

# Растворные свойства амфифильных amino- и олигоэтиленгликольсодержащих метакриловых сополимеров

## Solution properties of amphiphilic amino- and oligoethylene glycol-containing methacrylic copolymers

Д.М. КАМОРИН<sup>1</sup>, К.В. ШИРШИН<sup>1,2</sup>, А.С. СИМАГИН<sup>1</sup>,

В.Д. КАВТРОВА<sup>1</sup>, Ю.В. САК<sup>1</sup>, Е.А. ТИМЧЕНКО<sup>1</sup>

D.M. KAMORIN<sup>1</sup>, K.V. SHIRSHIN<sup>1,2</sup>, A.S. SIMAGIN<sup>1</sup>,

V.D. KAVTROVA<sup>1</sup>, Y.V. SAK<sup>1</sup>, E.A. TIMCHENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева, Дзержинский политехнический институт,

г. Дзержинск, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт химии и технологии полимеров им. акад. В.А. Каргина с опытным заводом, г. Дзержинск, Россия

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev, Dzerzhinsk Polytechnic Institute, Dzerzhinsk, Russia

<sup>2</sup> V.A. Kargin Research Institute of Polymer Chemistry and Technology with Pilot Plant, Dzerzhinsk, Russia

shirshin@nicp.ru

Изучено поведение метакриловых сополимеров с олигоэтиленгликольными и аминными группами в водных растворах. Продемонстрировано влияние состава сополимеров алкоксиолиго(этиленгликоль)метакрилатов (АОЭГМ) и N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламида на их растворимость и агрегационные свойства в водных средах, а также на поверхностную активность на границе раздела фаз «вода–масло». Показано присутствие термо- и pH-чувствительных свойств, характеризующихся наличием нижней критической температуры растворения. Полимеры проявляют высокую межфазную активность на границе раздела фаз вода-толуол, увеличивающуюся с ростом доли звеньев АОЭГМ в составе сополимера. Для полимеров в водных средах найдено значение критической концентрации мицеллообразования в области 10<sup>-3</sup> г/л.

**Ключевые слова:** алкоксиолиго(этиленгликоль)метакрилаты, N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламид, радикальная полимеризация, стимулчувствительные полимеры, растворимость, термочувствительность

The behavior of methacrylic copolymers with oligoethylene glycol and amine groups in aqueous solutions has been studied. The effect of the composition of copolymers of alkoxyoligo(ethylene glycol) methacrylates and N-[3-(dimethylamino) propyl] methacrylamide on their solubility in aqueous media, aggregation properties and surface activity at the water–oil phase boundary was demonstrated. The presence of thermo- and pH-responsive properties, characterized by lower critical solution temperature, has been shown. Polymers exhibit high interfacial activity at the water-toluene interface, which increases with an increase in the proportion of methacrylic ether units in the copolymer. For polymers in aqueous media the value of the critical micelle concentration was found in the region of 10<sup>-3</sup> g/L.

**Keywords:** alkoxyoligo(ethylene glycol) methacrylates, N-[3-(dimethylamino)propyl] methacrylamide, radical polymerization, stimuli-responsive polymers, solubility, thermal sensitivity

DOI: 10.35164/0554-2901-2021-11-12-40-42

### Введение

Одной из приоритетных задач химии высокомолекулярных соединений является разработка простых в реализации и эффективных методов синтеза амфифильных полимеров, образующих в водных растворах полимерные мицеллы, которые способны выполнять функцию наноконтейнеров для доставки гидрофобных лекарственных веществ в организме и их контролируемого выделения [1, 2].

Широко известно, что полиэтиленгликолевые гидрофильные оболочки обеспечивают полимерам хорошую биосовместимость и биоразлагаемость, а также защищают содержимое наноконтейнера от нежелательных взаимодействий с компонентами крови в случае полимерной доставки лекарственных веществ [3, 4].

Введение в состав полимера ионогенных групп, в свою очередь, приводит к появлению pH-чувствительности [5]. В этом случае конформационное состояние полимера становится функцией как температуры, так и pH среды, что существенно расширяет возможности полимера в качестве носителя лекарственных веществ. Часто для этого используются аминоксодержащие N-диалкиламино-алкил(мет)акриламиды [6, 7]. При этом в большинстве исследованных получаемых полимеров рассматриваются в качестве pH-чувствительных материалов для доставки лекарственных средств [8, 9].

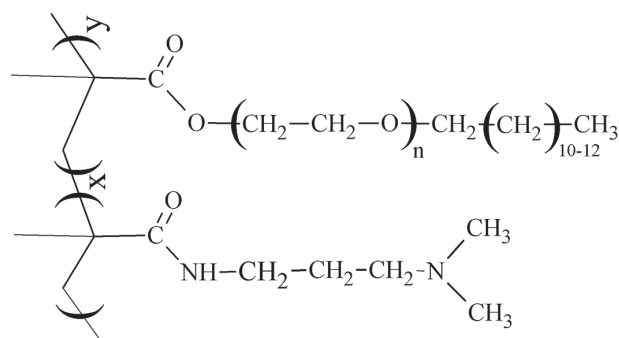


Рис. 1. Структура исследуемых сополимеров.

Целью исследования являлось получение амфифильных стимулчувствительных полимеров с требуемым набором свойств на основе мономеров с функциональными группами, имеющими важное значение с точки зрения возможного использования полимеров в качестве средств доставки лекарств: аминоксодержащего N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламида (ДМА) и алкоксиолиго(этиленгликоль)метакрилатов (АОЭГМ), содержащих полиэтиленгликолевые фрагменты (рис. 1). Также задачей исследования было

установление связи между характеристиками предлагаемых амфифильных полимеров и их стимулчувствительными, поверхностно-активными и агрегационными свойствами в водных растворах при различных температурах и pH среды.

#### Материалы и методы исследования

Алкоксиолиго(этиленгликоль)метакрилаты были получены этерификацией метакриловой кислоты смесями промышленных этосилированных жирных спиртов (ООО «Завод синтанолов», Россия). Были использованы оксипропанолы высшие спирты фракции C<sub>12</sub>–C<sub>14</sub> (массовое соотношение C<sub>12</sub>:C<sub>14</sub> = 3,4:1): АЛМ-7 с семью этиленгликолиевыми звеньями и АЛМ-10 с десятью этиленгликолиевыми звеньями. Алкоксиолиго(этиленгликоль)метакрилаты АОЭГМ-7 (на основе АЛМ-7) и АОЭГМ-10 (на основе АЛМ-10) синтезированы при температуре 120–125°C в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора, а также ингибитора радикальной полимеризации (гидрохинон). ДМА (Aldrich) перед использованием был подвергнут вакуумной перегонке ( $T_{\text{кип}} = 100^\circ\text{C}$  при 3 мм рт.ст.). Инициатор радикальной полимеризации азобисизобутиронитрил (АИБН) перед использованием был дважды перекристаллизован из этанола.

Полимеры были синтезированы методом радикальной полимеризации в толуоле при 70°C. Начальная концентрация мономеров в реакционной смеси составляла 20% масс., концентрация АИБН – 1% масс. от содержания мономеров. Полимеризация проводилась в стеклянном реакторе с перемешиванием и продувкой реакционной смеси азотом в ходе синтеза. Сополимеры выделялись из реакционной смеси высаливанием в холодный гексан.

Растворимость полимеров в водных средах при 25°C оценивали при концентрации полимеров 1% масс. [10]. Температуру фазового перехода определяли методом турбидиметрии по положению максимума первой производной *s*-образной зависимости светопропускания растворов полимеров (1% масс.) от температуры [11]. Светопропускание измеряли с использованием колориметра КФК-2МП на длине волны 540 нм при скорости нагрева растворов 0,3°C/мин.

Для полученных сополимеров сталагмометрическим методом [12] было проведено исследование влияния концентрации полимеров на межфазное натяжение на границе раздела фаз вода-толуол (при 25°C). Измерение межфазного натяжения проводилось с использованием капилляра из нержавеющей стали диаметром 0,7 мм.

Критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ) полимеров определяли методом флуориметрии на приборе RF-6000 – Shimadzu (Япония) с использованием пирена в качестве зонда-флюорофора. Соотношение интенсивностей первой ( $I_1$ , ~ 373 нм) и третьей ( $I_3$ , ~ 393 нм) колебательных полос излучения пирена были нанесены в виде функции концентрации полимера. Значение ККМ определяли как концентрацию, при которой соотношение  $I_1/I_3$  начинает уменьшаться, что наблюдается в виде перелома на зависимости отношения интенсивностей колебательных полос излучения пирена от концентрации полимера в воде.

#### Полученные результаты

Для исследования влияния состава сополимеров на их свойства в водных растворах были синтезированы при различных соотношениях мономеров сополимеры ДМА с двумя АОЭГМ:АОЭГМ-7 и АОЭГМ-10. В таблице 1 представлены соотношения мономеров,

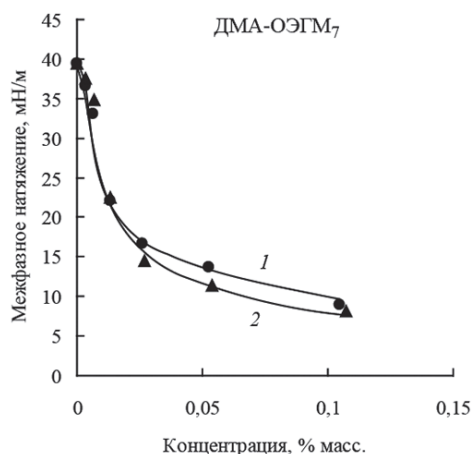
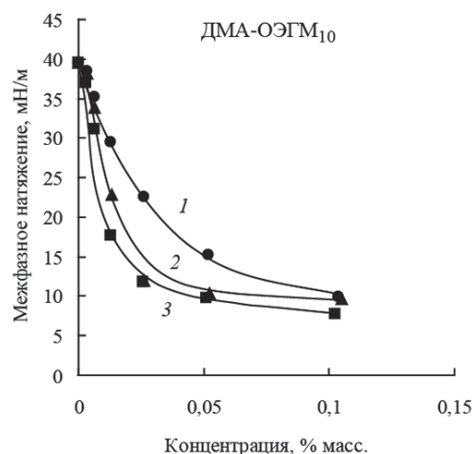


Рис. 3. Изотермы межфазного натяжения в системах вода-толуол (25°C) для сополимеров ДМА-АОЭГМ при мольном соотношении мономеров: 90:10 (1), 70:30 (2), 50:50 (3).

достигнутые конверсии и значения гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) полимеров, рассчитанных по методу Макгоуэна [13] на основе значений ГЛБ звеньев отдельных мономеров с учетом их мольного соотношения в составе полимера. В соответствии с полученными значениями гидрофильности полимеров увеличивается с ростом доли звеньев ДМАПМА.

В таблице 1 представлены данные по растворимости полимеров в водных средах. Увеличение кислотности среды приводит к улучшению растворимости полимеров, и в кислой среде (pH 2,6) растворимы все полимеры. В нейтральной среде два наиболее гидрофобных полимера (ГЛБ 4,47 и 5,00) не растворимы, а гидрофильные полимеры растворимы при любой температуре. В щелочной среде (pH 9,2) гидрофильные полимеры имеют ограниченный температурный интервал растворимости: полимеры растворимы только до указанной в таблице 1 температуры. Следовательно, полученные образцы обладают термо- и pH-чувствительными свойствами в водных средах.

Таблица 1. Условия синтеза сополимеров ДМА-АОЭГМ (M<sub>1</sub>:M<sub>2</sub>) и их растворимость в водных растворах при различных pH.

| № | M <sub>2</sub> | M <sub>1</sub> :M <sub>2</sub> | Конверсия, % | ГЛБ  | Растворимость в воде |        |              |
|---|----------------|--------------------------------|--------------|------|----------------------|--------|--------------|
|   |                |                                |              |      | pH 2,6               | pH 6,4 | pH 9,2 (ТФП) |
| 1 | АОЭГМ-7        | 90:10                          | 73,2         | 6,09 | +                    | +      | +(79,4)      |
| 2 | АОЭГМ-7        | 70:30                          | 78,4         | 5,28 | +                    | +      | +(48,2)      |
| 3 | АОЭГМ-7        | 50:50                          | 85,0         | 4,47 | +                    | –      | –            |
| 4 | АОЭГМ-10       | 90:10                          | 77,7         | 6,20 | +                    | +      | +(76,7)      |
| 5 | АОЭГМ-10       | 70:30                          | 79,4         | 5,60 | +                    | +      | +(48,4)      |
| 6 | АОЭГМ-10       | 50:50                          | 77,1         | 5,00 | +                    | –      | –            |

На рис. 2 представлены кривые светопропускания водных растворов сополимеров ДМА-АОЭГМ-7 и ДМА-АОЭГМ-10 от температуры. Значения светопропускания растворов начинают снижаться после определенной температуры, что указывает на протекание фазового перехода от гомогенного раствора к двухфазной системе. Таким образом, полученные сополимеры демонстрируют поведение в щелочных водных растворах, характерное для термочувствительных полимеров с нижней критической температурой растворения (НКТР).

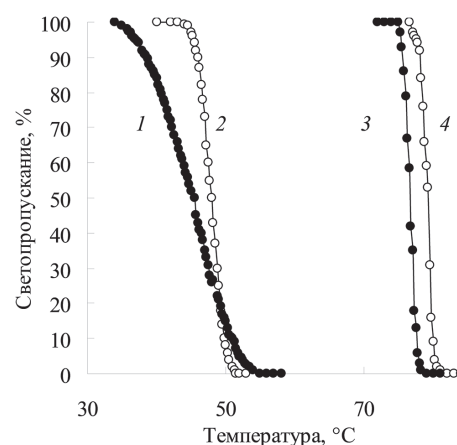


Рис. 2. Зависимости светопропускания растворов полимеров (1,0% масс.) от температуры в воде (при pH 9,2) для образцов: 5 (1), 2 (2), 4 (3), 1 (4).

При этом из представленных на рис. 2 зависимостей видно, что полимеры демонстрируют достаточно резкий фазовый переход, находящийся в пределах нескольких градусов. Увеличение доли АОЭГМ в составе сополимера (снижение значения ГЛБ) приводит к уменьшению температуры фазового перехода. Это позволяет достигать требуемых значений температуры фазового перехода путем варьирования состава полимеров.

Полученные образцы проявили высокую поверхностную активность, и межфазное натяжение на границе раздела фаз вода–толуол снижалось с 39 мН/м до предельных значений около 10 мН/м. При этом увеличение доли АОЭГМ в сополимере приводит к росту поверхностно-активных свойств сополимеров (рис. 3). Это соответствует порядку роста расчетных значений ГЛБ сополимеров (табл. 1) и связано с высокой дифильностью звеньев АОЭГМ. Молекулы АОЭГМ содержат ярко выраженный гидрофильный сегмент (олигоэтиленгликольная часть) и гидрофобный фрагмент (алкильный радикал) и обладают дифильностью, требуемой для проявления высокой межфазной активности полимером на их основе.

На рис. 4 представлены спектры излучения флуоресценции водных растворов пирена с различным содержанием сополимера №5 (табл. 1). В случае формирования в водном растворе мицелл с гидрофобным «ядром» и гидрофильной «оболочкой» гидрофобные молекулы пирена локализуются внутри мицеллы. Это приводит к изменению интенсивностей некоторых полос излучения флуоресценции, что можно видеть на рис. 4. По зависимости отношения интенсивностей излучения пирена от концентрации полимера можно оценить положение критической концентрации мицеллообразования (рис. 5).

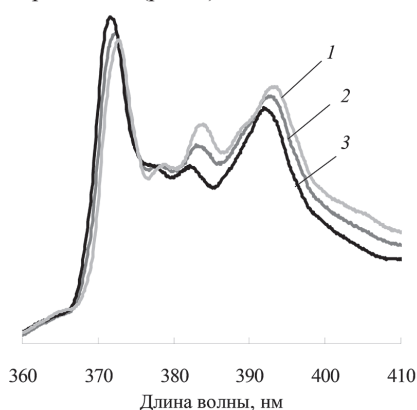


Рис. 4. Примеры спектров излучения флуоресценции пирена при различных концентрациях сополимера №5 в воде (pH 5,2), % масс.: 5·10<sup>-2</sup> (1), 1·10<sup>-3</sup> (2), 5·10<sup>-6</sup> (3).

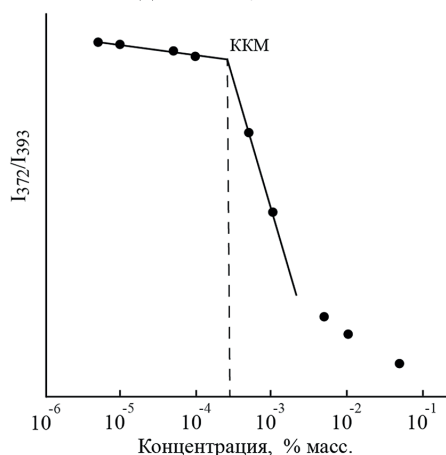


Рис. 5. Зависимость отношения интенсивностей излучения пирена на двух длинах волн от концентрации сополимера №5 в воде (pH 5,2).

Для исследуемых сополимеров в водных растворах найдены значения ККМ в области 10<sup>-3</sup> г/л. При этом порядок критической концентрации не зависит от состава сополимера и кислотно-основных свойств среды. Отсутствие влияния pH среды на значения ККМ полимеров может быть связано с тем, что движущей силой мицеллообразования является гидрофобное взаимодействие алкильных фрагментов звеньев АОЭГМ в составе полимеров, которое не зависит от кислотно-основных свойств водного раствора.

#### Заключение

Сополимеры ДМА–АОЭГМ являются перспективным материалом для использования в качестве средств полимерной достав-

ки лекарственных веществ. Они проявляют в водных растворах термо- и pH-чувствительные свойства. Растворимость сополимеров ДМА–АОЭГМ увеличивается при увеличении доли ДМА, кислотности среды и снижении температуры. Полимеры имеют НКТР в щелочных растворах, значение которой зависит от состава сополимера и уменьшается с увеличением доли АОЭГМ. При этом звенья АОЭГМ наделяют исследованные полимеры высокой поверхностной активностью на границе раздела вода–масло, и увеличение их доли ведет к достижению меньшего предельного межфазного натяжения. Благодаря своей высокой амфифильности исследуемые полимеры способны образовывать в водных средах мицеллярные структуры, значения ККМ которых находятся в области концентраций порядка 10<sup>-3</sup> г/л.

#### Благодарности

Представленные результаты финансово поддержаны в форме стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (СП-4129.2021.4).

#### Литература

1. Zhou Q., Zhang L., Yang T., Wu H. Stimuli-responsive polymeric micelles for drug delivery and cancer therapy // *International Journal of Nanomedicine*, 2018. – V. 13. – P. 2921–2942. DOI: 10.2147/IJN.S158696.
2. Majumder N., Das N.G., Das S.K. Polymeric micelles for anticancer drug delivery // *Therapeutic delivery*, 2020. – V. 11. – N. 10. – P. 613–635. DOI: 10.4155/tde-2020-0008.
3. Vittorio O., Curcio M., Cojoc M. et al. Polyphenols delivery by polymeric materials: challenges in cancer treatment // *Drug Deliv.* 2017. – V. 24. – N. 1. – P. 162–180. DOI: 10.1080/10717544.2016.1236846.
4. Elezaby R.S., Gad H.A., Metwally A.A. et al. Self-assembled amphiphilic core-shell nanocarriers in line with the modern strategies for brain delivery // *J. Controlled Release*, 2017. – V. 261. – P. 43–61. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.06.019.
5. Roy D., Brooks W.L.A., Sumerlin B.S. New directions in thermoresponsive polymers // *Chem. Soc. Rev.*, 2013. – V. 42. – P. 7214. DOI: 10.1039/C3CS35499G.
6. Eke I., Elmas B., Tuncel M., Tuncel A. A new, highly stable cationic-thermosensitive microgel: Uniform isopropylacrylamide-dimethylaminopropylmethacrylamide copolymer particles // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2006. – V. 279. – I. 1–3. – P. 247–253. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2006.01.011.
7. Mishra R.K., Ramasamy K., Majeed A.B.A. pH-responsive poly(DMAPMA-co-HEMA)-based hydrogels for prolonged release of 5-fluorouracil // *J Appl Polym Sci.*, 2012. – V. 126. – I. S2. – P. E98–E107. DOI: 10.1002/app.36714.
8. Çaykara T., Birlik G. Synthesis and network parameters of hydrophobic poly(N-[3-(dimethylaminopropyl)]methacrylamide-co-lauryl acrylate) hydrogels // *J. Appl. Polym. Sci.*, 2006. – V. 101. – I. 6. – P. 4159–4166. DOI: 10.1002/app.23759.
9. Das A., Mehndiratta M., Chattopadhyay P., Ray A.R. Prolonged zero-order BSA release from pH-sensitive hydrogels of poly-(AAc-co-DMAPMA) having rich nano through micro scale morphology // *J. Appl. Polym. Sci.*, 2010. – V. 115. – I. 1. – P. 393–403. DOI: 10.1002/app.30968.
10. Wesslén B., Wesslén K.B. Preparation and properties of some water-soluble, comb-shaped, amphiphilic polymers // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 1989. – V. 27. – P. 3915–3926. DOI: 10.1002/pola.1989.080271204.
11. Kuckling D., Doering A., Krahel F., Arndt K-F. Stimuli-Responsive Polymer Systems // *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, 2012. – V. 8. – P. 377–442. DOI: 10.1016/B978-0-444-53349-4.00214-4.
12. Wilkinson M.C. Extended use of, and comments on, the drop-weight (drop-volume) technique for the determination of surface and interfacial tensions / Wilkinson M.C. // *J. Colloid Interface Sci.* 1972. – V. 40. – P. 14–26.
13. Szymanowski J., Voelkel A. Hydrophile lipophile balance of hydroxyoximes in McGowan scale and their partition and extraction properties // *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 1992. – V. 54. – I. 1. – P. 19–26. DOI: 10.1002/jctb.280540105.