

М. С. Бабаев, А. И. Воробьева, С. В. Колесов,
Л. Ф. Стоянова, Г. Е. Заиков

ПОЛУЧЕНИЕ НАНОДИСПЕРСИЙ ПОЛИМЕР-КОЛЛОИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИСУЛЬФОНИЛПИРРОЛИДИНИЙ ХЛОРИДА

Ключевые слова: модификация полиэлектролитов, самоорганизация, полимер-коллоидные комплексы, наночастицы.

Получены и исследованы частицы полимер-коллоидных комплексов на основе полиэлектролита – полисульфонилпирролидиний хлорида, модифицированного молекулами ацетилсалициловой кислоты, и мицеллообразующего ионогенного поверхностно-активного вещества – додецилсульфата натрия. Изучено влияние модификации полиэлектролита на распределение частиц поликомплексов по размерам и агрегативную устойчивость систем.

Keywords: modification of polyelectrolytes, self-assemble, polymer colloid complexes, nanoparticles.

Prepared and investigated particles of polymer-colloidal complexes based on polyelectrolyte – polysulfonilpyrrolidine chloride modified molecules of acetylsalicylic acid, and micelle forming ionogenic surfactant – sodium dodecyl sulfate. The effect of modifying polyelectrolyte on the particle-size distribution of polycomplexes and aggregate stability systems was studied.

Введение

Использование наночастиц в качестве средств доставки лекарственных и диагностических субстанций – важный шаг в развитии медицинской химии. Известно более двух десятков лекарственных препаратов, которые содержат частицы размером меньше микрометра [1–2]. Формирование самоорганизующихся наночастиц полимер-коллоидных комплексов (ПКК) полиэлектролитов с электростатически комплементарными поверхностно-активными веществами (ПАВ) выгодно отличается от известных методик получения носителей лекарственных субстанций [3] доступностью и простотой проведения процесса, который осуществляется в водных растворах. Химическое строение полиэлектролитов предоставляет широкие возможности для закрепления на них лекарственных веществ методами химической модификации макромолекул. Получение нанодисперсий на основе модифицированных таким образом полиэлектролитов является практически единственным способом, позволяющим добиться регулируемого количества закрепленного лекарственного вещества вплоть до максимально возможного [4].

Для формирования полиэлектролитных оболочек на коллоидных частицах в основном используют различные синтетические полиэлектролиты, в том числе, и их комбинации [5]. В качестве полианионов могут выступать сильные полиэлектролиты, такие как полистиролсульфонат натрия, поли(анилинпропансульфоновая) кислота [6], а также слабые полиэлектролиты, например, полиакриловая кислота [7]. В качестве поликатионных компонент, в основном, используют N-содержащие полимеры с различным числом заместителей при атоме азота, среди которых чрезвычайно перспективными представляются (со)полимеры на основе N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида (АМАХ). К настоящему времени подробно описаны методы синтеза

гомополимера [8], различных сополимеров [9–11], показана возможность управления составом сополимеров [12,13], а также свойствами полимеров, в том числе их биологической активностью [14–16].

В настоящей работе в качестве полиэлектролита (ПЭ) использовали нетоксичный водорастворимый катионный сополимер АМАХ с диоксидом серы – полисульфонилпирролидиний хлорид (ПСПХ), синтез которого детально изучен [17,18]. Для модификации ПСПХ применяли лекарственное вещество – ацетилсалициловую кислоту (АСК), являющуюся нестероидным противовоспалительным препаратом, ненаркотическим анальгетиком и антиагрегантом. Работа посвящена исследованию возможности формирования наноразмерных ПКК на основе ПСПХ, АСК, и мицеллообразующего ионогенного ПАВ – додецилсульфата натрия (ДДС). Основное внимание уделено оценке влияния степени функционализации полиэлектролита ацетилсалициловой кислотой на размеры и агрегативную устойчивость систем.

Экспериментальная часть

АМАХ получали из диметиламина и аллилхлорида по известной методике [19]. Чистоту АМАХ контролировали элементным анализом, по содержанию двойных связей и методом ЯМР-спектроскопии.

АСК – фармацевтический препарат и ПАВ – ДДС 99% фирмы “Aldrich” использовали без дополнительной очистки. Чистоту контролировали методом ЯМР-спектроскопии. Все используемые в работе реактивы – инициатор, растворители после очистки общепринятыми методами имели характеристики, соответствующие литературным данным.

ПСПХ получали по известной методике [20]. Молекулярная масса сополимера по данным светорассеяния составила $17,6 \times 10^3$. Чистоту контролировали элементным анализом и методом

ЯМР ^{13}C . Производное ПСПХ – полисульфонилпирролидиний гидроксид (ПСПГ) получали следующим образом. В водный раствор ПСПХ 30%-ной концентрации прикапывали 40%-ный водный раствор гидроксида натрия при перемешивании и комнатной температуре в соотношении ПСПХ : NaOH = 1 : 0.5 ÷ 1 и выдерживали в течение 2 ч. Далее полученные продукты осаждали ацетоном, трижды переосаждали из водного раствора в ацетон, дважды промывали ацетоном и сушили в вакууме до постоянной массы при 50°C. Состав полученного продукта рассчитывали по результатам элементного анализа. При эквимольном соотношении ПСПХ к NaOH замена иона Cl на ион OH протекает на 23–25 мол. %, и на 18–20 мол.% при соотношении 1: 0,5. Полное замещение иона Cl в ПСПХ на ион OH осуществили методом ионной хроматографии на сильноосновном анионите АВ-17-8 по методике, разработанной нами ранее [20]. Чистоту ПСПГ контролировали по элементному анализу и методом спектроскопии ЯМР ^{13}C .

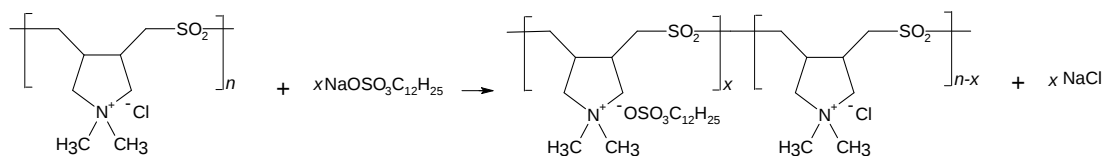
Иммобилизацию АСК на макромолекулы полиэлектролита проводили методом ионного обмена действием на ПСПГ или сополимер ПСПХ-ПСПГ АСК описанным нами в работе [21].

Водные дисперсии ПКК получали путем добавления к водному раствору (не)модифицированного ПЭ с концентрацией 0.02 М по каплям 0.003 М раствора ДДС при перемешивании с интенсивностью 500 об/мин и температуре 25°C. Состав реакционной смеси выражали через молярное соотношение z :

$$z = \frac{[\text{ПАВ}] \cdot V_{\text{ПАВ}}}{[\text{ПЭ}] \cdot V_{\text{ПЭ}}}$$

где $[\text{ПЭ}]$ – молярная

концентрация повторяющегося звена полиэлектролита, $[\text{ПАВ}]$ – молярная концентрация додецилсульфата натрия, $V_{\text{ПАВ}}$ и $V_{\text{ПЭ}}$ – объемы соответствующих компонентов. Состав реакционной смеси свыше которого система начинает претерпевать фазовое разделение



Для определения предельного соотношения компонентов $z_{\text{пред}}$ использован тот же метод обработки материала, как в [22]. Предельный состав комплексов соответствует предельному содержанию ПАВ в частице комплекса, сохраняющей свою агрегативную устойчивость. Дальнейшее увеличение количества ПАВ в системе свыше $z_{\text{пред}}$ приводит к фазовому разделению в системе, в результате которого в осадок выделяется нерастворимый в водных средах комплекс, а в растворе остается комплекс предельного состава.

На рис. 1 представлены зависимости нормированной величины мутности τ/τ_{max} водных дисперсий ПКК, полученных на основе растворов

принимали за $z_{\text{пред}}$. Концентрация ДДС в полученных растворах была в 4 раза меньше значения критической концентрации мицеллообразования ПАВ в воде (0.008 М).

Турбидиметрические измерения выполняли на УФ-спектрофотометре “Shimadzu UVVISNIR 3100” (Япония) в кварцевых кюветах толщиной 1 см при длине волны 500 нм, при которой все компоненты оптически прозрачны. Титрование проводили раствором ДДС с концентрацией 0.003М с интервалом прикапывания 5 минут – время, превышение которого не приводит к дальнейшему изменению оптической плотности в системе ПЭ–ПАВ. Мутность рассчитывали по формуле:

$$\tau = 2.3 \cdot \frac{D \cdot (V_{\text{ПЭ}} + V_{\text{ПАВ}})}{l \cdot V_{\text{ПЭ}}}$$

где D – оптическая

плотность раствора, $V_{\text{ПЭ}}$ – объем раствора ПЭ, $V_{\text{ПАВ}}$ – объем прибавленного раствора ДДС в момент титрования, l – толщина кюветы (см). Результат титрования представлен в виде зависимости нормированного значения τ/τ_{max} (где τ_{max} – максимальное значение мутности системы, достигаемое в процессе титрования) от молярного соотношения компонентов z .

Определение размеров ПКК проводили на лазерном анализаторе размеров частиц Shimadzu SALD-7101 (Япония) при длине волны 375 нм и температуре 25°C. Для характеристики среднего размера частиц использовали медианный размер – значение размера частиц, которое разделяет популяцию распределения, точно на две равные части, т.е. точка на кривой где 50% распределения находится слева от этой точки, а 50% – справа.

Экспериментальные результаты и их обсуждения

Комплексы ПСПХ–ДДС образуются в результате реакции ионного обмена между ионизованными группами ПЭ и ионогенными группами ПАВ.

сополимера ПСПХ–ПСПГ с различным соотношением звеньев ПСПХ:ПСПГ, от молярного соотношения z . Видно, что по мере увеличения степени гидроксирования ПСПХ происходит закономерное уменьшение $z_{\text{пред}}$. Так, в частности, при титровании исходного ПСПХ мутность системы начинает резко расти при z равном 0.6 (рис. 1, кривая 1), а в случае ПСПГ мутность резко возрастает уже при z равном 0.05 (рис. 1, кривая 4). Из данных рис. 1 для ряда полимеров значения $z_{\text{пред}}$ равны 0.47, 0.24, 0.2, 0.04, соответственно. Во всех случаях системы ПКК, за исключением системы на основе полностью гидроксированного ПЭ, полученные при значениях молярного соотношения z

меньше $z_{пред}$, оказываются устойчивыми, о чем свидетельствуют результаты наблюдения за ними в течение 2 месяцев. В случае ПКК, полученных на основе полностью гидроксированного ПЭ при $z < z_{пред}$, системы являются неустойчивыми и в них наблюдается появление осадков. Поскольку в этих системах протекают процессы агрегирования даже при $z < z_{пред}$, определять размеры для них посчитали нецелесообразным.

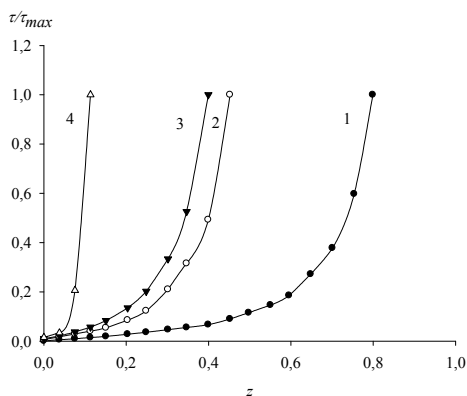


Рис. 1 - Турбидиметрическое титрование растворов сополимера ПСПХ-ПСПГ с различным содержанием звеньев ПСПГ (мол.%) раствором ДДС: 1 – 0; 2 – 19; 3 – 23; 4 – 100. Во всех случаях общая исходная концентрация ПЭ равна 0,02 М

При переходе к модифицированному ПЭ способность к образованию ПКК сохраняется. Значение $z_{пред}$ смещается в область больших значений, что видно при сравнении рис. 1 и рис. 2. При степени функционализации 19 и 23% кривые титрования практически совпадают, а значения $z_{пред}$, соответственно, равны 0,45 и 0,43. В случае 100% функционализации $z_{пред}$ составляет 0,21. Во всех случаях системы ПКК, полученные при значениях z меньше $z_{пред}$, оказываются также устойчивыми, а ПКК на основе полностью модифицированного ПСПХ остаются устойчивыми даже при значениях z больше соотношений компонентов свыше $z_{пред}$.

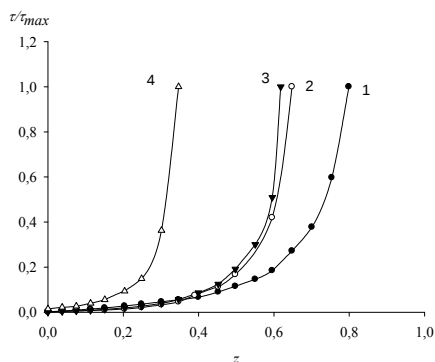


Рис. 2 - Турбидиметрическое титрование растворов ПСПХ с различным соотношением звеньев, модифицированных ацетилсалициловой кислотой (мол.%), раствором ДДС: 1 – 0; 2 – 19; 3 – 23; 4 – 100. Во всех случаях общая исходная концентрация ПЭ равна 0,02 М
Увеличение стабильности системы ПКК в присутствии молекул АСК свидетельствует о том,

что АСК связывается в поликомплексы, скорее всего, располагаясь гидрофобными участками в мицеллярной фазе, тем самым усиливая кооперативные взаимодействия в пределах одной частицы, что препятствует ее дальнейшей агрегации с другими частицами поликомплексов.

На рис. 3 представлены кривые дифференциально-числового распределения диаметров частиц ПКК, сформированных на основе сополимеров ПСПХ-ПСПГ с различной степенью гидроксирования. Размеры частиц определяли при соотношении компонентов ПАВ : ПЭ, соответствующем интервалу устойчивости комплексов, равным 0,3. Неполная замена (19–23%) хлорид ионов на гидроксид ионы приводит к увеличению размеров частиц в среднем на 10 нм в отличие от комплексов на основе исходного ПСПХ.

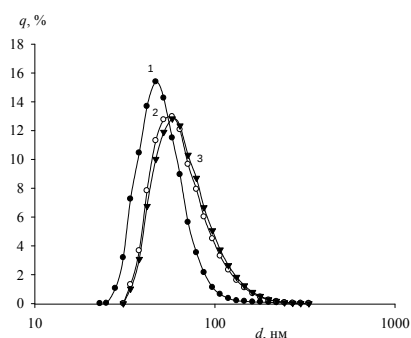


Рис. 3 - Кривые дифференциально-числового распределения диаметров частиц ПКК, сформированных на основе растворов сополимера ПСПХ-ПСПГ с различным содержанием звеньев ПСПГ (мол.%): 1 – 0; 2 – 19; 3 – 23. Во всех случаях $z = 0,3$. Для наглядности ось абсцисс представлена в логарифмическом масштабе

Из рис. 4 видно, что модификация макромолекул лекарственным веществом приводит к увеличению размеров ПКК, в отличие от поликомплексов на основе немодифицированного ПСПХ, однако размеры при дальнейшей модификации закономерно уменьшаются. При степени модификации ПЭ равной 19% модалный размер частиц увеличивается с 49 до 141 нм, по сравнению с исходным ПСПХ. ПКК на основе ПЭ со степенью модификации 23 и 100% имеют модалный размер частиц 89 и 71 нм, соответственно. Закономерное уменьшение размеров частиц при дальнейшей модификации, видимо, связано с тем, что увеличение содержания АСК вызывает сжатие мицеллярной фазы и компактизацию цепей ПЭ в пределах частиц.

Таким образом, показана возможность формирования наночастиц полимер-коллоидных комплексов на основе ПСПХ, модифицированного молекулами АСК. Увеличение степени гидроксирования ПЭ сопровождается уменьшением $z_{пред}$, т. е. приводит к уменьшению лиофилизующей способности ПЭ, входящего в состав ПКК. Кроме того, с увеличением степени

гидроксирования ПЭ происходит усиление кооперативных взаимодействий в системе ПАВ – ПЭ, о чем свидетельствует увеличение размеров частиц ПКК на 10 нм. При переходе к ПКК от гидроксированного к модифицированному лекарственным веществом ПЭ, входящему в состав ПКК, $z_{пред}$ смещается в область больших значений, но все же остается меньше, чем в случае немодифицированного ПЭ. При этом системы, полученные при z меньше $z_{пред}$, остаются устойчивыми. Увеличение количества закрепленного лекарственного вещества на макромолекулах ПЭ с 19 до 100% приводит практически к двукратному уменьшению размеров частиц с 141 до 71 нм. Уменьшение размеров частиц при большей степени модификации, видимо, связано с тем, что увеличение содержания АСК вызывает сжатие мицеллярной фазы и компактизацию цепей ПЭ в пределах частиц.

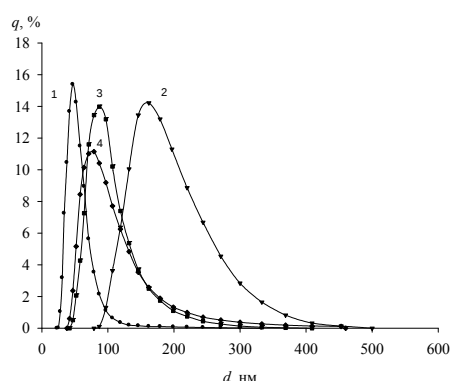


Рис. 4 - Кривые дифференциально-числового распределения диаметров частиц ПКК, сформированных на основе растворов ПСПХ с различным мольным соотношением звеньев, модифицированных ацетилсалициловой кислотой (мол.%): 1 – 0; 2 – 19; 3 – 23; 4 – 100. Во всех случаях $z = 0.3$

Результаты, полученные в настоящей работе, представляют интерес для создания новых лекарственных форм на основе синтетических полиэлектролитов. Метод модификации, используемый в работе, позволяет получить водорастворимые конъюгаты с различным содержанием лекарственного вещества, что особенно привлекательно для закрепления плохорастворимых лекарственных веществ на макромолекулах полиэлектролитов.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (мероприятие 1.1), номер заявки 2012-1.1-12-000-1015-027

Литература

- Jong D., Borm J. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards // Int. J. Nanomed. 2008. V. 3. № 2. P. 133–149.
- Packhaeuser C., Schinieders J., Oster C., Kissel T. In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004. V. 58. P. 445–455.
- Швец В.И., Каплун А.П., Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е., Чехонин В.П. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии XXI века // Росс. нанотехнол. 2008. Т.3. № 11–12. С. 52–66.
- Peters K., Leitzke S., Diederichs J.E., Borner K., Hahn H., Muller R.H., Ehlers S. Preparation of clofaziminenanosuspension for intravenous use and evaluation of its therapeutic efficacy in murine Mycobacterium avium infection // J. Antimicrob. Chemother. 2000. V. 45. P. 77–83.
- Иноземцева О.А., Портнов С.А., Колесникова Т.А., Горин Д.А. Формирование и физико-химические свойства полиэлектролитных нанокompозитных микрокапсул // Росс. нанотехнол. 2007. Т. 2. № 9–10. С. 68–80.
- Lvov Y., Ariga K. Formation of Ultrathin Multilayer and Hydrated Gel from Montmorillonite and Linear Polycations // J. Amer. Chem. Soc. 1995. V. 117. P. 6117
- Dubas S.T., Schlenoff J.B. Polyelectrolyte Multilayers Containing a Weak Polyacid: Construction and Deconstruction // Macromolecules. 2001. V. 34. P. 3736
- Кабанов В.А., Топчиев Д.А. Кинетика и механизм радикальной полимеризации N,N-диалкил-N,N-диаллиламмоний галогенидов // Высокомолек. соед. А. 1988. Т. 30. №4. С. 675–685.
- Воробьева А.И., Сагитова Д.Р., Садыкова Г.Р., Паршина Л. Н., Трофимов Б.А., Монаков Ю.Б. Сополимеризация N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида с виниловым эфиром этиленгликоля в водной среде // Высокомолек. соед. Б. 2007. Т. 49. № 3. С. 571–576.
- Воробьева А.И., Кутушева Э.Р., Леплянин Г.В., Гайсина Х.А., Прочухан Ю.А. Сополимеризация N,N-диметил-N,N-диаллиламмоний хлорида с виниловыми мономерами // Высокомолек. соед. Б. 2002. Т. 44. № 5. С. 868–871.
- Wandrey Ch., Jaeger W. Copolymerization of dimethyl diallyl ammonium chloride and acryl amide Presented at the 6th International Conference on Modified Polymers // Acta Polymerica. 1985. V. 36. № 2. P. 100–102.
- Воробьева А.И., Сагитова Д.Р., Колесов С.В., Монаков Ю.Б. Влияние природы растворителя на радикальную сополимеризацию N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и винилацетата // Журнал прикладной химии. 2009. Т. 82. № 8. С. 1361–1367.
- Воробьева А. И., Сагитова Д. Р., Кузнецов С. И., Кунакова Р. В., Монаков Ю. Б. Влияние природы растворителя на радикальную сополимеризацию N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и малеиновой кислоты // Высокомолек. соед. А. 2008. Т. 50. № 2. С. 230–236.
- Леплянин Г.В., Воробьева А.И., Толстиков Г.А., Зайнчковский В.И., Сороковой В.С., Черемисинов Г.А., Шахов Е.В. Пат. 2095056 Россия. 1997.
- Гилязетдинов Ш.Я., Балахонцев Е.Н., Леплянин Г.В., Воробьева А.И., Исхаков Ф.Ф., Радцева О.В. А.с. 1744797 СССР // Б.И. 1992. № 24. С. 205.
- Леплянин Г.В., Воробьева А.И., Толстиков Г.А., Зайнчковский В.И., Сороковой В.С., Черемисинов Д.А., Шахов А.Г. Пат. 2095056 Россия. 1998.
- Воробьева А.И., Васильева Е.В., Гайсина Х.А. и др. // Высокомолек. соед. А. 1996. Т. 38. № 10. С. 1663–1667.
- Леплянин Г.В., Толстиков Г.А., Воробьева А.И., Шурупов Е.В., Абдрашитов Ю.М., Бикбаева Г.Г., Сатаева Ф.А., Козлов В.Г. А.с. 1530631 СССР // Б.И. 1989. № 47. С. 122.
- Harada S., Arai K. The cyclo-copolymerization of diallyl compounds and sulfur dioxide. 2.

- Diallyldimethylammonium chloride and sulfur dioxide // Die Makromol. Chem. 1967. - V. 107. - P. 64-77.
20. Воробьева А.И., Сагитова Д.Р., Колесов С.В., Спирихин Л.В., Монаков Ю.Б. Оптически активные полимерные соли на основе полисульфонилпирролидиний хлорида и аминокислот // Журнал прикладной химии. 2008. Т. 81. № 1. С. 300–303.
21. Воробьева А.И., Бабаев М.С., Сатаева Ф.А., Спирихин Л.В., Муслухов Р.Р., Колесов С.В. Сополимер N,N-

- диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида с диоксидом серы в качестве носителя лекарственных средств. // Журнал прикладной химии. Т. 85. № 11. с. 1853–1858.
22. Шулевич Ю. В., Тхуи Хью Нгуен, Червятина М. Е., Навроцкий А. В., Новаков И. А. Применение комплексов полиэлектролит - ПАВ для очистки жиросодержащих сточных вод // Известия Волгоградского государственного технического университета. 2011. Т. 2. №8. С. 177–182.

© **М. С. Бабаев** - сотр. Башкирского госуд. университета; **А. И. Воробьева** - сотр. Башкирского госуд. университета; **С. В. Колесов** - сотр. Башкирского госуд. университета; **Л. Ф. Стоянова** – канд. хим. наук, доц. каф. общей химической технологии КНИТУ, ov_stoyanov@mail.ru; **Г. Е. Заиков** – д-р хим. наук, проф., зав. отделом ИБХФ РАН.