

УДК 541.64, 544.777, 544.777.051, ГРНТИ 31.25.15

СВЕТОРАССЕЯНИЕ КОЛЛОИДНЫХ АГРЕГАТОВ АМФИФИЛЬНЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ СОПОЛИМЕРОВ, ПОЛУЧЕННЫХ НАНООСАЖДЕНИЕМ

Е.Р. Гасилова

Институт высокомолекулярных соединений РАН, г. Санкт-Петербург

Коллоидные агрегаты альтернирующих сополимеров гидрофильного (*N*-винилпирролидон) и гидрофобного (1,1,1,3,3,3-гексафторизопропил- α -фторакрилат) звеньев получены прикапыванием растворов в хорошем растворителе (этанол) в большой объем нерастворителя (воду). Методами статического и динамического рассеяния света определены, соответственно, радиусы инерции (R_g) и гидродинамические радиусы (R_h) коллоидов. Исследованы зависимости R_g и R_h от концентрации сополимеров в исходном растворе в этаноле (C_0) и от конечной концентрации коллоидов в воде (C). Величина структурно-чувствительного отношения $R_g/R_h \approx 1.0$ указывает на сферическую форму коллоидов. Умеренная стабильность коллоидов в течение нескольких суток определяется небольшим отрицательным дзета-потенциалом (-10 мВ).

Ключевые слова: *наноосаждение, светорассеяние, коллоиды, альтернирующие сополимеры.*

Интерес к формированию наноразмерных контейнеров для систем доставки лекарств и пролонгирования их действия велик [1]. К таким системам, в частности, относятся наиболее изученные мицеллы амфифильных диблок-сополимеров [2]. Гидрофобные ядра этих мицелл (рис. 1А) способны инкапсулировать гидрофобные лекарственные препараты. Однако большинство лекарственных препаратов содержит как гидрофобные, так и гидрофильные фрагменты, поэтому для их эффективного инкапсулирования необходимо создавать соответствующие гидрофильно-гидрофобные коллоидные наночастицы, как, например, мицеллы амфифильных градиентных сополимеров (рис. 1В) [3; 4]. В качестве альтернативы создания мицелл на основе самоорганизации блок-сополимеров в последнее время стал применяться метод наноосаждения, одним из вариантов которого является покапельное введение раствора полимера в хорошем растворителе в большой объем нерастворителя (воду) [5; 6]. Метод наноосаждения является быстрым, простым в исполнении и экологически чистым. Методом наноосаждения были получены коллоиды различных полимеров [7–11]. Такие коллоиды применяются в качестве контейнеров для доставки лекарств [12; 13]. Стабильность наноосажденных коллоидов обеспечивается с помощью

дополнительных стабилизирующих агентов или электростатическим отталкиванием заряженных групп, введенных в состав сополимеров [14; 15]. Электростатическую стабильность коллоидов оценивают с помощью величины дзета-потенциала (потенциал 30 мВ считается достаточным для коллоидной стабильности) [16]. В настоящей работе методом наноосаждения получены коллоиды эквимольных амфифильных альтернирующих фторсодержащих сополимеров в воде (рис. 1С). Гидрофильным звеном в данных сополимерах является *N*-винилпирролидон, гидрофобным – 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропил- α -фторакрилат. Структурные формулы звеньев представлены на рис. 2.

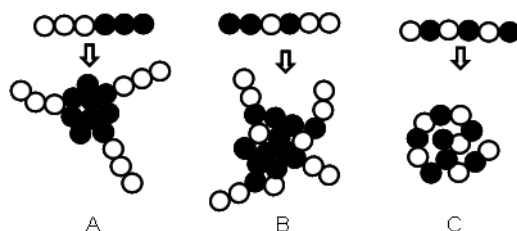


Рис. 1. Мицеллы блок-сополимеров (А), градиентных сополимеров (В) и коллоиды альтернирующих сополимеров, полученные наноосаждением (С). Черным обозначены гидрофобные звенья, белым – гидрофильные

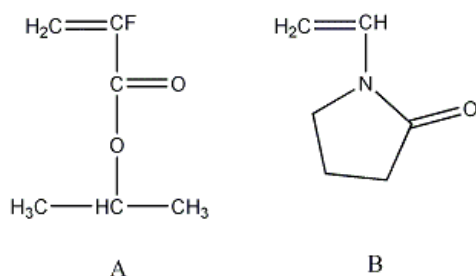


Рис. 2. Структура мономерных звеньев 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропил- α -фторакрилата (А), *N*-винилпирролидона (В)

Гидродинамические радиусы (R_h) и радиусы инерции (R_g) коллоидов определяли методами динамического и статического рассеяния света, соответственно (методика описана в [17]). Дзета-потенциалы коллоидов определены методом электрофоретического динамического рассеяния света с помощью прибора Zeta-Sizer (Malvern). Исследовали влияние C_0 , концентрации коллоидных частиц в воде (C) на размеры и форму коллоидов.

Сополимеры получены методом радикальной (RAD) полимеризации (в качестве инициатора служил ДАК), а также методом псевдоживой радикальной полимеризации по механизму обратной передачи цепи (RAFT) с бензилбензодитиоатом в качестве агента передачи цепи [18]. Характеристики исходных сополимеров приведены

в табл. 1. RAFT-сополимеры разной молекулярной массы были получены при разных конверсиях.

Таблица 1

Характеристики сополимеров по результатам работ [17; 18]

Сополимер	M_w , кг/моль	VP, %	$(R_h)_o$, нм	$A_2 \times 10^4$, мл моль/г ²
RAFT-1	41	56	6.4	3.3
RAFT-2	53	52	8.0	3.7
RAFT-3	68	51	8.7	1.7
RAD	390	52	11.7	1.3

M_w – средневесовая молекулярная масса [18];

VP – мольная доля винилпирролидона в сополимере [18];

$(R_h)_o$ – гидродинамический радиус индивидуальных макромолекул [17];

A_2 – второй вириальный коэффициент растворов в этаноле [17]

Таблица 2

Радиусы коллоидов, полученные динамическим (R_h) и статическим (R_g) рассеянием света

полимер	C_0 , вес. %	C , г/л	R_g , нм	R_h , нм	R_g/R_h
RAFT-1	2	0.5	24	27	0.9
RAFT-1	2	0.8	34	36	0.9
RAFT-1	3	0.4	35	43	0.8
RAFT-1	4	0.5	35	45	0.8
RAFT-2	4	0.5	52	53	1.0
RAFT-2	4	2.0	28	51	0.5
RAFT-3	4	0.5	39	47	0.8
RAD	4	0.2	80	88	0.9

Положительные величины A_2 указывают на то, что этанол является хорошим растворителем данных сополимеров. RAFT-сополимеры разной молекулярной массы (RAFT-1, RAFT-2 и RAFT-3) получены при разных конверсиях. С ростом конверсии наблюдался также рост композиционной неоднородности сополимеров [17]. Вода оказалась плохим растворителем сополимеров RAFT-1, RAFT-2 и RAD, а наиболее композиционно-неоднородный сополимер RAD-3 образовывал в воде крупные коллоидные агрегаты. При наноосаждении концентрацию исходных растворов в этаноле варьировали от 1 до 5 вес. %. Объем нерастворителя (воды) составлял 4 мл. Концентрацию сополимеров в конечном водном растворе варьировали от 0.25 до 2.0 г/л. Величины R_g и R_h коллоидов, полученных из растворов с различными исходными концентрациями в этаноле (C_0) и конечными концентрациями в воде (C), представлены в табл. 2. Зависимость R_h от C_0 (рис. 3) указывает на то, что коллоидные агрегаты не формируются при $C_0 < 1$ вес. %. При $C_0 > 1$ вес. % R_h увеличивается с C_0 . Структурно-

чувствительное отношение коллоидов R_g/R_h не зависит от концентраций C_0 и C (табл. 2). Величина $R_g/R_h \approx 1$ свидетельствует о сферической форме коллоидов [19]. Предположительная структура коллоидов изображена на рис. 1С.

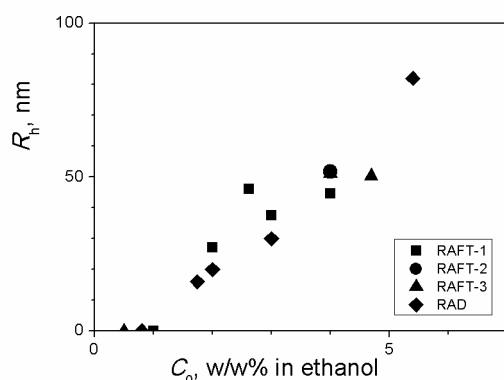


Рис. 3. Зависимость гидродинамического радиуса коллоидов от исходной концентрации сополимеров в этаноле

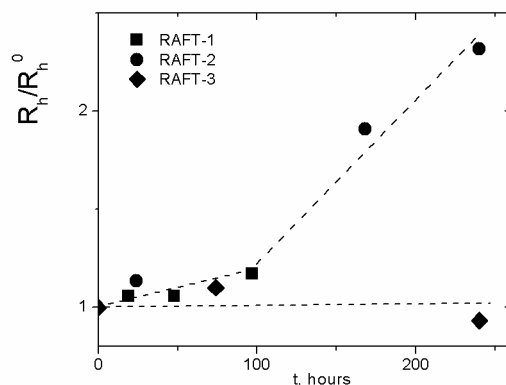


Рис. 4. Зависимость отношения приведенного значения гидродинамического радиуса к начальному для наноосажденных коллоидов от времени хранения

Стабильность коллоидов оценивали по зависимости R_h от времени. Характерный пример таких зависимостей показан на рис. 4. Видно, что наиболее стабильны коллоиды RAFT-3 (наиболее композиционно неоднородного сополимера, который и в воде образовывал коллоиды). Остальные коллоиды в течение первых трех дней после приготовления также достаточно стабильны. Потом происходит более резкий рост R_h . Далее рост R_h замедлялся, одновременно начинала уменьшаться интенсивность рассеяния, что связано с выпадением в осадок наиболее крупных агрегатов.

Относительная стабильность коллоидов вызвана небольшим отрицательным дзета-потенциалом (-10 мВ). В то же время дзета-потенциал исходного водорастворимого гомополимера поливинилпирролидона близок к нулю. По-видимому, небольшой отрицательный потенциал коллоидов вызван сорбцией отрицательно заряженных гидроксидов (аналогично тому, как это происходит в эмульсиях масло–вода [20]).

Таким образом, методом наноосаждения получены коллоидные агрегаты эквимольных полуфторированных полимеров различной молекулярной массы и композиционной неоднородности. Величина структурно-чувствительного отношения R_g/R_h указывает на сферическую форму коллоидов. Размер коллоидов можно регулировать изменением концентрации исходных сополимеров в этаноле. Умеренная стабильность коллоидов поддерживается небольшим отрицательным дзета-потенциалом.

Автор выражает благодарность Дарье Юрасовой (ИВС РАН) за измерение дзета-потенциала.

Список литературы

1. Allen T.M., Cullis P.R. // *Science*. 2004. V. 303. P. 1818–1822.
2. Borisova O., Billon L., Zaremski M., Grassl B., Bakaeva Z., Lapp A., Stepanek P., Borisov O. // *Soft Matter*. 2012. V. 8. P.7649–7659.
3. Suarez P., Rojo L., Gonzalez-Gomez A., San Roman J. // *Macromol. Biosci*. 2013. V. 13. P. 1174–1184.
4. Gallardo A., Rodriguez G., Aguilar M. R., Fernandez M., San Roman J. // *Macromolecules*. 2003. V. 36. P. 8876–8880.
5. D'Addio S.M., Prud'homme R. K. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011. V. 63. P. 417–426.
6. Mora-Huertas C.E., Fessi H., Elaissari A. // *Int. J. Pharm.* 2010. V. 385. P. 113–142.
7. Hornig S., Heinze T. // *Biomacromolecules*. 2008. V. 9. P. 1487–1492.
8. Legrand Ph., Lesieur S., Bochot A., Gref R., Raatjes W., Barratt G., Vauthier C. // *Int. J. Pharm.* 2007. V. 344. P. 33–43.
9. Schubert S., Delaney J.T., Schubert U.S. // *Soft Matter*. 2011. V. 7. P. 1581–1588.
10. Yan X., Delgado M., Fu A., Alcouffe P., Gouin S.G., Fleury E., Katz J.L., Ganachaud F., Bernard J. // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014. V. 53. P. 6910–6913.
11. Beck-Broichsitter M., Rytting E., Lebhardt T., Wang X., Kissel T. // *Europ. J. Pharm. Sci.* 2010. V 41. P. 244–253.
12. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Preat V. // *J. Controlled Release*. 2012. V. 161. P. 505–522.
13. Kumari A., Yadav S. K., Yadav S. C. // *Colloids Surf. B.* 2010. V. 75. P. 1–18.

14. Reisch A., Runser A., Arntz Y., Me'ly Y., Klymchenko A.S. // ACS Nano. 2015. V. 9. P. 5104–5116.
15. Legrand P., Lesieura S., Bochot A., Gref R., Raatjes W., Barratt G., Vauthier C. // Int. J. Pharm. 2007. V. 344. P. 33–43.
16. Riddick T.M. Control of Colloid Stability through Zeta Potential; Zeta Meter: New York, 1968.
17. Gasilova E.R., Solomin I.V., Kulikov E.E., Zotova O.S., Zaitsev S.D., Semchikov Yu.D. // Intern. J. Polym. Anal. Char. 2013. V. 18. P. 510–519.
18. Зайцев С. Д., Семчиков Ю. Д., Черникова Е. В. // Высокомогл. Соед. Б. 2009. Т.51. С. 517–521.
19. Burchard W. // Adv. Pol. Sci. 1999. V. 143. P. 115–194.
20. Marinova K.G., Alargova R. G., Denkov N.D., Veleev O.D., Petsev D.N., Ivanov I.B., Borwankar R.P. // Langmuir. 1996. V. 12. P. 2045–2051.

LIGHT SCATTERING OF COLLOIDAL AGGREGATES OF AMPHIPHILIC FLUOROCONTAINING COPOLYMERS OBTAINED BY NANOPRECIPITATION

E.R. Gasilova

Institute of macromolecular compounds, Russian Academy of Sciences, St.Petersburg,
Russia

Colloidal aggregates of alternating copolymers of hydrophilic (*N*-vinylpyrrolidone) and hydrophobic (1,1,3,3-hexafluoroisopropyl- α -fluoroacrylate) units were obtained by dropwise pouring of the solutions in good solvent (ethanol) into a bath of nonsolvent (water). Hydrodynamic radius (R_h) and radius of gyration (R_g) of the colloids were determined by dynamic and static light scattering, respectively. The dependences of R_g and R_h on the initial concentration of copolymers in ethanol (C_0) and final concentration in water (C) were studied. The magnitude of the structure-sensitive ratio $R_g/R_h \approx 1.0$ for all colloids points out their spherical form. Colloidal stability during several days is supported by zeta-potential of -10 mV.

Keywords: *nanoprecipitation, light scattering, colloids, alternating copolymers.*

Об авторе

ГАСИЛОВА Екатерина Рэмовна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, e-mail: Katja.Gasilova@gmail.com