

## Системы пролонгированного действия на основе гидрофильных полимеров в технике и медицине

М.А. Альтицулер<sup>а</sup>, Ю.М. Самченко<sup>б</sup>

<sup>а</sup>Украинский научно-исследовательский институт  
нефтеперерабатывающей промышленности «МАСМА»,  
Украина, 03680 Киев, просп. академика Палладина, 46; тел. (044) 444-24-13;

<sup>б</sup>Институт биокolloидной химии НАН Украины,  
Украина, 03142 Киев, бульвар Вернадского, 42; тел. (044) 444-80-78

Анализируются методы синтеза и применения микрокапсул с гидрофобным содержимым и оболочками из полимерных гидрогелей, а также полимерных гидрогелей в виде пленок и дисперсий, содержащих гидрофильные полярные функциональные вещества. Предложена математическая модель применения микрокапсул и гидрогелей с активными функциональными веществами в качестве препаратов пролонгированного действия. Разработаны приемы получения (ко)полимерных дисперсных материалов (микрокапсул, гидрогелей) с заданными свойствами.

В последнее время внимание исследователей и практиков направлено на продление сроков действия активных добавок различного назначения и одновременно на уменьшение их расходования.

Такая задача поставлена перед специалистами в области химмотологии, нефтехимии (оптимизация применения смазочных материалов, ингибиторов коррозии [1–5]), в сельском хозяйстве (оптимизация применения микроудобрений, ядохимикатов и т. д.), в медицине [6, 7] (препараты пролонгированного действия и низкой токсичности). Она сводится к модификации применяемых материалов с целью снижения побочного вредного воздействия, увеличения сроков полезного действия, снижения скорости срабатывания активных добавок (присадок) и расходования наиболее ценных составляющих применяемых композиций с использованием аппарата и представлений химической кинетики, массопереноса [8, 9] и коллоидной химии полимеров [10].

Прежде всего необходимо учитывать кинетические закономерности срабатывания (расходования) активных функциональных добавок – присадок к смазочным материалам, препаратов медицинского назначения и т. п.

Цель настоящей работы – обобщить закономерности срабатывания присадок к маслам различного назначения и с учетом кинетических данных изучить возможности дозированного ввода присадок с использованием полимерных материалов для контроля и компенсации их срабатывания во время эксплуатации техники. Есть и другая обширная сфера использования дозированного ввода – медицина. Несмотря на безусловно различные механизмы деградации присадок к смазочным материалам и (био)химических превращений медикаментов и их выноса из биологических систем, формально они подчиняются единым кинетиче-

ским закономерностям [7]. Поэтому оправдан интерес к использованию дозирующих систем полимерного типа в медицине в рамках настоящей работы.

Скорость срабатывания присадок в моторных маслах двигателей внутреннего сгорания (ДВС) с учетом угара и равного ему долива масла и вообще к системам, в которых идет реакция распада добавки, ее добавления и вывод продуктов распада  $q$  определяют из уравнения

$$\frac{dC}{dt} = q(C_0 - C_t) - kC_t, \quad (1)$$

где  $C_0$ ,  $C_t$  – начальная и текущая концентрации присадки в масле;  $k$  – константа скорости срабатывания присадки и при  $k \gg q$ ,

$$t \cong \frac{1}{k} \ln \frac{C_0}{C_t}; \quad (2)$$

$$T_{1/2} = \frac{1}{k} \ln 2, \quad (3)$$

где  $T_{1/2}$  – период полураспада присадки.

Величина константы скорости реакции зависит от конструкций и напряженности работы двигателя, его технического состояния, состава топлива, особенностей системы очистки масла, режима его долива и т. д. или особенностей моделирующего натурные условия лабораторного стенда.

При этом значения константы скорости срабатывания настолько различаются по величине, что это подчас препятствует выработке представлений об общности механизма срабатывания присадок и подобии процессов срабатывания в различных условиях эксплуатации и испытания машин, а также затрудняет количественную интерпретацию результатов испытаний (то же самое касается и биологических систем).

Таблица 1. Результаты лабораторных, моторностендовых, моторных и моторно-ходовых испытаний

Масло	Двигатель (марка, тип)	Длительность испытания, ч (км)	Щелочность свеже- го масла, мг КОН/г	Период полу- распада, ч(км)
М-10Б	НАМИ (карбюраторный)	120	3,13	67
М-63/10В с С-5А	То же	120	7,26	69
То же	“_“	120	7,26	40
“_“	“_“	120	7,59	47
“_“	“_“	120	7,59	74
М-8Г <sub>1</sub> -РК	Petter AV-1 (дизельный)	120	5,05	480
М-8В <sub>1</sub>	Petter W-1 (карбюраторный)	36	4,00	75
М-11 с 5 % МАСК	То же	36	6,20	60
М-11 с 5 % Дисперсал	“_“	36	6,40	54
М-10В <sub>2</sub>	“_“	36	5,16	37
М-10Г с С-150	“_“	36	7,60	46
ДСп-11	9Д (дизельный)	300	3,00	475
ДСп-11	37Д (дизельный)	300	2,90	500
Моторное (марка не указана)	Карбюраторный	(10 000)	5,00	(3600)
ДСп-11	ЯМЗ-238 (дизельный)	96	3,36	15
ДСп-11 с 20 % кон- центрата КП	То же	96	15,15	70
М-8 с 2 % ИНХП-21 и 5 % СБ-3у	Petter W-1 (карбюраторный)	36	3,00	18
Масло с сульфонат- ной присадкой	Данных нет	(16 000)	–	(1400)
Масло с алкилфеноль- ной присадкой	То же	16 000)	–	(2200)
М-11 с ЦИАТИМ-339	Тепловоз ТЭ-3	(30 000)	–	(8000)
М-12В	ЯМЗ-238НБ (дизельный)	240	3,60	40
Моторное (марка не указана)	GMC 2-71 (дизельный)	200	4,00	54
SAE-30	Среднескоростной дизель- ный	72	30,00	52
Масло Е с металлор- ганической присадкой	Одноцилиндровый дизель- ный стенд	80	20,00	48
Масло F с зольной моющей и беззольной диспергирующей присадками	То же	80	20,00	220
Масло Е с металлор- ганической присадкой	Судовой дизельный с турбо- наддувом	3500	20,00	3200
Масло F с зольной моющей и беззольной диспергирующей присадками	То же	3500	20,00	11 500
Вазелиновое с 13 % МАСК	Лабораторный безмоторный стенд	2	15,00	1,1

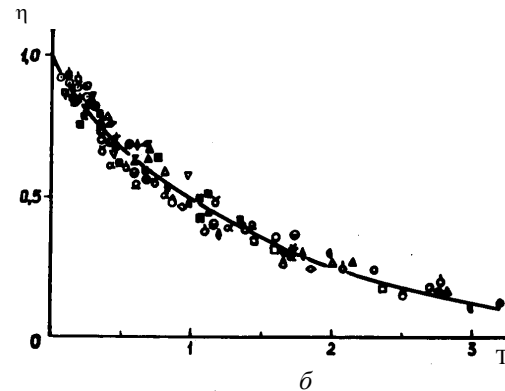
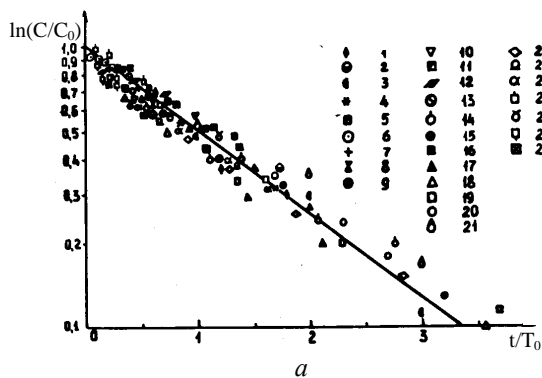


Рис. 1. Обобщенная кривая срабатывания присадок в моторных маслах (б) и ее полулогарифмическая анаморфоза (а). Характеристики масел, двигателей и условий испытаний приведены в табл. 1: 1–28 – номера композиций

Применение безразмерных переменных делает более наглядным подобие процессов срабатывания, более удобным анализ и интерпретацию данных о срабатывании присадок в различных композициях и машинах [3, 5, 11].

После перехода к безразмерной концентрации  $\eta = \frac{C}{C_0}$  и безразмерному времени  $\tau = \frac{t}{T_{1/2}}$  с учетом равенства (3) получим уравнение

$$\eta \cong 2^{-\tau} \quad (4)$$

Кривая, соответствующая формуле (4), изображена на рис. 1, а, б сплошной линией. Для проверки соответствия закономерностей срабатывания щелочных присадок выражению (4) были обработаны доступные нам результаты эксплуатационных и моторно-стендовых испытаний различных смазочных композиций. Основные данные о маслах, типах двигателей и условиях испытаний (эксплуатации) приведены в табл. 1.

Как видно из данных рис. 1 и табл. 1, несмотря на большое разнообразие составов смазочных масел, типов двигателей и условий испытаний (эксплуатации), срабатывание щелочного запаса можно описать единым законом (4), используя безразмерные переменные. Различия в скорости срабатывания щелочного запаса масел в зависимости от их состава, типа двигателя и условий испытания (эксплуатации) проявляются в величине периода (времени) полураспада  $T$  или соответствующей величине пробега  $L$ , которые приведены в табл. 1 и необходимы для определения продолжительности работы масла в безразмерных единицах. Заметим, что в табл. 1 и на рис. 1 приведены также данные безмоторных испытаний модельной смазочной композиции, в которых срабатывание имитировалось взаимодействием  $SO_2$  с присадкой МАСК при барботаже  $SO_2$  через раствор МАСК в вазелиновом масле [12, 13]. Кинетическое сходство реальных процессов срабатывания и его безмоторной имитации указывают на еще

не использованные возможности лабораторных испытаний смазочных композиций (рис. 2).

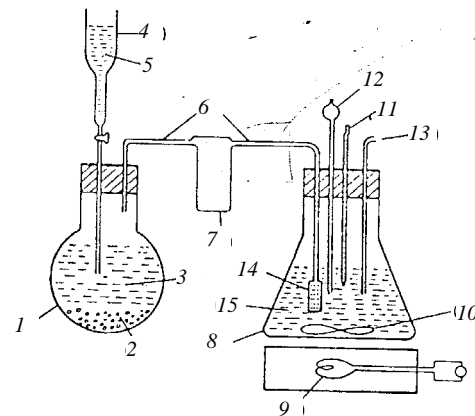


Рис. 2. Безмоторный химический имитатор срабатывания присадок в масле оксидами  $SO_x$  и их кислотами  $H_2SO_{x+1}$ : 1 – генератор  $SO_x$ , 2 – осадок  $Na_2SO_3 \cdot 7H_2O$ , 3 – насыщенный раствор  $Na_2SO_3$ , 4 – бюретка, 5 –  $H_2SO_4$ , 6 – стеклянные трубки, 7 – емкость, 8 – реактор нейтрализации, 9 – термостат, 10 – магнитная мешалка, 11 – термометр, 12 – трубка для отбора проб, 13 – выход газов и паров, 14 – диффузор, 15 – испытуемое масло

Приведенные здесь и более подробно проанализированные в работах [3, 5] данные подтверждены эксплуатационными испытаниями в дизельных ДВС (пробег ~ 70 000 км) [13].

Таким образом, утверждение о том, что срабатывание присадок соответствует кинетике реакций 1-го порядка можно считать достоверным. Из этого следует, что попытки повысить ресурс масел путем интенсивного роста начальной концентрации присадок не могут значительно увеличить ресурс масла. Этот вывод сделан на основании выражения (2).

При длительной эксплуатации масла с учетом угара и долива асимптотическая концентрация присадок определяется выражением

$$\eta_{\infty} = \frac{q}{k + q}, \quad (5)$$

а минимально допустимая концентрация присадок (щелочность) должна отвечать условию  $C_{\min} \geq S$ , где  $S$  – содержание серы в топливе.

Из уравнения (5) найдем величину  $C_0$ , необходимую для того, чтобы конечная концентрация не опускалась ниже  $C_{\min}$ :

$$C_0 = \frac{C_{\min}(k + q)}{q}. \quad (6)$$

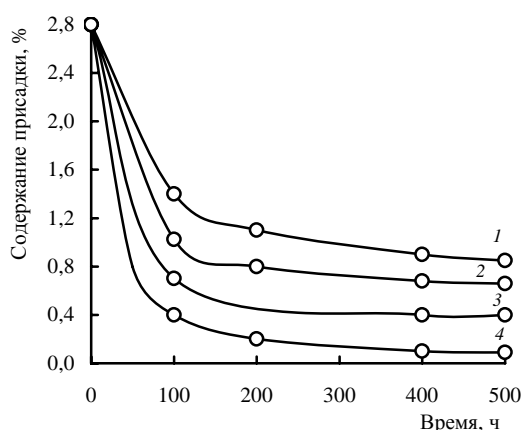
Для того чтобы удерживать концентрацию присадки на первоначальном уровне  $C_0$ , необходимо повысить концентрацию присадки в доливочном масле до значения  $C_{\text{дол}}$ :

$$C_{\text{дол.}} = \frac{C_0(k + q)}{q}. \quad (7)$$

Количественную оценку срабатывания щелочного запаса в зависимости от концентрации серы в топливе представлено в работе [12]. В других опытах установлено, что период полураспада щелочного запаса

$$T_{S_{1/2}} = T_0 - BC_S, \quad (8)$$

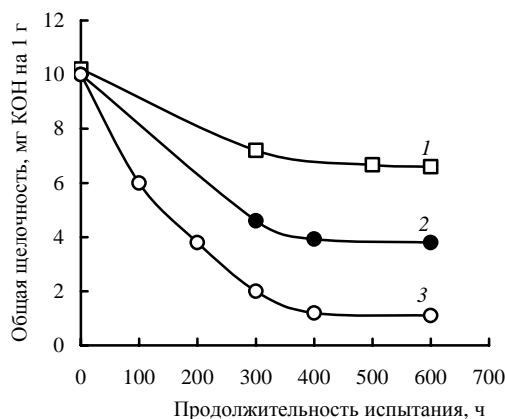
где  $T_s$ ,  $T_0$  – период полураспада в присутствии и в отсутствии серы в топливе соответственно;  $B$  – константа;  $C_s$  – концентрация серы в топливе. Ниже приведены (рис. 3, 4) данные натурных испытаний на различных ДВС, иллюстрирующие влияние содержания серы в топливах, на срабатывание щелочного запаса масел.



**Рис. 3.** Влияние содержания серы в топливе на срабатывание дисульфиддиалкилфенолята бария: 1 – топливо с 0,2 % S, 2 – с 0,5 % S, 3 – с 1,0 % S, 4 – с 1,3 % S (дизель ЯАЗ-204)

Наличие серы в топливе не является единственным химическим фактором срабатывания присадок. Известно, что в камере сжигания топлива часть азота воздуха окисляется до окислов  $\text{NO}_x$ , содержание оксидов азота в выходных газах достигает 0,8–0,9 % [14]. В ис-

следовательском центре фирмы “Форд” установлено расходование антиокислительной присадки диалкилдитиофосфат  $\text{Zn}$  под действием  $\text{NO}_y$  [15].



**Рис. 4.** Влияние содержания серы в топливе на срабатывание и стабилизацию щелочности моторного масла (дизель Volvo ТД-120 в исследовательском центре British Petroleum) (по [32]): 1 – 0,5 % S,  $C_{\infty} = 5,85$ ; 2 – 1,0 % S,  $C_{\infty} = 3,7$ ; 3 – 1,5 % S,  $C_{\infty} = 0,55$

**Таблица 2.** Содержание кислотообразующих элементов в составе присадок и пакетов присадок

Присадка	Содержание, мас. доля, %		
	Сера	Фосфор	Азот
ДФ-1	0,8	1,6	–
ДФ-11	8,8–9,8	4,4–4,9	–
ИНХП-21	2,5	1,4	–
ИХП-21	2,5	1,4	–
КАСП-13	1,2–1,8	0,6–1,6	–
МНИИП-22К	5	1,7	–
LZ-3566К	3,9	1,26–1,54	0,32–0,42
SAP 2055	–	1,13	0,47
SA 2025Z	–	1,43	0,47
ЯС-1601	3,8	1,3	0,5–0,7

В камере сгорания ДВС частично образуются продукты термического распада и полного окисления присадок, содержащих кислотообразующие элементы – серу, азот, фосфор. В табл. 2 приведены наиболее широко известные марки таких присадок, потенциальных доноров сильных минеральных кислот. Следовательно, в определенных условиях присадки, срабатываясь, образуют соединения, которые способны вновь разрушать присадки – соли слабых кислот и сильных оснований, что приводит к дополнительному “нецелевому” срабатыванию. Необходим учет этого явления.

Для учета влияния кислотообразующих элементов присадок (S, N, P), а также продуктов окисления азота воздуха перепишем уравнение (1) в виде

$$\frac{dC}{dt_{(S,N,P)}} = -q(C_0 - C) - \left(k_0 + \sum k_i C_i\right) \cdot C. \quad (9)$$

Интегралом уравнения (9) является

$$t_{(S,N,P)} = \frac{1}{k_0 + \sum k_i C_i + q} \ln \frac{(k_0 + \sum k_i C_i) \cdot C_0}{(k_0 + \sum k_i C_i + q) \cdot C - qC_0} \quad (10)$$

и период полураспада присадок при  $k_0 + \sum k_i C_i \gg q$

$$T_{1/2} \cong \frac{1}{k_0 + \sum k_i C_i} \ln 2. \quad (11)$$

Сокращение величины  $T_{1/2}$  и соответственное увеличение константы скорости  $K$  очевидны.

Таким образом, задача сводится к изысканию способов снижения расхода присадок с одновременным сохранением запаса свойств масел. Она может быть решена путем дозированного ввода присадок. Такие предложения содержатся преимущественно в патентной литературе. Обзоры этих исследований приведены, например, в работах [5, 16].

Наиболее перспективными для реализации дозированного ввода добавок являются процессы контактно-массообмена, сорбции, диффузии на границах раздела между высокодисперсным носителем активных добавок и дисперсионной средой. Для реализации подобных процессов предлагают микрокапсулы с диффузионно-проницаемыми гидрогелевыми оболочками и ядром из активной добавки, пористые и гидрогелевые микросферы, гидрогелевые пленки с импрегнированными в них добавками или растворами добавок.

Заметим, что поскольку в биологических системах лекарственные препараты распадаются в соответствии с кинетикой реакции 1-го порядка [7, 17], проблемы реализации дозированного ввода в равной мере актуальны как для техники, так и медицины.

Кинетику изменения концентрации активного вещества в дисперсионной среде будем рассматривать как результат взаимодействия диффундирующего активного вещества (АВ) из объема носителя в окружающую его дисперсионную среду, в которой АВ распадается по реакции 1-го порядка.

Рассмотрим диффузию из пластины площадью  $S$ , толщиной  $L$  и одной отражающей стенкой [18, 19].

Согласно первому закону Фика, диффузионный поток из пластины

$$J = SpD \frac{\partial C}{\partial x}, \text{ или } J = k_e (C_m - C), \quad (12)$$

$$\text{где } k_e = \frac{SpD}{L}.$$

Обозначив  $\gamma = \frac{V}{SL}$ , где  $V$  – объем дисперсионной среды, запишем

$$\frac{dC_m}{dt} = \gamma k_e (C_m - C) f(t); \quad (13)$$

$$\frac{dC}{dt} = k_e (C_m - C) f(t) - kC, \quad (14)$$

где  $f(t) = \begin{cases} 0 & \text{при } t < t_3 \\ 1 & \text{при } t > t_3 \end{cases}$ ,  $t_3$  – период "задержки" диффузии.

зии.

С учетом реальных условий  $C_m \gg C$ ,  $\gamma \gg 1$ ,  $f(t) = 1$ ,  $k - \gamma k_e \neq 0$  получим

$$C \cong \frac{C_{0,m} k_e}{k - \gamma k_e} [\exp(-\gamma k_e t) - \exp(-kt)]. \quad (15)$$

Кривая  $C(t)$  проходит через максимум при

$$t_{\max} = \frac{1}{\gamma k_e - k} \ln \frac{\gamma k_e}{k} \quad (16)$$

и концентрация  $C$  достигает при  $t = t_{\max}$  величины

$$C_{\max} = \frac{C_{0,m} k_e}{\gamma k_e - k} \left( \frac{\gamma k_e}{k} \right)^{\frac{\gamma k_e}{k - \gamma k_e}}. \quad (17)$$

Заметна роль параметра  $\gamma k_e/k$ , который отражает соотношение вкладов процессов диффузии и срабатывания присадок. Процессы диффузии и срабатывания АВ протекают аналогично и в случаях применения гидрогелевых микросфер и микрокапсул с гидрогелевыми оболочками.

Способы получения и применения гидрогелевых пленок и микросфер, наполненных гидрофильными АВ или их растворами, и микрокапсул с гидрофобными АВ и оболочками изложены в монографиях, обзорах, публикациях в журналах "Microencapsulation", "Journal of Controlled Release", трудах конференций и симпозиумов по микрокапсулированию, коллоидной химии, химмотологии, нефтехимии, фармакокинетики, трибологии, в том числе и в публикациях [20–33].

Нами были синтезированы микрокапсулы с гидрофобным наполнением и гидрогелевыми оболочками на основе сшитых желатина, поливинилового спирта, полиэлектролитов.

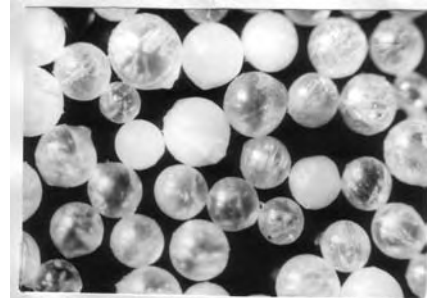


Рис. 5. Микрокапсулированный ионол кристаллический. Оболочки на основе сшитого фотожелатина. Микрофотография (увеличение  $\times 22$ )

Таблица 3. Основные приемы управления скоростью высвобождения содержимого микрокапсул и транспортными характеристиками оболочек микрокапсул

Прием	Ожидаемый эффект
<i>Изменение размеров элементов микрокапсул</i>	
Уменьшение размеров микрокапсул	Увеличение скорости извлечения за счет роста поверхности микрокапсул
Увеличение размеров микрокапсул	Уменьшение скорости извлечения
Увеличение толщины оболочек микрокапсул	Уменьшение скорости извлечения за счет снижения ингридиента концентраций
Уменьшение толщины оболочек микрокапсул	Увеличение скорости извлечения
Увеличение концентрации активного вещества, растворенного в материале ядра микрокапсул	То же
Капсулирование активного вещества в виде твердых частиц	Увеличение скорости извлечения за счет повышения дефектности оболочек
<i>Воздействия на пористую структуру оболочек микрокапсул</i>	
Увеличение продолжительности формирования оболочек из коацерватных капель (до дубления)	Уменьшение пористости и диффузионной проницаемости оболочек
Снижение продолжительности формирования оболочек (до дубления)	Увеличение пористости и диффузионной проницаемости оболочек
Увеличение продолжительности дубления оболочек микрокапсул	Уменьшение количества несшитого полимера, снижение проницаемости оболочек
Снижение продолжительности дубления оболочек микрокапсул	Увеличение пористости и проницаемости оболочек
Подбор дубителей	Изменения (увеличение, уменьшение) пористости и проницаемости оболочек
Введение в состав раствора пленкообразователя высокодисперсных твердых частиц, нерастворимых в дисперсионной среде (маслах и других нефтепродуктах)	Снижение пористости оболочек
Введение в состав раствора пленкообразователя высокодисперсных частиц, растворимых в дисперсионной среде или реагирующих с ней	Снижение пористости и проницаемости в начальные моменты и последующее увеличение пористости и проницаемости оболочек
Обработка микрокапсул вязкими нелетучими и нерастворимыми в дисперсионной среде полярными жидкостями	Снижение на длительный период проницаемости оболочек
Повышение температуры синтеза микрокапсул	Снижение пористости и проницаемости оболочек
Снижение температуры синтеза микрокапсул	Повышение пористости и проницаемости оболочек
Изменение pH раствора пленкообразователя и последующее снижение температуры	Изменение пористости и проницаемости оболочек
Применение полимеров с низкой температурой плавления коацерватной фазы	Уменьшение пористости и проницаемости; снижение потерь вещества во время синтеза микромолекул
Введение в состав дисперсной фазы веществ, образующих полимерные пленки на границе раздела фаз	То же
Обработка микрокапсул веществами – пленкообразователями	“ – “

Материалами ядра микрокапсул служат масла, различные присадки к маслам, ингибиторы коррозии и др. (рис. 5). Содержание активного вещества в микрокапсулах составляет ~90 %.

С учетом математической модели (15–17) и проведенных экспериментальных исследований сделаны выводы о нецелесообразности использования изменений толщины оболочек микрокапсул на их проводимость.

Положительные результаты – изменение величин коэффициентов диффузии в диапазоне трех десятичных порядков достигаются путем подбора исходных реактивов и температуры синтеза микрокапсул без существенных изменений толщины микрокапсул (табл. 3 и 4). На рис. 6 показаны изменения содержания ионола в трансформаторном масле во время его окисления: с наибольшей скоростью срабатывается ионол при его традиционном использовании; 50%-й раствор ионола в микрокапсулах срабатывается медленнее, кривая проходит через максимум; микрокапсулы с кристаллическим ионолом высвобождают ионол с постоянной скоростью и обеспечивают наибольшее пролонгирование стабильности масла.

Таблица 4. Влияние условий синтеза, основных и вспомогательных материалов для образования оболочек микрокапсул на их диффузионную проницаемость

Исходный полимер	Осадитель	Температура разделения фаз и формирование оболочек, °С	Дубитель, вспомогательное вещество	Продолжительность дублирования, ч	$D_e \cdot 10^{11}$ см <sup>2</sup> /с при 90 °С
Фотожелатин	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	40	Танин +	1,5	280
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	46	Пластификатор	–	–
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	50	То же	1,5	11
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	50	Синтан	1,5	13
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	50	Синтин +	–	3,5
	Полиакриловая кислота	50	Пластификатор	1,5	9
“ – “	То же	50	Эстракт дуба + пластификатор	1,5	30
	“ – “	50	Танин + пластификатор	1,5	130
	“ – “	50	“ – “	1,5	30
Поливиниловый спирт 7/2	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	48	Формалин	1,5	1600
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	48	То же	72	7,9
Сольвар (ПВС 8/14)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	48	“ – “	1,5	2900
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	48	“ – “	72	1,6

Таким образом, разработаны и испытаны микрокапсулы с антиокислительными и антикоррозионными

присадками и значениями коэффициентов диффузии в диапазоне  $10^{-8}$ – $10^{-11}$  см<sup>2</sup>/с, что позволяет применять их в системах с реальными различными скоростями срабатывания.

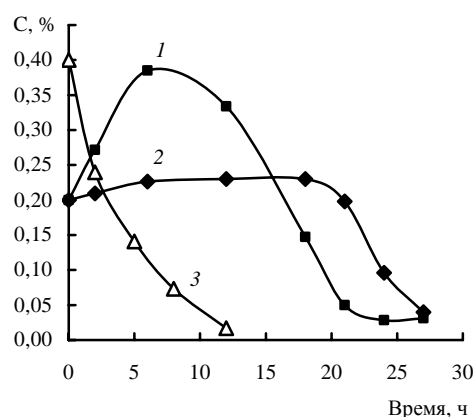
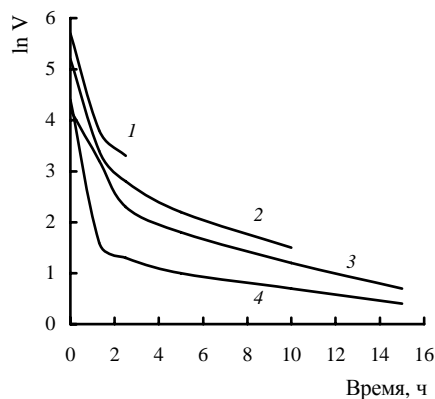


Рис. 6. Влияние концентрации и фазового состояния дибутилпаракрезола (ДВРС) на стабилизацию трансформаторного масла: 1 – 50%-й раствор ДВРС в микрокапсулах, 2 – кристаллический ДВРС в микрокапсулах, 3 – растворенный ДВРС

Не менее важными и перспективными для дозированного ввода активных веществ являются полимерные матрицы на основе продуктов радикальной (ко)полимеризации мономеров акрилового ряда – поперечносшитые гидрогели. Набухая, они способны иммобилизовывать значительное количество водорастворимых полярных веществ – лекарственных препаратов. В дальнейшем эти вещества высвобождаются и таким образом могут использоваться в качестве лекарственных препаратов пролонгированного действия. Скорость диффузии зависит от природы (ко)мономеров, концентрации и природы сшивающих агентов, сочетания гидрофильных и гидрофобных свойств (ко)мономеров.

Применение гидрогелей акрилового ряда особенно перспективно в медицине благодаря уникальному сочетанию биосовместимости, прозрачности и способности к программированному высвобождению активных веществ. При этом в зависимости от назначения препарата и необходимой скорости высвобождения значения коэффициентов эффективной диффузии должны охватывать диапазон  $10^{-6}$ – $10^{-9}$  см<sup>2</sup>/с. С этой целью были синтезированы полиакриламидный гель с различной степенью сшивки и кополимерные гидрогели на основе систем акриламид – акриловая кислота (АА – АК), акриламид – акрилонитрил (АА–АН) и акриловая кислота – акрилонитрил (АК – АН), а также изучены их сорбционные свойства, набухаемость и скорость диффузии из них лекарственных препаратов различного назначения. Ниже излагаются в сжатой форме некоторые основные результаты, которые послужили основой для разработки терапевтических глазных пленок

для лечения глаукомы, а при дефектах зрения – контактных линз с растворами пилокарпина. Разработан противоожоговый гелевый материал с хлоргексидином, который сочетает эффективную сорбцию экссудата ран с пролонгированным бактерицидным и анальгетическим действием.

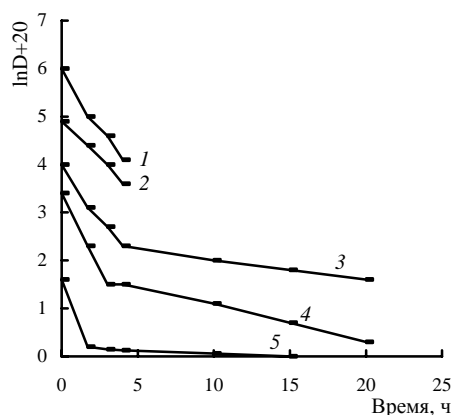


**Рис. 7.** Зависимость скорости вымывания пилокарпина от времени для различных гидрогелевых систем: 1 – ПААГ, концентрация  $N_1N_1$ -метилена-бис-акриламида (МБА)  $C_{МБА} = 0,42\%$ ; 2 – концентрация АК  $C_{АК} = 15\%$ ,  $C_{МБА} = 0,42\%$ ; 3 –  $C_{АК} = 35\%$ ,  $C_{МБА} = 0,42\%$ , 4 –  $C_{АК} = 45\%$ ,  $C_{МБА} = 0,84\%$

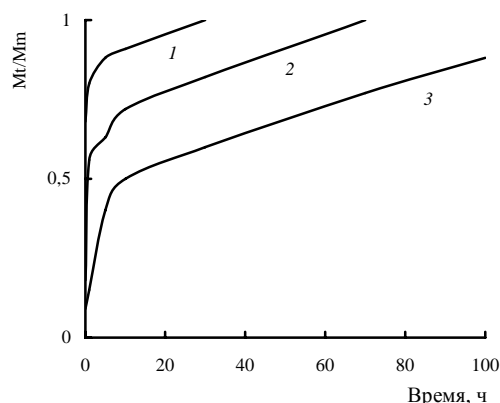
Как видно из рис. 7, для всех исследованных гидрогелей с течением времени скорость вымывания пилокарпина снижается. В первые минуты она очень большая, особенно в случае ПААГ и на 5-ю минуту составляет около 7 % в 1 ч. С ростом содержания в гидрогеле карбоксильных групп, которые связывают молекулы пилокарпина, а затем гидролизуются, с его высвобождением скорость вымывания значительно снижается, составляя на 5-ю минуту для 15%-го содержания звеньев акриловой кислоты (АК) примерно 2,5 % в 1 ч, а для 45%-го – 0,5 % в 1 ч. Здесь и далее процент комономера показан по отношению к сумме комономеров. С течением времени скорость вымывания пилокарпина из полимерных гидрогелей на основе акриламида и акриловой кислоты стабилизируется на уровне ~1 % в 1 ч.

Найденные значения эффективного коэффициента диффузии пилокарпина (рис. 8) также демонстрируют принципиальные различия между гомополиакриламидным гелем и кополимерными гидрогелями, содержащими активные карбоксильные группы. В случае последних коэффициенты диффузии пилокарпина почти на два порядка ниже, результатом чего и есть пролонгированное выделение препарата. В полулогарифмических координатах зависимости коэффициентов диффузии пилокарпина от времени для кополимерных гидрогелей на основе акриламида и акриловой кислоты имеют характерный излом (рис. 8, кривые 3–5), отсутствующий в случае гомополиакриламида (рис. 8, кривые 1, 2). До начала излома главный вклад в высвобождение пилокарпина вносит простое вымывание препарата, не связанного с полимерной матрицей спе-

цифическим взаимодействием, а после него – вымывание, которому предшествует гидролиз ионных связей между молекулами пилокарпина и карбоксильными группами, который протекает с меньшей скоростью.



**Рис. 8.** Зависимость коэффициентов диффузии пилокарпина от времени для различных гидрогелевых систем: 1 – ПААГ,  $C_{МБА} = 0,42\%$ ; 2 –  $C_{АК} = 15\%$ ,  $C_{МБА} = 0,42\%$ ; 3 –  $C_{АК} = 35\%$ ,  $C_{МБА} = 0,21\%$ ; 4 –  $C_{АК} = 45\%$ ,  $C_{МБА} = 0,84\%$ ; 5 –  $C_{АК} = 0,45\%$ ,  $C_{МБА} = 0,84\%$



**Рис. 9.** Кинетика вымывания пилокарпина из глазных лечебных пленок на основе: 1 – ПААГ,  $C_{МБА} = 0,075\%$ ; 2 –  $C_{АК} = 50\%$ ,  $C_{МБА} = 0,075\%$ ; 3 – взаимопроницающей сетки (в поровом пространстве образца 2 заподимеризована композиция, из которой получается образец 1);  $Mt/Mm$  – отношение количества вымытого и исходного пилокарпина

Как видно из рис. 8, чем выше содержание ионных групп в полимерной матрице, тем раньше начинает реализовываться второй из описанных механизмов высвобождения. Что касается ПААГ, то вымывание препарата здесь происходит по первому механизму, что объясняется отсутствием химического взаимодействия между препаратом и полимерной матрицей. Рис. 9 иллюстрирует кинетику высвобождения антиглаукомного препарата пилокарпина гидрохлорида из глазных лечебных пленок, изготовленных из ПААГ (кривая 1), из кополимерного гидрогеля на ос-



нове акриламида и акриловой кислоты (кривая 2) и из взаимопроникающих сеток, содержащих ионогенные группы (кривая 3). Введение в полиакриламидный гель ионогенных карбоксильных групп, образующих с молекулами азотистого основания (пилокарпина) ионные связи, замедляет диффузию. Ограничение размеров порового пространства в гидрогелях при образовании взаимопроникающих сеток (кривая 4) также вносит свой вклад в торможение диффузии. Если за 1,5 ч из ПААГ вымывается ~ 82 % пилокарпина, то из пленки, содержащей 50 % АК – только 41 %, а из взаимопроникающей сетки – 16 % антиглаукомного препарата.

Аналогично за 2 ч из ПААГ высвобождается 95 % хлоргексидина, а из сополимера, содержащего 20 % АК – всего 8 %.

Таким образом, введение в полиакриламидные гели звеньев акрилонитрила, акриловой кислоты и взаимопроникающих сеток приводит к получению гидрогелей, степень набухания и транспортные характеристики которых очень чувствительны даже к незначительным изменениям pH, состава дисперсионной среды, температуры, электрических полей. Это открывает возможности получения широкого спектра гидрогелей – от высокочемических суперабсорбентов до высокоплотных (коллапсированных) полимеров путем незначительного изменения параметров синтеза и применения – получивших название "восприимчивых" или даже "интеллектуальных" [33, 34]. Полагаем, что возможности их практического использования весьма перспективны.

### Литература

1. Папок К.К., *Химмотология топлив и смазочных масел*, Москва, Воениздат МО СССР, 1980.
2. Виппер А.Б., Виленкин А.В., Гайснер Д.А., *Зарубежные масла и присадки*, Москва, Химия, 1981.
3. Альтшулер М.А., Виппер А.Б., Журба А.С., др., *Химия и технол. топлив и масел*, 1980, (10), 27.
4. Лашхи В.Л., Фукс Г.И., *Справочник по триботехнике*, Москва, Машиностроение, 1990, том 2, 29–39.
5. Альтшулер М.А., Виппер А.Б., Журба А.С., *Двигателестроение*, 1988, 1 (109), 27–39.
6. *Матеріали наук. сесії Відділення хімії НАН України*, Харьков, Основа, 1998.
7. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А., *Фармакокинетика*, Москва, Медицина, 1980.
8. Денисов Е.Т., *Кинетика гомогенных химических реакций*, Москва, Высш. шк., 1978.
9. Aksielrud G.A., Altshuler M.A., *Ruch masy w cialach porowatych*, Warszawa, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, 1987.
10. Kruyt H.R., *Colloid Science*, vol. 2 (Reversible Systems), New York, London, 1949.
11. Альтшулер М.А., *Докл. АН УССР*, 1979, (2), 102.
12. Альтшулер М.А., Виппер А.Б., Кириллова Л.И., *Химия и технол. топлив и масел*, 1979, (9), 22–24.
13. Sharma G.K., Chawla O.P., *Tribology International*, 1988, 21 (6), 317–325.
14. Школьников М.П., Козак Ф.В., Дмитренко В.С., *Нафт. і газ. пром-сть*, 1996, (4), 53–54.
15. Johnson V.D., Rorcek S., Rokosz M.J., *Lubrication Science*, 1996, 6 (3), 247–266.
16. Bethall M.R., Browne P.S., Hagel R.W., *Society of Automotive Engineers Papers*, № 780373, 17.
17. Gibaldi M., *Biopharmaceutics*, Philadelphia, 1970.
18. Болтак Б.И., *Диффузия в полупроводниках*, Москва, Наука, 1960.
19. Crank J., *The Mathematics of Diffusion*, Oxford Univ. press, 1964.
20. Kondo T., *Surface and Colloid Sci.*, 1978, 10 (4), 1–43.
21. Kondo A., *Microcapsule Proces. and Technol.*, 1979, (4), 183.
22. Солодовник В.Д., *Микрокапсулирование*, Москва, Химия, 1980.
23. Altshuler M.A., Apostolyuk Z.S., Gorbenko S.I., Pasmurtseva N.A., *8th Int. Colloquium Tribology*, 2000, 3, 24.
24. Altshuler M.A., *10th Int. Symp. on Microencapsulation*, 1995, 87.
25. Altshuler M.A., *Int. Konf. of Colloid Chemistry and Physical-Chemical Mechanics*, Moscow, 1998, 135.
26. Самченко Ю.М., Ульберг З.Р., Комарський С.А., *Наукові основи розробки лікарських препаратів*, Харків, 1998, 159–177.
27. Самченко Ю.М., Атаманенко І.Д., Баранова А.І., *Докл. АН УССР*, 1991, (6), 131.
28. Самченко Ю.М., Ульберг З.Р., *Коллоид. журн.*, 1996, 58, 240–243.
29. Samchenko Yu., Ulberg Z., *J. Chem. Phys.*, 1996, 93, 920.
30. Samchenko Yu., Ulberg Z., *Progr. Colloid. Polym. Sci.*, 1996, 102, 118.
31. Самченко Ю.М., Баранова А.И., Ульберг З.Р., *Коллоид. журн.*, 1992, 54, 134.
32. *Engine Oil Alkalinity: Factors Affecting TBN. TS 27/77/o*, London, В.Р.
33. Dagani R., *Chemical and Engineering News June*, 1997, 10.
34. Филиппова О.Е., *Высокомолекуляр. соединения*, 2000, 42 (12), 2328–2352.

Поступила в редакцию 20 декабря 2001 г.

## Системи пролонгованої дії на основі гідрофільних полімерів у техніці та медицині

*М.А. Альтиулер<sup>а</sup>, Ю.М. Самченко<sup>б</sup>*

*<sup>а</sup>Український науково-дослідний інститут нафтопереробної промисловості "МАСМА",  
Україна, 03680 Київ, просп. Академіка Паладіна, 46; тел. (044) 444-24-13;*

*<sup>б</sup>Інститут біоколоїдної хімії НАН України,  
Україна, 03142 Київ, бульвар Вернадського, 42; тел. (044) 444-80-78.*

Проаналізовано методи синтезу і застосування мікрокапсул з гідрофобним вмістом і оболонками з полімерних гідрогелів, а також полімерних гідрогелів у вигляді плівок і дисперсій, які містять гідрофільні полярні функціональні речовини. Запропоновано математичну модель застосування мікрокапсул і гідрогелів з активними функціональними речовинами в якості препаратів пролонгованої дії. Розроблено методи отримання (ко)полімерних дисперсних матеріалів (мікрокапсул, гідрогелів) із заданими властивостями.

## Systems of prolong operation on the basis of hydrophilic polymers in engineering and medicine

*M.A. Altshuler<sup>a</sup>, Yu.M. Samchenko<sup>b</sup>*

*<sup>a</sup>Ukrainian Scientific-Research Institute of Oil Refining industry "MASMA",  
46, acad. Palladin prosp., Kyiv, 03680, Ukraine, Tel.: (044) 444-24-13;*

*<sup>b</sup>Institute of Biocolloid Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,  
42, Vernadsky Bul., Kyiv, 03142, Ukraine, Tel.: (044) 444-80-78.*

Methods of synthesis and use of microcapsules with water-repellent content and coating made from polymeric hydrogels as well as polymeric hydrogels in the form of films and dispersion containing hydrophilic polar functional substances have been analyzed. Mathematical model of use of microcapsules and hydrogels with active functional substances as prolong operation compounds has been proposed. Methods of production of (co)polymeric dispersed materials (microcapsules, hydrogels) with specified properties have been developed.