

С.М. Варваренко, Н.Г. Носова, Р.С. Тарас, В.Б. Вострес, В.Я. Самарик, С.А. Воронов
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

ПОЛІЕСТЕРИ N-СТЕАРИЛ ГЛУТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДІОЛІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ САМОСТАБІЛІЗОВАНИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ

© Варваренко С.М., Носова Н.Г., Тарас Р.С., Вострес В.Б., Самарик В.Я., Воронов С.А., 2013

Обґрунтовано чинники, що дають змогу отримувати стабільні полімерні дисперсії у воді нових амфифільних поліестерів на основі поліетердіолів як гідрофільних фрагментів та N-ацилпохідних глютамінової кислоти як ліпофільних фрагментів. Встановлено залежність стабільності отриманих дисперсій від структури макромолекули та молекулярної маси поліоксетилованих фрагментів у їх складі. Макромолекули нових псевдополіамінокислот за своїми колоїдно-хімічними та медико-біологічними параметрами можуть бути використані для конструювання полімерних систем транспорту терапевтичних засобів.

Ключові слова: поліестер, псевдополіамінокислоти, дисперсія, самостабілізація.

The factors which allow obtaining stable polymer dispersions in the water of new amphiphilic polyesters based on the polyeterdiols as hydrophilic blocks and N-acylderivatives of glutamic acid as lipophilic blocks were proved. The dependence of the stability of the obtained dispersions on the macromolecule structure and polyoxyethylene fragment molecular mass in its structure was established. The macromolecules of new pseudo-poly(amino acid) according to their colloidal, chemical and biomedical parameters can be used for polymer systems shipping design of therapeutic means.

Key words: polyester, pseudo-poly(amino acids), dispersion, self-stabilization.

Постановка проблеми. Останніми роками відбувається стрімкий розвиток полімерної хімії у сфері створення нових полімерних матеріалів для медичного застосування, зокрема матеріалів для доставки лікарських препаратів. Ці матеріали повинні мати комплекс властивостей, які відповідають сучасним вимогам до полімерних систем доставки терапевтичних препаратів – поверхнево-активними властивостями і здатністю до утворення у воді та фізіологічних розчинах стійких нано- та мікро-розмірних дисперсних структур складної архітектури з градієнтом гідрофільно-ліпофільних властивостей, біодеградабельністю та нетоксичністю. Серед широкого спектру таких матеріалів особливе місце займають псевдополіамінокислоти – поліестери, у яких полімерний ланцюг побудований з амінокислот та поліетиленгліколів. Псевдополіамінокислоти можуть бути використані для створення наноконтейнерів (нановекторів), що застосовуються як носії лікарських засобів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Для вирішення проблеми доставки ліків на сьогодні вже достатньо широко використовуються нановектори першого та другого покоління. Нановектори першого покоління – це, насамперед, ліпосоми (везикулярні наноструктури) та композити ліків з полімерами [1–5]. Основний принцип їхньої дії доволі простий і ґрунтується на використанні комплексів ліків з білками або водорозчинними полімерами. Перспективнішим видом нановекторів другого покоління є полімерні міцели [6, 7], які запропоновано на початку 1980 років. Полімерні міцели – це супрамолекулярні конструкції з розмірами від 10 до 100 нм. Такі наноконтейнери формуються за рахунок самоорганізації біосумісних амфифільних блок-кополімерів у водному середовищі. До того ж ліпофільні частини макромолекул полімерів формують відповідне ліпофільне ядро наноносія, в якому можуть бути включені молекули ліпофільних ліків. Водночас

гідрофільні фрагменти макромолекул формують гідратну оболонку наноконтейнера. Ліпофільні полімерні фрагменти макромолекул можуть бути різними, наприклад, полі(D,L-молочна кислота), полі(ε-капролактон) і поліоксид пропілену (PPO) з розмірами від 2 до 15 кДа. Гідрофільна частина, як правило, складається з поліетиленгліколів, хоча можна застосовувати такі полімери як полі(N-вінілпіролідон) і полі(N-ізопропілакриламід).

Перспективність полімерних міцел для доставки ліків пов'язана саме з їхньою здатністю до солюбілізації та розчинення ліпофільних ліків у ядрі міцели [8]. Зовнішня оболонка міцели, яка містить гідрофільні поліетиленгліколеві фрагменти, захищає наноконтейнер від атаки імунної системи організму. Треба зазначити, що до гідрофільної частини амфифільних блок-кополімерів можна (і доцільно) вводити додаткові ліганди, які забезпечуватимуть біологічну ідентифікацію. Сьогодні питання застосування полімерних міцел для доставки ліків є дуже актуальним.

Мета роботи. Дослідження факторів, що впливають на стабілізацію полімерних дисперсій псевдо-поліамінокислот.

Результати і обговорення. Для одержання полімерних дисперсій використовували псевдополіамінокислоти складної архітектури, структуру яких наведено на рис. 1.

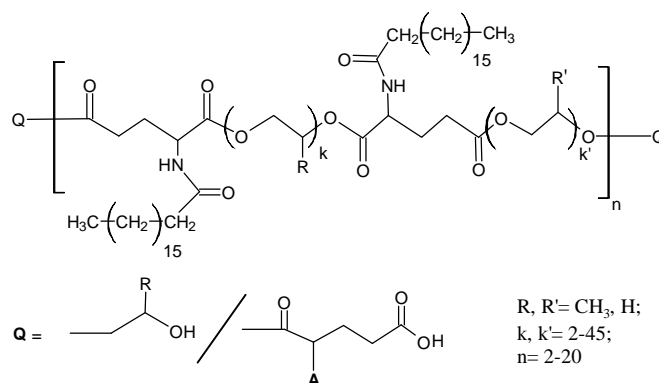


Рис. 1. Структура псевдополіамінокислоти

До складу цих псевдополіамінокислот входять гідрофільні (поліетиленгліколі) та ліпофільні (поліпропіленгліколі та N-стероїлглутамінова кислота) фрагменти. Гідрофільно-ліпофільний баланс таких полімерів можна регулювати молекулярною масою поліетиленгліколю та поліпропіленгліколю. Ці сполуки одержано у разі взаємодії поліетиленгліколю з дикислотою, яка складається з залишків глутамінової кислоти, що об'єднані між собою поліпропіленовими ланцюгами різної молекулярної маси. Псевдополіамінокислоти такого складу відрізняються строго регулярною структурою, що було підтверджено ПМР-спектроскопією.

Кополіестери з регулярною будовою молекул значно знижують поверхневий натяг води. Крім того, проведені дослідження показують, що більшість полімерів цього типу мають складний характер ізотерм поверхневого натягу, з яскраво вираженими двома зламами (рис. 2).

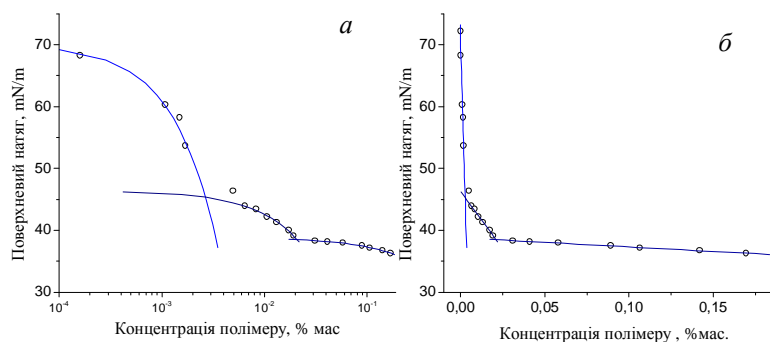


Рис. 2. Ізотерма поверхневого натягу (а) дисперсії складного поліестеру ко-(b-Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG-400 за 20 °С та (б) її напівлогарифмічна анаморфоза

Перший (від початку координат) злам на кривій поверхневого натягу потрібно вважати критичною концентрацією міцелоутворення (ККМ). За концентрації, що незначно перевищують ККМ, поліестери цього класу утворюють самостабілізовані полімерні дисперсії з уномодальним розподілом дисперсної фази нанометричного розміру. Збільшення концентрації полімерів у водному розчині приводить до складних, але організованих, перебудов дисперсної фази. Це, передусім, проявляється у появі другого зламу на кривій ізотерми поверхневого натягу. Крім того, є цікавими зміни в розподілі частинок за розміром, що спостерігаються зі збільшенням концентрації полімеру. Зі збільшенням концентрації полімеру спостерігається певне збільшення середнього діаметру першої моди дисперсної фази та зародження частинок другої моди (у разі наближення до другого зламу); появі частинок третьої моди за концентрації, вищої за таку, що відповідає другому зламу на кривій ізотерми поверхневого натягу.

Отже, показано, що псевдополіамінокислоти, одержані на основі похідних глютамінової кислоти та діолів оксиетиленової та оксипропіленової природи, зі строго регулярною будовою значно понижують поверхневий натяг та здатні до утворення у воді стійких нано- та мікророзмірних дисперсних структур складної архітектури. Тому важливим було встановлення факторів, що впливають на стабільність дисперсних систем, одержаних на їх основі.

На сьогодні відома значна кількість полімерних дисперсій, стабілізованих у водних розчинах поліоксиетиленовими фрагментами. Оксигетильовані поверхнево-активні речовини належать до неіоногенних, і їх стабілізуюча здатність не може бути пояснена подвійним електричним шаром, як у разі іоногенних ПАР. Відомо, що стабілізація за допомогою водорозчинних фрагментів у складі ПАР пояснюють виникнення на поверхні дисперсної фази структурно-механічного бар'єру за рахунок гідратації ланцюгів водорозчинних фрагментів адсорбованих на ній неіоногенних поверхнево-активних речовин. Здатність поліоксиетиленових ланцюгів до сольватації молекулами води є значною, що робить оксигетильовані неіоногенні поверхнево-активні сполуки чи не найефективнішими стабілізаторами в своєму класі. Разом з тим, для стабілізації дисперсії необхідно, щоб поліоксиетиленові ланцюги у разі формування дисперсної фази мали здатність орієнтуватися на поверхні дисперсної фази. Крім того, структурно-механічний бар'єр за участю поліоксиетиленових ланцюгів реалізується лише в тому випадку, якщо ці фрагменти знаходяться у водній фазі. Цієї проблеми немає для низькомолекулярних ПАР.

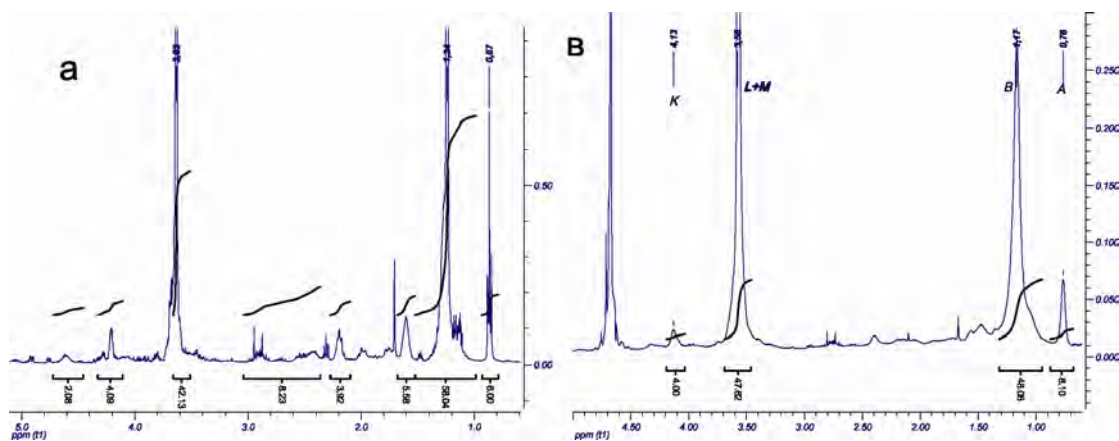


Рис. 3. ПМР спектри зразка кополімеру ко-(б-Glu(St)-DPG-Glu(St)-ко-PEG400 в дейтерохлороформі (а) та в дейтерованій воді (в).

У разі самостабілізації молекул поліестерів сегментальна рухливість макромолекули повинна забезпечити таку конформацію молекул під час формування гетерофази, щоб поліоксиетиленові ланцюги були орієнтовані в напрямку води. Для підтвердження цього факту проведено ПМР дослідження структури кополіестеру в різних середовищах. На рис. 3 приведено ПМР спектри кополіестеру ко-(б-Glu(St)-DPG-Glu(St)-ко-PEG400 у дейтерохлороформі (а) та дейтерованій воді (в). Деяке відхилення у спектрі (а) від передбачуваної структури проявляється у завищеному

значенні інтегралу сигналів від метиліденових протонів поліоксietiленового ланцюга (L). Значення інтеграла цього сигналу становить 42,12 (у разі передбачуваного за структурою значення 36,6). Це відхилення пояснюється неоднозначністю молекулярної маси товарної форми ПЕГ-400. Значення інтеграла від сигналів метиліденових груп алкільного фрагменту (B) становить 58,04 і відповідає структурі. Відношення між цими сигналами становить 1,46 на користь сигналів від алкільного фрагменту. У разі зняття спектру полімеру у водній дисперсії заданого зразка (рис. 3, в) спостерігається спотворення відношення цих самих сигналів до 1,01. Це означає, що в дисперсії знижується інтенсивність сигналів метиліденових протонів алкільного фрагменту. Зміна співвідношення пояснюється екрануванням ліпофільних метиліденових фрагментів фрагментами гідрофільного поліоксietiленового ланцюга. Це дає підстави стверджувати, що під час формування дисперсної фази поліоксietiленові фрагменти орієнтуються у водне середовище, завдяки цьому відбувається екранування алкільних фрагментів. Аналогічне спотворення спостерігається для кополієстерів, побудованих з використанням ПЕГ600 та ПЕГ1000. І, якщо співвідношення у разі ПЕГ400 знижується тільки на 30 %, то у разі полієтиленгліколів з більшою молекулярною масою досягає 50 %. Потрібно вважати, що здатність макромолекул синтезованих полієстерів приймати конформації, за яких оксietiльовані ланцюги ізолюють алкільні фрагменти від суцільної фази води, є основним фактором, що зумовлює здатність до самостабілізації дисперсної фази псевдополіамінокислот полієстерного типу у водному середовищі. У попередніх публікаціях обговорювався той факт, що введення слабкоолеофільних поліоксипропіленових ланцюгів у ліпофільну частину макромолекули приводить, навіть за невеликої молекулярної маси цих фрагментів, до істотного збільшення поверхнево-активних властивостей. Можна зробити припущення, що введення такого фрагменту додає гнучкості макромолекулі і дає змогу займати вигіднішу конформацію у водному середовищі. Зазначимо, що аналіз інтенсивності сигналів демонструє екранування не лише сигналів від протонів аліфатичного фрагменту, а і сигналів від протонів залишків глютамінової кислоти. Структурно-механічний бар'єр за участю поліоксietiленових фрагментів виникає за умови гідратації поліоксietiленових ланцюгів. Так, здатність до стабілізації зростає зі збільшенням ступеня гідратації. Під час сорбції на поверхні дисперсної фази оксietiльованих НПАР практично весь поліоксietiльований ланцюг залишається сегментально рухливим і доступним для сольватації молекулами води. Вищеописане дослідження демонструє, що під час формування дисперсної фази на основі полієстерів поліоксietiленові ланцюги локалізуються на поверхні дисперсної фази у певній залежності до молекулярної маси полієтиленгліколю. Для підтвердження того, що у разі такого способу локалізації поліоксietiленового ланцюга він залишається здатним до утворення сольватних зв'язків з молекулами води проведено серію термогравіметричних досліджень для визначення кількості зв'язаної води. Для досліджень використовували концентровані дисперсії синтезованих полієстерів у воді (25–30 %). Характерні термогравіметричні криві для різних зразків кополімерів приведено на рис. 4. Більшість кривих на цьому рисунку мають два перегини, що відповідають зміні швидкості випаровування вільної води (за нижчої температури) та випаровування зв'язаної (сольватно зв'язаної) води за вищої температури. Висота другого перегину дає змогу визначити кількість зв'язаної води.

Результати цих розрахунків у вигляді відсотків зв'язаної води від маси полімеру та кількості зв'язаної води на одиницю маси полієтиленгліколевого фрагменту, разом з характеристиками структури полієстеру, приведено в табл. 1. Кількість зв'язаної води на одиницю маси полієтиленгліколевих фрагментів, що міститься у зразках полімеру, можна вважати адекватною оцінкою ступеню гідратації. Аналіз одержаних даних дає змогу зробити висновок, що склад складного полієстеру впливає на ступінь гідратації. Але цей вплив обмежується лише тими випадками, коли в складі кополімерів використані полієтиленгліколі з порівняно низькою молекулярною масою. Використовуючи в складі кополімеру полієтиленгліколі з молекулярною масою більше 400 Да, ступінь гідратації залишається максимально постійним у межах 1,1–1,2. У цьому разі залежність ступеня гідратації добре узгоджується з залежністю значення поверхневого натягу і здатністю до утворення самостабілізованої дисперсії. Вище було показано, що якщо синтез

складного поліестеру проводити за одностійною методикою з сумішшю DEG та PEG-300, то отриманий кополімер не демонструє істотного пониження поверхневого натягу та здатності до самостабілізації дисперсії у водному середовищі. За даними табл. 1 можна побачити, що ступінь гідратації поліоксетиленових фрагментів для цього кополімеру є найнижчим.

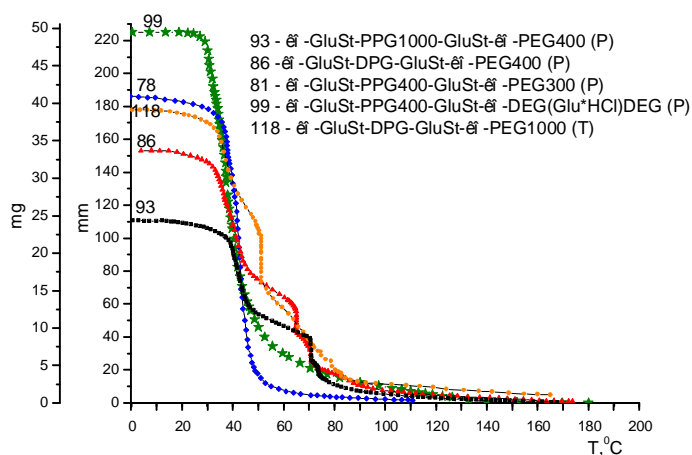


Рис. 4. Термогравіметричні криві втрати маси зразків кополімерів

Таблиця 1

Ступінь гідратації поліоксетиленових фрагментів у складі блоккополімерів

Поліестер	Молекул. маса ліпофільного фрагмента, Да	Молекул. маса гідрофільного фрагмента, Да	Частка гідрофільного фрагмента (на елементарну ланку кополімера)	% зв'язаної води	Ступінь гідратації
ко-(β-Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG300	631	300	0,32	8	0,25
ко-(β-Glu(St)-PPG1000-Glu(St))-ко-PEG400	1828	1000	0,35	42	1,19
ко-(β-Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG400	962	400	0,29	33	1,12
ко-(β-Glu(St)-PPG400-Glu(St))-ко-PEG300	1228	300	0,20	10	0,51
ко-(β-Glu(St)-PPG400-Glu(St))-ко-(β-DEG-Glu-DEG)	1228	0	0,00	3	0
ко-(β-Glu(St)-DPG-Glu(St))-ко-PEG1000	962	1000	0,51	53	1,09

Разом з тим, якщо синтез проводити з поліетиленгліколем тієї ж молекулярної маси, але за методикою отримання блоків, то зразки отриманих блоккополімерів уже більшою мірою понижають поверхневий натяг та утворюють самостабілізовані колоїдно стійкі дисперсії. За даними таблиці можна побачити, що це супроводжується також збільшенням ступеня гідратації з 0,25 до 0,50. Збільшення ж молекулярної маси PEG під час синтезу поліестерів за обома методиками вже приводить до істотного пониження поверхневого натягу їх самостабілізованих дисперсій, у разі цього ступінь гідратації відразу зростає до максимального значення. Потрібно вважати, що молекулярна маса 300 Да поліетиленгліколевого фрагменту ще не забезпечує достатніх гідрофільних властивостей для того, щоб сповна локалізуватись на міжфазній границі. Частина фрагментів знаходяться в об'ємі гетерофазі і, відповідно, не може гідратуватися та брати участі в стабілізації дисперсної фази. Проте заміна способу одержання і перехід до методики, яка забезпечує рівномірніше розташування блоків по довжині макромолекули приводить до збільшення ступеня гідратації. Як і у разі з аналізом залежностей поверхневого натягу, аналіз даних табл. 1 дає змогу

зробити висновок, що не довжина поліпропіленового фрагменту, а вже сама його наявність в складі макромолекули істотно не впливає на ступінь гідратації.

Висновки. Встановлена залежність стабільності отриманих дисперсій від структури макромолекули та молекулярної маси поліоксиетильованих фрагментів у їх складі. Макромолекули нових псевдополіамінокислот за своїми колоїдно-хімічними та медико-біологічними параметрами можуть бути використані для конструювання полімерних систем транспорту терапевтичних засобів.

1. Brannon-Peppas L., Blanchette J.O. *Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy*. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2004. – Vol. 56(11). – P. 1649–1659. 2. Kale A.A., Torchini V.P. “Smart” drug carries: PEGylated TATp-modified pH sensitive liposomes // *J. Liposome Res.* – 2007. – Vol. 17(3–4). – P. 197–203. 3. Farokhzad O.C., Langer R. *Impact of nanotechnology on drug delivery* // *ACS Nano.* – 2009. – Vol. 3(1). – P. 16–20. 4. Souza G.R., Staquicini F.L., Christianson D.R., Ozawa M.G., Miller J.H., Pasqualini R. et al. *Combinatorial targeting and nanotechnology applications* // *Biomed Microdevices*. – 2009. 5. Ferrari M. *Frontiers in cancer nanomedicine: directing mass transport through biological barriers* // *Trends in Biotechnol (TiBTec)*. – 2010. – Vol. 786. – P. 1–8. 6. Gross L., Ringsdorf H., Schupp H. *Polymeric Anti-Tumor Agents on a Molecular and on a Cellular Level* // *Angew. Chem. Int. Edit.* – 1981. – Vol. 20(4). – P. 305–325. 7. Savik R., Luo L., Eisenberg A., Maysinger D. *Micellar nanocontainers distribute to defined cytoplasmic organelles* // *Science.* – 2003. – Vol. 300(5619). – P. 615–628. 8. Torchilin V.P., *Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems* // *J. Control Release.* – 2001. – Vol. 73(2–3). – P. 137–172.

УДК 678.744:546.56-121

Н.Й. Чабан, А.С. Масюк, В.Є. Левицький
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра хімічної технології та переробки пластмас

ТЕРМОЛІЗ І ВІДНОВЛЕННЯ СОЛЕЙ МЕТАЛІВ У ПРИСУТНОСТІ ФУНКЦІНОАКТИВНИХ ПОЛІМЕРІВ

© Чабан Н.Й., Масюк А.С., Левицький В.Є., 2013

Встановлено фізико-хімічні закономірності одержання наночастинок металів з їх солей внаслідок термолізу комплексу метал – гліцерин, а також осадженого ферум оксиду з водних розчинів його хлоридів. Досліджено вплив функційноактивних полімерів: полівінілпіролідону і полівінілового спирту на процес комплексоутворення та осадження.

Ключові слова: комплексоутворення, купрум, гліцерин, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, відновлення, термоліз.

The physical and chemical patterns of nanoparticles metals from their salts obtaining due to thermolysis of complex metal – glycerol and precipitated iron oxide from water solutions of its chlorides are established. The influence of functional and active polymers, namely of polyvinyl pyrrolidone and polyvinyl alcohol on the process of complexation and sedimentation is discovered.

Key words: complex formation, copper, glycerol, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, recovery, thermolysis.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Розроблення сучасних полімерних композитів з нанорозмірними металічними наповнювачами останніми роками набуває особливого значення, оскільки їм притаманний комплекс цінних експлуатаційних