

Синтез и исследование свойств новых поверхностно-активных сополилактидов

Истратов В. В.¹, Селезнева О. Н.², Баранов О. В.³

¹Истратов Владислав Викторович / Istratov Vladislav Viktorovich – кандидат химических наук, научный сотрудник, лаборатория гетероцепных полимеров,

Институт элементоорганических соединений РАН;

²Селезнева Ольга Николаевна / Selezneva Olga Nikolaevna – студент,

кафедра химической технологии пластических масс,

факультет химической технологии полимеров,

Российский химико-технологический университет;

³Васнев Валерий Александрович / Vasnev Valerii Alexandrovich – доктор химических наук, профессор,

лаборатория гетероцепных полимеров,

Институт элементоорганических соединений РАН, г. Москва

Аннотация: синтезированы и охарактеризованы разветвлённые сополилактиды различного строения. У полученных сополимеров были исследованы поверхностно-активные свойства. Используя синтезированные амфифильные биоразлагаемые сополимеры в качестве полимерных ПАВ, были получены прямые и обратные эмульсии с различным диаметром частиц. Показано, что строение ПАВ оказывает существенное влияние на размер и устойчивость эмульсий.

Abstract: branched copolylactides of various structure are synthesized and characterized. Using copolylactides as a polymer surfactants, direct and reverse emulsions with varying particle sizes were obtained. The influence of the surfactant structure on the emulsions particle size and stability is studied.

Ключевые слова: амфифильность, биоразлагаемые полимеры, поверхностно-активные вещества, сополилактиды.

Keywords: amphiphility, biodegradable polymers, surfactants, copolylactides.

Введение

Полимерные ПАВ давно и широко используются в медицине. При этом наиболее перспективными являются полимерные ПАВ, способные к биоразложению, т.е. полученные из гидроксикислот – молочной, гликолевой и пр., поскольку при их разложении образуются естественные продукты метаболизма [1, 2]. В настоящее время имеется ряд исследований, посвященных синтезу и исследованию свойств амфифильных линейных сополилактидов, в частности, триблоксополимеров ПЭГ–ПЛЛА–ПЭГ и ПЛЛА–ПЭГ–ПЛЛА [3-9]. Показано, что эти сополимеры легко образуют стабильные наноразмерные мицеллы в воде при низких концентрациях. В то же время в наших предыдущих работах [10, 11] установлено, что пространственное строение оказывает существенное влияние на поверхностные свойства полимеров. В частности, разветвленные полимеры способны более эффективно выступать в качестве мономолекулярных мицелл, гидрогелей, иммобилизованных на полимере лекарственных средств и ПАВ по сравнению с их линейными гомологами.

К сожалению, число работ, посвященных разветвленным ПАВ биомедицинского назначения, весьма ограничено. По имеющимся в настоящий момент данным невозможно установить зависимость поверхностно-активных свойств разветвленных полимеров от их строения, что необходимо для направленного синтеза полимерных ПАВ с заданным комплексом свойств. Углублению знаний в данной области и посвящена настоящая работа.

Экспериментальная часть

Материалы: L-лактид («Aldrich», 98 %), 2,2-бисгидроксимасляная кислота (БГМ, Acros Organics, 98 %), 1,1'-карбонилдиимидазол («Acros», 97 %) и 2-этилгексаноат олова (II) («Acros», 97 %) использовали без предварительной очистки. Монометиловые эфиры полиэтиленгликоля с $M_w = 350, 550$ и 750 (МПЭГ, «Aldrich»), осушали азеотропной отгонкой толуола; после осушки содержание воды составило 0,01 %. Растворители – тетрагидрофуран, толуол, хлороформ, метанол и метилхлорид («ч», «Химмед») очищали по стандартной методике [12].

Синтез сополимеров проводили в два этапа по следующей методике:

На первом этапе (Схема 1) получали 2-метокси (полиэтоксид) эфир 2,2-бис (гидроксиметил) масляной кислоты (МПЭГ-БГМ) конденсацией МПЭГ и БГМ, для чего в круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, вводом инертного газа и хлоркальцеаевой трубкой загружали раствор 1,1'-карбонилдиимидазола (8,108 г, 0,05 моль) и МПЭГ (0,05 моль) в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего в колбу добавляли раствор 2,2'-бис (гидроксиметил) масляной кислоты (10,371 г, 0,07 моль) в 30 мл. ТГФ и продолжали перемешивание в течение 1 часа при температуре 30° С. После этого растворитель отгоняли при пониженном давлении, а олигомерный продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – толуол, сорбент – силикагель).

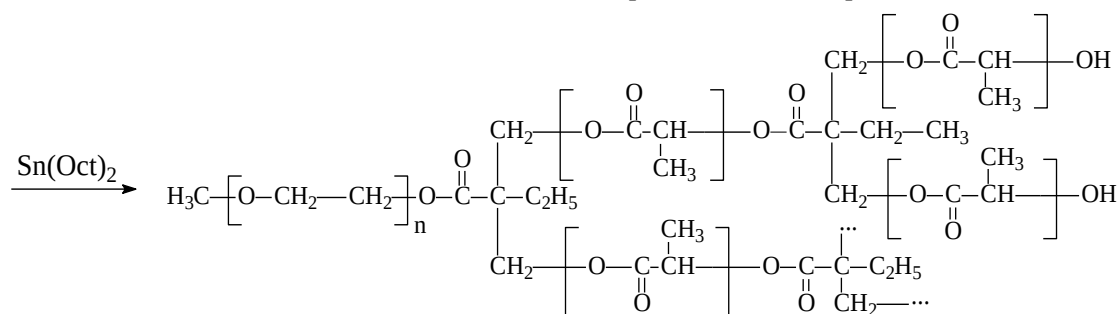

$$\text{H}_3\text{C}-\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\right]_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{C}_2\text{H}_5 + \text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{C}_2\text{H}_5 + \text{Cyclohexane-1,3-dione} \xrightarrow{\text{Sn}(\text{Oct})_2}$$


Схема 2

где M_h и M – молекулярные массы гидрофобного фрагмента и всей молекулы.

Величины Гиббсовской адсорбции определяли по изотермам поверхностного натяжения, используя уравнение Гиббса [14]:

$$\Gamma = d\sigma / (RT * d \ln C),$$

где R - универсальная газовая постоянная ($R=8,314$ Дж/моль·К); T - абсолютная температура, К; σ – Поверхностное натяжение, мН/м; C – молярная концентрация.

Площадь, занимаемая одной молекулой на границе раздела фаз, рассчитывали на основе Гиббсовской адсорбции:

$$S_0 = 10^{23} / N_A \Gamma.$$

Получение прямых эмульсий: 4 мл 5 % раствора сополимеров в метиленхлориде были диспергированы на ультразвуковом диспергаторе «УЗДН-А» в 40 мл воды в течение 30 с, мощность ультразвука 15 Вт. При этом для всех исследованных сополимеров концентрация в воде была существенно выше ККМ.

Для получения обратных эмульсий 0.1 мл воды диспергировали ультразвуком в 10 мл 5 % раствора сополимеров в метиленхлориде в течение 30 с, мощность ультразвука 15 Вт.

Средний размер капель эмульсии и среднеквадратичное отклонение при определении величины среднего размера определялись с помощью корреляционного спектрофотометра «Photocor – FC» (Photocor Instruments Inc., США) с He-Ne лазером (Coherent, USA, Model 31-2082, 632,8 nm, 10 mW) в качестве источника света.

Обсуждение результатов

Все полимеры были получены в виде полутвердых белых материалов, легко растворимых в метиленхлориде, ацетоне и хлороформе. В ^1H -ЯМР - спектрах синтезированных сополимеров присутствуют характерные для различных сомономеров, чётко различимые сигналы (Рис. 1).

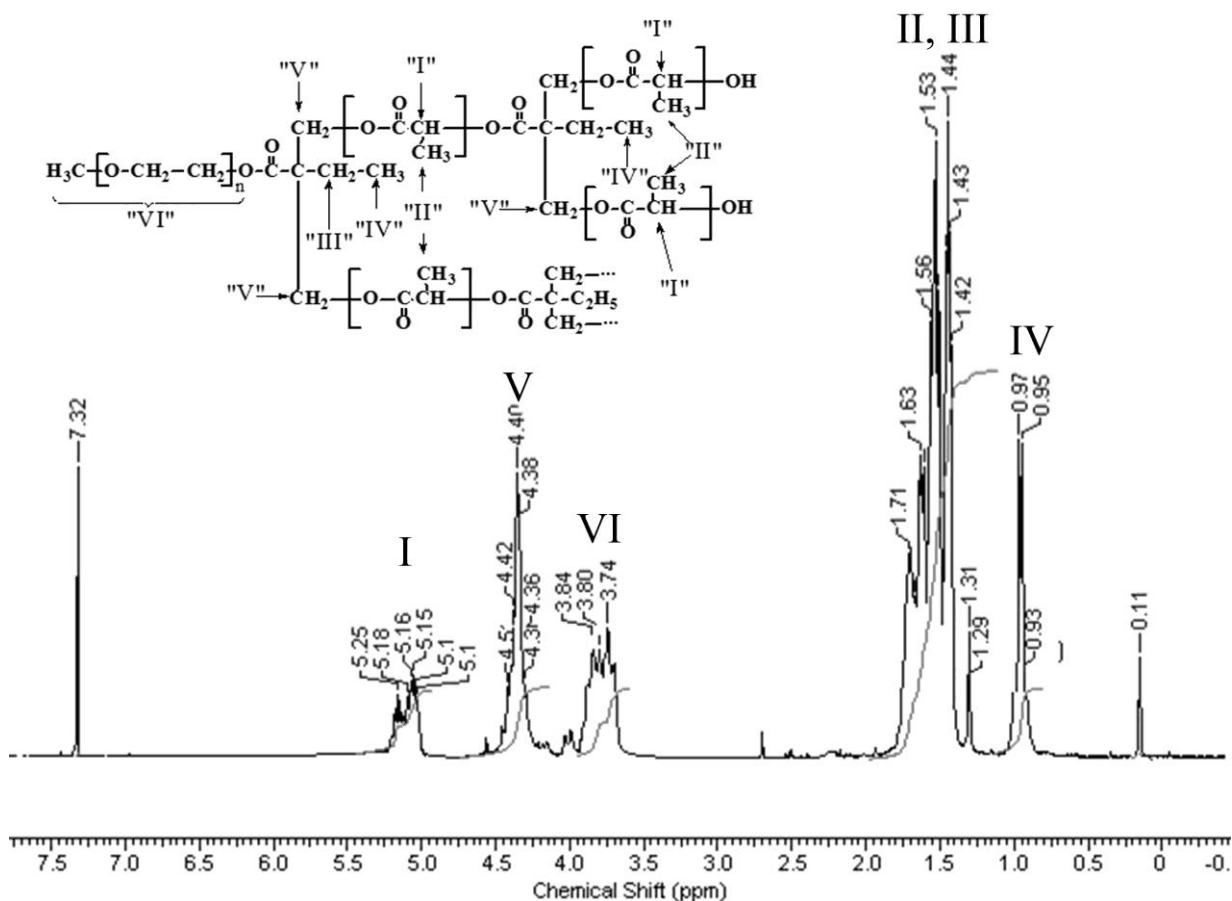


Рис. 1. Типичный ^1H ЯМР спектр сополимера и отнесение сигналов к группам протонов

В частности, в спектрах присутствует широкий мультиплетный сигнал протонов $-\text{CH}_2\text{-O}-$ и $-\text{O}-\text{CH}_3$ групп МПЭГ (3.50 – 3.58 м.д. и 3.32 м.д., соответственно), протонов $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ (0.88 м.д.) и $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ (1.37 м.д.) групп БГМ, а также сигналы протонов $-\text{CH}_3$ (3.00 – 4.20 м.д.) и $-\text{CH}<$ (3.00 – 4.20 м.д.) групп L- лактида. Относительное соотношение интегральных интенсивностей сигналов групп протонов, характерных для различных сомономеров, позволило определить состав синтезированных

сополимеров и их молекулярные массы. Полученные данные, а также определенные с помощью ГПХ молекулярные массы сополимеров и данные элементного анализа, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Структура и молекулярные массы полученных сополимеров

Полимер	M_w МПЭГ	Выход, %	Соотношение сомономеров А:В:С		Молекулярная масса полимера			Элементный состав, %	
			Теор. *	Практ. **	$M_{те}$ ор.	$M_{я}$ мр	$M_{ГП}$ х	Теор.	Практ.
1	350	70	1:5:25	1:4.5:22	2409	2200	2160	С:47,7 Н:9,14	С:46,3 Н:9,28
2	550	68	1:5:25	1:4.3:21	2609	2350	2200	С:49,1 Н:9,34	С:47,5 Н: 9,47
3	750	56	1:5:25	1:3.2:16	2809	2100	1950	С:49,4 Н:9,33	С:45,2 Н:9,74
4	750	43	1:20:100	1:6.1:32	4738	3200	3000	С:48,3 Н:9,45	С:44,9 Н:9,87

* - В реакционной смеси

** - В синтезированном полимере

Видно, что выход полученных сополимеров был невысоким и уменьшался с увеличением молекулярной массы разветвлённого блока. Вероятно, причиной этого могло послужить проведение синтеза при атмосферном давлении и сравнительно невысокой температуре, не обеспечивающее надёжного удаления следов воды. Однако, поскольку по данным ГПХ полимер был монодисперсен, и поскольку на основе ЯМР оказалось возможным оценить соотношение количества звеньев МПЭГ, БГМ и L-лактида в полимере, данные сополимеры были использованы в работе.

Характерно, что в ряду полимеров 1–3, от полимера 1 к полимеру 3 молекулярная масса разветвлённых блоков уменьшается, а молекулярная масса полиэтиленоксидного блока увеличивается. Поскольку исследованные в данной работе сополимеры являются амфифильными соединениями, имеющими линейный гидрофильный и разветвлённый гидрофобный блоки, гидрофильно-липофильный баланс в ряду полимеров 1–3 систематически изменялся. Сополимер 4 отличался от сополимера 3 массой разветвлённого блока, при этом молекулярные массы линейного блока были идентичными.

Поскольку все полученные сополимеры представляли собой амфифильные соединения, мы исследовали проявление ими поверхностно-активных свойств. С этой целью для полимеров были определены зависимости поверхностного натяжения от концентрации, построены тензиометрические кривые и по ним определены величины ККМ, Гиббсовской адсорбции и площадь, занимаемая макромолекулой на границе раздела фаз. Полученные результаты представлены в табл. 1, наряду с определёнными по уравнению Гриффина величинами ГЛБ.

Видно, что величины ГЛБ и ККМ сополимеров различного строения коррелируют друг с другом, при этом не наблюдается зависимости величин поверхностного натяжения в точке ККМ от строения сополимеров.

При анализе площади, занимаемой макромолекулой на границе раздела фаз, видно, что у полимеров 1–3 эти величины близки. Вероятно, это может быть связано с близкими величинами молекулярных масс разветвлённых блоков сополимеров. Справедливость этого предположения подтверждает тот факт, что у сополимера 4, с существенно большей молекулярной массой разветвлённого блока, величина S_0 существенно превосходит определённые для сополимеров 1-3 значения.

Таблица 2. Поверхностные свойства полученных блок-сополимеров

Полимер	ГЛБ	ККМ моль/л	$\sigma_{ККМ}$, мН/м ²	Γ моль/м ²	S_0
1	4.4	2.1×10^{-5}	26.5	$1,28 \cdot 10^{-6}$	129.78
2	5.8	7.8×10^{-5}	25.8	$1,30 \cdot 10^{-6}$	127.78
3	8.4	1.3×10^{-4}	26.8	$1,27 \cdot 10^{-6}$	130.80

4	5.5	3.1×10^{-5}	27.1	$1,14 \cdot 10^{-6}$	145.72
---	-----	----------------------	------	----------------------	--------

Поскольку синтезированные сополимеры предполагалось использовать в качестве ПАВ при получении микро- и наночастиц, полимеры 1–4 были использованы в качестве стабилизаторов прямых и обратных эмульсий. При этом было установлено, что все исследованные сополимеры способны увеличивать агрегатную устойчивость обратных эмульсий, в то время как устойчивость эмульсий сополимеров коррелировала с молекулярной массой разветвлённого блока. В то же время, использование данных сополимеров при получении прямых эмульсий оказывало незначительное влияние на агрегатную устойчивость эмульсий, практически не зависящее от строения сополимеров. Начальный размер капель обратных эмульсий был ниже, чем прямых эмульсий, при этом прослеживалась зависимость от массы разветвлённого блока сополимеров: для сополимеров с большей молекулярной массой разветвлённого блока начальный размер капель эмульсии был наименьшим.

Таблица 3. Размеры капель эмульсий, полученных из растворов полимеров 1-4

Полимер	Размер капель обратной эмульсии (нм), спустя			Размер капель прямой эмульсии (нм), спустя		
	0 мин.	10 мин.	30 мин.	0 мин.	10 мин.	30 мин.
1	57	140	270	179	520	1060
2	58	130	245	175	490	940
3	62	110	188	188	430	870
4	54	95	142	194	470	990

Мы полагаем, что такое существенное различие может быть объяснено с точки зрения геометрического построения молекул ПАВ на межфазной границе, обеспечивающим минимальный градиент полярности при переходе из водной в углеводородную фазу. Так, если размер гидрофильного блока макромолекулы меньше размера гидрофобного блока, агрегация амфифильных диблоксополимеров приводит к образованию обращённых мицелл [15], а сорбция амфифильных диблоксополимеров на границе раздела фаз способствует образованию обратных эмульсий. В результате этого для исследованных сополимеров начальные размеры капель прямых эмульсий существенно выше, чем у обратных эмульсий, а агрегативная устойчивость прямых эмульсий – ниже, чем обратных.

Таким образом, полученные результаты показывают возможность создания биоразлагаемых ПАВ на основе полиэтиленоксида и гидроксикислот. Варьируя строение полимера, возможно получение ПАВ с заданными поверхностными свойствами.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку данной работы (грант № 14-03-00521).

Литература

1. Kumar Neeraj Majeti Ravikumar N. V. Domb A. J. Biodegradable block copolymers. // Adv. Drug Deliv. Rev., 2001, т. 53, № 1, 3, С. 23–44.
2. Huayu Tian, Zhaohui Tang, Xiuli Zhuang, Xuesi Chen, Xiabin Jing Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. // Prog. Polym. Sci., 2012, т. 37, № 2, С. 237–280.
3. Rapoport Natalya Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. // Prog. Polym. Sci., 2007, т. 32, С. 962–990.
4. R. Palao-Suay L. G. Gomez-Mascaraque M. R. Aguilar B. V. azquez-Lasa J. San Roman. Self-assembling polymer systems for advanced treatment of cancer and inflammation // Prog. Polym. Sci., 2015, в печати. doi:10.1016/j.progpolymsci. 2015.07.005.
5. Ashok Kumar, Akshay Srivastava, Igor Yu Galaev, Bo Mattiasson Smart polymers: Physical forms and bioengineering applications // Prog. Polym. Sci., 2007, т. 32, С. 1205–1237.
6. Roohi Gupta, Jill Shea, CourtneyScaife, Anna Shurlygina, Natalya Rapoport Polymeric micelles and nanoemulsions as drug carriers: Therapeutic efficacy, toxicity, and drug resistance // Journal of Controlled Release 2015, т. 212, С. 70–77.
7. Amalina Bte Ebrahim Attia, Zhan Yuin Ong, James L. Hedrick, Phin Peng Lee, Pui Lai Rachel Ee, Paula T. Hammond, Yi-Yan Yang Mixed micelles self-assembled from block copolymers for drug delivery // Curr. Opin.Coll. Int.Sci. 2011, т. 16, № 3, С. 182–194.
8. Van Butsele K., Jérôme R., Jérôme C. Functional amphiphilic and biodegradable copolymers for intravenous vectorisation. // Polymer, 2007, т. 48, № 26, С. 7431–7443.

9. *Rong Tong, Nathan P. Gabrielson, Timothy M. Fan, Jianjun Cheng* Polymeric nanomedicines based on poly(lactide) and poly(lactide-co-glycolide). // *Curr.Opin.Sol. St. Mater. Sci.* 2012, т. 16, № 6, С. 323–332.
10. *Istratov V. V., Tarasyuk V. T., Vasnev V. A. and Branched N. A.* Surface-active polylactides. // *Polym.Sci., Ser. B*, 2013, т. 55, №. 4, С. 480–487.
11. *Istratov V. V., Milushkov E. V., Levachev S. M., Gusev S. A., Gritskov I. A., Vasnev V. A.* Heterophase polymerization of styrene in the presence of biodegradable surfactants. // *Polym.Sci., Ser. B*, 2015, т 57, № 6, С. 567–575.
12. *Purification of Laboratory Chemicals* / Ed. by W. L. E. Armarego, D. D. Perrin. Buttleworth-Heinemann, 1998.
13. *Griffin W. C.* Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants. // *J. Soc. Cosm. Chem.*, 1954, т. 5, № 4, С. 249-56.
14. *Пасынский А. Г.* Коллоидная химия. М.: Высшая школа, 1959.
15. *Krister Holmberg, Bo Jönsson, Bengt Kronberg and Björn Lindman* // *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*. Wiley, 2002.