

І.А. Дронь, С.М. Варваренко, І.Т. Тарнавчик, Н.В. Фігурка, Ю.Б. Коваль, С.А. Воронов
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

ВПЛИВ БУДОВИ МАКРОМОЛЕКУЛИ НА ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ АМІНОФУНКЦІЙНИХ ПОЛІЕСТЕРІВ - ПСЕВДОПОЛІАМІНОКИСЛОТ

© Дронь І.А., Варваренко С.М., Тарнавчик І.Т., Фігурка Н.В., Коваль Ю.Б., Воронов С.А., 2013

Встановлено, що структура макромолекулярного ланцюга амінофункційних поліестерів псевдополіамінокислот впливає на величину їх поверхнево-активних властивостей. Псевдополіамінокислоти з регулярним чергуванням гідрофільних та ліпофільних фрагментів у структурі макромолекули мають найвищу здатність до пониження поверхневого натягу їх водних дисперсій. За концентрацій, близьких до ККМ, макромолекули псевдополіамінокислот утворюють у водному середовищі стабільні міцелярні структури. Такі міцелярні структури можуть бути використані для конструювання полімерних систем доставки ліків.

Ключові слова: поліестер, псевдополіамінокислота, міцела.

The influence of the structure of macromolecular chain of aminofunctional polyesters of pseudo-polyamino acid on the value of their surface active properties is established. Pseudo-polyamino acids with the regular alternation of hydrophilic and lipophilic fragments in macromolecule's structure have the highest ability to decrease the surface tension of their water dispersions. The pseudo-polyamino acid macromolecules at near CCM concentration form the stable micellar structures in water medium. Such micellar structures can be used for construction of polymer drug delivery systems.

Key words: polyester, pseudo-polyamino acid, micelle.

Постановка проблеми. Створення новітніх наноконтейнерів для доставки ліків є актуальним завданням на сучасному етапі розвитку нанохімії [1, 2]. Полімери, які використовуються для одержання наноконтейнерів, окрім біосумісності та нетоксичності, повинні характеризуватися певними властивостями, основними з яких є: i) здатність до самоорганізації у складну архітектуру; ii) формування дисперсних систем з градієнтом гідрофільно-ліпофільних властивостей; iii) наявність у макромолекулах фрагментів, які забезпечують адресне націлювання на патологічну клітину (мішень) та візуалізацію їх терапевтичної активності. Перспективним матеріалом для створення наноконтейнерів є псевдополіамінокислоти, які можуть бути “будівельними” блоками у разі їх одержання. Наявність таких блоків для конструювання міцел дасть змогу сформувати самовпорядковані міцелярні нано- та мікродисперсні “контейнери доставки” градієнтної архітектури.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Аналіз фундаментальних досліджень в області нанохімії доставки ліків до уражених клітин показав, що на основі амфифільних блок-кополімерів можна створювати агрегативно стійкі нано- та мікророзмірні колоїдні системи з унікальними властивостями [3]. Відомо, що амфифільні полімери за рахунок наявності в їх ланцюзі гідрофобних і гідрофільних фрагментів здатні формувати самоорганізовані наноструктури. Змінюючи хімічну будову синтезованих макромолекул, через природу елементарних ланок поліестеру та розподілу функційних груп можна ефективно управляти процесом молекулярного дизайну, досягаючи отримання складних регулярних нанометричних утворень різної будови, що володіють унікальними властивостями [4].

Мета роботи. Встановити залежність поверхнево-активних властивостей нових амфифільних поліестерів від методу їх синтезу та, відповідно, будови макромолекули.

Результати і обговорення. Синтез поліестерів здійснювали реакцією естерифікації Стегліха, яка передбачає активацію карбоксильної групи за дії дициклогексилкарбодіміду і подальшу взаємодію активованого естеру з нуклеофілом (гідроксильною групою діолу). За цього підходу необхідним є захист аміногрупи у складі амінокислоти, оскільки вона є значно сильнішим нуклеофілом, ніж гідроксильна. Зручним методом захисту аміногрупи є ацилювання її залишками карбонових кислот. З одного боку, поява замісника за аміногрупи двоосновної амінокислоти вирівнює реакційні задатності обох карбоксильних груп у реакції естерифікації, а з іншого – зміна молекулярної маси карбонової кислоти в складі поліестеру істотно впливає на його поверхневу активність.

Під час поліестерифікації N-ацилованих похідних глутамінової кислоти з діолами поліоксетиленового ряду отримують поліестери структури 1 (рис. 1). У разі кополіестерифікації N-похідних глутамінової кислоти з сумішню діолів поліоксетиленового та поліоксипропіленового рядів отримують поліестери структури 2 (рис. 1). Для отримання поліестерів структури 3 (рис. 1) спочатку етерифікацією за реакцією Бреннера (при дії тіонілу хлористого на еквімолярну суміш N-заміщеної глутамінової кислоти з діолом поліоксипропіленового ряду) отримують карбоксилвмісний фрагмент – дикислоту складної будови, що складається з залишків глутамінової кислоти, які об'єднані між собою ланками поліоксипропілену різної молекулярної маси. У разі взаємодії одержаної дикислоти за реакцією Стегліха з діолом поліоксетиленового ряду отримували поліестери структури 3 (рис. 1). Поліестери будови 2 та 3 відрізняються регулярністю розташування гідрофільних (поліетиленгліколі) та ліпофільних (поліпропіленгліколі та N-стеарилглутамінова кислота) фрагментів у структурі макромолекулярного ланцюга.

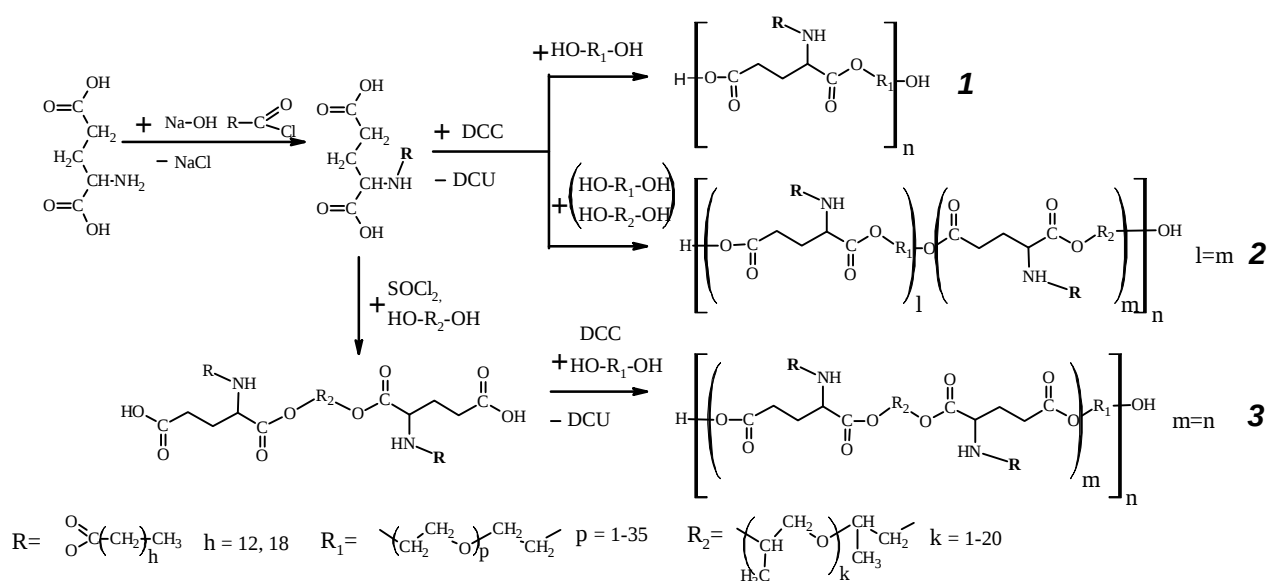


Рис. 1. Схематичне зображення основних методів синтезу поліестерів-псевдополіамінокислот

У всіх описаних методах синтезу гідрофільно-ліпофільний баланс макромолекул псевдополіамінокислот можна регулювати співвідношенням величини молекулярних мас таких фрагментів. Залежно від природи вихідних речовин та методу синтезу (рис. 1) отримували поліестери з молекулярною масою 2000–20000 г/моль, визначеною гель-проникною хроматографією. Структуру псевдополіамінокислот підтверджували методами ПМР- та ІЧ-спектроскопії [5].

Отримані псевдополіамінокислоти поліестерного типу проявляють поверхнево-активні властивості та утворюють самостабілізовані дисперсії у воді. На рис. 2 наведено результати визначення поверхневого натягу водних дисперсій отриманих зразків псевдополіамінокислот. Бачимо, що більшість поліестерів на основі N-стеарилглутамінової кислоти, які одержані за першим методом та відповідають структурі 1, практично не володіють поверхнево-активними властивостями, очевидно, внаслідок недостатнього внеску гідрофільного фрагменту в цій структурі.

Збільшення гідрофільного фрагменту (поліетиленгліколю) в псевдополіамінокислотах, отриманих на основі N-стеарилглутамінової кислоти, зумовлює посилення їх поверхневої активності, проте використання поліетиленгліколевих фрагментів з молекулярною масою, вищою 2000 г/моль, значно ускладнює синтез. Разом з тим, у цих поліестерах поверхнево-активні властивості є недостатніми для того, щоб забезпечити здатність до самостабілізації їх дисперсної фази у воді.

Серед псевдополіамінокислот структури 1 тільки поліестери, отримані на основі N-ацетилглутамінової кислоти, є поверхнево-активними. Внаслідок значно меншого рівня ліпофільності ацетильного замісника досягається певний баланс гідрофільного та ліпофільного фрагментів в їх структурі, завдяки чому вони стають водорозчинними і понижують поверхневий натяг води до 48 мН/м.

Дослідження структури поліестерів, одержаних за другим методом (за змішаного завантаження діолів поліоксietiленової та поліоксипропіленової природи) псевдополіамінокислоти структури 2 (рис. 1) показали, що входження діолів у макромолекулу відбувається не еквівалентно до їх завантаження, що приводить до певної нерегулярності у будові макромолекули. Однак зауважимо, що такі поліестери понижують поверхневий натяг води, причому з ростом молекулярної маси введеного діолу поліоксietiленової природи з 300 до 1000 г/моль спостерігається пониження поверхневого натягу їх водних розчинів з 60 до 50 мН/м. Також встановлено, що ці поліестери утворюють у воді полімерні дисперсії з колоїдним розміром частинок, які залишаються стабільними протягом декількох діб.

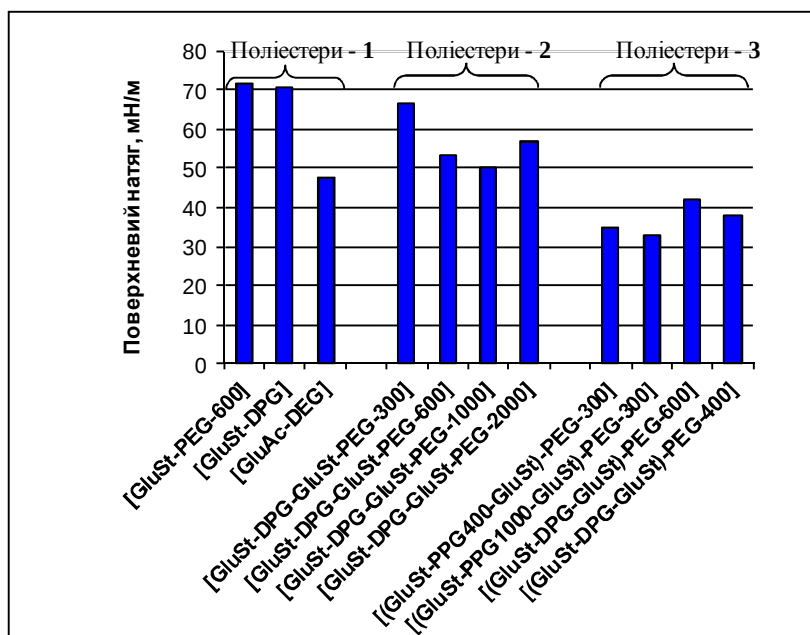


Рис. 2. Поверхневий натяг псевдополіамінокислот залежно від їх структури та методу синтезу

Отже, збільшення поверхнево-активних властивостей псевдополіамінокислот з різними фрагментами діолів, одержаними за методом 2, реалізується неповністю, тому можна було б

очікувати, що регулярне чергування блоків різної природи дасть змогу досягти вищої поверхневої активності. Ця теза підтверджена дослідженнями зміни поверхневого натягу води поліестерів, одержаними за третім методом – структури 3 на рис. 1. Згідно з отриманими даними (рис. 2) ці продукти зменшують поверхневий натяг до 36-40 мН/м з утворенням стабільних в часі полімерних дисперсій. Крім того, проведені дослідження показують, що для більшості полімерів цього типу спостерігається складний характер ізотерм поверхневого натягу з яскраво вираженими двома зламами. На рис. 3 приведена характерна ізотерма поверхневого натягу для ряду псевдополіамінокислот загальної структури 3 (рис. 1) за 20 °С.

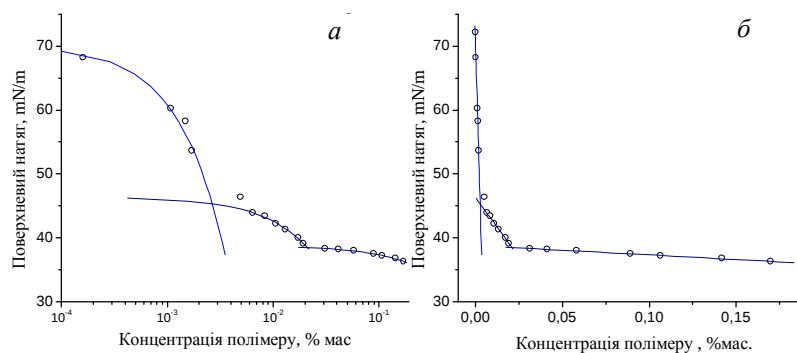


Рис. 3. Ізотерма поверхневого натягу (б) дисперсії кополіестеру $[(\text{Glu}(\text{St})\text{-DPG-Glu}(\text{St}))\text{-PEG-400}]$ за 20 °С та (а) її напівлогарифмічна анаморфоза

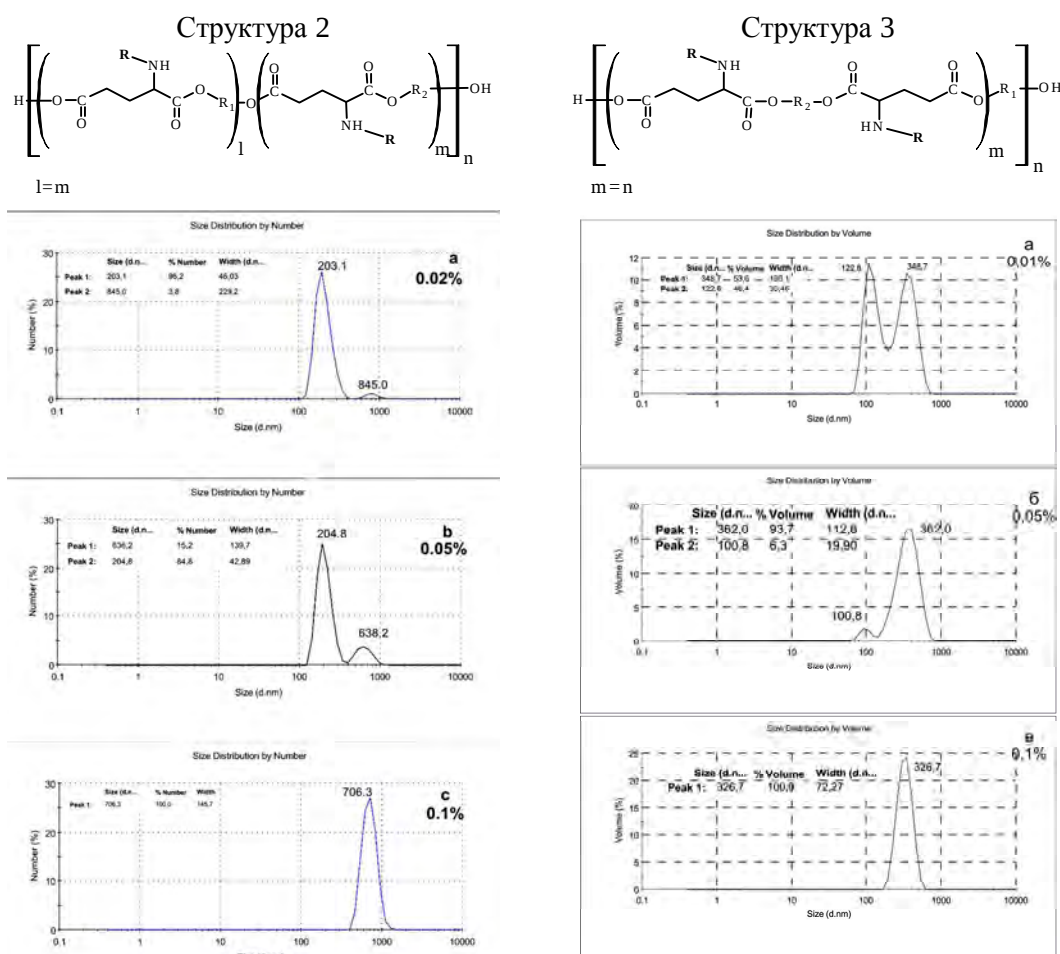


Рис. 4. Гістограми розподілу частинок дисперсної фази поліестерів структури 2 та 3

Ординату першого перегину можна інтерпретувати як критичну концентрацію міцелоутворення (KKM_1). У разі концентрації, що незначно перевищують KKM_1 , такі псевдополіамінокислоти утворюють самостабілізовані полімерні дисперсії з уномодальним розподілом дисперсної фази нанометричного розміру (рис. 4). Збільшення концентрації полімерів у водному розчині призводить до складних, але організованих, перебудов дисперсної фази. Це, передусім, проявляється у появі другого зламу за KKM_2 на кривій ізотерми поверхневого натягу. Крім того, цікавими є зміни в розподілі частинок за розміром, що спостерігаються зі збільшенням концентрації полімеру. Бачимо, що зі збільшенням концентрації поліестеру є певне збільшення середнього діаметру першої моди дисперсної фази та зародження частинок другої моди (у разі наближення до другого зламу). За концентрації, вищої за концентрацію другого зламу на кривій ізотерми поверхневого натягу, спостерігається поява частинок ще більшого розміру та (для обох типів поліестерів) розподіл частинок за розміром стає мономодальним.

Висновки. Структура макромолекулярного ланцюга амінофункційних поліестерів псевдополіамінокислот впливає на їх поверхнево-активні властивості. Порівнюючи різні методи одержання псевдополіамінокислот на основі N-похідних глютамінової кислоти та діолів поліоксипропіленового та поліоксиетиленових рядів можна стверджувати, що їх властивості істотно залежать від складу та способу отримання. Синтез за третім методом (рис. 1) дає змогу отримувати псевдополіамінокислоти з найвищою здатністю до пониження поверхневого натягу їх водних дисперсій, що пояснюється регулярним чергуванням гідрофільних та ліпофільних блоків у макромолекулі. За концентрацій, що перевищують KKM , макромолекули псевдополіамінокислот утворюють стійкі міцелярні структури, які можуть бути використані для конструювання полімерних систем доставки ліків.

1. Lee K.Y., Mooney D.J. *Hydrogels for Tissue Engineering*. – *Chemical Reviews*, 2001. – Vol. 101. – № 7. – P. 1869–1879.
2. Hubbel J.A. *Bioactive biomaterials*. – *Current Opinion in Biotechnology*, 1999. – Vol. 10. – P. 123–129.
3. Griffith L.G. *Polymeric biomaterials*. – *Acta materialia*, 2000. – Vol. 48. – P. 263–277.
4. *Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges*. Todd R. Hoare, Daniel S. Kohane, *Polymer*. – Vol. 49. – Issue 8, 15. – 2008. – P. 1993–2007.
5. Tarnavchyk, Varvarenko S., Voronov A., Samaryk V., Nosova N., Puzko N., Voronov S. *New polymeric surfactants made of pseudo-poly(amino acids)* // 243rd ACS National Meeting & Exposition, March 25–29 2012, San Diego, California. – P. 419–421.