличия внутренних повреждений. Рентгенография является наиболее распространенным и доступным способом экстренной диагностики серьезных повреждений. Сравнительная простота и относительно невысокая стоимость обуславливают наличие рентген-аппаратов в большинстве лечебно-профилактических учреждений [1–4]. Однако высокая доза излучения, нечеткая визуализация некоторых тканей организма, а также возможность искажения изображения ввиду неправильной экспозиции, особенно при диагностике сложных переломов, осколочных ранений, черепно-мозговых травм, которые, как правило, сопровождаются рядом повреждений, недоступных для визуального обнаружения, не позволяют достоверно и в полной мере представить результаты рентгенографического исследования [5].

Для решения этих проблем актуальной явля-

ется разработка нового рентгеноконтрастного вещества [6–8], способного помочь точно локализовать место патологического очага, опираясь на данные, полученные только рентген-аппаратом [9], что возможно в результате нанесения ориентира (вещества) на кожу пациента. Для использования в качестве такого рентгеноконтрастного вещества предлагается рассмотреть соединения на основе йодированной полимерной матрицы, где контрастирующим компонентом будет являться йод, а в качестве полимерной составляющей – полигексаметиленгуанидин [10]. Выбор этого класса полимеров, образующих ионную связь с йодом, обусловлен также тем, что они проявляют выраженную антимикробную активность, что в условиях проведения рентгенографического обследования пациента будет способствовать дезинфекции раневых участков.

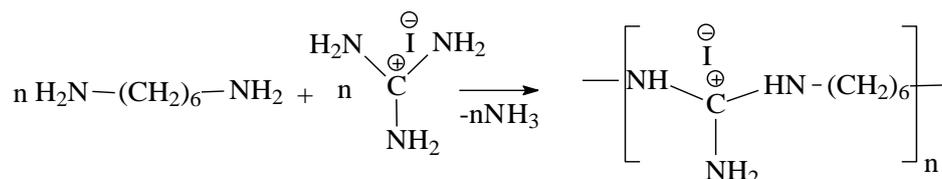
## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез гуанидина гидроиодида (ГГИ) осуществляли путем протонирования гуанидина (х.ч.) йодистоводородной кислотой (Sigma-Aldrich, 57 wt. % in  $\text{H}_2\text{O}$ , distilled, stabilized, 99,95%):



Методом поликонденсации в расплаве при температуре 165  $^{\circ}\text{C}$  в течение 6 ч синтезирован ПГМГги – полигексаметиленгуанидин гидроио-

дид. Согласно синтезу, рассмотренному в работах [11, 12], происходит следующее взаимодействие:



Полученный полимер представляет собой кристаллическое соединение бурого цвета, растворимое в воде. Поскольку полимер получен

при эквимольном соотношении мономеров, каждая макромолекула имеет одну концевую аминогруппу, что сделало возможным определение

среднечисловой молекулярной массы методом концевых групп путем титрования раствором HCl [13], которая составила 934.

Синтезированные соединения были исследованы физико-химическими методами анализа на базе Центра коллективного пользования Байкальского института природопользования СО РАН: ИК-спектрометр ALPHA (Bruker, Германия), приставка НПВО (кристалл ZnSe), 4000–600 см<sup>-1</sup> и рентгеновский дифрактометр D8 Advance фирмы BRUKER AXS GmbH, Karlsruhe). На базе рентгенологического отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко была снята рентгенограмма (рентген-аппарат PhilipsDualDiagnost, экспозиционная доза излучения  $E = 0,04$  мЗВ).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наиболее простым путем для иммобилизации иода на молекуле полигуанидина (ПГ) является получение гидроиодидов ПГ, в которых иод выступает в качестве противоиона положительно заряженной гуанидиновой группировки. Несмотря на то что синтез гидроиодидов можно осуществить путем замены противоионов распространенных солей гуанидинов (хлорид, фосфат), этот вариант не выглядит привлекательным, поскольку требует большого расхода реагентов и не гарантирует большого процента замещения. Поэтому для получения гуанидина гидроиодида (ГГИ) была использована несолевая форма гуанидина.

При исследовании спектра полученного ГГИ наблюдали выраженное уменьшение интенсивности полос в области 1380, 880 см<sup>-1</sup> по сравнению с гуанидином, а также уширение полосы валентных колебаний аминогрупп, причем эти изменения характерны и для гуанидин гидрохлорида (ГГХ) (рис. 1) [14].

По данным рентгенофлуоресцентного анализа, полученное соединение удовлетворительно согласуется с базой рентгендифракционных данных ICDD PDF-2 (<https://www.icdd.com/pdf-2/>), что служит подтверждением его строения.

Все полученные образцы в виде водных растворов разной концентрации были исследованы на наличие контрастирующей активности на рентгенаппарате PhilipsDualDiagnost (высота столба – 1 см) радиологического отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко.

На рис. 2. представлены рентгенограммы:

А, Б – ГГИ ( $C = 7,8$  и  $3,93$  г/дл соответственно);

В – дистиллированная вода;

Г, Д, Е – ПГМГи ( $C = 33,24$ ;  $16,62$ ;  $8,31$  г/дл соответственно).

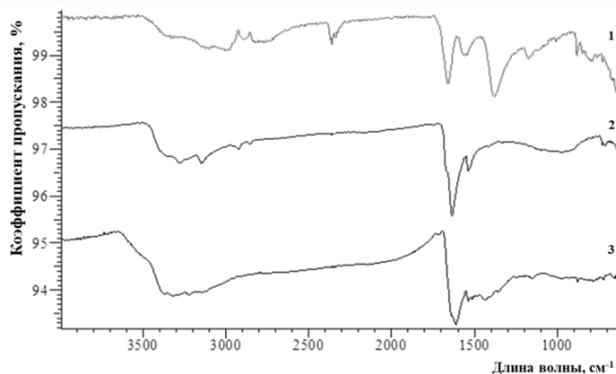


Рис. 1. ИК-спектры образцов: 1 – гуанидин; 2 – гуанидин гидрохлорид; 3 – гуанидин гидроиодид

Fig. 1. IR spectra of the samples: 1 – guanidine; 2 – guanidine hydrochloride; 3 – guanidine hydroiodide

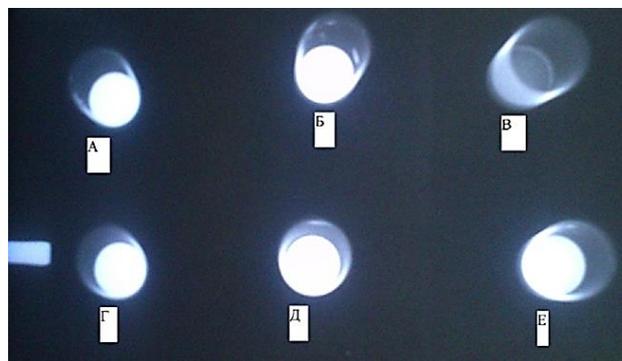


Рис. 2. Рентгенограмма синтезированных соединений

Fig. 2. X-ray diffraction pattern of synthesized compounds

Из представленной на рис. 2 рентгенограммы видно, что контраст в рентгеновском излучении наблюдается для всех образцов (контролем служит дистиллированная вода).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы гуанидин гидроиодида и полимер на его основе. Физико-химическими методами анализа изучено и подтверждено строение полученных соединений. Показано, что под действием рентгеновского излучения образцы проявляют контрастирующую активность, что говорит о перспективе их использования в качестве рентгенпозитивных средств наружного применения в области травматологии и хирургии.

В дальнейшем будет рассмотрен возможный подход к получению комплексного соединения путем введения в полимер как ионно-, так и ковалентно связанного иода.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen D.M., Garcia C.T., Dietrich A.M., Hickey R.W. Jr. Miniature C-arm imaging: an in vitro study of detecting foreign bodies in the emergency

department // Pediatric Emergency Care. 1997. Vol. 13. Issue 4. P. 247–249. <https://doi.org/10.1097/00006565-199708000-00001>

2. Vehmas T., Tervahartiala P. Gd-DTPA in male urethrography. A case report // *Acta Radiologica*. 1996. Vol. 37. Issue 5. P. 804–805. <https://doi.org/10.1177/02841851960373P274>
3. Siessegger M., Mischkowski R.A., Schneider B.T., Krug B., Klesper B., Zöller J.E. Image guided surgical navigation for removal of foreign bodies in the head and neck // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2001. Vol. 29. Issue 6. P. 321–325. <https://doi.org/10.1054/jcms.2001.0254>
4. Heiland M., Schulze D., Adam G., Schmelzle R. 3D-imaging of the facial skeleton with an isocentric mobile C-arm system (Siremobil Iso-C3D) // *Dentomaxillofac Radiology*. 2003. Vol. 32. Issue 1. P. 21–25. <https://doi.org/10.1259/dmfr/80391180>
5. Stockman P., Variaktaris E., Fenner M., Tudor C., Neukam F.W., Nkenke E. Conventional radiographs: are they still the standard in localization of projectiles? // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007. Vol. 104. Issue 4. P. e71–e75. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.05.015>
6. Hu J., Albadawi H., Chong B.W., Deipolyi A.R., Sheth R.A., Khademhosseini A., et al. Advances in biomaterials and technologies for vascular embolization // *Advanced Materials*. 2019. Vol. 31. Issue 33. 1901071. <https://doi.org/10.1002/adma.201901071>
7. Géraldine A., Jordan O., Andersen G., Doelker E., Chevalier Y. Radiopaque iodinated ethers of poly(vinyl iodobenzyl ether)s: Synthesis and evaluation for endovascular embolization // *Journal of Applied Polymer Science*. 2015. Vol. 132. Issue 14. 41791. <https://doi.org/10.1002/app.41791>
8. Alashrah S., El-Ghoul Y., Omer M.A.A. Synthesis and characterization of a new nanocomposite film based on polyvinyl alcohol polymer and nitro blue tetrazolium dye as a low radiation dosimeter in medical diagnostics application // *Polymers*. 2021. Vol. 13. Issue 11. 1815. <https://doi.org/10.3390/polym13111815>
9. Suzuki T., Morgan S.J., Smith W.R., Stahel P.E., Flierl M.A., Hak D.J. Stress Radiograph to Detect True Extent of Symphyseal Disruption in Presumed Anteroposterior Compression Type I Pelvic Injuries // *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2010. Vol. 69. Issue 4. P. 880–884. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181efbad5>
10. Воинцева И.И., Гембицкий П.А. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. М.: ЛКМ-пресс, 2009. 304 с.
11. Grigor'eva M.N., Stelmakh S.A., Bazarov L.U., Mogonov D.M. Dependence of the viscous characteristics of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride on its synthesis conditions // *Polymer Science. Series B*. 2014. Vol. 56. Issue 3. P. 269–273. <https://doi.org/10.1134/S1560090414030063>
12. Stelmakh S.A., Bazarov L.U., Mogonov D.M. On the mechanism of the hexamethylenediamine and guanidine hydrochloride polycondensation // *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2010. Vol. 83. Issue 2. P. 342–344. <https://doi.org/10.1134/S1070427210020308>
13. Ochirov O.S., Mogonov D.M., Stelmakh S.A. Polymeric hydrogels based on polyhexamethylene guanidine hydrochloride and formaldehyde // *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2015. Vol. 88. Issue 2. P. 331–334. <https://doi.org/10.1134/S1070427215020238>
14. Goto T., Nakanishi K., Ohashi N. An account on the infrared absorption of guanidiniums // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1957. Vol. 30. Issue 7. P. 723–725.

## REFERENCES

1. Cohen DM, Garcia CT, Dietrich AM, Hickey RW Jr. Miniature C-arm imaging: an in vitro study of detecting foreign bodies in the emergency department. *Pediatric Emergency Care*. 1997;13(4):247–249. <https://doi.org/10.1097/00006565-199708000-00001>
2. Vehmas T, Tervahartiala P. Gd-DTPA in male urethrography. A case report. *Acta Radiologica*. 1996;37(5):804–805. <https://doi.org/10.1177/02841851960373P274>
3. Siessegger M, Mischkowski RA, Schneider BT, Krug B, Klesper B, Zöller JE. Image guided surgical navigation for removal of foreign bodies in the head and neck. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2001;29(6):321–325. <https://doi.org/10.1054/jcms.2001.0254>
4. Heiland M, Schulze D, Adam G, Schmelzle R. 3D-imaging of the facial skeleton with an isocentric mobile C-arm system (Siremobil Iso-C3D). *Dentomaxillofac Radiology*. 2003;32(1):21–25. <https://doi.org/10.1259/dmfr/80391180>
5. Stockman P, Variaktaris E, Fenner M, Tudor C, Neukam FW, Nkenke E. Conventional radiographs: are they still the standard in localization of projectiles? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;104(4):e71–e75. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.05.015>
6. Hu J, Albadawi H, Chong BW, Deipolyi AR, Sheth RA, Khademhosseini A, et al. Advances in biomaterials and technologies for vascular embolization. *Advanced Materials*. 2019;31(33):1901071. <https://doi.org/10.1002/adma.201901071>
7. Géraldine A, Jordan O, Andersen G, Doelker E, Chevalier Y. Radiopaque iodinated ethers of poly(vinyl iodobenzyl ether)s: Synthesis and evaluation for endovascular embolization. *Journal of Applied Polymer Science*. 2015;132(14):41791. <https://doi.org/10.1002/app.41791>
8. Alashrah S, El-Ghoul Y, Omer MAA. Synthesis and characterization of a new nanocomposite film based on polyvinyl alcohol polymer and nitro

blue tetrazolium dye as a low radiation dosimeter in medical diagnostics application. *Polymers*. 2021;13(11):1815. <https://doi.org/10.3390/polym13111815>

9. Suzuki T, Morgan SJ, Smith WR, Stahel PE, Flierl MA, Hak DJ. Stress Radiograph to Detect True Extent of Symphyseal Disruption in Presumed Anteroposterior Compression Type I Pelvic Injuries. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2010;69(4):880–884. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181efbad5>

10. Vointseva II, Gembtskii PA. *Polyguanidines – disinfectants and multifunctional additives in composite materials*. Moscow: LKM-press; 2009. 304 p. (In Russian)

11. Grigor'eva MN, Stel'makh SA, Bazonov LU, Mogonov DM. Dependence of the viscous characteristics of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride on its synthesis conditions. *Polymer Science. Series B*. 2014;56(3):269–273. <https://doi.org/10.1134/S1560090414030063>

12. Stel'makh SA, Bazonov LU, Mogonov DM. On the mechanism of the hexamethylenediamine and guanidine hydrochloride polycondensation. *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2010;83(2):342–344. <https://doi.org/10.1134/S1070427210020308>

13. Ochirov OS, Mogonov DM, Stel'makh SA. Polymeric hydrogels based on polyhexamethylene guanidine hydrochloride and formaldehyde. *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2015;88(2):331–334. <https://doi.org/10.1134/S1070427215020238>

14. Goto T, Nakanishi K, Ohashi N. An account on the infrared absorption of guanidiniums. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1957;30(7):723–725.

15. Ochirov OS, Stelmakh SA, Grigor'eva MN, Bazonov LU, Mogonov DM. Synthesis and properties of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride. *Polymer Science. Series B*. 2015;57(3):385–390. <https://doi.org/10.1134/S1560090415020023>

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

#### Очиров Олег Сергеевич,

к.фарм.н., ведущий инженер  
лаборатории химии полимеров,  
Байкальский институт природопользования  
СО РАН,  
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6,  
Российская Федерация,  
✉ e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru

#### Стельмах Сергей Александрович,

к.х.н., старший научный сотрудник  
лаборатории химии полимеров  
Байкальский институт природопользования  
СО РАН,  
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6,  
Российская Федерация  
e-mail: s\_stelmakh@bk.ru

#### Григорьева Мария Николаевна,

к.фарм.н., ведущий инженер  
лаборатории химии полимеров,  
Байкальский институт природопользования  
СО РАН,  
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6,  
Российская Федерация  
e-mail: gmn\_07@bk.ru

#### Окладникова Валерия Олеговна,

инженер лаборатории химии полимеров,  
Байкальский институт природопользования  
СО РАН,  
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6,  
Российская Федерация  
e-mail: lera-okladnikova@mail.ru

#### Могнонов Дмитрий Маркович,

д.х.н., профессор, главный научный сотрудник  
лаборатории химии полимеров,  
Байкальский институт природопользования  
СО РАН,

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

#### Oleg S. Ochirov,

Cand. Sci. (Pharmacy), Lead Engineer,  
Laboratory of Polymer Science,  
Baikal Institute of Nature Management SB RAS,  
6, Sahyanova St., Ulan-Ude, 670047,  
Russian Federation,  
✉ e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru

#### Sergey A. Stelmakh,

Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher,  
laboratory of Polymer Science,  
Baikal Institute of Nature Management SB RAS,  
6, Sahyanova St., Ulan-Ude, 670047,  
Russian Federation,  
e-mail: s\_stelmakh@bk.ru

#### Maria N. Grigor'eva,

Cand. Sci. (Chemistry), Lead Engineer,  
Laboratory of Polymer Science,  
Baikal Institute of Nature Management SB RAS,  
6, Sahyanova St., Ulan-Ude, 670047,  
Russian Federation,  
e-mail: gmn\_07@bk.ru

#### Valeria O. Okladnikova,

Engineer, Laboratory of Polymer Science,  
Baikal Institute of Nature Management SB RAS,  
6, Sahyanova St., Ulan-Ude, 670047,  
Russian Federation,  
e-mail: lera-okladnikova@mail.ru

#### Dmitrii M. Mogonov,

Dr. Sci. (Chemistry), Professor;  
Chief Researcher,  
Laboratory of Polymer Science,  
Baikal Institute of Nature Management SB RAS,

670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6,  
Российская Федерация,  
e-mail: dmog@binm.ru

6, Sahyanova St., Ulan-Ude, 670047,  
Russian Federation,  
e-mail: dmog@binm.ru

**Заявленный вклад авторов**

Все авторы сделали эквивалентный вклад  
в подготовку публикации.

**Contribution of the authors**

The authors contributed equally to this article.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта  
интересов.

**Conflict interests**

The authors declare no conflict of interests re-  
garding the publication of this article.

*Все авторы прочитали и одобрили оконча-  
тельный вариант рукописи.*

*The final manuscript has been read and approved  
by all the co-authors.*

*Поступила в редакцию 15.08.2021.  
Одобрена после рецензирования 26.08.2021.  
Принята к публикации 30.08.2021.*

*The article was submitted 15.08.2021.  
Approved after reviewing 26.08.2021.  
Accepted for publication 30.08.2021.*