

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА СОЛЮБИЛИЗАЦИИ ГОССИПОЛА ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНОМ

© М. Г. Мухамедиев, Д. А. Гафурова, Д. Ж. Бекчанов, Д. Н. Шахидова, Т. Х. Рахимов

Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека,
100174, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Вузгордонок
E-mail: mmuxamediev@mail.ru

Поступила в Редакцию 14 июня 2023 г.
После доработки 29 декабря 2023 г.
Принята к публикации 29 декабря 2023 г.

Изучены физико-химические особенности процесса солюбилизации госсипола (ГС) поливинилпирролидоном (ПВП). Показано, что продукт солюбилизации в отличие от исходного полифенола представляет собой растворимый в воде супрамолекулярный комплекс. ИК-спектроскопическими исследованиями установлено, что комплексообразование ПВП с ГС осуществляется за счет возникновения водородных связей между кислородом карбонильной группы пирролидонового цикла полимера и протоном гидроксильной группы полифенола. Зависимость относительной вязкости водных растворов супрамолекулярного комплекса зависит от его состава и проходит через минимум с наименьшим значением при соотношении ПВП:ГС, близком к 2:1, что свидетельствует о наибольшей компактизации структуры данного комплекса в водной среде при данном соотношении исходных компонентов. Установлено, что исследуемую солюбилизацию ГС с ПВП можно представить как процесс адсорбции полифенола полимером и описать его с помощью теории мономолекулярной адсорбции Ленгмюра.

Ключевые слова: госсипол; поливинилпирролидон; солюбилизация; физико-химические свойства; комплексообразование, адсорбция

DOI: 10.31857/S0044461823120058; EDN: LOQZLO

Известно, что полимеры широко используются для модификации биологически активных веществ (БАВ). Такая модификация позволяет уменьшить токсичность, улучшить водорастворимость и терапевтическое воздействие БАВ [1]. Госсипол (ГС) — 2,2-ди-(1,6,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-альдегидонафтил) — соединение полифенольного характера с собственной физиологической активностью. Этот полифенол содержится во всех частях хлопкового растения, но в основном накапливается в ядре семян и корнях, и получать его можно из отходов хлопководства и побочных продуктов масложировой промышленности. Госсипол и его производные обладают ярко выраженной противовирусной и ин-

терферон индуцирующей активностью против ряда миксо- и герпес-вирусов. Однако ГС практически не растворяется в воде, поэтому его применяют в клинике для лечения некоторых заболеваний вирусной этиологии только в виде 3%-ного линимента [2]. Одним из путей гидрофилизации и уменьшения токсичности гидрофобных лекарственных веществ, к которым относится ГС, является солюбилизация их водорастворимыми и малотоксичными полимерами. Наиболее широко известным продуктом солюбилизации ГС полимерами является препарат Кагоцел, широко используемый для профилактики и лечения гриппа [3]. Хорошо растворимый в воде, малотоксичный препарат, обладающий ярко выраженным проти-

вовирусным свойством, также получен путем солюбилизации ГС поливинилпирролидоном (ПВП) [4]. Как известно, ПВП проявляет четко выраженные гидрофильные свойства: хорошая растворимость в воде и большинстве органических растворителей, высокая склонность к солюбилизации различных веществ, в том числе лекарственных препаратов, токсинов. При этом показано, что механизм солюбилизации в основном зависит от природы связываемого ПВП компонента [5]. Следует отметить, однако, что работа [4] в основном посвящена изучению фармакологических свойств полученного препарата, а физико-химические особенности и механизм процесса солюбилизации ГС ПВП практически не изучены.

Цель исследования — изучение физико-химических особенностей и выявление механизма процесса солюбилизации госсипола поливинилпирролидоном.

Экспериментальная часть

Характеристика использованных реактивов.

Поливинилпирролидон — производства ООО «АК СИНТВИТА» ФСП 42 0345436703 (Россия), мол. масса 8000. Перед использованием его очищали пересаживанием из этилового спирта в диэтиловый эфир; выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме до постоянной массы.

Госсипол произведен в Институте биоорганической химии АН РУз — Ts03535693-36:2020. Его очищали перекристаллизацией из диэтилового эфира, чистоту контролировали с помощью тонкослойной хроматографии.

Супрамолекулярные комплексы ГС с ПВП различного состава получали следующим образом. Для получения комплекса состава ПВП : ГС = 10 : 1 ПВП (0.01 моль, 11 г) растворяли в 9 г (11.2 мл) этилового спирта и добавляли 0.518 г (0.001 моль) ГС, растворенного в 9 г этилового спирта. Целевой продукт, представляющий собой аморфный порошок светло-желтого цвета, выделяли лиофилизацией.

ИК-спектры образцов регистрировали на спектрометре Specord IR-75 в таблетках KBr, УФ-спектры — на спектрофотометре Specord M-40 UV-VIS. Вязкость растворов комплексов ПВП с ГС изучали в вискозиметре Уббелодде при температуре 298 К.

Процесс адсорбции ГС ПВП изучали методом равновесного диализа. Для этого использовали двухкамерный диализатор, камеры которого изготовлены из политетрафторэтилена и отделены друг от друга полупроницаемой мембраной из диацетата целлюлозы. Для изучения равновесия, наблюдаемого в процессе

адсорбции ГС ПВП, диализ спиртового раствора ГС вели сначала против спирта, затем против спиртового раствора полимера. Разница между концентрациями ГС, проникшими через мембрану против раствора полимера и против чистого спирта, давала количество ГС, адсорбированного полимером. Концентрацию ГС в процессе диализа определяли по величине оптической плотности исследуемой среды при длине волны 374 нм. Обработку полученных данных проводили уравнением Ленгмюра–Клотца [6]:

$$\frac{1}{\Gamma} = \frac{1}{nK} \frac{1}{c} + \frac{1}{n},$$

где Γ — количество молей полифенола, сорбированных на один основа/моль ПВП; n — число связанных участков; c — молярная концентрация свободного ГС в период равновесия; K — константа связывания. Произведение $nK = K_1$ дает термодинамическое значение первой константы равновесия.

Обсуждение результатов

Солюбилизация ПВП ГС приводит к образованию супрамолекулярных комплексов, которые в отличие от исходного полифенола при содержании последнего 15 мас% и меньше хорошо растворимы в воде.

Анализ ИК-спектров (рис. 1) полученных комплексов показывает, что наряду с полосой поглощения в области 1670 см^{-1} , характерной для карбонильной группы амидной связи исходного полимера, появляется небольшая полоса поглощения в области $1730\text{--}1760 \text{ см}^{-1}$, что является признаком амидной карбонильной группы, связанной водородной связью [7]. При этом наблюдается небольшое уширение полосы поглощения при 3427 см^{-1} , соответствующей ОН-группе ГС, свидетельствующее об участии этих групп в образовании водородных связей последнего с поливинилпирролидоном. Следует отметить, что полоса поглощения при 1711 см^{-1} , соответствующая карбонильной группе ГС, остается неизменной. Комплексообразование ПВП с малыми молекулами в растворах исследовано с различных точек зрения. Найдено, что процесс связывания малых молекул полимерами может осуществляться за счет электростатического притяжения, гидрофобного взаимодействия, образования комплексов с переносом заряда, водородными связями и различными силами Ван-дер-Ваальса [8].

В случае фенолов ассоциация осуществляется в основном за счет образования водородных связей между карбонильной группой ПВП и протоном гидроксила [9]. Учитывая это и основываясь на

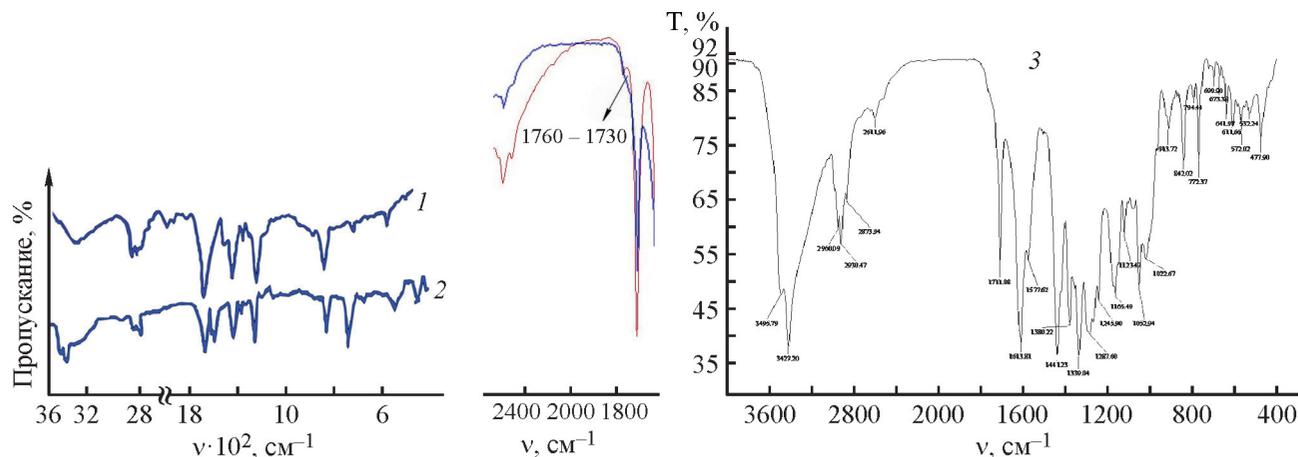


Рис. 1. ИК-спектры поливинилпирролидона (1), комплекса поливинилпирролидона с госсиполом (2) и госсипола (3).

ИК-спектроскопических данных, с уверенностью можно сказать, что образование супрамолекулярного комплекса между ПВП и ГС в процессе сольubilизации осуществляется за счет возникновения водородных связей между кислородом карбонильной группы пирролидонового цикла полимера и протоном гидроксильной группы полифенола.

С физико-химической точки зрения изучаемый процесс сольubilизации можно рассматривать как адсорбцию молекул ГС на активные центры ПВП. Такой подход позволяет описать его в виде изотерм и, используя мономолекулярную теорию адсорбции Ленгмюра, рассчитать термодинамические параметры процесса адсорбции ГС ПВП.

Зависимость $1/\Gamma$ от $1/c$ (рис. 2) прямолинейна, и с увеличением температуры сорбция уменьшается. Прямолинейный характер данной зависимости свидетельствует о том, что процесс сольubilизации ГС ПВП описывается уравнением Ленгмюра–Клотца и

по своему характеру близок к обычным процессам физической сорбции.

В табл. 1 приведены значения K и n в уравнении Ленгмюра–Клотца для изучаемой системы. Для сравнения также приведены значения этих величин, найденные при взаимодействии ПВП с паразамещенными фенолами, взятые из работы [6], откуда видно, что 100 пирролидоновых звеньев полимера могут адсорбировать 50 ± 10 молекул ГС, в то время как для паразамещенных производных фенола образуются комплексы эквимольного состава.

Значение n для ПВП–ГС коррелирует с данными, показывающими изменение $\eta_{\text{отн}}$ растворов комплекса в зависимости от соотношения ГС/ПВП (рис. 3). Уменьшение $\eta_{\text{отн}}$ раствора ПВП при добавлении ГС свидетельствует о сворачивании полимерных клубков ПВП, происходящих за счет взаимодействия между функциональными группами полимера и низкомолекулярного реагента. Таким образом, увеличение рас-

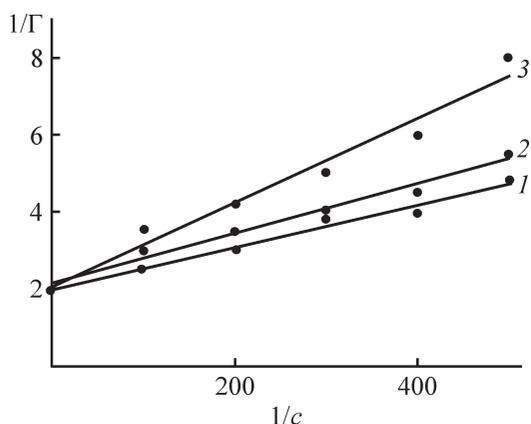


Рис. 2. Зависимость $1/\Gamma$ от $1/c$ для системы ПВП–ГС ($[\text{ПВП}] = 2 \cdot 10^{-3}$ основа-моль $\cdot \text{л}^{-1}$) при температурах (К): 308 (1), 298 (2) и 288 (3).

Таблица 1

Значения K и n для систем поливинилпирролидон–пара-замещенные фенолы и поливинилпирролидон–госсипол

Соединение	$1/n$	$K, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$
Метоксифенол	1	2.50
Этилфенол	1	3.85
Метилфенол	1	5.88
Фенол	1	4.00
Хлорфенол	1	10.0
Бромфенол	1	9.1
Нитрофенол	1	10.0
Госсипол	2 ± 0.3	61.0

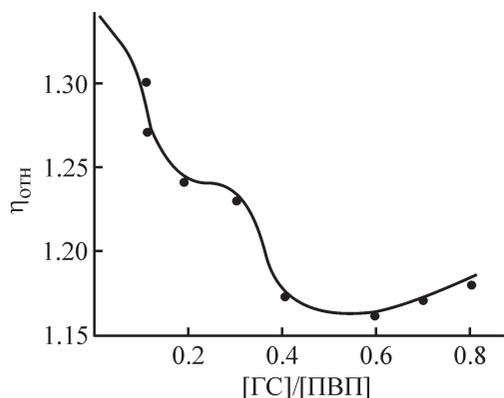


Рис. 3. Зависимость относительной вязкости раствора комплекса поливинилпирролидон–госсипол от соотношения ГС/ПВП ([ПВП] = 0.5 г·дл⁻¹).

творимости в воде ГС при его солюбилизации ПВП обусловлено нахождением гидрофобных молекул госсипола внутри клубков гидрофильных макромолекул ПВП.

На рис. 4 приведена полулогарифмическая зависимость первой константы равновесия адсорбции ГС ПВП от обратной температуры. Уменьшение значения K_1 с ростом температуры свидетельствует о превалирующем характере водородных связей в стабилизации комплекса. Данные, приведенные на рис. 4, позволили рассчитать величины термодинамических параметров процесса адсорбции молекул ГС на поверхности макромолекул ПВП.

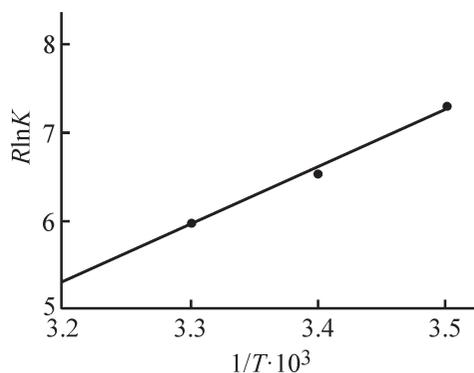


Рис. 4. Полулогарифмическая зависимость изменения первой константы связывания от $1/T$ для системы поливинилпирролидон–госсипол.

Из данных табл. 2 видно, что процесс протекает с уменьшением свободной энергии, энтальпии и энтропии системы.

Отрицательное значение изменения энтропии в системе свидетельствует о компактизации системы в процессе комплексообразования. При исследовании комплексообразования ПВП с фенолом калориметрическим методом [10] наблюдалось значительное выделение тепла (т. е. уменьшение энтальпии системы) и отрицательное изменение энтропии. Таким образом, строение супрамолекулярного комплекса ПВП с ГС можно представить следующими наиболее вероятными схемами:

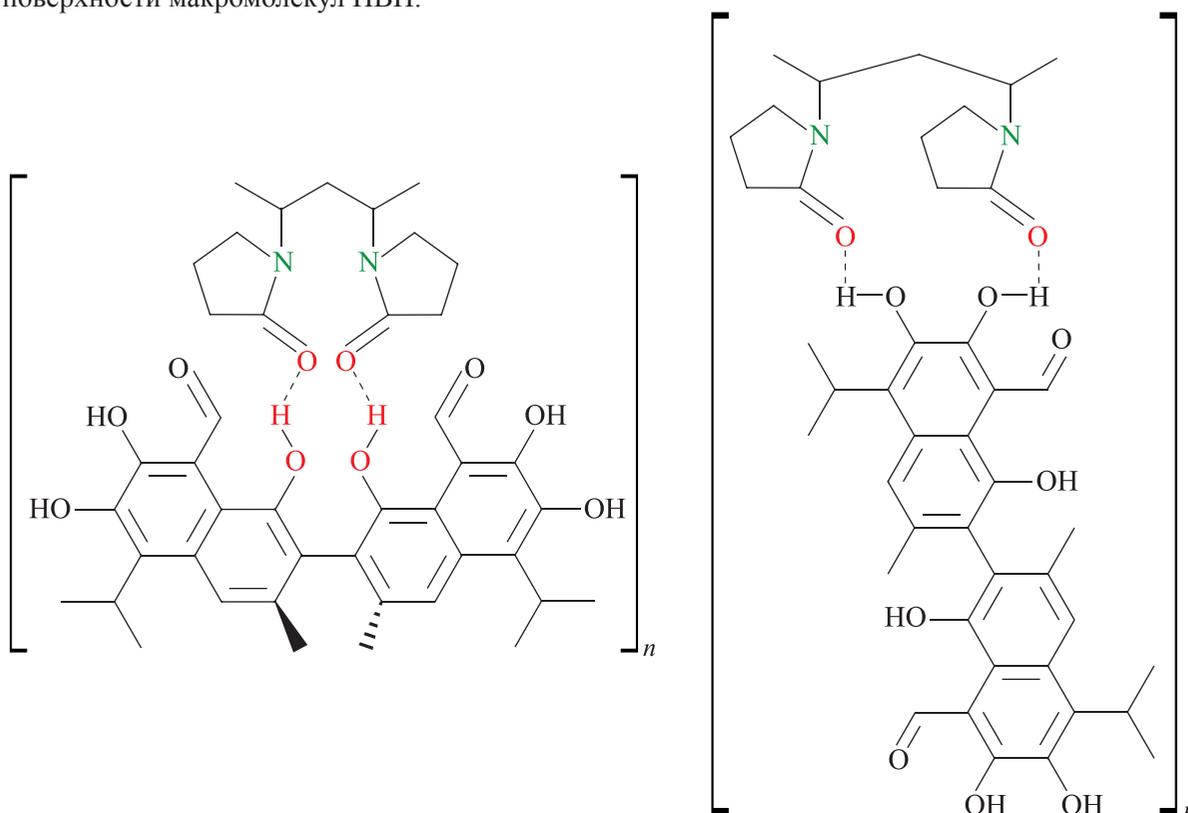


Таблица 2

Термодинамические параметры связывания поливинилпирролидона с госсиполом

Температура, К	K_1 , л·моль ⁻¹	ΔG , Дж·моль ⁻¹	ΔH , Дж·моль ⁻¹	ΔS , Дж·моль ⁻¹ ·град ⁻¹
288	40.10	-8864.3	-22990	-49.0
298	30.51	-8516.0		-48.6
308	20.00	-7724.4		-49.6

Таблица 3

Условия образования нерастворимых комплексов ряда фенолов с поливинилпирролоном ([ПВП] = 0.6%; растворитель — смесь вода:этанол = 60:40)

Соединение	Фенол	Гидрохинон	Пирогаллол	Формальдегид	Госсипол
Минимальная концентрация фенолов, %	3.47	5.33	9.09	0.03	0.70

Как было отмечено выше, при соотношениях, близких к эквимолярным, идет образование нерастворимых в воде комплексов ПВП с фенолами [6].

Учитывая обратимый характер образования этих комплексов, в работе [9] предложено оценивать их устойчивость по величине минимальной концентрации фенола, при которой наблюдается образование осадка. В качестве протонодонорных компонентов были использованы фенолы с различными содержанием гидроксильных групп [фенол, гидрохинон, пирогаллол и продукт поликонденсации фенола с формальдегидом (ФФ)].

Из условий образования нерастворимых комплексов были сделаны следующие выводы: 1) в комплексеобразовании участвует одна ОН-группа фенола одного бензольного кольца; 2) процесс связывания молекул ФФ осуществляется как полимер-полимерное кооперативное взаимодействие. ГС по своей комплексообразующей способности занимает среднее положение между мономерными фенолами и ФФ (табл. 3).

Если принять во внимание, что ГС можно рассматривать как димер, то большую комплексообразующую способность ГС по сравнению с мономерными фенолами можно объяснить не наличием большого количества СН-групп, а следствием небольшого полимерного эффекта [11].

Выводы

Изучены физико-химические особенности процесса солюбилизации природного полифенола госсипола малотоксичным водорастворимым полимером — поливинилпирролоном. Установлено, что в процессе солюбилизации образуются супрамолекулярные комплексы, стабилизированные водородными связя-

ми, возникающими между карбонильной группой поливинилпирролоидона и гидроксильной группой госсипола.

Исследование физико-химических особенностей процесса солюбилизации госсипола поливинилпирролоном показало, что данный процесс можно описать с помощью мономолекулярной теории адсорбции Ленгмюра. Гидродинамические исследования водных растворов полученного супрамолекулярного комплекса и найденные термодинамические параметры образования системы позволили установить причину увеличения растворимости в воде госсипола при его солюбилизации поливинилпирролоном, обусловленную обволакиванием гидрофобных молекул госсипола гидрофильными макромолекулами полимера.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства высшего образования, науки и инновационного развития республики Узбекистан (грант AL-562101242).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

М. Г. Мухамедиев предложил изучить физико-химические особенности процесса солюбилизации госсипола поливинилпирролоном, проводил расчеты термодинамических параметров процесса сорбции; Д. Ж. Бекчанов осуществлял синтез солюбилизиро-

ванного поливинилпирролидоном госсипола, изучал кинетику и изотермы процесса сорбции госсипола поливинилпирролидоном; Д. А. Гафурова определяла растворимость полученных полимерных комплексов госсипола и определяла вязкость этих комплексов; Д. Н. Шахидова проводила эксперименты по наработке образцов и изучению их состава спектрофотометрическим методом; Т. Х. Рахимов проводил исследование полученных образцов методами ИК-спектроскопии и равновесного диализа.

Информация об авторах

Мухамедиев Мухтаржан Ганиевич, д.х.н., проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8065-9651>
Гафурова Дилфуза Анваровна, д.х.н., проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0705>
Бекчанов Давронбек Жумазарович, д.х.н., проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3233-5572>
Рахимов Тохир Хакимович, д.х.н., доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5755-5918>
Шахидова Дилбар Нематовна, д-р философии по химии, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1305-8437>

Список литературы

- [1] *Pasut G., Veronese F. M.* Polymerdrug conjugation, recent achievements and general strategies // *Prog. Polym. Sci.* 2007. V. 32. P. 933–961. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.008>
- [2] *Keshmiri-Neghab H., Goliaei B.* Therapeutic potential of gossypol: An overview // *Pharmaceutical Biology.* 2014. V. 52. N 1. P. 124–128. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.832776>
- [3] *Сологуб Т. В., Цветков В. В.* Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89. № 8. С. 113–119 [*Sologub T. V., Tsvetkov V. V.* Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials // *Terapevticheskii arkhiv.* 2017. V. 89. N 8. P. 113–119 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898113-119>].
- [4] *Mukhamediev M. G., Auelbekov S. A., Sharipova Z. T., Babaev T. M., Aslanov Kh. A., Musaev U. N.* Polymer complexes of gossypol and their antiviral activity // *Pharm. Chem. J.* 1986. V. 20. P. 276–278. <https://doi.org/10.1007/BF00758817>
- [5] *Липковская Н. А., Барвинченко В. Н., Федянина Т. В.* Зависимость растворимости природных флавоноидов в воде от концентрации мирамистина, поливинилпирролидона и сывороточного альбумина человека // *Журн. физ. химии.* 2014. Т. 88. № 5. С. 882–886. <https://doi.org/10.7868/S0044453714050185>
- [6] *Masami Inoue, Takayuki Otsu.* Interaction of several polymers with p-substituted phenols in aqueous solution // *J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed.* 2003. V. 41. N 8. P. 1939–1944. <https://doi.org/10.1002/pol.1976.170140811>
- [7] *Syromyatnikov V., Zheltonozhskaya T., Guenet J.-M., Rakovich I., Demchenko O., Strilchuk N., Permyakova N.* Compacting of poly(acrylamide)-poly(vinyl alcohol) grafted copolymers in aqueous solution of phenol and its effect in the copolymers films structure // *Macromol. Symp.* 2001. V. 166. P. 237–242. [https://doi.org/10.1002/1521-3900\(200103\)166:1<237::AID-MASY237>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1521-3900(200103)166:1<237::AID-MASY237>3.0.CO;2-R)
- [8] *Федянина Т. В., Барвинченко В. Н., Липковская Н. А., Погорельый В. К.* Влияние комплексообразования с биополимерами на адсорбцию кверцетина на кремнеземе // *Коллоид. журн.* 2008. Т. 70. № 2. С. 240–246 [*Fedyanina T. V., Barvinchenko V. N., Lipkovskaya N. A., Pogorelyi V. K.* The effect of complexation with biopolymers on the adsorption of quercetin on silica // *Colloid J.* 2008. V. 70. N 2. P. 215–220. <https://doi.org/10.1007/s10595-008-2015-9> <https://www.elibrary.ru/XKETML>].
- [9] *Philipp M., Sudhe V.* The interaction aromatic compounds with poly(vinylpyrrolidone) in aqueous solution // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 1996. V. 82. P. 291–317. <https://doi.org/10.1039/F19868200291>
- [10] *Кошелев К. К., Орлов И. Т.* Термодинамика образования комплексов поли-N-винилпирролидона с фенолами // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1977. № 8. С. 1781–1786 [*Koshelev K. K., Orlov I. G.* The complexing of poly-N-vinylpyrrolidone with phenol in various solvents // *Russ. Chem. Bull.* 1977. V. 26. P. 1641–1643. <https://doi.org/10.1007/BF00925166>].
- [11] *Supramolecular chemistry in corrosion and biofouling protection / Ed. by Viswanathan S. Saji.* First Ed. Ch. 3. *Supramolecular Polymers.* Boca Raton: CRC Press, 2022. P. 41–62. <https://doi.org/10.1201/9781003169130>