ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, Серия А, 2006, том 48, № 12, с. 2178–2185

УДК 541.64:539.199

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ В ГИДРОГЕЛЯХ НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И МАКРОДИИЗОЦИАНАТОВ[1]

© 2006 г. **В. Ю. Барановский**, Л. Л. Ясина*, М. В. Мотякин*, И. И. Алиев*, С. Шенков**, М. Димитров***, Н. Ламбов***, А. М. Вассерман***

**Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук*
119991 Москва, ул. Косыгина, 4

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

****Медицински университет – София, Фармацевтичен факултет*
1000 София, ул. Дунав, 2

Поступила в редакцию 27.04.2006 г.
Принята в печать 14.06.2006 г.

Синтезированы ограниченно набухающие в воде полимерные сетки на основе полиакриловой кислоты и макродиизоцианатов разного строения. В набухших сетках (гидрогелях) методом спинового зонда обнаружены гидрофильные и гидрофобные локальные области Локальная подвижность в гидрофобных областях зависит от структуры макродиизоцианата, но для всех гелей она существенно ниже, чем локальная подвижность в гидрофильных областях. Высказано предположение, что наличие гидрофобных и гидрофильных областей и различие в их локальной динамике должны оказывать существенное влияние на фармакокинетику освобождения лекарственных препаратов, иммобилизованных в изученных гидрогелях.

ВВЕДЕНИЕ

Гидрогели на основе синтетических и природных полимеров представляют значительный практический интерес. На их основе получают мембраны с высокоизбирательной пропускающей способностью, сорбенты, ионообменные композиции, косметические препараты и т.д. [1–6]. Особенно перспективно использование гидрогелей в качестве полимерных носителей физиологически активных веществ и лекарственных препаратов [7–11].

Существует большое количество гидрогелей, физико-химические и физико-механические свойства которых зависят не только от густоты полимерной сетки, но и от pH, температуры и ионной силы окружающей среды. Зависимость свойств гидрогеля от pH среды имеет место в том случае, если полимерная сетка содержит в качестве хотя бы одного компонента слабый полиэлектролит [1–6, 12, 13]. В медицинской практике в качестве компонентов гидрогелей широкое применение нашли полиакриловая кислота (**ПАК**) и сополимеры акриловой кислоты с гидрофильными или гидрофобными мономерами [5–9]. Использование ПАК для медицинских целей обусловлено тем, что она не участвует в процессах метаболизма в живом организме [7].

В работе [14] были синтезированы новые полимерные сетки на основе ПАК и макродиизоцианатов (**МДИЦ**), содержащих ПЭГ. Эти сетки набухают в воде, т.е. образуют гидрогели. Показана принципиальная возможность использования таких гидрогелей в качестве полимерных носителей лекарственных препаратов [15].

В настоящей работе синтезированы полимерные сетки на основе ПАК и МДИЦ различной структуры, способные набухать в воде. Определена локальная подвижность различных (гидрофобных и гидрофильных) областей гидрогелей и выявлена структурная и динамическая микронеоднородность гелей. Молекулярная динамика гидрогелей исследована методом спинового зонда [16], который широко используется для опреде-

[1] Работа выполнена при финансовой поддержке Отделения химии и наук о материалах РАН ("Создание и изучение макромолекул и макромолекулярных структур новых поколений"), Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 06-03-32127а) и Болгарского национального фонда "Научные исследования".

E-mail: spinchem@chph.ras.ru (Ясина Лариса Леонидовна).

ления молекулярной подвижности разнообразных полимерных систем (см., например, работы [17, 18]).

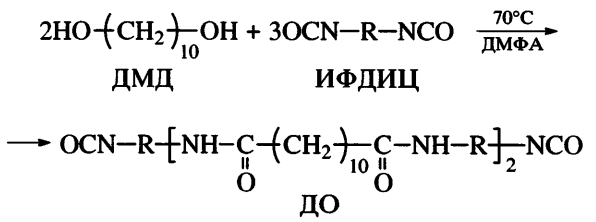
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ПАК получали радикальной полимеризацией акриловой кислоты в толуоле под аргоном при 60°С, используя ДАК в качестве инициатора. Для удаления непрореагировавшего мономера полиакриловую кислоту промывали толуолом и сушили под вакуумом при 50°С до постоянной массы. Молекулярную массу ПАК рассчитывали из характеристической вязкости, измеренной в 2 N водном растворе NaOH при 25°С, по уравнению $[\eta] = 1.05 \times 10^{-3} M^{0.54}$ [19]. Она составляла 4.2×10^5.

Полиэтиленгликоль с M_w = 600, полипропиленгликоль (**ППГ**) с M_w = 1025 и политетраметиленгликоль с M_w = 1000 фирмы "Fluka", а также толуилен-2,4-диизоцианат (**ТДИЦ**) и 1,10-декаметилендиол (**ДМД**) фирмы "Fluka" дополнительной очистке не подвергали. Изофорондиизоцианат (**ИФДИЦ**) фирмы "Fluka" использовали после двойной дистилляции.

Реакцию между ИФДИЦ или ТДИЦ с диолами для получения макродиизоцианатов с двумя концевыми изоцианатными группами осуществляли в ДМФА при 70°С, смешивая диизоцианат и диол в мольном соотношении 2:1. Для удаления растворителя продукт реакции сушили в вакууме при 70°С.

При получении МДИЦ на основе ДМД и ИФДИЦ проводили реакцию



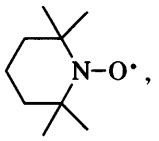
Продуктом реакции является олигоуретанмакродиизоцианат (**ДО**) с $M \sim 1000$.

Полимерные сетки на основе ПАК получали в ДМФА при 70°С и атмосферном давлении, смешивая ПАК и МДИЦ в массовом соотношении 1:1; концентрация ПАК в ДМФА равна 2 основомоль/л. После высушивания в вакууме в течение 80 ч полученные образцы сеток не содержали растворителя.

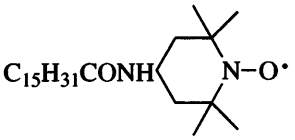
Набухание проводили в воде при pH 5.5. Степень набухания сетки α оценивали по относительному увеличению массы сетки: $\alpha = (m - m_0)/m_0$, где m – масса набухшего геля, m_0 – масса высушенной сетки.

Вискозиметрические измерения выполняли на вискозиметре Уббелоде.

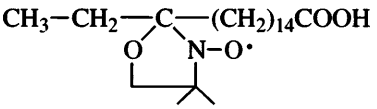
В качестве спиновых зондов использовали стабильные нитроксильные радикалы 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (**ТЕМПО**)



2,2,6,6-тетраметил-4-пальмитоиламинопиперидин-1-оксил (**R15**)



и 16-доксилстеариновую кислоту (16DSA)



Выбор спиновых зондов определялся следующими соображениями. Радикал ТЕМПО хорошо растворяется как в воде, так и в гидрофобных растворителях, его коэффициент распределения в системе гептан–вода, по данным разных авторов, находится в интервале 0.8–3.0 [16, с. 118]. Предполагается, что этот спиновый зонд локализуется как в гидрофобных, так и в гидрофильных областях гидрогеля. Радикал R15 практически не растворяется в воде. Предполагается, что он локализуется только в гидрофобных областях гидрогеля. Радикал 16DSA очень плохо растворяется в воде и намного лучше в гидрофобных растворителях. Он часто используется для исследования сложных молекулярных систем (мицеллы ионногенных и неионногенных ПАВ, везикулы, комплексы полиэлектролит–ПАВ, микроэмульсии и т.д.) [20–22]. Предполагается, что этот радикал, как и радикал R15, локализуется в основном в

гидрофобных областях геля. Использование спиновых зондов разного строения дает возможность исследовать молекулярную подвижность как гидрофобных, так и гидрофильных участков набухших полимерных сеток.

Радикалы вводили в полимеры следующим образом. Радикалы ТЕМПО и 16DSA вводили в полимеры из водных растворов. 16DSA растворяли в воде при перемешивании на магнитной мешалке в течение суток. Образцы выдерживали в водном растворе радикала в течение 2 суток. Радикал R15 растворяли в этаноле, нужное количество раствора помещали в открытые сосуды, через 1 сутки этанол испарялся, а мелкодисперсный порошок радикала оставался в сосудах. В сосуды с радикалом наливали рассчитанное количество дистиллированной воды и выдерживали в них образцы в течение 2 суток.

Во всех случаях количество радикала было таким, чтобы его концентрация в набухших сетках составляла ~10^{-4} моль/л. Перед записью спектров с поверхности образцов тщательно удаляли воду фильтровальной бумагой.

Спектры ЭПР регистрировали на серийном ЭПР-спектрометре фирмы "Radiopan" при комнатной температуре в условиях, далеких от насыщения.

Для анализа спектров и определения времени корреляции вращения τ спиновых зондов проводили теоретический расчет спектров в предположении модели диффузионного изотропного вращения радикала в изотропной среде. Спектры рассчитывали с помощью программы, изложенной в работе [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Макродиизоцианаты, использованные для получения полимерных сеток на основе ПАК, имеют следующее строение

1. На основе ПЭГ с M = 600:

$$OCN-R-NH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-(CH_2CH_2O)_{14}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH-R-NCO$$

2. На основе ППГ с M = 1025:

$$OCN-R-NH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-(CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HO)_{18}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH-R-NCO$$

3. На основе ПТМГ с M = 1000:

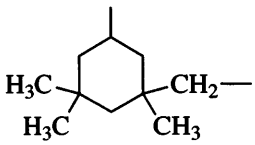
$$OCN-R-NH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_{13}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH-R-NCO$$

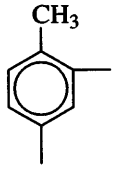
4. На основе ДМД с M ~ 1000:

$$OCN-R-NH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-(CH_2)_{10}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH-R-NCO$$

5. На основе ППГ с M = 1025:

$$OCN-R_1-NH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-(CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HO)_{18}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH-R_1-NCO$$

В формулах, приведенных выше, R = 

(изофороновый остаток из ИФДИЦ), R_1 = 

(толуиленовый остаток из ТДИЦ).

При реакции изоцианатных групп макродиизоцианатов с карбоксильными группами линейных макромолекул ПАК образуется полимерная сетка на основе ПАК. Синтезированные полимерные сетки набухают в ряде полярных растворителей, в том числе и в воде.

Набухание полимерных сеток в воде

В таблице представлены данные по степени набухания α полимерных сеток в воде при pH 5.5. Номера образцов в ряду 1–5 соответствуют номерам сшивающих агентов, формулы которых приведены выше. В таблице указана также доля β сшитых звеньев ПАК в полимерной сетке. Эти значения рассчитаны, исходя из массового соотношения ПАК:МДИЦ = 1:1 в реакционной смеси.

Степень набухания α определяется двумя факторами: гидрофобностью образца и густотой сетки. Для образцов 2 и 5 она отличается незначи-

тельно. Это объясняется тем, что густота сетки в указанных образцах практически одинакова. Более того, макродиизоцианаты, соответствующие образцам 2 и 5, по своей химической структуре отличаются только радикалами R и R_1 в диизоцианатных группах. Другими словами, гидрофобность образцов 2 и 5 также отличается несущественно. Различия в степени набухания образцов 1–3 (густота сетки в них отличается незначительно) вызваны, по-видимому, их разной гидрофобностью. Степень набухания у образца 4 меньше, чем у других образцов. Это обусловлено, вероятно, тем, что густота сетки в образце 4 больше, чем в других.

Молекулярная динамики гидрогелей

Рассмотрим результаты исследования методом спинового зонда молекулярной динамики и микрофазовой неоднородности полученных гидрогелей.

Зонд ТЕМПО. Спектры ЭПР зонда ТЕМПО в набухших сетках (образцы 1–5) приведены на рис. 1а; здесь даны также примеры некоторых рассчитанных спектров.

Особый интерес представляет спектр зонда ТЕМПО в образце 4. Он является суперпозицией спектров зондов, времена корреляции вращения которых заметно отличаются. Узкие линии соответствуют зонду, локализованному в гидрофильных областях геля, так как его константа изотропного сверхтонкого взаимодействия (a_N = = 16.9 Гс) незначительно отличается от значения a_N = 17.1 Гс, характерного для данного радикала в воде. Мы предположили, что широкие линии соответствуют зонду, локализованному в гидрофобных областях гидрогеля. Теоретический спектр, рассчитанный при этом предположении, удовлетворительно совпадает с экспериментальным (рис. 1а).

При расчете использовали значения электронно-спиновых параметров зонда, близкие к таковым в работах [24, 25]. Для зонда в гидрофильных областях геля g_{xx} = 2.0093, g_{yy} = 2.0062, g_{zz} = 2.0022; A_{xx} = 7.8, A_{yy} = 5.9, A_{zz} = 37.2 (a_N = 16.9 Гс); для зонда в гидрофобных областях g_{xx} = 2.0095, g_{yy} = 2.0063, g_{zz} = 2.0022; A_{xx} = 7.1, A_{yy} = 5.3, A_{zz} = 36.6 (a_N = 16.3 Гс). Здесь g_{ii} и A_{ii} – главные компоненты g-тензора и тензора сверхтонкого взаимодействия (A-тензора). Выбор значений A_{ii} определялся константой изотропного сверхтонкого взаимодействия. В результате расчета были определены времена корреляции вращения спинового зонда в каждой из областей и относительное количество зондов, локализованных в этих областях. В гидрофильной области время корреляции вращения зонда τ_1 = = 6×10^{-10} с, доля зондов ~15%, в гидрофобной области $\tau_2 = 7 \times 10^{-9}$ с, доля зондов ~85%.

Степень набухания α (pH 5.5, 20°C) и мольная доля сшитых звеньев ПАК β в полимерных сетках на основе ПАК и МДИЦ

Образец, №	α, %	β
1	53	0.11
2	38	0.08
3	20	0.08
4	14	0.14
5	41	0.09

Таким образом, из приведенных данных следует, что гидрогель 4 является микрогетерогенной системой, в гидрофобной области которой локальная подвижность приблизительно на порядок меньше, чем в гидрофильной области. Важно, что спиновый зонд в основном локализован в гидрофобной области геля. Это может быть обусловлено, во-первых, бóльшим относительным содержанием гидрофобной области гидрогеля по сравнению с гидрофильной и, во-вторых, с разной растворимостью зонда в указанных областях. Следует обратить внимание, что локальная подвижность ТЕМПО в гидрофильных областях приблизительно на порядок меньше подвижности зонда в воде (в воде время корреляции вращения радикала ТЕМПО $\tau \approx 0.5 \times 10^{-10}$ с).

Экспериментальный спектр зонда ТЕМПО в образце 3 также позволяет предположить, что радикал локализован в двух областях, отличающихся по молекулярной подвижности и полярности (компонента спектра в низком поле расщепляется на две, рис. 1а). При моделировании спектра использовали те же значения электронно-спиновых параметров зонда, что и для образца 4. Результаты расчета следующие: время корреляции вращения зонда в гидрофильной области $\tau_1 = 6 \times 10^{-10}$ с, доля зондов ~20%, для гидрофобной части τ_2 = = 1.8×10^{-9} с и доля зондов ~80%. Таким образом, аналогично образцу 4 основное количество спи-

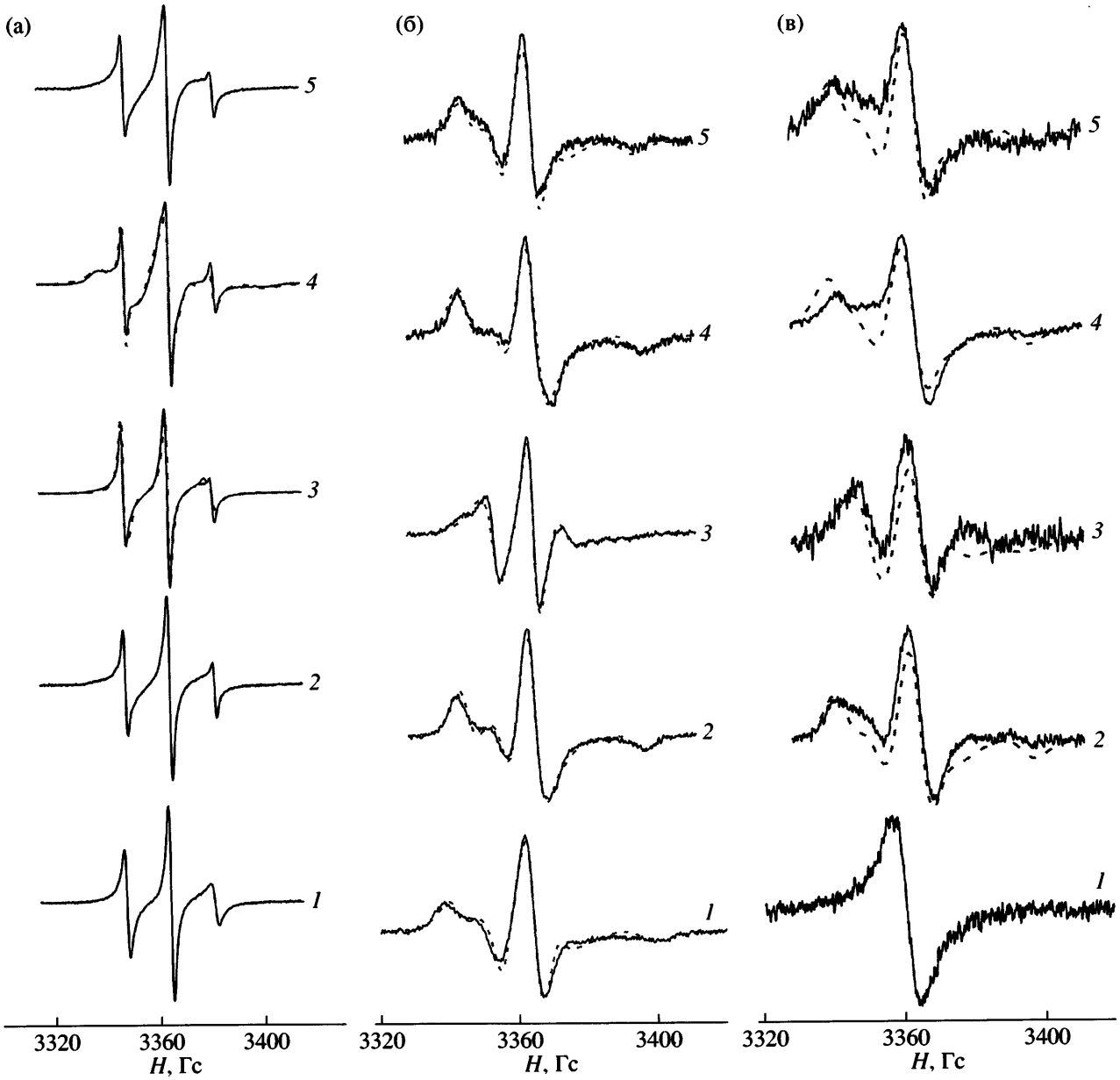


Рис. 1. Экспериментальные (сплошная линия) и рассчитанные (штриховые) спектры ЭПР зонда ТЕМПО (а), 16DSA (б) и R15 (в) в набухших гидрогелях. Номера спектров отвечают номерам образцов в таблице.

новых зондов локализовано в гидрофобных областях геля. Следует подчеркнуть, что в гидрофильных областях гелей 3 и 4 вращательная подвижность зонда практически не отличается, тогда как в гидрофобной области геля 4 она в ~3 раза меньше, чем в аналогичной области геля 3. Из приведенных данных следует, что локальная подвижность гидрофобных областей у геля 3 заметно больше, чем у геля 4. Необходимо, однако, отметить, что в данном случае теоретический спектр лишь качественно соответствует экспериментальному. Полного совпадения спектров добиться не удалось. По-видимому, для количественного описания экспериментального спектра в таком случае необходимо использовать более сложные модели движения зондов (например, модель анизотропного вращения, учет влияния анизотропии среды на вращение зонда и т.д.), что выходит за рамки задач настоящей работы.

В спектрах ЭПР зонда ТЕМПО в образцах 1, 2 и 5 есть только линии триплета, однако эти линии, как правило, уширены и искажены по срав-

нению с линиями, наблюдаемыми в гомогенных системах. Хотя количественную информацию о временах корреляции и относительных содержаниях зондов в данном случае получить нельзя, можно сделать однозначный вывод, что спектры образцов 1, 2 и 5 также являются суперпозицией спектров радикалов, локализованных в разных участках геля. Другими словами, рассматриваемые гели также представляют собой микрогетерогенные системы. Расстояние между линиями триплета в этих спектрах равно 16.9 Гс, т.е. они соответствуют в основном радикалам, локализованным в гидрофильных областях геля. Из сопоставления спектров зонда в образцах 1–5 можно сделать вывод о том, что и вращательная подвижность зонда, и локальная молекулярная подвижность гидрофильных областей в образцах 1, 2, 5 и в образцах 3, 4 отличаются немного. Следует обратить внимание, что различия в степени набухания (таблица) незначительно влияет на локальную молекулярную подвижность гидрофильных областей гелей. Это означает, что свойства таких областей, образованных фрагментами полиакриловой кислоты, в гелях 1–5 отличаются несущественно.

Зонд 16 DSA. Примеры экспериментальных и рассчитанных спектров ЭПР зонда 16DSA приведены на рис. 1б. Зонд локализуется, как правило, в гидрофобных областях сложных молекулярных систем, и его подвижность определяется локальной молекулярной подвижностью этих областей. Гидрофобные области в образцах 1, 2, 5 могут образоваться в результате комплексообразования за счет водородных связей между кислородными атомами ПЭГ или ППГ и водородными атомами недиссоциированных карбоксильных групп ПАК. В образцах 3 и 4 гидрофобные области, по-видимому, образуются в результате сегрегации гидрофобных фрагментов, состоящих из метиленовых групп МДИЦ.

Расчет спектров проводили с использованием тех же электронно-спиновых параметров зонда 16DSA, что и при расчете спектров в везикулах диоктадецилдиметиламмоний хлорида: g_{xx} = 2.0088, g_{yy} = 2.0061, g_{zz} = 2.0027; A_{xx} = 6.26 Гс, A_{yy} = 5.85 Гс, A_{zz} = 33.5 Гс [26]. Экспериментальные спектры удовлетворительно согласуются с рассчитанными (рис. 1б).

Времена корреляции вращения зонда τ равны 1.5×10^{-8}, 2×10^{-8}, 4×10^{-9}, 2×10^{-8}, 1.5×10^{-8} с для образцов 1–5 соответственно. Таким образом, времена корреляции вращения зонда в гидрофобных областях для образцов 1, 2, 4, 5 отличаются незначительно и в 4–5 раз превышают соответствующее время для образца 3. Другими словами, локальная подвижность гидрофобных областей в образце 3 в несколько раз больше, чем в остальных гидрогелях. Эти различия вызваны, по-видимому, тем, что гибкость метиленовых групп, образующих гидрофобные участки геля 3, заметно больше, чем у групп, образующих гидрофобные участки других сеток. Следует отметить, что локальная подвижность в гидрофобных областях гидрогелей намного меньше, чем в мицеллах ионногенных ПАВ и в мицеллярной фазе комплексов ионногенных ПАВ с полиэлектролитами. Так, время корреляции вращения зонда 16DSA в мицеллах додецилсульфата натрия равно 3×10^{-10} с [21], а в мицеллярной фазе комплекса поли-N-этил-4-винилпиридиний бромида – 1.2×10^{-9} с [27].

Зонд R15. Зонд практически не растворим в воде; он может локализоваться только в гидрофобных областях сложной микрогетерогенной системы. Примеры экспериментальных и теоретических спектров зонда R15 в гидрогелях 1–5 приведены на рис. 1в. Расчет теоретических спектров проводили с использованием следующих электронно-спиновых параметров: g_{xx} = 2.0093, g_{yy} = 2.0062, g_{zz} = 2.0022; A_{xx} = 8.0, A_{yy} = 6.0, A_{zz} = 37.3 [24]. При выборе параметров мы предполагали, что нитроксильный фрагмент зонда локализован в воде, тогда как углеводородный фрагмент – в гидрофобных участках геля.

Спектр ЭПР зонда в образце 1 – одиночный синглет с шириной линии 7.7 Гс. Несомненно, что в данном случае зонд не растворяется в гидрофобных участках геля, а остается на стенках или на дне ампулы. Это может быть вызвано двумя причинами: гидрофобность и (или) размеры участков недостаточны для того, чтобы в них локализовался спиновый зонд. Экспериментальные спектры ЭПР зонда в остальных образцах качественно согласуются с рассчитанными; не исключено, что и в таких случаях не весь спиновый зонд локализуется в гидрофобных областях геля, и некоторый вклад в спектр дает зонд, не растворившийся в гидрофобных областях. Более того, наблюдаемые спектры уширены, что свидетельствует о

больших локальных концентрациях спинового зонда. Этим объясняется тот факт, что они хуже согласуются с теоретическими, чем спектры зонда 16DSA (рис. 1б). Тем не менее, сопоставление экспериментальных спектров с рассчитанными позволило оценить времена корреляции вращения зонда в гидрофобных областях геля. Они составляют 1.1×10^{-8}, 4×10^{-9}, 9×10^{-9}, 9×10^{-9} с для образцов 2–5 соответственно. Таким образом, времена корреляции вращения зонда в гидрофобных участках для образцов 2, 4 и 5 отличаются незначительно, тогда как для образца 3 это время заметно меньше. Данный результат подтверждает сделанный ранее вывод о том, что локальная молекулярная подвижность гидрофобных участков у геля 3 заметно больше, чем у остальных гелей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в исследованных гидрогелях имеются гидрофильные и гидрофобные локальные области, которые детектируются методом спинового зонда. Гидрофильные области набухших сеток образованы фрагментами полиакриловой кислоты. Эти области обладают высокой молекулярной подвижностью; вращательная подвижность спинового зонда ТЕМПО в гидрофильных областях геля лишь приблизительно на порядок меньше, чем в воде в отсутствие полимера.

Гидрофобные области образцов 1, 2, 5 образуются, вероятно, в результате комплексообразования оксиметиленовой или оксипропиленовой группы сшивателя с недиссоциированной карбоксильной группой полиакриловой кислоты и дальнейшей сегрегации таких фрагментов. Гидрофобные области в образцах 3 и 4 являются, скорее всего, результатом самоассоциации тетраметиленовых групп сшивателя. Молекулярная подвижность у гидрофобных областей существенно меньше, чем у гидрофильных областей. Наиболее высокая молекулярная подвижность гидрофобных областей в образце 3; это вызвано высокой гибкостью тетраметиленовых групп, формирующих гидрофобные области геля.

Наличие гидрофобных и гидрофильных областей в исследованных гидрогелях и их локальная структура должны, по нашему мнению, существенно влиять на фармакокинетику освобождения лекарственных препаратов, иммобилизованных в гидрогелях как в полимерных носителях физиологически активных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Saito S., Konno M., Inomata H.* // Adv. Polym. Sci. 1993. V. 109. P. 207.
2. *Siegel R.A.* // Adv. Polym. Sci. 1993. V. 109. P. 233.
3. *Hirotsu S.* // Adv. Polym. Sci. 1993.V. 110. P. 1.
4. *Irie M.* // Adv. Polym. Sci. 1993. V. 110. P. 49.
5. *Галаев И.Ю.* // Успехи химии. 1995. Т. 64. № 5. С. 505.
6. *Филиппова О.Е.* // Высокомолек. соед. С. 2000. Т. 42 . № 12. С. 2328.
7. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms / Ed. by McGinity J.W. New York: Marcel Dekker, 1997.
8. *Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A.* Gurny R. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004. V. 57. P. 19.
9. *Николаев А.Л., Чичерин Д.С., Синани В.А., Ноа О.В., Мелихов И.В., Платэ Н.А.* // Высокомолек. соед. А. 2001. Т. 43. № 1. С. 27.
10. *Скобелева В.Г., Зинченко А.В., Рогачева В.Б., Зезин А.Б., Кабанов В.А.* // Высокомолек. соед. А. 2001. Т. 43. № 3. С. 505.
11. *Мун Г.А., Нуркеева З.С., Хуторянский В.В., Дуболазов А.В.* // Высокомолек. соед. Б. 2003. Т. 45. № 12. С. 2091.
12. *Самченко Ю.М., Ульберг З.Р., Комарский С.А.* // Коллоид. журн. 1998. Т. 60. № 6. С. 821.
13. *Лагутина М.А., Ракова Г.В., Ярыгина Н.В., Дубровский С.А., Казанский К.С.* // Высокомолек. соед. А. 2002. Т. 44. № 8. С. 1295.
14. *Досева В.Н., Шенков С.Д., Бръчков Хр.И., Барановский В.Ю., Димитров М.В., Ламбов Н.Г.* // Высокомолек. соед. Б. 2002. Т. 44. № 8. С. 1444.
15. *Dimitrov M., Doseva V., Shenkov S., Lambov N., Baranovski V.* // Boll. Chim. Farm. (Milano) II. 2004. V. 143. №. 10. P. 353.
16. *Кузнецов А.Н.* Метод спинового зонда. М.: Наука, 1976.
17. *Вассерман А.М., Коварский А.Л.* Спиновые метки и зонды в физикохимии полимеров. М.: Наука, 1986.

18. *Wasserman A.M.* // Electron Spin Resonance / Ed. by Atherton N.M., Davies M.J, Gilbert B.C. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1996. V. 15. P. 112.

19. *Ruety C.* // J. Chem. Soc. Jpn., Pure Chem. Soc. 1962. V. 83. № 3. P. 386.

20. *Вассерман А.М.* // Успехи химии. 1994. Т. 63. № 5. С. 391.

21. *Wasserman A.M., Kasaikin V.A., Zakharova Yu.A., Aliev I.I., Baranovsky V.Yu., Doseva V., Yasina L.L.* // Spectrochim. Acta. A. V. 58. P. 1241.

22. *Dzikovsi B.G., Livshits V.A.* // Phys. Chem. Chem. Phys. 2003.V. 5. № 23. P. 5271.

23. *Budil D.E., Lee S., Saxena S, Freed J.H.* // J. Magn. Res. A. 1996. V. 120. P. 155.

24. *Timofeev V., Samarianov B.* // Appl. Magn. Res. 1993. V. 4. № 4. P. 523.

25. *Вассерман А.М., Захарова Ю.А., Мотякин М.В., Яковлева И.В., Касаикин В.А., Тимофеев В.П.* // Высокомолек. соед. А. 1998. Т. 40. № 6. С. 942.

26. *Bratt P.J., Kevan L.* // J. Phys. Chem. 1992. V. 96. № 16. P. 6849.

27. *Вассерман А.М., Отдельнова М.В., Захарова Ю.А., Алиев И.И., Мотякин М.В., Тимофеев В.П., Касаикин В.А.* // Хим. физика. 2005. Т. 24. № 3. С. 29.

Molecular Mobility in Hydrogels Based on Poly(acrylic acid) and Macrodiisocyanates

V. Yu. Baranovskii[b], L. L. Yasina[a], M. V. Motyakin[a], I. I. Aliev[a], S. Shenkov[b], M. Dimitrov[c], N. Lambov[c], and A. M. Vasserman[a]

[a] *Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia*

[b] *Polymer Institute, Bulgarian Academy of Sciences, ul. Akademika G. Bonchev 103, Sofia, 1113 Bulgaria*

[c] *Faculty of Pharmacy, Sofia University of Medicine, ul. Dunav 2, Sofia, 1000 Bulgaria*

e-mail: spinchem@chph.ras.ru

Abstract—Partially water-swellable polymer networks were synthesized on the basis of poly(acrylic acid) and various macrodiisocyanates. Hydrophilic and hydrophobic local regions were revealed in swollen networks (hydrogels) by means of the spin probe technique. The local mobility in hydrophobic regions depends on the macrodiisocyanate structure; however, it is substantially lower than that in hydrophilic regions for all gels. It was assumed that the presence of hydrophobic and hydrophilic regions and the difference in their local dynamics must have a substantial effect on the pharmacokinetics of release of drugs immobilized in these hydrogels.