

УДК 541(64+15):547.46

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА РАДИАЦИОННОЙ СОПОЛИМЕРИЗАЦИИ АКРИЛОИЛМОРФОЛИНА С НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2003 г. А. Г. Савинов, В. Н. Ушакова

Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31

Поступила в редакцию 15.07.2002 г.

Принята в печать 14.01.2003 г.

Методом радиационной полимеризации получены сополимеры акрилоилмормолина с акриловой, 4-пентеновой и ундециленовой кислотами различного состава. Установлено влияние поглощенной дозы γ -излучения, концентрации и состава мономерной смеси на выход, характеристическую вязкость и состав сополимеров.

Одной из важнейших задач фармакологии является создание лекарственных форм направленного действия. Решение ее позволяет снизить дозу препарата при сохранении терапевтического эффекта, избавив тем самым человеческий организм от избыточного воздействия биологически активных веществ [1]. Кроме того, многие современные препараты достаточно дороги, и снижение концентрации действующего начала позволит сделать их более доступными, а также позволит придать препарату более приемлемые потребительские свойства (запах, вкус и т. п.), что особенно важно при создании лекарств для детей.

Одним из способов создания лекарственных форм направленного действия является разработка систем, состоящих из полимера-носителя и связанного с ним лекарственного вещества. Поведение такой системы в человеческом организме во многом определяется гидродинамическими и конформационными характеристиками полимера-носителя [2, 3]. К этим веществам предъявляются серьезные требования по токсичности, биосовместимости, имуноинертности и т.д. В настоящее время ведется как поиск новых веществ данного типа, так и совершенствование методов их синтеза. Метод радиационно-химического синтеза имеет ряд преимуществ, а именно, позволяет получать в мягких условиях без остатков инициаторов и катализаторов сополимеры высокой степени чистоты. Путем изменения поглощенной дозы

γ -излучения можно очень точно управлять процессом. Данный метод позволяет также получать сополимеры на основе малоактивных мономеров, синтез которых с помощью вещественных инициаторов сильно затруднен [4–6]. Изучив различные факторы, влияющие на процесс синтеза (влияние поглощенной дозы γ -излучения, соотношение мономеров и их концентрации в растворе и т.д.), можно в одну стадию создавать стерильные и готовые лекарственные формы.

В целях расширения круга полимеров-носителей и методов их синтеза нами исследована радиационная сополимеризация акрилоилмормолина (AM), который по своим свойствам во многом похож на подробно изученный и широко применяемый N-винилпирролидон, с непредельными карбоновыми кислотами: акриловой (AK), 4-пентеновой (PK) и ундециленовой (UK). Сополимеризация AM с непредельными карбоновыми кислотами обеспечивает введение в макромолекулу функциональных карбоксильных групп, которые способны вступать во взаимодействие с различными биологически активными веществами. Проводя сополимеризацию с непредельными карбоновыми кислотами различного строения и полимеризационной активности при разной поглощенной дозе γ -излучения, изменяя концентрацию и состав мономерной смеси, можно целенаправленно влиять на состав и ММ сополимеров, которые и определяют поведение в организме человека полимера-носителя биологически активных веществ.

E-mail: info@chemitech.spb.ru (Савинов Александр Геннадьевич, Ушакова Вера Николаевна).

Таблица 1. Влияние дозы γ -облучения на выход, состав и характеристическую вязкость сополимеров АМ–непредельная карбоновая кислота (85 : 15 мол. %, $c = 30$ мас. % в смеси этанол–вода)

Поглощенная доза γ -излучения D , кГр	Выход сополимера θ , %			[η], дл/г			Содержание кислоты в сополимере, мол. %		
	АК	ПК	УК	АК	ПК	УК	АК	ПК	УК
0.18	11	—	—	1.18	—	—	14.7	—	—
0.24	37	—	—	1.10	—	—	15.1	—	—
0.30	50	35	12	1.00	0.57	0.53	15.3	3.8	2.2
0.45	69	55	33	0.93	0.57	0.52	15.5	4.7	2.7
0.55	82	64	41	0.81	0.56	0.52	15.6	5.2	3.0
0.60	91	73	50	0.75	0.55	0.48	15.7	5.9	3.5
0.75	92	77	58	0.72	0.55	0.46	15.9	6.8	4.6
0.84	95	84	64	0.70	0.49	0.43	15.9	7.8	5.4
0.96	97	91	75	0.69	0.47	0.40	16.0	8.6	6.2
1.30	—	94	78	—	0.43	0.39	—	9.5	6.4
2.20	—	—	82	—	—	0.35	—	—	7.0
3.60	—	—	86	—	—	0.31	—	—	7.5

Цель настоящей работы – синтез сополимеров АМ с ненасыщенными карбоновыми кислотами различного строения, а также исследование влияния условий проведения радиационной полимеризации на свойства образующихся сополимеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Мономеры очищали вакуумной перегонкой. Сополимеры АМ с кислотами получали методом радиационно-химического синтеза на установке МРХ- γ -20 (изотоп ^{60}Co); средняя энергия γ -квантов 1.25 МэВ. Мощность поглощенной дозы γ -излучения составила 0.24 ± 0.05 Гр/с.

Радиационную сополимеризацию осуществляли в смеси этанол–вода (50 : 50 мас. %). Сополимеры выделяли осаждением в этилацетат и сушили в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы. От остаточных мономеров сополимеры очищали путем переосаждения в этилацетат, а также экстракцией в аппарате Сокслета. Остатки растворителя удаляли в вакууме при $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

Характеристическую вязкость [η] в ДМФА измеряли в вискозиметре Уббелоде при 298 ± 0.1 К.

Потенциометрическое титрование карбоксильных групп проводили на рН-метре “Pharmacia PM-500”. Структура сополимеров была подтверждена методом ЯМР на спектрометре “Bruker HX-270”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования влияния дозы γ -облучения на выход θ , характеристическую вязкость [η] и состав образующихся сополимеров при постоянном мольном соотношении и концентрации сомономеров приведены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением поглощенной дозы γ -излучения возрастает выход сополимеров. Активность кислот последовательно падает в ряду АК–ПК–УК. С увеличением поглощенной дозы характеристическая вязкость сополимеров уменьшается. Это связано с особенностями процесса радиационной полимеризации в растворах, а именно, с участием растворителя во всех происходящих процессах. При воздействии γ -излучения образуются активные радикалы, которые являются инициаторами роста полимерной цепочки, причем образуются они как из молекул растворителя, так и из мономеров. В процессе полимеризации концентрация мономеров уменьшается, тогда как концентрация растворителя, следовательно, и концентрация активных центров при его радиолизе, остается практически постоянной, что по мере исчерпания мономеров приводит к образованию большего количества коротких полимерных цепей.

В случае полимеризации веществ с разной полимеризационной активностью сначала в реак-

Таблица 2. Влияние концентрации сомономеров на выход, характеристическую вязкость $[\eta]$ и состав сополимеров АМ–непредельная карбоновая кислота (85 : 15 мол. %, доза γ -излучения $D_\gamma = 0.75$ кГр)

Концентрация сомономеров в смеси этанол–вода, мас. %	Выход сополимера θ , %			$[\eta]$, дл/г			Содержание кислоты в сополимере, мол. %		
	АК	ПК	УК	АК	ПК	УК	АК	ПК	УК
10	85	—	—	0.35	—	—	16.5	—	—
20	89	68	55	0.55	0.43	0.40	15.9	7.0	4.9
30	92	77	58	0.72	0.55	0.46	15.9	6.8	4.6
40	93	78	61	0.95	0.57	0.48	15.7	6.6	4.5
50	95	79	65	1.12	0.64	0.49	15.2	6.2	4.2
60	97	84	68	1.51	0.71	0.51	15.0	5.8	3.9
80	99	86	72	2.40	0.80	0.52	14.8	5.6	3.7

цию вступает преимущественно более активный мономер. Таким образом, в ходе процесса система обогащается менее активным сомономером, вследствие чего образуются более короткие полимерные цепочки, снижающие характеристическую вязкость. Этим же объясняется повышение содержания менее активного компонента (ПК и УК) с ростом поглощенной дозы γ -излучения. Разница в полимеризационной активности АМ и АК невелика, участие их в процессе равновероятно, поэтому увеличение поглощенной дозы γ -излучения практически не оказывает влияние на состав сополимеров.

Влияние концентрации сомономеров на выход θ , характеристическую вязкость $[\eta]$ и состав образующихся сополимеров при постоянной поглощенной дозе γ -облучения показано в табл. 2.

Видно, что во всех трех системах с повышением концентрации сомономеров, увеличиваются выход и, особенно, характеристическая вязкость, а содержание функционального сомономера незначительно снижается. Изменение концентрации оказывает большое влияние на процесс радиационной полимеризации. Из множества факторов следует обратить внимание на следующие. Под воздействием γ -излучения происходит радиолиз мономеров и растворителя. В результате перераспределения поглощенной энергии излучения между компонентами системы выход радикалов, инициирующих полимеризацию, может быть гораздо большим, чем это следует из правила аддитивности, согласно которому выход радикалов при радиолизе двухкомпонентной системы является линейной функцией электронной доли одного из компонентов. При этом из растворителя об-

разуются свободные радикалы, инициирующие полимеризацию. В облучаемой системе происходит множество процессов, связанных с образованием ассоциатов как между растворителем и мономерами, так и в парах полимер–мономер, полимер–растворитель (возможно образование тройных и более сложных ассоциатов), и для каждой структуры существует своя энергия активации. Например, известно, что карбоновые кислоты за счет водородных связей образуют циклические димеры.

Одной из особенностей радиационной полимеризации в разбавленных растворах является квазистационарная концентрация активных центров, обусловленная радиолизом растворителя, количество которого в процессе синтеза практически постоянно. Переходя к более разбавленным системам, мы изменяем соотношение между активными центрами, образующимися из растворителя и из мономеров. Увеличение доли активных центров с участием растворителя, приводит к тому, что в системе возникает полимер с невысокой характеристической вязкостью. При этом (за счет большого количества центров роста) повышается вероятность вовлечения в процесс малоактивных компонентов. Следует так же отметить, что повышение концентрации сомономеров приводит к увеличению вязкости системы, что, в свою очередь, понижает скорость диффузии и, следовательно, вероятность рекомбинации растущих макрорадикалов.

Влияние мольного соотношения сомономеров на выход θ , характеристическую вязкость $[\eta]$ и состав образующихся сополимеров при постоян-

Таблица 3. Влияние соотношения АМ–непредельная карбоновая кислота на выход, характеристическую вязкость $[\eta]$ и состав сополимеров ($c = 30$ мас. %, доза γ -излучения $D_\gamma = 0.75$ кГр)

Мольное соотношение сомономеров	Выход сополимера θ , %			$[\eta]$, дл/г			Содержание кислоты в сополимере, мол. %		
	АК	ПК	УК	АК	ПК	УК	АК	ПК	УК
95 : 5	97	89	65	0.84	0.68	0.49	7.2	4.8	2.1
85 : 15	92	77	58	0.72	0.55	0.46	15.9	6.8	4.6
75 : 25	80	53	52	0.65	0.38	0.25	23.8	9.7	8.8
65 : 35	71	38	44	0.55	0.22	0.15	31.4	14.2	12.6
50 : 50	55	32	30	0.41	0.10	0.09	43.5	16.8	15.0
35 : 65	27	18	8	0.21	0.04	0.02	54.0	21.5	19.1

ной поглощенной дозе γ -облучения и концентрации сомономеров в растворе показано в табл. 3.

Увеличение доли менее активного компонента в системе приводит к уменьшению выхода и характеристической вязкости сополимеров, полимеризационная активность кислот в ряду АК–ПК–УК падает, что связано с затрудненной доступностью активного центра в случае ПК и УК. Увеличивая содержание кислот в исходной смеси, можно получать сополимеры, содержащие до 20 мол. % труднополимеризуемых мономеров, таких как ПК и УК. Использование непредельных карбоновых кислот разного строения и полимеризационной активности позволяет как воздействовать на процесс синтеза, так и влиять на гидрофильно-гидрофобный баланс и гидродинамические свойства сополимеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986.
- Панарин Е.Ф., Афиногенов Г.Е. Полимерпроизводные ПАВ, их биологические и лечебные свойства. Л.: ИВС АН СССР и НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, 1992.
- Полимеры медицинского назначения. Сб. статей под ред. Платэ Н.А. М.: ИНХС АН СССР, 1988.
- Ушакова В.Н. Дис ... канд. хим. наук. Л.: Ленинградский технол. ин-т, 1987.
- Ушакова В.Н. Дис ... д-ра хим. наук. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский технол. ин-т, 1997.
- Иванов В.С. Радиационная химия полимеров. Л.: Химия, 1988.

A Study of Radiation-Induced Copolymerization of Acryloyl Morpholine with Unsaturated Carboxylic Acids

A. G. Savinov and V. N. Ushakova

Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences,
Bolshoi pr. 31, St. Petersburg, 199004 Russia

Abstract—Copolymers of acryloyl morpholine with acrylic, 4-pentenic, and undecylenic acids of different compositions were prepared by radiation-induced polymerization. The effects of the adsorbed γ -radiation dose and the concentration and composition of the monomers mixture on the yield, intrinsic viscosity, and composition of copolymers of were studied.