**Получение и перспективы применения сополимеров гидразида
N-винилсукцинаминовой кислоты как носителя
биофункциональных веществ направленного действия**

**Obtaining and prospects for the use of hydrazide N-vinylsuccinamic acid copolymers
as a carrier of biofunctional substances with directional effect**

Л.И. ШАЛЬНОВА, Н.А. ЛАВРОВ

L.I. SHAL'NOVA, N.A. LAVROV

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

St. Petersburg State Technological Institute (Technical University)

lna@lti-gti.ru

В результате полимераналогичных превращений при взаимодействии с гидразином-гидратом сополимеров винилацетата с винилсукцинимидом и поливинилсукцинимидом получены водорастворимые (со)полимеры гидразида N-винилсукцинаминовой кислоты. Методами ИК-спектроскопии, потенциометрического титрования, элементного анализа установлены их строение и состав. Показана возможность применения сополимеров в качестве носителей биофункциональных веществ кислотного характера.

Ключевые слова: винилсукциниид, сополимеры, полимераналогичные превращения, сополимеры гидразида N-винилсукцинаминовой кислоты, носители, биофункциональные вещества

Water-soluble (co) polymers of N-vinylsuccinamic acid hydrazide are obtained as a result of polymer-analogous transformations in the interaction of hydrazine-hydrate of vinyl acetate copolymers with vinyl succinimide and polyvinyl succinimide. Using IR spectroscopy, potentiometric titration, elemental analysis, their structure and composition were established. The possibility of using copolymers as carriers of biofunctional substances of an acidic nature is shown.

Keywords: vinylsuccinid, copolymers, polymer-analogous transformations, copolymers of N-vinylsuccinamic acid hydrazide, carriers, biofunctional substances

DOI: 10.35164/0554-2901-2019-9-10-8-10

Полимеры как модификаторы лекарственных веществ, а также обладающие собственной биологической активностью, в настоящее время широко применяются для разработки эффективных лекарственных препаратов различного спектра фармакологического действия [1–4]. Сополимеры N-винилсукцинимид (ВСИ) и производные их полимераналогичных превращений имеют функциональные свойства полимеров-носителей биологически активных веществ (БАВ) и обладают собственной фармакологической активностью [1, 3, 5, 6]. Сополимеры N-винилсукцинаминовой кислоты с виниловым спиртом (ВСАК-ВС) или с N-винилпирролидоном (ВСАК-ВП) в результате включения в их структуру молекул лекарственных веществ обеспечивают расширение спектра и пролонгацию фармакологического действия, снижение токсичности и увеличение терапевтического индекса препаратов [1, 6, 7].

Значительное количество лекарственных веществ антибактериального, противовирусного, обезболивающего действия по химической природе являются аминооснованиями и, соответственно, в результате взаимодействия с карбоксильными группами с образованием ковалентных или ионных связей могут быть введены в макромолекулу полимерного модификатора [1, 5, 6]. В то же время для модификации БАВ с кислотными свойствами в структуре полимера необходимы реакционноактивные группы электрофильного характера. Введение гидразидных групп в структуру (со)полимеров N-винилсукцинаминовой кислоты определяет возможность их взаимодействия с БАВ кислотного характера.

Целью настоящей работы явилось получение сополимеров гидразида N-винилсукцинаминовой кислоты с виниловым спиртом различного состава, пригодных для модификации биофункциональных веществ.

Сополимеры винилового спирта с N-винилсукцинаминовой кислотой, содержащей гидразидные группы, получали в результате взаимодействия сополимеров винилацетата с N-винилсукцинимидом

(ВА-ВСИ) и гидразина (гидразина-гидрата). Сополимеры ВА-ВСИ и поли-N-винилсукцинимид (ПВСИ) получали по ранее разработанному способу [6–8]. Гидразин-гидрат (ГГ) использовали квалификации «чистый».

Известно, что под воздействием ГГ реакции в цепях поливинилацетата легко протекают до образования поливинилового спирта (ПВС), а превращение ВСИ с раскрытием сукцинимидного цикла и образованием гидразида N-винилсукцинаминовой кислоты (ГВСАК) было осуществлено в растворе метанола при 40°C [9].

Модификацию (со)полимеров ВСИ проводили в среде ГГ при температуре 90°C и перемешивании. При содержании звеньев ВСИ в сополимере 16 и 31 мол.% количество ГГ брали в избытке при мольном соотношении сополимера и ГГ 1:6, процесс проводили в течение 7 часов. В случае полимераналогичных превращений в цепях сополимеров с содержанием звеньев ВСИ 59 и 79 мол.%, а также для ПВСИ количество ГГ составляло двадцатикратный избыток от эквивалентного относительно полимера, и процесс продолжался 15 часов. На начальной стадии превращений реакции осуществляются в гетерогенных условиях. По мере протекания и завершения процесса сольволиза образуется полимер, растворимый в реакционной среде, и процесс заканчивается в гомогенных условиях. Затем из реакционной среды отгоняли ГГ при 50°C/6,665 кПа, загружали горячую дистиллированную воду (60–70°C) для получения раствора полимера до 10 масс.%, перемешивали, фильтровали и высаждали полимер в смесь ацетон-этанол, взятых в отношении 20:1 и при соотношении объемов раствора и осадителя 1:25. Выделившийся полимер отфильтровывали, еще раз растворяли, пересаждали и сушили при 20°C/1,33 кПа.

Продукты превращений сополимеров ВА-ВСИ с содержанием звеньев ВСИ 16 и 31 мол.% хорошо растворимы в воде. Продукты полимераналогичных превращений ПВСИ и сополимеров ВА-ВСИ, содержащих 59 и 79 мол.% ВСИ, плохо растворялись в

воде. Многократно повторяя операцию очистки полимеров пересаживанием удается выделить фракции, растворимые в воде. Полученные результаты свидетельствуют о возможности протекания реакции гидразинолиза (сольволиза) сополимеров с большим содержанием звеньев ВСИ до образования водорастворимых полимеров.

Состав и строение полимерных соединений идентифицировали с применением элементного анализа, ИК-спектроскопии (ИК-Фурье спектрометр IR Tracer-100, таблетки с бромидом калия), потенциометрического титрования (милливольтметр, рН-метр ЭВ-74). Потенциометрическое титрование и определение количества гидразидсодержащих звеньев в сополимерах проводили в среде пропиленгликоля или этиленгликоля с изопропиловым спиртом, взятых при соотношении объемов 1:1, и с использованием в качестве титранта хлороводородной кислоты с концентрацией $c(\text{HCl}) = 0,1$ моль/дм³ в той же спиртово-гликолевой смеси [10].

О превращении винилацетатных звеньев и образовании звеньев винилового спирта свидетельствуют исчезновение или уменьшение интенсивности полосы валентных колебаний карбонила сложноэфирной группы (1740 см⁻¹) и исчезновение (уменьшение) полос, характерных для валентных колебаний связей углерод-углерод (1380 см⁻¹) и углерод-кислород (1250 см⁻¹, 1020 см⁻¹) звеньев винилацетата. Не полное исчезновение, а уменьшение интенсивности полосы валентных колебаний связи углерод-кислород карбонила сложноэфирной группы свидетельствует о неполноте превращения звеньев ВА в сополимере. Раскрытие сукцинимидного цикла подтверждает исчезновение или уменьшение интенсивности полос валентных колебаний карбонила (1770 см⁻¹, 1700 см⁻¹) и появление полос, характерных для валентных колебаний карбонила амидной группы (1650 см⁻¹, 1530 см⁻¹).

На основании результатов ИК-спектроскопии, потенциометрического титрования предложена схема превращений и образующихся продуктов:

В совокупности с данными элементного анализа и с использованием системы уравнений рассчитан состав полученных полимерных соединений (таблица 1).

$$X_1 + X_2 + X_3 + X_4 = 1$$

$$C_1X_1 + C_2X_2 + C_3X_3 + C_4X_4 = K_c$$

$$H_1X_1 + C_2X_2 + C_3X_3 + C_4X_4 = K_H$$

$$X_1/M_1 + X_2/M_2 = X_3/M_3 + X_4/M_4$$

X_1, X_2, X_3, X_4 – содержание звеньев ВС, ВА, ГВСАК, ВСИ в сополимере, масс. доли;

C_1, C_2, C_3, C_4 – содержание углерода в звеньях ВА, ВС, ГВСАК, ВСИ, масс.%;

H_1, H_2, H_3, H_4 – содержание водорода в звеньях ВА, ВС, ГВСАК, ВСИ, масс.%;

M_1, M_2, M_3, M_4 – молярные массы звеньев ВА, ВС, ГВСАК, ВСИ.

K_c и K_H – результаты элементного анализа содержания углерода и водорода.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что конверсия винилацетатных звеньев практически не зависит от состава исходного сополимера ВА-ВСИ, а степень превращения звеньев ВСИ уменьшается с увеличением их содержания в сополимере. Наблюдаемая зависимость согласуется с особенностями прохождения реакции щелочного гидролиза ПВСИ в присутствии гидроксида натрия. Известно [9], что скорость гидролиза ПВСИ до образова-

ния звеньев ВСАК уменьшается при увеличении степени превращения ПВСИ. Причиной этого считают проявление «эффекта соседа» и отталкивание образующимися ионизированными звеньями и участками макромолекулы атакующего нуклеофильного сольватирующего агента.

Синтезированные соединения представляют собой гидрофильные порошкообразные полимеры белого цвета, растворимые в воде, гликолях, диметилсульфоксиде, уксусной кислоте.

Водорастворимые сополимеры ВС-ГВСАК, содержащие 16 и 31 мол.% звеньев ГВСАК, были использованы для модификации 6-фтортимина, препарата противоопухолевого действия – аналога 5-фторурацила [11].

Синтез полимерных соединений 6-фтортимина (ФТ) осуществлен с целью улучшения его растворимости в воде, продления срока терапевтического действия и снижения токсичности. Взаимодействие фтортимина и сополимера ВС-ГВСАК, содержащего 16 или 31 мол.% звеньев ГВСАК, проводили в водном растворе при 20–60°C и эквимольном соотношении ФТ и ВС-ГВСАК с учетом содержания звеньев ГВСАК. После растворения сополимера ВС-ГВСАК в дистиллированной воде (2–3% раствор) загружали ФТ и при перемешивании процесс вели до полной гомогенизации реакционной среды. Раствор фильтровали, продукт реакции выделяли путем лиофильной сушки.

О наличии взаимодействия сополимера ВС-ГВСАК и фтортимина в водном растворе свидетельствуют данные УФ-спектроскопии (спектрофотометр UV-1800). Сравнение УФ-спектров водных растворов ВС-ГВСАК, ФТ и продукта их совместного присутствия показывает, что в совместном растворе полимера и ФТ наблюдаются уширение полосы при 270 нм, характерной для спектра ФТ, и смещение ее в высокочастотную область, свидетельствующие о реализации электронного перехода и межмолекулярном взаимодействии.

Сравнение ИК-спектров ВС-ГВСАК, ФТ и продукта их взаимодействия показало, что в спектре полимерного соединения (ВС-ГВСАК)–ФТ, в отличие от спектра ФТ, наблюдается уменьшение интенсивности полосы при 1725 см⁻¹, смещение полосы при 1650 см⁻¹ до 1630 см⁻¹, характерных для групп (C=O), и появление плеча при 1580 см⁻¹, характерного для валентных колебаний связи типа (C=N). Полученные результаты свидетельствуют об образовании ионной связи солевого типа и соответствующей структуры полимерных соединений:

Таким образом, в результате полимераналогичных превращений получены водорастворимые сополимеры винилового спирта и гидразид N-винилсукцинаминовой кислоты (ВС-ГВСАК), пригодные для модификации биологически активных соединений кислотного характера.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки Российской Федерации (11.5362.2017/8.9)

Таблица 1. Результаты полимераналогичных превращений сополимеров ВА-ВСИ и ПВСИ.

Состав исходного сополимера, мол. %		Состав продуктов полимераналогичных превращений, мол. %				Конверсия звеньев, %	
ВА	ВСИ	ВА	ВСИ	ВС	ГВСАК	ВА	ВСИ
84	16	4,4	–	80,3	16,2	95,2	100
69	31	1,4	–	67,6	31,9	98,0	100
41	59	0,3	5,9	40,1	51,9	97,6	88,1
21	79	–	23,1	17,9	55,9	100	70,9
–	100	–	55,3	–	44,7	–	45,0

Литература

1. Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.В., Шальнова Л.И. Полимеры – носители биологически активных веществ / Под ред. Е.Ф. Панарина и Н.А. Лаврова. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2014. – 304 с.
 2. Назарова О.В., Потапенкова Л.С., Стуков А.Н., Золотова Ю.И., Журавская О.Н., Некрасова Т.Н., Панарин Е.Ф. Синтез, иммуномодулирующие и противоопухолевые свойства сополимеров диалкиламиноэтилметакрилатов с винилсахаридами // Хим.-фарм. журн. – 2017. – Т. 51, № 4. – С. 3–7.
 3. Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Гелеобразующие композиции на основе производных (со)полимеров N-винилсукцинимиды и поливинилового спирта как биофункциональные сорбенты // Все материалы. Энциклопедический справочник. – 2018. – № 8. – С. 39–44.
 4. Петрова В.А., Галагудза М.М., Скорик Ю.А. Получение сукцинил-хитиновых наночастиц для биомедицинского применения // Докл. АН. Химия, химическая технология. – 2018. – Т. 480, № 5. – С. 548–550.
 5. Shal'nova L.I., Lavrov N.A., Nikolaev A.F. The possibility of predicting prolongation of the pharmacological action of biologically active polymer substances. // International Polymer Science and Technology. – 2012. – V. 39, No 11. – P. 21–27.
 6. Шальнова Л.И., Лавров Н.А., Сельков С.А., Платонов В.Г., Антонова Г.М., Лавров Н.А., Машина Л.С. О перспективах применения карбоксилсодержащих (со)полимеров регулируемого строения // Энциклопедия инженера-химика. – 2012. – № 3. – С. 14–19.
 7. Lavrov N.A. and Shal'nova L.I. Specific Features of Preparation of Polymer – Carriers of Physiologically Active Substances Based on N-vinylsuccinimide Derivatives. // Polymer Science, Series D. – 2012. – V. 5, No 3. – P. 202–204.
 8. Лавров Н.А. Полимеры на основе N-винилсукцинимиды. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2011. – 240 с.
 9. Крешков А.П., Быкова Л.Н., Казарян Н.А. Кислотно-основное титрование в неводных растворах. – М.: Химия, 1967. – 192 с.
 10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд. – М.: «Новая волна», издатель Умеренков, 2019. – 1216 с.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А., Сельков С.А., Платонов В.Г., Зубрицкая Н.Г., Иванова Т.В., Машина Л.С. Особенности синтеза биологически активных карбоксилсодержащих (со)полимеров винилового и акрилового ряда // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2013. – № 19 (45). – С. 55–60.