УДК 678.746.744

Синтез полівінілпіролідонвмісних суспензій за наявності солей Fe (II, III)

О.В. Суберляк, В.Й. Скорохода, Н.Б. Семенюк, Г.Д. Дудок

Національний університет „Львівська політехніка”
12, вул.С. Бандери, Львів, 79013, Україна

Досліджено закономірності і встановлено особливості синтезу кополімерів 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідоном суспензійною полімеризацією в середовищі органічних розчинників за наявності йонів металів змінного ступеня окиснення. Визначено вплив основних реакційних параметрів на кінетику процесу та дисперсні характеристики гідрогелевих частинок.

Відомо, що лікарські форми, які використовуються (таблетки, капсули, мазі, розчини для ін’єкцій), здебільшого не оптимальні з погляду функцій, які вони виконують; в організмі ліки розподіляються відповідно до своїх фізико-хімічних властивостей і до хворого органу потрапляє лише незначна їх частка, яка, як правило, не перевищує 10 % від введеної кількості. Недіюча, залишкова кількість ліків, у кращому випадку не дає користі, а в переважній більшості вона шкідлива. Капсулювання ліків водорозчинними полімерами не вирішує проблеми підвищення їхньої ефективності. Крім цього, після розчинення полімеру процес вивільнення речовини стає неконтрольованим, виникають проблеми з виведенням полімеру або продуктів його метаболізму з організму. Саме тому використання гідрогелевих систем пролонгованого і контрольованого вивільнення ліків перспективне [1].

У попередніх публікаціях [2, 3] показано перспективу використання для таких систем гранульних рідкозшитих полімерних гідрогелів на основі функційно активних кополімерів полівінілпіролідону (ПВП) з 2-гідроксіетилметакрилатом (ГЕМА). Однак відомі дослідження в області синтезу таких гідрогелів радикальною суспензійною полімеризацією, напрями регулювання структури та їхніх властивостей зводяться, як правило, до зміни концентрації мономерів, стабілізатора у вихідній реакційній суміші, швидкості перемішування і температури полімеризації тощо [2–4]. У той же час ефективним чинником впливу на кінетику реакції отримання, регулювання структури, розмірів і властивостей гідрогелевих частинок може бути використання нових ініціюючих систем.

Дослідження закономірностей полімеризації за наявності ПВП у блоці [5] і в розчині [6], виконані на кафедрі хімічної технології переробки пластмас НУ „Львівська політехніка”, виявили високу реакційну здатність композицій, спричинену матричним ефектом з утворенням комплексу з перенесенням заряду між компонентами полімер-мономерної композиції. Теоретично обґрунтовано [7], що впливаючи на таку полімер-мономерну взаємодію невеликою кількістю активних добавок, зокрема солей металів змінного ступеня окиснення, можна істотно підвищувати реакційну здатність композицій і впливати на кінетику процесу, структуру та властивості кополімерів, а, отже, і розширювати їх практичне застосування.

Мета даної роботи – дослідити можливість ініціювання суспензійної кополімеризації ГЕМА з ПВП комплексом йон металу змінного ступеня окиснення–ПВП, виявити закономірності її перебігу за різних співвідношень компонентів, температури, природи стабілізатора, параметра розчинності композиції, а також встановити вплив цих реакційних параметрів на гранулометричний склад полімерних суспензій. Середній діаметр полімерних частинок визначали шляхом виміру розмірів щонайменше 300 частинок на мікроскопі типу МБС-9, використовуючи програму Excel для обробки значень розмірів частинок. Розраховували два типи середніх діаметрів частинок: кількісний (d_n) та ваговий середній діаметр (d_w): $d_n = \Sigma d_i/N$, $d_w = \Sigma d_i^4/\Sigma d_i^3$, де N – кількість частинок.

Розподілення розмірів полімерних частинок характеризували показником полідисперсності (*PDI*), що розраховується як співвідношення вагового і кількісного середнього діаметра частинок: $PDI = d_w/d_n$.

Для полімеризації використовували: ГЕМА, очищений і перегнаний у вакуумі (залишковий тиск 130 Н/м^2, $T_{кип}$=351 К); ДМЕГ ($T_{кип}$ = 343 К при залишковому тиску 400 Н/м^2), ПВП з ММ=$28\cdot10^3$ – медичний, високого очищення. Як інертний розчинник – суміш циклогексанолу (ЦГ) з 1-деканолом (ДК). Матричну суспензійну кополімеризацію в органічному розчиннику мономерної фази, що складається з ГЕМА з розчиненим у ньому ПВП з молекулярною масою $28\cdot10^3$, проводили за попередньо описаною методикою [8]. Як ініціюючу систему використовували феруму (II,

 © 2008 О.В. Суберляк, В.Й. Скорохода, Н.Б. Семенюк, Г.Д. Дудок

Таблиця 1. Вплив природи йона металу на швидкість ($V_п$) суспензійної полімеризації композиції на основі ГЕМА–ПВП ([$MeSO_4$] = 0,2 % мас.)

Me	Mn	Co	Fe
Потенціал йонізації, еВ [10]	33,69	33,49	30,64
Мольна енергія йонізації, кДж/моль	3251	3231	2956
$V_п \cdot 10^5$, моль/(дм^3·с)	23,3	30,2	52,5

III) сульфат у комплексі з ПВП; для порівняння ініціюючої активності йонів металів у полімеризації використовували сульфати кобальту і мангану. Для стабілізації суспензії застосовували ПВП з ММ $3{,}6 \cdot 10^5$, полівініловий спирт, магнію гідроксид, гідроксипропілцелюлозу та поліетиленгліколь (ПЕГ–1500).

Виходячи з попередніх досліджень полімеризації композицій ГЕМА–ПВП у блоці і в розчині [5, 6], з точки зору як технологічних властивостей вихідної композиції (в'язкість, текучість, час життєздатності тощо), так і експлуатаційних синтезованих кополімерів (міцність, еластичність, проникність для води та електролітів тощо), співвідношення ГЕМА:ПВП у вихідній композиції приймали рівним 8:2 мас.ч. За такого співвідношення компонентів проведені кінетичні дослідження та вивчені дисперсійні характеристики синтезованих гранульних кополімерів з метою встановлення впливу різних факторів на перебіг кополімеризації ГЕМА з ПВП, розчинених у суміші ЦГ і ДК, і вибору оптимальних умов синтезу полімерних суспензій за наявності солей металів змінного ступеня окиснення різної природи.

Ініціююча дія солей металів визначається здатністю їхніх йонів віддавати електрони [9]. Кількісною мірою цієї здатності є потенціал йонізації, тобто значення енергії, необхідної для відриву електрона від атома металу. Серед досліджуваних об'єктів Fe^{2+} характеризується найменшим потенціалом йонізації

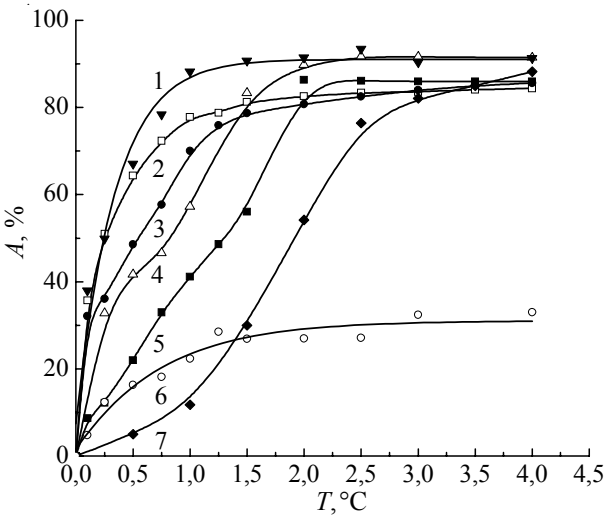


Рис. 1. Кінетичні криві суспензійної полімеризації. ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч., $V_{об}$=270 об./хв., [$FeSO_4$]: *1* – 0,5; *2* – 0,3; *3, 5, 6* – 0,2; *4* – 0,1 і *7* – 1 % мас. (ПБ); *1*–*4* – 348; *5* – 338 і *6* – 328 К

Таблиця 2. Значення констант К і α з рівняння Марка-Куна-Хувінка

№ з/п	Система	$K \cdot 10^5$	α
1.	ПВП – вода	6,30	0,64
2.	ПВП – вода – Fe^{2+}	3,12	0,59
3.	ПВП – вода – Fe^{2+} – ГЕМА	1,15	0,87

(табл. 1) [10], а, отже, і найвищою здатністю до окиснення, що є причиною їхньої найвищої комплексотвірної та ініціюючої здатності. Виконані дослідження обґрунтували вибір для здійснення суспензійної полімеризації композиції ГЕМА–ПВП солей феруму, під дією яких за різних концентрацій і температур досліджена кополімеризація як на початковій, так і на глибоких стадіях перетворень.

Як видно з рис. 1, при полімеризації за температури 338–348 К досягається граничне перетворення мономеру в межах 85–90 % уже через 2 год, тоді як за температури 328 К вихід полімеру не перевищує 30 %. При ініціюванні йонами Fe^{2+} швидкість полімеризації значно вища, ніж при ініціюванні пероксидом бензоїлу (ПБ) навіть тоді, коли концентрація останнього відчутно перевищує концентрацію солі феруму (рис. 1, крива *б*). Слід також відзначити, що гомополімеризації ГЕМА (без ПВП) за наявності Fe^{2+} у досліджуваних умовах не спостерігається.

Розрахована сумарна ефективна енергія активації полімеризації композиції ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч. за наявності Fe^{2+}становить 49±3 кДж/моль, і нижча такої під час синтезу кополімерів на основі таких композицій у блоці і в розчині під дією пероксидів (68 кДж/моль) [11]. Крім безпосередньої ініціюючої здатності, йони металів змінного ступеня окиснення впливають на реакційну здатність досліджуваних систем також через зміну конформації ПВП, про що свідчать розраховані константи К і α з рівняння Марка-Куна-Хувінка $\eta = KM^{\alpha}$ (табл. 2).

Значення показника α для ПВП змінюється з 0,59 до 0,87 залежно від складу комплексу. Макромолекули ПВП у досліджуваних водних розчинах можна моделювати у вигляді гаусівських клубків із сильними гідродинамічними взаємодіями. Найбільше відхилення α від 0,5 спричинене, на нашу думку, взаємодією компонентів у молекулярному клубку. Отримані результати дають змогу передбачити, що комплекс ПВП-Fe^{2+} утворюється при міжмолекулярному (*а*) та внутрімолекулярному (*б*) зшиванні:

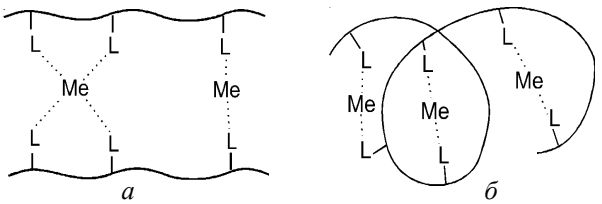


Схема міжмолекулярного (*а*) та внутрішньомолекулярного (*б*) зшивання макромолекул ПВП йонами металів змінного ступеня окиснення

Таблиця 3. Вплив концентрації $FeSO_4$ на гранулометричний склад частинок ([Стабілізатор – ПВП мм $3{,}6\cdot10^5$]= 1 % мас., [орг. фаза]:[H_2O]=1,0:2,5 мас.ч.)

[$FeSO_4$], % мас.	d_n, мм	d_w, мм	PDI
0,1	0,639	0,752	1,239
0,2	0,671	0,785	1,170
	1,657*	2,303*	1,390*
0,5	1,015	1,350	1,330

* для $Fe_2(SO_4)_3$, [орг.фаза]:[H_2O]=1:5 мас.ч

Така взаємодія супроводжується зміною внутрішньої рухливості полімерних ланцюгів [8], а їхня розгорнутість – кращим доступом мономеру до активних центрів і його локальним концентруванням на полімерній матриці.

Солі металів змінного ступеня окиснення мають також вплив і на дисперсні характеристики гранульних кополімерів ГЕМА-ПВП (табл. 3).

Експериментальні дослідження показали, що зі збільшенням вмісту солі феруму середній діаметр частинок збільшується. Це, очевидно, викликано тим, що швидкість усього процесу суспензійної полімеризації зростає, зменшується тривалість другої (липкої) стадії полімеризації внаслідок збільшення в'язкості системи через збільшення довжини полімерного ланцюга, порушується динамічна рівновага і відбувається коалесценція краплин – утворюються краплини більших розмірів. Найоднорідніші частинки з найменшим значенням PDI сформовані за вмісту феруму (II) сульфату 0,2 % мас. При використанні феруму (III) сульфату навіть при меншому вмісті мономерної фази формуються полімерні частинки більшого діаметра і полідисперсності (табл. 3).

Однорідність полімерних частинок за розмірами дає переваги для модельних досліджень з метою використання їх для створення систем пролонгованого та контрольованого вивільнення ліків, оскільки дає змогу досить точно визначити площу поверхні носія лікарських препаратів, а також зумовлює подібний характер їхньої поведінки у сорбційно-десорбційних процесах.

З метою визначення впливу на гранулометричний склад полімерних частинок концентрації мономеру і параметра розчинності, який характеризує полярність середовища і є також одним з ключових параметрів при проведенні суспензійної полімеризації, досліджували суспензійну полімеризацію за різного співвідношення ГЕМА:розчиники та органічної фази і дисперсного середовища (рис. 2).

Результати досліджень графічно зображені у вигляді кривих розподілення, що показують частку окремих фракцій у матеріалі. Фракція на графіках подана значенням, що відповідає середньому діаметру полімерних частинок у ній.

Зі зменшенням концентрації інертних розчинників ЦГ і ДК у суміші органічної фази розмір полімерних частинок збільшується, хоча гранулометричні криві, незалежно від кількості мономеру, мають подібний характер. Дослідженнями впливу параметра розчинності на розподілення частинок за розмірами виявлено, що меншою полідисперсністю характеризуються полімерні суспензії, для яких параметр розчинності має менше значення (рис. 2*б*). Найоднорідніші частинки одержані за співвідношення органічної фази і води, рівного 1,0:2,5 мас.ч.

При формуванні стабільних частинок вирішальну роль відіграє стабілізатор і визначення оптимальної його кількості для отримання якісних сферичних частинок з малою полідисперсністю, оскільки

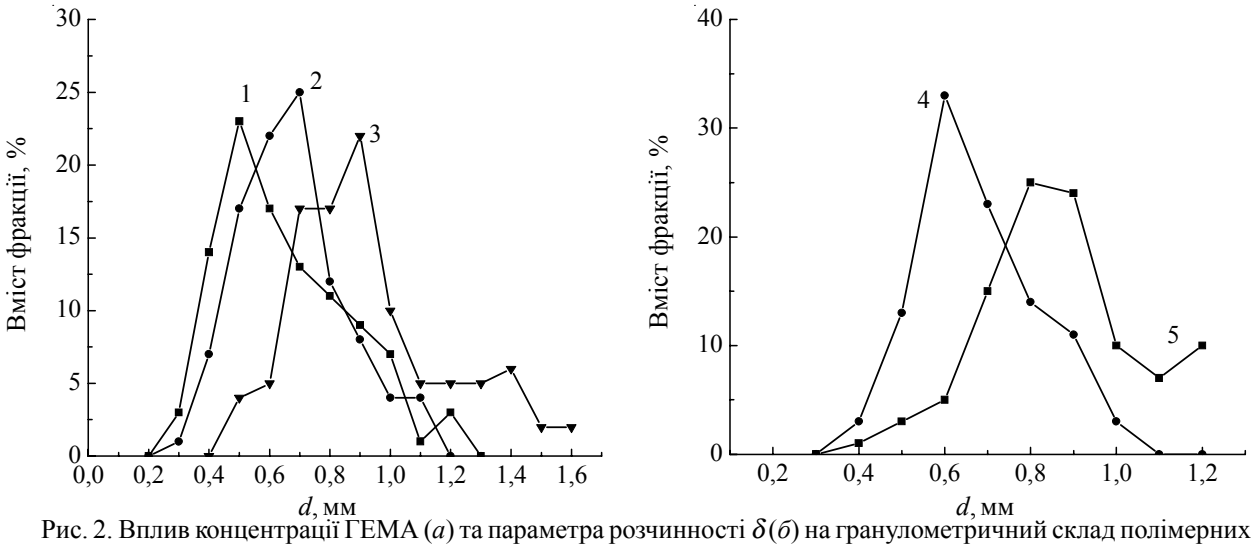


Рис. 2. Вплив концентрації ГЕМА (*а*) та параметра розчинності δ (*б*) на гранулометричний склад полімерних частинок ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч., $V_{об}$ =270 об./хв., [$FeSO_4$] = 0,2 % мас. [мономер-полімерна фаза]:[Р]: *1* – 6:14, *2* – 8:12 і *3* – 12:8 мас.ч. (*а*); Р – суміш ЦГ з ДК у співвідношенні 1:1 об.ч. [орг. фаза]:[H_2O]: *4* – 1,0:2,5 (δ=42,618 $(МПа)^{1/2}$, *5* – 1,0:5,0 (δ=44,929 $(МПа)^{1/2}$ (*б*)

Таблиця 4. Вплив природи стабілізатора на розмір і полідисперсність частинок на основі ГЕМА–ПВП ([стабілізатор]= 1 % мас., $V_{об}$ = 270 об./хв., [орг. фаза]:[H_2O] = 1:5 мас.ч.; [$FeSO_4$] = 0,2 % мас.)

Стабілізатор	d_n, мм	d_w, мм	PDI
Полівінілпіролідон (ММ $3{,}6\cdot10^5$)	0,671**	0,785**	1,170**
Полівініловий спирт	0,546/0,758*	0,601/0,853*	1,102/1,125*
	0,741**	0,813**	1,098**
	0,914***	1,023***	1,110***
$Mg(OH)_2$	0,638	0,735	1,152
Гідроксипропілцелюлоза	1,458	2,261	1,828
ПЕГ 1500	0,724	0,877	1,212

* – [стабілізатор]= 0,5 % мас.
** – [орг. фаза]:[H_2O] = 1,0:2,5 мас.ч.
*** – $V_{об}$ = 220 об/хв.

перемішування при суспензійній полімеризації не є достатнім фактором, тому що при певній конверсії мономеру відбувається злипання частинок і редиспергування високов'язкої реакційної маси стає неможливим. У разі водорозчинних високомолекулярних стабілізаторів стабілізація частинок визначається ступенем адсорбції стабілізатора на поверхні частинок і його ефективністю стабілізації, яка, в свою чергу, є функцією розчинності середовища і природи полімеру [12].

Попередніми дослідженнями суспензійної полімеризації композиції ГЕМА–ПВП, ініційованої пероксидом бензоїлу [13], обґрунтовано використання як стабілізатора низькомолекулярного тонкодисперсного колоїду магнію гідроксиду та барію сульфату. У процесі полімеризації за наявності феруму (II) сульфату магнію гідроксид, розподілений у водному середовищі, погіршує свою стабілізуючу дію і не достатньо підтримує баланс між розділенням полімерних краплинок та їх коалесценцією, що і визначає розподілення розмірів полімерних частинок. Тому для досліджень використовували різні типи полімерних стабілізаторів, а саме ПВП з молекулярною масою $3{,}6\cdot10^5$, полівініловий спирт (ПВС), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ) і вивчали їх вплив на розмір, форму і полідисперсність ПВП-вмісних частинок (табл. 4).

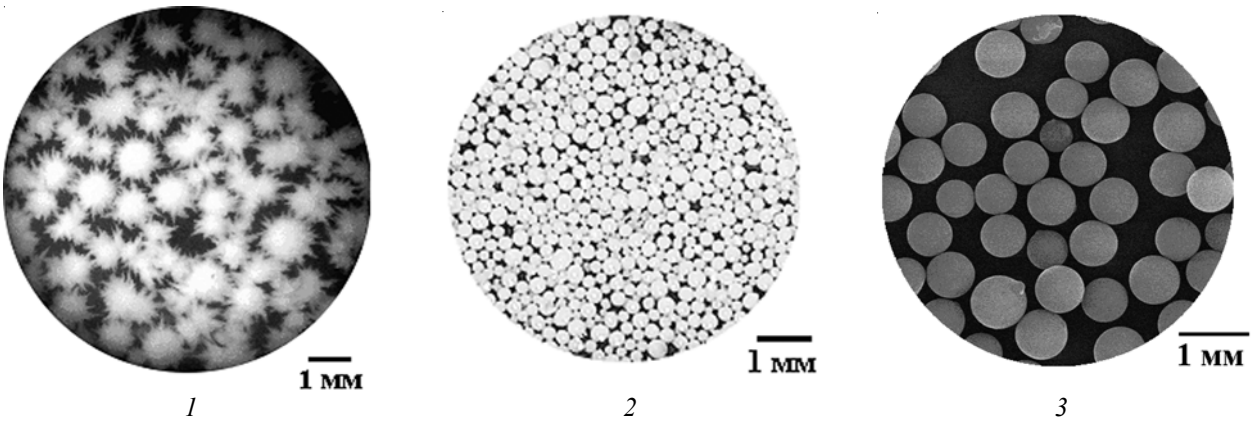
При введенні в реакційну систему Fe^{2+} і використанні як стабілізатора гідроксипропілцелюлози у кількості 1 % мас. були отримані сферичні гранули більших розмірів і з більшим ступенем полідисперсності.

При застосуванні як стабілізаторів високомолекулярного ПВП і ПВС, молекулярна адсорбція яких на поверхні частинок і створення стеричного бар'єру запобігає агломерації частинок, були отримані частинки сферичної форми та задовільної полідисперсності (табл. 4). Найоднорідніші частинки отримані при використанні як стабілізатора ПВС, вплив концентрації якого та швидкості перемішування мають традиційний характер.

Слід відмітити, що за наявності $FeSO_4$ отримані сферичні полімерні частинки правильної форми з щіткоподібною поверхнею (рис. 3), що передбачає вищу сорбційну здатність синтезованих гранульних кополімерів на основі ГЕМА–ПВП.

Значний вплив на середній діаметр гранульних кополімерів ПВП має також і температура (табл. 5). Із підвищенням температури полімеризації зростає розмір гранул і ступінь полідисперсності, як наслідок підвищення ймовірності кополімеризаційних процесів і зміни параметра розчинності реагентів.

Результати досліджень підтверджують можливість синтезу сферичних полімерних частинок розміром



1 *2* *3*

Рис. 3. Фотографії зразків кополімерів на основі ГЕМА-ПВП. ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч.; $V_{об}$ =270 об./хв.; стабілізатор(1 % мас.): *1*, *3* – $Mg(OH)_2$, *2* – ПВС; ініціатор (0,2 % мас.): *2*, *3* – бензоїлу пероксид, *1* – [$FeSO_4$]

Таблиця 5. Вплив температури на розмір і полідисперсність полімерних частинок на основі ГЕМА з ПВП ([орг. фаза]:[H_2O] = 1,0:2,5 мас.ч., [$FeSO_4$] = 0,2 % мас., ([стабілізатор – ПВП (ММ $3{,}6\cdot10^5$)]= 1 % мас., $V_{об}$ = 270 об./хв.)

Температура, К	d_n, мм	d_w, мм	PDI
328	0,336	0,523	1,556
338	0,522	0,613	1,175
348	0,671	0,785	1,170

0,25–2,00 мм суспензійною кополімеризацією ГЕМА з ПВП, ініційовану йонами феруму, причому, змінюючи технологічні параметри, зокрема співвідношення і природу компонентів, швидкість перемішування та температуру, можна регулювати розміри полімерних частинок та їх полідисперсність. Якісні полімерні суспензії з мінімальним ступенем полідисперсності вдалося сформувати за таких умов: ГЕМА:ПВП=8:2 мас.ч., $FeSO_4$=0,2 % мас., ЦГ:ДК=1:1 об.ч., мономерполімерна фаза:розчинники=8:12 % мас., T=348 К, швидкість перемішування 270 об./хв.

Від умов полімеризації залежить не тільки гранулометричний склад суспензійного матеріалу, а й структура та склад кополімеру [3], що закономірно вплине на селективність сорбції, тому гранульний матеріал на основі композиції ГЕМА з ПВП, отриманий за наявності солей металів змінного ступеня окиснення, використаний для дослідження сорбційно-десорбційних властивостей і встановлення їх практичної придатності.

Проведені дослідження та отримані результати підтверджують можливість ініціювання суспензійної полімеризації водорозчинних систем ГЕМА–ПВП під впливом феруму (II, III) сульфатів. При цьому склад і дисперсність частинок, а отже і їхні властивості, можна спрямовано змінювати умовами синтезу, у т.ч. композиційними складом і природою вихідних реагентів.

Література

1. *Григорьянц И.К., Триханова Г.А.* // Химия за рубежом. –1984. –№ 9. – 64 с.
2. *Скорохода В.Й., Семенюк Н.Б., Лукань Г. Д., Суберляк О.В.* // Вопр. хим. и хим. техн. - 2006. - № 3. – С. 67–71.
3. *Суберляк О., Скорохода В., Семенюк Н., Лукань Г.* // Полімер. журн. –2006. – № 2. – С. 155–160.
4. *Horak D., Semenyuk N., Lednicky F.* // J. Polymer Sci.: Part A: Polymer Chem. - 2003. - Vol. 41. - P. 1848–1863.
5. *Суберляк О., Скорохода В., Бенедик Н.* // Хім. пром. України. – 2001. – N 3. – С. 32–36.
6. *Скорохода В.* // Вісник НУЛП "Хімія, технологія речовин та їх застосув." – 2005. – N 536. – С. 248–251.
7. *O. Suberlyak, V. Skorokhoda, O. Grytsenko.* // Materialy polimerowe i ich przetworstwo. Czestohowa. – 2004. – P. 140–145.
8. *Скорохода В., Семенюк Н., Суберляк О.* // Вопр. химии и хим. технологии. – 2004. –№ 3. – С. 88–91.
9. *Ерофеев Б.В.* Переходные металлы и их каталитические свойства. – М.: Знание, 1966. – 61 с.
10. *Рабинович В.А., Хаин З.Я.* Краткий химический справочник. – Л.: Химия, 1978. – 392 с.
11. *Суберляк О., Скорохода В., Тхир И.Г.* // Высокомолекуляр. соединения. Сер. Б. – 1989. – № 5. – С. 336–340.
12. *Sudor E.* Polymeric dispersion: Principles and applications.- Amsterdam, Kluwer academic, 1997. – 141 p.
13. *Suberlyak O., Skorokhoda V., Semenyuk N.* // Engineering of Biomaterials. –2007. – **10**, № 63–64. – P. 14–16.

Надійшла до редакції 21 квітня 2008 р.

Синтез содержащих поливинилпирролидон суспензий в присутствии солей Fe (II, III)

О.В. Суберляк, В.И. Скорохода, Н.Б. Семенюк, Г.Д. Дудок

Национальный университет “Львовская политехника”
12, ул. С. Бандеры, Львов, 79013,Украина

Исследованы закономерности и установлены особенности синтеза сополимеров 2-оксиэтилметакрилата с поливинилпирролидоном суспензионной полимеризацией в среде органических растворителей в присутствии ионов металлов переменной валентности. Установлено влияние основных реакционных параметров на кинетику процесса и дисперсные характеристики гидрогелевых частиц.

The synthesis of polyvinylpyrrolidone containing suspensions in Fe (II, III) salts presents

O. Suberlyak, V. Skorokhoda, N. Semenyuk, G. Dudok

Lviv Polytechnic National University
12, S. Bandery str., Lviv, 79013, Ukraine

The conformities to the law and the features of 2-hydroxyethylmethacrylate with polyvinylpyrrolidone synthesis by suspension polymerization in the organic solvents environment in presence of oxidation variable degree ions of metals are investigated. The influence of basic reaction parameters according to the process kinetics and dispersion characteristics of hydrogel particles is determined.