

УДК 541.64:547.39

ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ИЗОФОРОНДИИЗОЦИАНАТА¹

© 2002 г. В. Н. Досева*, С. Д. Шенков*, Хр. И. Бръчков*,
В. Ю. Барановский*, М. В. Димитров**, Н. Г. Ламбов**

*Институт по полимери, Българска академия на науките
София 1113, ул. Акад. Г. Бончев, бл. 103

**Медицински университет – София, Фармацевтичен факултет
София 1000, ул. Дунав, № 2

Поступила в редакцию 29.10.2001 г.
Принята в печать 12.02.2002 г.

Синтезированы полимерные сетки на основе полиакриловой кислоты и макродиизоцианата, содержащего полиэтиленгликолевую цепь. Полученные сетки набухают в различных растворителях, в том числе в воде, что позволяет отнести их к классу гидрогелей. Показана принципиальная возможность использования таких гидрогелей, как носителей лекарственных препаратов.

Водонабухающие полимерные сетки (гидрогели) представляют значительный практический интерес. На их основе получают синтетические мембраны с высокоизбирательной пропускающей способностью, ионнообменные композиции, носители физиологически-активных веществ и лекарственных препаратов, в частности, сорбенты и другие.

Особенно перспективны гидрогели на основе поликарбоновых кислот, поскольку физико-химические и физико-механические свойства таких гелей зависят не только от густоты сетки и температуры, но и от рН и ионной силы среды. Последнее обстоятельство дает дополнительную возможность регулирования свойств геля.

Стародубцев с сотр. изучали комплексообразование геля полиметакриловой кислоты (ПМАК) с линейным ПЭГ в водном растворе [1–4]. Показано, что сшитая ПМАК способна поглощать ПЭГ из раствора. При этом образуется интерполимерный комплекс, аналогичный комплексу между линейными ПМАК и ПЭГ [5]. Взаимодействие геля

ПМАК с ПЭГ сопровождается контракцией или коллапсом геля.

Osada исследовал изменение размеров мембраны из сшитой ПМАК, погруженной в водный раствор ПЭГ, при различной температуре [6–8]. Комплексообразование между ПМАК и ПЭГ прогрессирует с повышением температуры. Процесс комплексообразования сопровождается контракцией мембраны.

Nishi изучал свойства взаимопроникающих сеток полиакриловой кислоты (ПАК) и ПЭГ [9–11]. Рассмотрены два вида сеток, в которых были сшиты оба полимера или только ПАК. Процесс набухания–сжатия в двухкомпонентном геле при изменении рН имеет обратимый характер в первом случае и необратимый во втором. На основе таких сеток получены мембраны, пропускная способность которых регулируется через изменение рН и ионной силы раствора [10].

В литературе отсутствуют данные о синтезе водонабухающих полимерных сеток на основе поликарбоновых кислот и макродиизоцианатов (МДИЦ), содержащих олигомерную или полимерную цепь различной химической природы. В частности, такой полимерной цепью может являться и ПЭГ. Физико-химические свойства сеток на основе поликислот и МДИЦ должны отличаться от

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Болгарского национального фонда “Научные исследования”.

E-mail: vbar@polymer.bas.bg (Барановский Владимир Юрьевич).

свойств описанных выше сеток поликислота-ПЭГ. Это отличие должно быть обусловлено наличием уретановых групп в сшивающем агенте, а также фрагментов —C(=O)—O—C(=O)— , способных к гидролитическому распаду.

Последние образуются при реакции между изоцианатными группами МДИЦ и карбоксильными группами поликислоты.

В связи с этим цель настоящей работы – синтез полимерных сеток на основе поликислоты и МДИЦ и изучение некоторых их свойств. Исследование выполнено на примере системы ПАК–ПЭГ–изофорондиизоцианат (ИФДИЦ).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ПАК получали радикальной полимеризацией акриловой кислоты в толуоле под аргоном при 60°C, используя ДАК в качестве инициатора. Акриловую кислоту предварительно подвергали двойной дистилляции. Для удаления непрореагировавшего мономера ПАК промывали толуолом и сушили под вакуумом при 50°C до постоянной массы. Молекулярная масса ПАК, определенная вискозиметрически в 2N NaOH при 25°C по уравнению $[\eta] = 1.05 \times 10^{-3} M_{\eta}^{0.54}$ [12], составила 4.2×10^5 .

ПЭГ с $M_w = 400$ и 600 фирмы “Fluka” дополнительной очистке не подвергали.

ИФДИЦ фирмы “Fluka” использовали после двойной дистилляции. Реакцию между ИФДИЦ и ПЭГ с целью получения МДИЦ с двумя концевыми изоцианатными группами проводили, смешивая без растворителя ИФДИЦ и ПЭГ при мольном соотношении ИФДИЦ : ПЭГ = 2 : 1 и выдерживали при 70°C.

Полимерные сетки на основе ПАК с различной частотой сшивки получали в ДМФА при 70°C и атмосферном давлении, смешивая ПАК и МДИЦ в различных массовых соотношениях. Полученные образцы сеток не содержали ДМФА.

Лекарственные препараты парацетамол и этофиллин, производства “Фармахим” (Болгария), растворяли в реакционной смеси МДИЦ+ПАК в ДМФА с дальнейшим нагреванием при 70°C до постоянной массы.

В фармакинетических исследованиях использовали образцы полимерных сеток, содержащих 5 мас. % лекарства. Количественный контроль за освобождающимся лекарством осуществляли УФ-спектрофотометрически на приборе “Specord UV-VIS”.

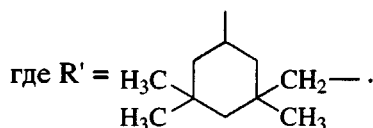
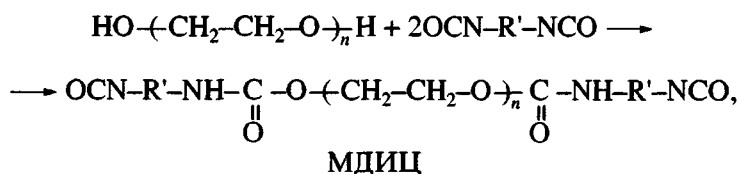
ИК-спектры образцов сеток снимали в таблетках KBr на аппарате “Bruker Vector 22”.

Степень набухания сетки α в различных растворителях оценивали по относительному увеличению массы сетки, как $\alpha = (m - m_0)/m_0$, где m – масса набухающего геля, m_0 – начальная масса высушенной сетки.

Вискозиметрические измерения проводили в вискозиметре Уббелоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез полимерных сеток на основе ПАК и МДИЦ осуществляли в два этапа. На первом этапе, как описано в экспериментальной части, проводили реакцию между ИФДИЦ и ПЭГ с $M = 400$ и 600:



На втором этапе полученный МДИЦ смешивали в различных соотношениях с ПАК в ДМФА и нагревали реакционную смесь при 70°C до постоянной массы. Продуктом реакции между изоцианатными группами МДИЦ и карбоксильными

группами ПАК является полимерная сетка, способная набухать в воде, диоксане, ДМФА, ТГФ, спирте и т.д.

Химическая структура сетки исследована методом ИК-спектроскопии. На рис. 1 представлены спектры исходных реагентов ИФДИЦ, ПЭГ и ПАК.

В спектре ИФДИЦ наблюдается интенсивная полоса поглощения при 2260 cm^{-1} , характерная

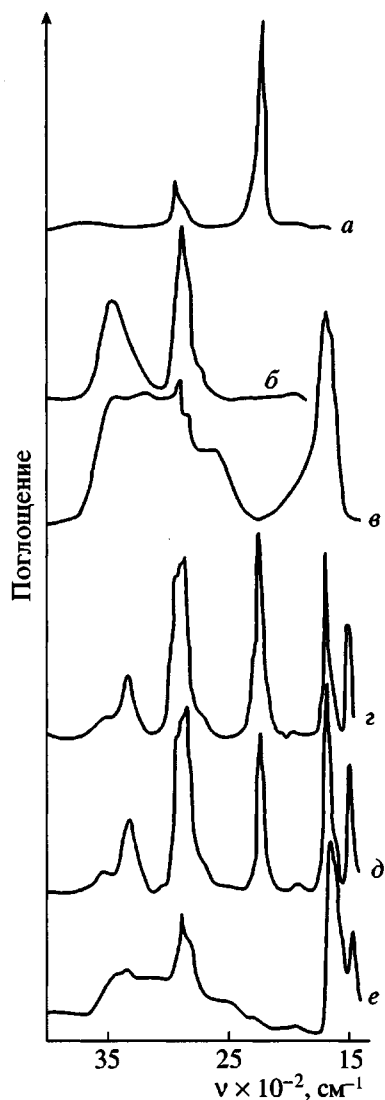


Рис. 1. ИК-спектры: *a* – ИФДИЦ; *b* – ПЭГ; *c* – ПАК; *d* – ИФДИЦ + ПЭГ после нагревания при 70°C в течение 1 (*z*) и 5 ч (*d*); *e* – полимерная сетка. $M_{\text{ПЭГ}} = 600$.

для валентных колебаний $\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{O}}$ изоцианатной группы [13]. В спектре ПЭГ выделяются две полосы поглощения: $\nu_{\text{OH}} = 3475 \text{ см}^{-1}$ и $\nu_{\text{CH}} = 2870 \text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям концевых гидроксильных групп и связей С–Н в цепи ПЭГ [14]. Полоса валентных колебаний С–О наблюдается при 1108 см^{-1} .

В спектре ПАК характерной является полоса поглощения при $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1718 \text{ см}^{-1}$, отвечающая валентным колебаниям С=О в карбоксильной группе. Поглощение при 1718 см^{-1} соответствует колебаниям в группе С=О, связанной водородной связью с недиссоциированной карбоксильной группой. Такая ситуация реализуется в концент-

рированных растворах ПАК или в конденсированном состоянии. Не связанная группа С=О имеет полосу поглощения при $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1700 \text{ см}^{-1}$ [15].

На рис. 1 (спектры *z*, *d*) представлены спектры реакционной смеси ПЭГ + ИФДИЦ после нагревания при 70°C в течение 1 и 5 ч. Видно, что в этих спектрах появляется полоса поглощения при 1716 см^{-1} , отсутствующая в спектрах *a* и *b* исходных реагентов, которая соответствует валентным колебаниям $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ в уретановой группе



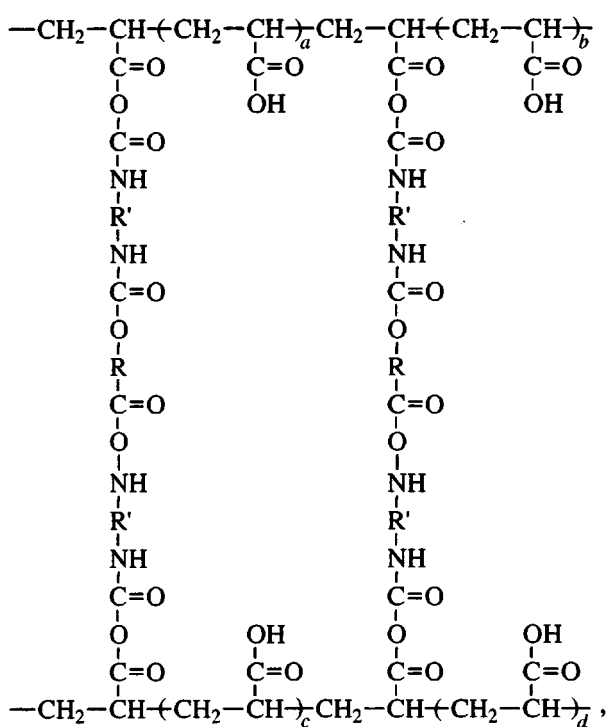
валентным колебаниям ν_{NH} в уретановой группе [16]. Полоса при 1540 см^{-1} относится к валентным колебаниям $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ в той же уретановой группе.

Из приведенных данных следует, что в изученных условиях имеет место реакция между изоцианатными группами ИФДИЦ и гидроксильными группами ПЭГ с образованием уретановых связей. Целью синтеза является получение МДИЦ с концевыми изоцианатными группами. Как видно из рис. 1, спектры *z* и *d* содержат полосу поглощения при 2259 см^{-1} , соответствующую валентным колебаниям $\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{O}}$ изоцианатной группы. Сравнивая спектры *z* и *d*, можно отметить, что с увеличением продолжительности нагревания от 1 до 5 ч интенсивность полос при 1716 и 3333 см^{-1} , соответствующих уретановой группе, нарастает, а интенсивность полосы $\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{O}}$ при 2259 см^{-1} уменьшается, т.е. степень конверсии в реакции образования МДИЦ увеличивается. Однако разница в конверсиях незначительна, и можно считать, что уже за 1 ч при выбранных условиях реакция протекает количественно. Это подтверждает и тот факт, что интенсивность широкой полосы валентных колебаний ν_{OH} в ПЭГ в области 3500 см^{-1} мала.

На рис. 1 (спектр *e*) представлен спектр смеси МДИЦ + ПАК в ДМФА после прогревания при 70°C в течение 72 ч. Массовое соотношение ПАК : МДИЦ = 1 : 1. Видно, что в спектре отсутствует полоса поглощения $\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{O}}$ при 2259 см^{-1} , т.е. все изоцианатные группы из МДИЦ прореагировали с карбоксильными группами ПАК. В интервале $1650\text{--}1720 \text{ см}^{-1}$ накладываются полосы поглощения валентных колебаний $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ от звеньев ПАК, прореагировавших с изоцианатными группами МДИЦ, и колебания $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ от уретановых групп и непрореагировавших звеньев в ПАК. В области $2850\text{--}2950 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются полосы валентных колебаний ν_{CH} в звеньях ПАК, ПЭГ и изофоронового остатка.

Исходя из данных ИК-спектроскопии, можно предположить, что полученная полимерная сетка

имеет следующую доминирующую химическую структуру :



где R = $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n$, R' – изофороновый остаток.

Предполагаемая структура сетки включает все химические группы, чьи полосы поглощения проявляются в ИК-спектре. Буквы a, b, c и d обозначают число непрореагировавших звеньев ПАК между звеньями ПАК, вступившими в реакцию с МДИЦ. Двумерное изображение структуры условно, так как молекулы МДИЦ, прореагировавшие с одной и той же макромолекулой ПАК, второй изоцианатной группой могут связываться с разными макромолекулами ПАК, что приводит к образованию трехмерной сетки.

Выше было отмечено, что полученные полимерные сетки способны набухать в целом ряде растворителей. В таблице представлены результаты по набуханию двух образцов полимерных сеток в воде (при различных pH), диоксане и этиловом спирте. Сетка I и сетка II различаются только тем, что в первом случае использовали МДИЦ с молекулярной массой звеньев ПЭГ, равной 400, а при синтезе сетки II с ПЭГ 600. В обоих образцах массовое отношение МДИЦ : ПАК = 1 : 1. Приведенные в таблице данные относятся к значению α, достигаемому за 24 ч, после чего с течением времени величина α практически не изменяется. Поэтому можно считать, что эти данные соответствуют равновесному значению α.

Степень набухания полимерных сеток α в различных растворителях

Сетка	Значение α, %					
	H ₂ O				C ₂ H ₅ OH	диоксан
	pH 2.2	pH 4.1	pH 6.1	pH 7.5		
I	21	25	35	390	46	114
II	21	26	61	820	96	203

Из таблицы видно, что степень набухания обеих сеток в воде при кислых pH 2.2 и 4.1 одинакова, независимо от того, что длина сшивающего реагента (МДИЦ) различна из-за разной молекулярной массы ПЭГ. Это объясняется тем, что набухание сдерживается комплексообразованием внутри сетки между ПАК и ПЭГ. Комплекс ПАК · ПЭГ устойчив в кислой среде и начинает распадаться при pH 6–7 [17]. Диссоциация комплекса прогрессирует по мере роста степени ионизации поликислоты при повышении pH. При увеличении pH степень набухания гидрогелей возрастает. Следует отметить, что α начинает ощутимо повышаться при pH 6, именно при том значении pH, при котором начинается распад комплекса ПАК · ПЭГ. При распаде комплекса образуются отрицательно заряженные группы COO⁻ поликислоты, и степень набухания гидрогеля резко возрастает. Комплекс между поликислотой и ПЭГ в диоксане не существует из-за конкурентного взаимодействия молекул диоксана с карбоксильными группами поликислоты [18]. По этой причине степень набухания в диоксане существенно выше, чем в воде при кислых pH. Этиловый спирт также является конкурентом ПЭГ (хотя значительно более слабым) при взаимодействии с ПАК. Соответственно этому степень набухания геля в спирте меньше, чем в диоксане.

При распаде комплекса ПАК · ПЭГ проявляется разница в степени набухания двух сеток. Большее значение α для сетки II объясняется двумя причинами. Первая причина – различная длина цепи ПЭГ в МДИЦ. Сетка II набухает больше, чем сетка I, поскольку содержит ПЭГ с большей ММ. Вторая причина заключается в том, что при одном и том же массовом соотношении МДИЦ · ПАК в реакционной смеси число изоцианатных групп, реагирующих с ПАК и обеспечивающих сшивание, меньше в случае сетки II из-за большей молекулярной массы ПЭГ. По этой причине густота сетки II меньше, чем сетки I, а степень набухания соответственно больше.

Анализируя данные таблицы, можно сделать вывод о том, что определяющим фактором в набухании полимерных сеток на основе поликислот

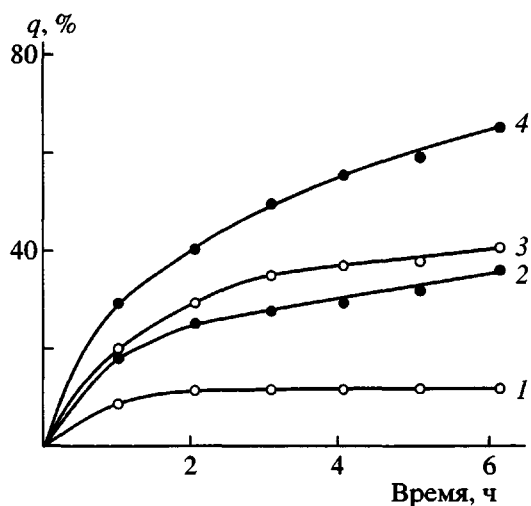


Рис. 2. Временная зависимость количества q освобожденного этофиллина (1, 3) и парацетамола (2, 4) из гидрогеля при pH 1.9 (1, 2) и 6.3 (3, 4) при $T = 25^\circ\text{C}$.

и макродиизоцианатов, содержащих ПЭГ, является комплексообразование между цепями ПАК и ПЭГ.

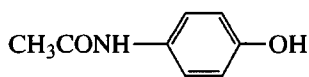
Свойство синтезированных в настоящей работе полимерных сеток набухать в воде можно использовать в фармацевтике. Имеется ввиду использование таких сеток в качестве "депо" для лекарственных препаратов. В частности, от физико-химических свойств гидрогеля, которые можно изменять, варьируя химическую природу МДИЦ, должна зависеть способность гидрогеля связывать и освобождать те или иные лекарственные препараты.

В настоящей работе была исследована кинетика освобождения двух лекарственных препаратов – парацетамола и этофиллина – из гидрогеля на основе сетки II в зависимости от pH.

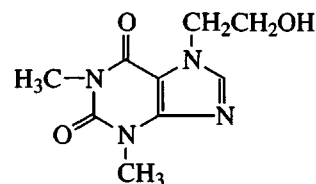
Из рис. 2 видно, что скорость освобождения из гидрогеля для обоих лекарств возрастает с повышением pH среды. Это связано с увеличением степени набухания гидрогеля с ростом pH (таблица).

Лекарственные препараты могут быть включены в гидрогель или только физически, или физически и химически одновременно.

Используемые в работе лекарственные препараты имеют следующую химическую структуру:



Парацетамол



Этофиллин

Оба лекарства имеют гидроксильную группу, способную взаимодействовать с изоцианатной группой. Это означает, что при синтезе полимерной сетки парацетамол и этофиллин будут являться конкурентами карбоксильных групп ПАК в реакции с изоцианатными группами МДИЦ и будут включены не только физически, но и химически, образуя ковалентные связи.

Приведенный пример с парацетамолом и этофиллином показывает принципиальную возможность использования гидрогелей на основе поликислот и МДИЦ, как носителей лекарственных препаратов.

Таким образом, впервые синтезированы полимерные сетки на основе ПАК и МДИЦ, содержащие ПЭГ в качестве олигомерной цепи. Полученные сетки набухают во многих растворителях, в том числе в воде, что позволяет отнести их к классу гидрогелей. Показана возможность использования полученных гидрогелей, как носителей лекарственных препаратов с контролируемой кинетикой освобождения последних.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стародубцев С.Г., Филиппова О.Е. // Высокомолек. соед. Б. 1992. Т. 34. № 7. С. 72.
2. Philippova O.E., Karibyants N.S., Starodubtsev S.G. // *Macromolecules*. 1994. V. 27. № 9. P. 2398.
3. Карибьянц Н.С., Филиппова О.Е., Стародубцев С.Г. // *Высокомолек. соед. Б*. 1995. Т. 37. № 8. С. 1386.
4. Karibyants N.S., Philippova O.E., Starodubtsev S.G., Khokhlov A.R. // *Macromol. Chem. Phys.* 1996. V. 197. № 8. P. 2373.
5. Антипина А.Д., Барановский В.Ю., Панисов И.М., Кабанов В.А. // *Высокомолек. соед. А*. 1972. Т. 14. № 4. С. 941.
6. Osada Y., Saito Y. // *Makromol. Chem.* 1975. B. 176. № 9. S. 2761.
7. Osada Y., Sato M. // *Polymer*. 1980. V. 21. № 9. P. 1057.
8. Osada Y., Takeuchi Y. // *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.* 1981. V. 19. № 6. P. 303.
9. Nishi S., Kotaka T. // *Macromolecules*. 1985. V. 18. № 8. P. 1519.

10. Nishi S., Kotaka T. // *Macromolecules*. 1986. V. 19. № 4. P. 978.
11. Nishi S., Kotaka T. // *Polym. J.* 1989. V. 21. № 5. P. 393.
12. Ruety C. // *J. Chem. Soc. Japan., Pure Chem. Soc.* 1962. V. 83. № 3. P. 386
13. Кросс А. Введение в практическую инфракрасную спектроскопию. М.: Изд-во иностр. лит., 1961.
14. Hummel D.O., Scholl F. // *Atlas of Polymer and Plastics Analysis*. Munich: Carl Hanser Verlag, 1984.
15. Казарин Л.А., Барановский В.Ю., Литманович А.А., Паписов И.М. // *Высокомолек. соед. Б.* 1983. Т. 25. № 3. С. 212.
16. Боярчук Ю.М., Раппопорт Л.Я., Никитин В.Н., Анухина И.П. // *Высокомолек. соед.* 1965. Т. 7. № 5. С. 778.
17. Паписов И.М., Барановский В.Ю., Сергиева Е.И., Антипина А.Д., Кабанов В.А. // *Высокомолек. соед. А.* 1974. Т. 16. № 5. С. 1133.
18. Шенков С., Барановский В.Ю. // *Высокомолек. соед. Б.* 1994. Т. 36. № 7. С. 1212.

Hydrogels Based on Poly(acrylic acid) and Isophorone Diisocyanate

V. N. Doseva*, S. D. Shenkov*, Khr. I. Br'chkov*, V. Yu. Baranovskii*,
M. V. Dimitrov**, and N. G. Lambov**

**Institute of Macromolecular Compounds, Bulgarian Academy of Sciences,
ul. Akademika G. Bonchev 103, Sofia, 1113, Bulgaria*

***Pharmaceutical Faculty, Medical University,
ul. Dunav 2, Sofia, 1000, Bulgaria*

Abstract—Polymer networks were synthesized from poly(acrylic acid) and a macrodiisocyanate containing a poly(ethylene glycol) chain. The as-synthesized networks swell in various solvents, including water, which allows their assignment to the class of hydrogels. The feasibility of using these hydrogels as drug carriers was demonstrated.