

УДК 544.773.432;547.995.1

Н.Ю. СОЛОМКО, О.Г. БУДІШЕВСЬКА, С.А. ВОРОНОВ

ГІДРОГЕЛІ НА ОСНОВІ ПЕРОКСИДНИХ ПОХІДНИХ ХІТОЗАНУ

Інститут хімії та хімічних технологій Національного університету “Львівська політехніка”

Полімераналогічними перетвореннями хітозану взаємодією з трет-бутилпероксиметиловим естером бутендикарбонової кислоти одержано пероксихітозани з регульованою кількістю первинно-третинних пероксидних фрагментів. На їх основі одержано рН-залежні гідрогелі.

Останнім часом зростають обсяги використання природних біополімерів, зокрема, хітозану (I), в медицині, біоінженерії, фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості [1]. Полі- β -1,4-(2-дезоксид-2-аміно-D-глюкоза) (I) — продукт деацетилювання хітину, другого за поширенням полісахариду у природі. (I) має унікальні властивості — біосумісність, біодеградабельність, нетоксичність, здатність до полімераналогічних перетворень. З його застосуванням одержані гелі, композитні полімерні матеріали, водні дисперсії полімерів, які мають антибактеріальні властивості [2–6].

Слід очікувати, що введення в структуру (I) пероксидних груп дозволить одержати новий тип похідних — реакційноздатні пероксихітозани. Такі біополімери будуть здатні прищеплюватися до планарних полімерних поверхонь, приймати участь в конструюванні ковалентнозшитих полімерних каркасів гелів або виконувати роль реакційноздатних поліемулгаторів синтезу латексів. Тому доцільним було вирішення проблеми синтезу пероксинованого (I), вивчення його властивостей та можли-

востей застосування.

У даному повідомленні представлено методи синтезу та дослідження пероксихітозанів з первинно-третинними пероксидними групами та гідрогелів, одержаних кополімеризацією пероксихітозану і вінілпіролідону.

Експериментальна частина

Синтез трет-бутилпероксиметилового естеру бутендикарбонової кислоти. Синтез трет-бутилпероксиметилового естеру бутендикарбонової кислоти (II) здійснювали ацилуванням трет-бутилпероксиметанола малеїновим ангідридом у присутності каталізатора піридину.

Синтез кополімерів хітозан-пр-полівінілпіролідон (III) та формування гідрогелів. Кополімери (III) для формування гідрогелів одержували кополімеризацією вінілпіролідону і солі (IV) хітозану та трет-бутилпероксиметилового естеру бутендикарбонової кислоти (II) у водних розчинах при 333 К. Концентрацію (II) варіювали в певних межах, концентрація (I) у розчинах становила 1%. Гідрогелі формували набуханням кополі-

імерів (III) у воді.

Дослідження набухання гідрогелів (III)

Вимірювання ступеня набухання проводили з використанням приладу Догадкіна за відомою методикою [7]. Ступень набухання визначали за рівнянням [8]:

$$\alpha = (W_S - W_D) / W_D, \quad (1)$$

де α – абсорбція води плівкою (III) товщиною 0,15÷0,2 мм; W_D та W_S – маса зразка плівки у сухому і набухлому станах відповідно, г.

Ступень рівноважного набухання визначали за рівнянням [8]:

$$\alpha_p = (W_E - W_D) / W_D, \quad (2)$$

де α_p – найбільша абсорбція води плівкою (III) (рівноважна); W_D та W_E – маса зразка плівки у сухому і максимально набухлому (рівноважному) станах відповідно, г.

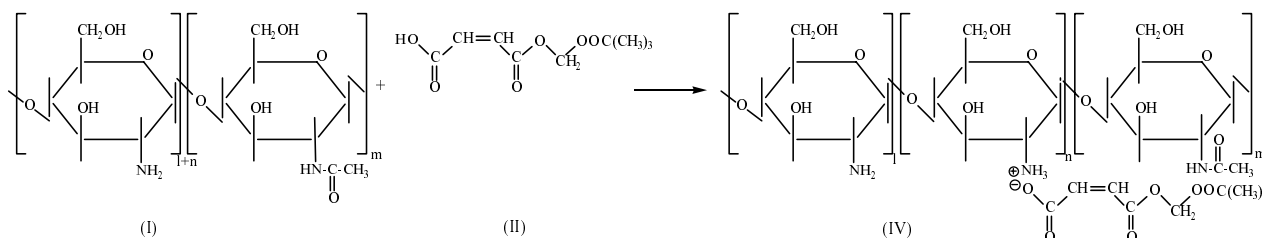


Схема 1. Одержання пероксидовмісного хітозану полімераналогічними перетвореннями

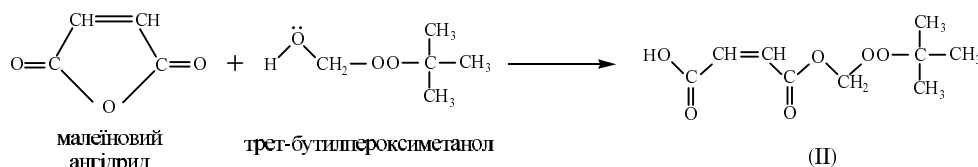


Схема 2. Ацилювання трет-бутилпероксиметанолу малеїновим ангідридом

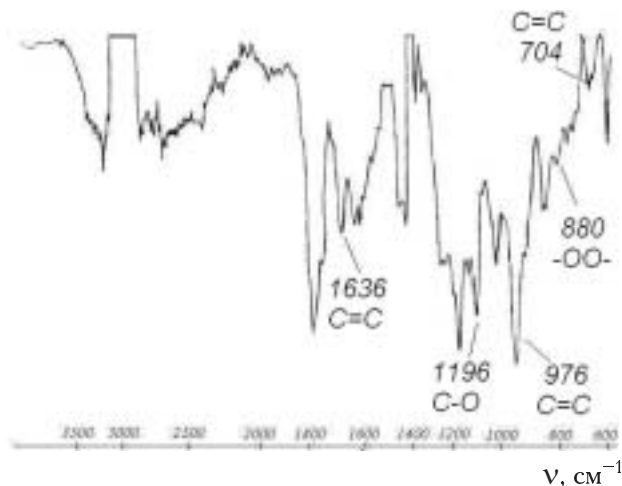


Рис. 1. ІЧ-спектр трет-бутилпероксиметилового естеру бутендикарбонової кислоти (II)

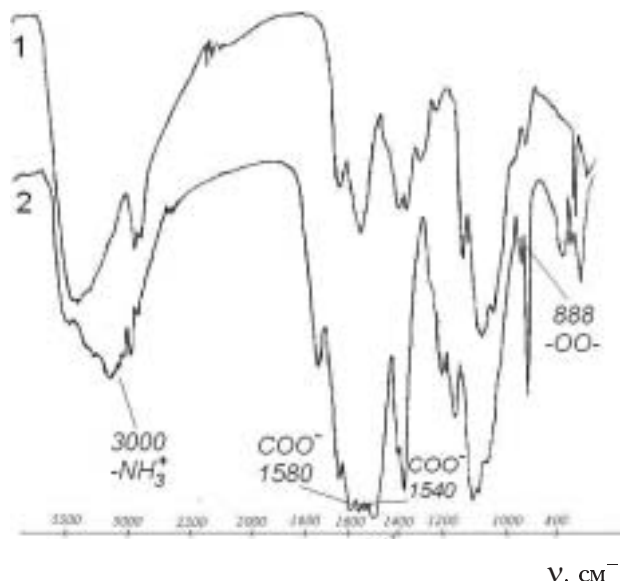


Рис. 2. ІЧ-спектри зразків (I) (1) і (IV) (2)

женнями, ІЧ-спектроскопією, газо-рідинною та тонко-шаровою хроматографією.

На ІЧ-спектрах (зкомпенсованих) крапельних шарів (II) у вазеліновій олії (рис. 1) спостерігаються смуги поглинання валентних коливань ОН ($\nu_{\text{OH зв'язаної}}$) в діапазоні 3200–2570 см^{-1} , 1710 см^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), та 940 см^{-1} ($\delta_{\text{OH неплоскі}}$), характерні для карбоксильної групи. Смуги поглинання валентних коливань C=C ($\nu_{\text{C=C}}$) при 1665 см^{-1} слабкої інтенсивності і 976 см^{-1} ($\delta_{\text{CH неплоскі}}$) сильної інтенсивності характерні для фрагмента R'HC=CHR'' транс-конфігурації. Смуга поглинання валентних коливань C=C ($\nu_{\text{C=C}}$) при 1636 см^{-1} середньої інтенсивності і 704 см^{-1} (δ_{CH}) середньої інтенсивності характерні для фрагмента R'HC=CHR'' дис-конфігурації. Смуги при 1740 см^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) та 1196 см^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$) характерні для естерного зв'язку. Смуги поглинання при 880 см^{-1} , характерні для трет-бутоксильної групи, а також при 840 см^{-1} (O—O) свідчать про наявність пероксидного фрагменту.

На ІЧ-спектрі (рис. 2) (IV) в порівнянні із спектром вихідного (I) спостерігається ряд відмінних смуг, що свідчить про утворення солевих зв'язків при взаємодії (I) і (II). Смуги у спектрі (IV) при 1580 см^{-1} та 1540 см^{-1} характерні для карбоксилатної групи COO⁻. В області 3000 см^{-1} спостерігається розширення, що характерно для —NH₃⁺ групи в конденсованому стані. Видно, що у спектрі (IV) спостерігається розширення ліворуч і праворуч в області 3100 см^{-1} , нова смуга поглинання при 3060 см^{-1} свідчить про наявність групи CH=CH із спряженим зв'язком. Смуга при 864 см^{-1} , характерна для трет-бутоксильного замісника та смуга при 888 см^{-1} , віднесена до поглинання —OO-групи, що підтверджує присутність пероксидного фрагмента.

Характеристики одержаних пероксиднохітозанів з первинно-третинними пероксидними фрагментами наведено в табл. 1.

Дослідження продуктів термічного розкладу (II) за допомогою хроматографічного аналізу, ІЧ-спектроскопії та функціонального аналізу дозволило запропонувати схему розкладу (II) за схемою 3.

Таким чином, вперше одержані пероксиднохітозани з первинно-третинними пероксидними групами, які можуть бути використанні як прекурсори при створенні гідрогелів та як модифікатори полімерних поверхонь.

Пероксиднохітозани з первинно-третинними пероксидними групами як макроініціатори для одержання рН-залежних гідрогелів. В хімії медико-біологічних полімерів особливо перспективними є “розумні” гідрогелі, які змінюють свій об'єм під впливом зміни зовнішніх умов — рН середовища, температури, опромінення тощо. При цьому з об'єму гідрогелів у відповідь на зміну параметрів зовнішнього середовища, наприклад, виділяються попередньо абсорбовані в них біологічно-активні речовини або лікарські препарати. Для створення рН-залежних гідрогелів використана прищеплена кополімеризація вінілпіролідону (V) і (IV). Каркас гідрогелів формувався під час радикального прищеплення ланцюгів полівінілпіролідону до пероксиднохітозану з первинно-третинною пероксидною групою (IV) з наступним утворенням тривимірної полімерної матриці. Утворення прищеплених кополімерів (III) і формування полімерного каркасу гідрогеля ініціюють радикали, що виникають в результаті термолізу первинно-третинної пероксидної групи у складі (IV).

Кополімери (III), одержані у вигляді плівки висушуванням кінцевої реакційної суміші, утворюють гідрогелі при набуханні у водних розчинах. Очевидно, що вміст основних аміногруп у ланцюгах (I) і кількість прищеплених ланцюгів полівінілпіролідону буде визначати конформацію макроланцюгів кополімеру у розчині та здатність його до іонізації. Кількість ініціюючих фрагментів (II)

Таблиця 1

Характеристика пероксидованого хітозану (IV)

Зразок	Склад (IV)		Вміст N, мас.%		Вміст —OO—, мас.%		Молекулярна маса
	(I), мас.%	(II), мас.%	Обчислено	Знайдено	Обчислено	Знайдено	
(I)	100	—	8,19	7,4	—	—	32300
(IV)-2	80,2	19,8	6,36	5,9	1,45	1,3	40300
(IV)-1	67	33	5,32	5,0	2,41	2,2	48200

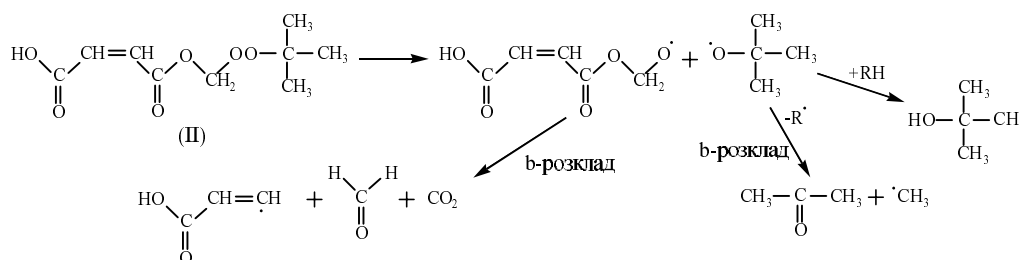


Схема 3. Схема розкладу трет-бутилпероксиметилового естеру бутендикарбонової кислоти (II)

буде впливати на структуру полімерної сітки, ступень прищеплення ланцюгів полівінілпіролідону, що визначає її здатність до набухання. Тому було досліджено вплив співвідношення (V), (I) та (II) на здатність до набухання одержаних кополімерів (III).

Здатність до набухання характеризується ступенем набухання α , який визначали за рівнянням (1). Кінетичні криві набухання зразків кополімерів (III) мають типовий характер з високою швидкістю набухання на початковій стадії та наступним повільним набуханням до значення рівноважного ступеня набухання (рис. 3). При цьому швидкість набухання і величина рівноважного набухання α_p (III), розрахована за рівнянням (2), зростає при зменшенні рН, що характерно для гідрогелів з основними функціональними групами.

Було встановлено, що радикали, які утворюються під час термолізу (II), не розщеплюють ланцюг (I), на відміну від відомого ініціювання водорозчинними ініціаторами пероксидисульфатами лужних металів [9,10]. При порівнянні кінетичних кривих набухання гідрогелів, одержаних прищепленою кополімеризацією (V) та (IV), та гідрогелів, одержаних в аналогічних умовах, але при ініціюванні амоній пероксодисульфату (ПСА) (рис. 4), видно, що деструкція ланцюгів (I) при дії перок-

содисульфату приводить до необмеженого набухання зразків прищеплених кополімерів і, як наслідок, до їх розчинення (що проілюстровано ділянкою спадання величини ступеня набухання на кривих 1, 2, 3 рис. 4), в той час, як кополімеризація при ініціюванні фрагментом (II) супроводжується утворенням зшитого полімерного каркасу (III).

Встановлено також, що рівноважний ступень набухання α_p (III) зростає симбатно концентрації ініціатора (фрагмента (II)) у реакційній суміші під час прищепленої кополімеризації, що пов'язано із зростанням ступеня прищеплення гідрофільних ланцюгів полівінілпіролідону (табл. 2).

Ступень іонізації основних аміногруп у складі ланок (I) залежить від рН середовища. При зростанні іонізації (рН < 5,5–6) відбувається набухання внаслідок електростатичного відштовхування однойменно заряджених ланок (I) і “розпираючого” осмотичного тиску протиіонів. У неіонізованому стані або при невисокому ступені іонізації кополімер (III) знаходиться у стані колапсу. При зростанні рН водного середовища (рис. 5), близько значень 5,5–6, рівноважне набухання різко зменшується, при цьому гідрогелі близькі до стану “колапсу”. рН колапсу залежить від складу кополімеру. Збільшення вмісту (I) призводить до зміщення рН колапсу в сторону менших значень рН, що зумовлено більшим вмістом основних ам-

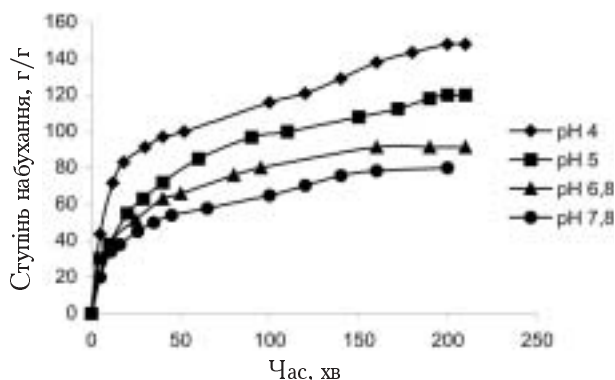


Рис. 3. Типові кінетичні криві набухання кополімерів (III) у водному розчині при різних рН.

Склад кополімеру: полівінілпіролідону – 91%, (I) – 9%.
Умови кополімеризації: (I) – $6,2 \cdot 10^{-2}$ кмоль/м³,
(V) – $11,9 \cdot 10^{-1}$ кмоль/м³, при ініціюванні (II) –
 $30,0 \cdot 10^{-4}$ кмоль/м³

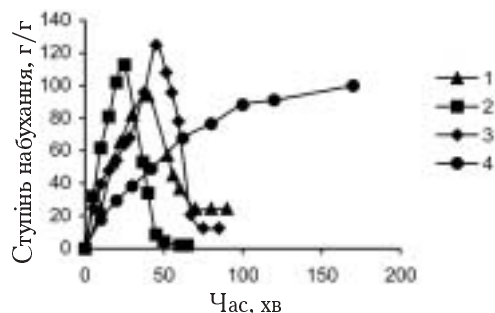


Рис. 4. Кінетичні криві набухання кополімерів (III)

(рН 4,0), одержаних при ініціюванні амоній пероксодисульфатом. Умови кополімеризації: (I) – $6,2 \cdot 10^{-2}$ кмоль/м³; криві 1,2,3 – $11,9 \cdot 10^{-1}$ кмоль/м³ (V); крива 4 – $2,5 \cdot 10^{-1}$ кмоль/м³ (V); криві 1,2,3 – $10,0 \cdot 10^{-4}$, $30,0 \cdot 10^{-4}$, $60,0 \cdot 10^{-4}$ кмоль/м³ ПСА; криві 4 – $30,0 \cdot 10^{-4}$ кмоль/м³ ПСА

Таблиця 2

Залежність рівноважного ступеня набухання від рН середовища та складу кополімеру (III), одержаного прищепленою кополімеризацією (I) ($0,062$ кмоль/м³) та (V) при ініціюванні (II)

Концентрація кмоль/м ³		Склад кополімеру, мол.%		Рівноважний ступень набухання			
(V) $\cdot 10^{-1}$	(II) $\cdot 10^{-4}$	(I)	Полівінілпіролідон	рН 4,0	рН 5,5	рН 7,0	рН 8,0
11,9	3,3	17	83	105	38	16	8
11,9	10,0	16	84	110	50	21	16
11,9	20,0	10	90	115	70	36	35
11,9	30,0	9	91	148	123	90	80
6,0	30,0	24	76	115	–	84	–
2,5	30,0	52	48	111	–	–	–

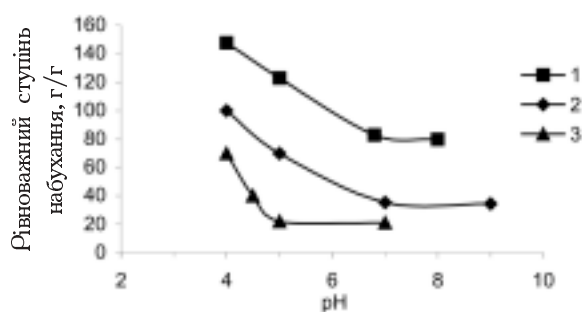


Рис. 5. Залежність рівноважних значень ступеня набухання кополімерів (III) від рН середовища: 1 – вміст полівінілпіролідону – 91%, (I) – 9%, (II) під час синтезу $30,0 \cdot 10^{-4}$ кмоль/м³; 2 – вміст полівінілпіролідону – 89%, (I) – 11%, (II) під час синтезу $20,0 \cdot 10^{-4}$ кмоль/м³; 3 – вміст полівінілпіролідону – 85%, (I) – 15%, (II) під час синтезу $10,0 \cdot 10^{-4}$ кмоль/м³

іногруп у кополімері.

Мікробіологічні дослідження антибактеріальних властивостей гідрогелів на основі (III) показали, що вони пригнічують ріст клітин бактеріальної культури *Sarcina flava* та бацилярної культури *Bacillus cereus*.

Таким чином, розроблено методи одержання нових реакційнодатних біополімерів на основі пероксидхітозану з первинно-третинними пероксидними фрагментами. Встановлено, що використання пероксидхітозанів для конструювання та синтезу полімерного каркасу гідрогелів дозволяє одержувати біосумісні, біодеградабельні, антибактеріальні рН-залежні гідрогелі з регульованим водопоглинанням та рН колапсу, що створює можливості їх використання для транспортування лікарських препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение / Ред. К.Г. Скрябина и др. – М.: Наука. – 2002. – 368 с.
2. Shantha K.L., Harding D.R. Preparation and in-vitro evaluation of poly[N-vinyl-2-pyrrolidone-polyethylene glycol diacrylate]-chitosan interpolymeric pH-responsive hydrogels for oral drug delivery // *Int. J. Pharm.* – 2000. – Oct 10. – Vol.207. – № 1–2. – P.65-70.
3. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications / Berger J., Reista M., Mayera J.M., Feltb O., Peppasc N.A., Gurnyb R. // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2004. – Vol.57. – P.19-34.
4. Chih-Chang Hsu, Trong-Ming Don, Wen-Yen Chin. Synthesis of Chitosan-Modified Poly(methyl methacrylate) by Emulsion Polymerization // *J. of Applied Polymer Science.* – 2002. – Vol.86. – P.3047-3056.
5. Chern C.S., Lee C.K., Ho C.C. Colloidal stability of chitosan-modified poly(methyl methacrylate) latex particles // *Colloid & Polymer Science.* – 1999. – Vol.277. – № 6. – P.507-512.
6. Formation of positively charged poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles stabilized with chitosan / Yang S.C., Ge H.X., Hu Y., Jiang X.Q., Yang C.Z. // *Colloid & Polymer Science.* – 2000. – Vol.278. – № 4. – P.285-292.
7. Лаврова И.С. Практикум по коллоидной химии. – М.: Высш. шк. – 1983. – 216 с.
8. Gupta K.C., Ravi Kumar M.N.V. Drug release behavior of beads and microgranules of chitosan // *Biomaterials* – Vol.21. – 2000. – P.1115-1119.
9. Chih-Chang Hsu, Trong-Ming Don, Wen-Yen Chin. Synthesis of Chitosan-Modified Poly(methyl methacrylate) by Emulsion Polymerization // *J. of Applied Polymer Science.* – 2002. – Vol.86. – P.3047-3056.
10. Sangamesh G. Kumbar, Kumaresh S. Soppimath, Tejjaj M. Aminabhavi. Synthesis and Characterization of Polyacrylamide-Grafted Chitosan Hydrogel Microspheres for the Controlled Release of Indomethacin // *J. of Applied Polymer Science.* – 2003. – Vol.87. – P.1525-1536.

Надійшла до редакції 07.04.2008