

А. В. Стасюк, В. І. Лях, С. М. Капаціла, Н. В. Фігурка, В. Я. Самарик

Національний університет "Львівська політехніка",

кафедра органічної хімії

anna.v.stasiuk@lpnu.ua

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗМІРУ ДИСПЕРСНОЇ ФАЗИ САМОСТАБІЛІЗОВАНОЇ ВОДНОЇ ДИСПЕРСІЇ ФОСФОРОВМІСНИХ ПОЛІЕСТЕРІВ

<https://doi.org/10.23939/ctas2022.02.208>

Синтезовано нові фосфоровмісні поліестери на основі N-похідних дикарбонових α -амінокислот та діолів поліоксиетиленового ряду, в які введено фосфатну групу, здатні формувати у водних середовищах самостабілізовані дисперсії з нанорозмірними частинками дисперсної фази. Введення фосфатної групи в гідрофільний фрагмент істотно підвищує стабілізаційну здатність. Властивості нових фосфоровмісних поліестерів дають змогу розглядати їх як потенційні системи для доставки лікарських препаратів.

Ключові слова: фосфоровмісні поліестери; самостабілізовані дисперсії; доставка лікарських препаратів; біосумісність.

Вступ

Протягом кількох десятиліть поліестери досліджували для використання в біомедичних цілях завдяки їх біологічному розкладанню та біосумісності [1–6]. Важливо, щоб системи для доставки лікарських препаратів могли досягати місця призначення протягом певного періоду, перш ніж вони будуть виведені з організму через нирковий кліренс та/або через розкладання [7]. Існує декілька критеріїв, які важливо враховувати, розглядаючи біодеградабельні полімерні матеріали як системи доставки лікарських препаратів. Вони повинні мати поверхнево-активні властивості [8], бути нетоксичними [9, 10], утворювати самостабілізовані дисперсії з розміром дисперсної фази в межах 10–100 нм, тобто бути

достатньо великими, щоб уникнути ниркового кліренсу, і водночас достатньо малими, щоб легко брати участь в ефекті підвищеної проникності та затримки [11].

У наших роботах [12, 13] досліджено синтез фосфоровмісних поліестерів (ФПЕ) на основі N-стероїлглутамінової кислоти та диполіетиленгліколь етилфосфату за реакцією Стегліха, підтверджено їх структуру методами ІЧ та ПМР-спектроскопії та досліджено поверхнево-активні властивості. Фосфатна група, введена в гідрофільний ланцюг поліоксиетиленгліколю, здатна забезпечити хемосорбцію низки біологічно активних речовин за рахунок утворення між ними солевих зв'язків. Загальну структуру фосфоровмісних поліестерів наведено на рис. 1.

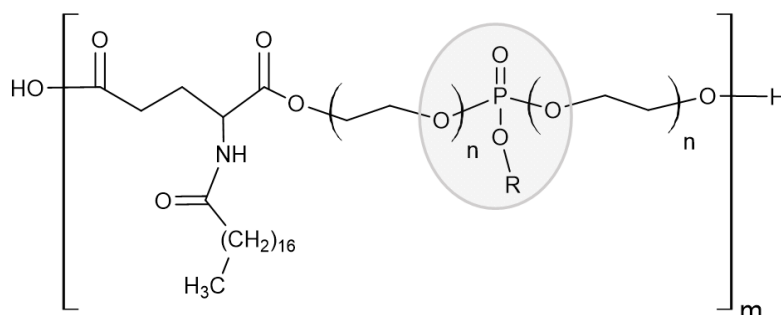


Рис. 1. Загальна структура фосфоровмісних поліестерів: $R=C_2H_5$ – фосфоровмісні поліестери з етилфосфатною групою (ФПЕ з ЕФГ); $R=H$ – фосфоровмісні поліестери із фосфатною групою (ФПЕ з ФГ). $n=4, 8$; $m=4-10$

Мета дослідження – одержання водних дисперсій на основі фосфоровмісних поліестерів та дослідження впливу фосфатних груп на стабільність частинок дисперсної фази.

Матеріали та методи досліджень

Вихідні речовини. N-стеароїлглутамінову кислоту (GluSt) отримували та очищали за методикою [13]. Диполіетиленгліколь етилфосфат (ДЕФ) отримували згідно із методикою, наведеною у [14]. N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (DCC), 4-диметиламінопіридин (DMAP) виробництва фірми "Aldrich Sigma-Aldrich" застосовували без додаткового очищення. Розчинники метилен хлористий, ацетон, гексан використовували марки "ХЧ", додатково очищали за методикою [15].

Синтез фосфоровмісних поліестерів. Синтез ФПЕ здійснювали через взаємодію N-стеароїлглутамінової кислоти та диполіетиленгліколю етилфосфату (ДЕФ) як діолу, за співвідношення 10 до 9 відповідно, за методикою, наведеною у [13].

Методи аналізу. Розмір дисперсної фази водних дисперсій фосфоровмісних поліестерів визначали методом динамічного світлорозсіювання (Malvern Zetasizer Nano S). Вимірювання розміру частинок повторювали тричі.

Результати досліджень та їх обговорення

Ми повідомляли, що фосфоровмісні поліестери (ФПЕ) володіють поверхнево-активними властивостями [13] і, як показали наші дослідження, здатні формувати у водних середовищах самостабілізовані дисперсії з нанорозмірними частинками дисперсної фази.

На рис. 2 наведено гістограми розподілу розміру частинок дисперсної фази фосфоровмісних поліестерів із етилфосфатною групою (ФПЕ з ЕФГ) і фосфоровмісних поліестерів із фосфатною групою (ФПЕ з ФГ). Дані розподілу свідчать, що ФПЕ з ЕФГ, за концентрацій дисперсної фази до 0,5 %, формують частинки розміром 150±300 нм. За розміром частинок та розподілом дисперсії, отримані на основі ФПЕ з ЕФГ, загалом, відповідають аналогічним розподілам для псевдополіамінокислот (ППАК) поліестерного типу без фосфатної групи. В роботах [16, 17] на основі експериментальних даних показано, що

дисперсна фаза водних дисперсій ППАК стабілізується за рахунок структурно-механічного бар'єра, який утворюється унаслідок сильно гідратованих ланцюгів поліетиленгліколю, які формують корону навколо частинок. Відзначимо лише той факт, що введення етилфосфатної групи в гідрофільний залишок поліетиленгліколю, певною мірою, послаблює стабілізацію, оскільки ППАК без фосфатної групи, в порівняльних умовах (концентрація, температура), формували частинки вагомо меншого розміру (120–180 нм). Можна припустити, що введення у гідрофільний фрагмент етилфосфатної групи, певною мірою, порушує формування структурно-механічного бар'єра.

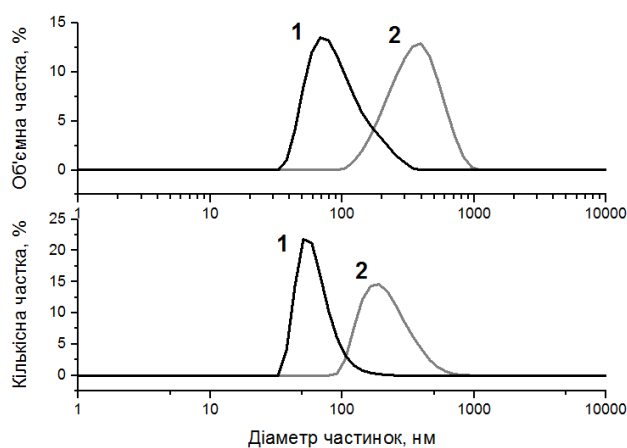


Рис. 2. Гістограми розподілу частинок дисперсної фази ФПЕ з ФГ (1) та з ЕФГ (2). Концентрація ФПЕ 0,4 %, температура 20 °С

Цей факт підтверджується і тим, що гідроліз етилфосфатної групи приводить до істотного підвищення стабілізаційної здатності (рис. 2) – формування гідроксильної групи в фосфорному залишку значно підвищує стабілізаційну здатність, і розподіл розміру частинок, отриманий на тому ж зразку поліестеру, формує частинки із суттєво меншим розміром дисперсної фази – 60–80 нм. Середній гідродинамічний діаметр частинок дисперсної фази ФПЕ наведено в таблиці.

Крім того, введення фосфатної групи в гідрофільний фрагмент значно підвищує стабілізаційну здатність. Частинки, за порівнянних умов, мають істотно менший розмір дисперсної фази, навіть щодо ППАК (без фосфатної групи).

Середній гідродинамічний діаметр частинок дисперсної фази ФПЕ

Фосфоровмісні поліестери	Зразок	За інтенсивністю, нм	За об'ємом, нм	За кількістю, нм
З етилфосфатною групою	AS-43	327,9	375,1	227,2
З кислотною групою	ASh-43	129,8	98,08	63,70

Таке підвищення стабілізаційної здатності повинно пояснюватись додатковим механізмом стабілізації. Певною мірою природу додаткової стабілізації може пояснити залежність розміру частинок дисперсної фази від температури (рис. 3).

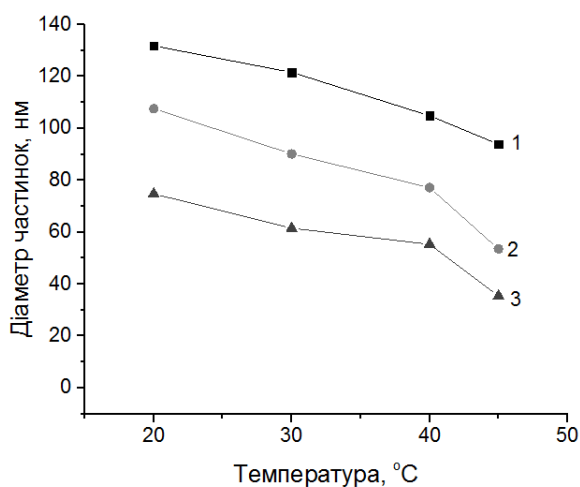


Рис. 3. Залежність середнього гідродинамічного діаметра дисперсної фази від температури ФПЕ з ФГ: 1 – за інтенсивністю, 2 – за об'ємом, 3 – за числом

На рис. 3 наведено залежність середнього гідродинамічного діаметра дисперсної фази ФПЕ з ФГ за інтенсивністю, об'ємом та числом від температури. Всі три опрацювання даних динамічного світлорозсіювання показують однакову залежність і демонструють, що зі збільшенням температури спостерігається суттєве зменшення розміру дисперсної фази. Оскільки зменшення розміру дисперсної фази є основною ознакою підвищення стабілізаційної здатності, можна стверджувати, що для частинок із фосфатною групою зі збільшенням температури стабілізаційна здатність зростає. Проте відомо, що стабілізація за рахунок структурно-механічного бар'єра, який формується гідратованими поліоксиетиленовими ланцюгами, такої властивості не має. Збільшення температури, зазвичай, при-

зводить до порушення гідратації цих ланцюгів і пониження стабілізації. Додатковим механізмом підвищення стабілізаційної здатності може бути формування у гідратованій оболонці структурно-механічного бар'єра елементів подвійного електричного шару за участю іонів, що утворюються у результаті дисоціації гідроксильної групи фосфату.

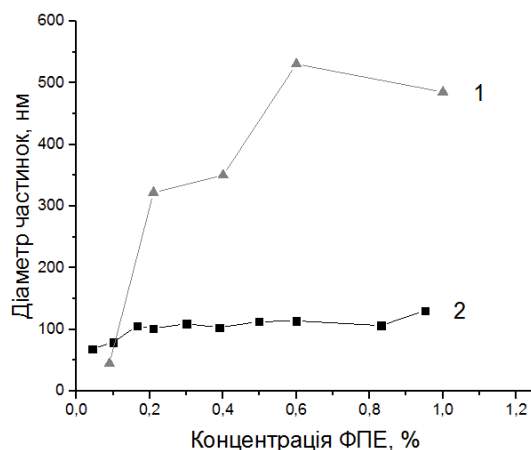


Рис. 4. Залежність середнього гідродинамічного діаметра дисперсної фази від концентрації ФПЕ з ФГ (1) та з ЕФГ (2)

Ефект додаткової стабілізації фосфатної групи проявляється в залежності розміру частинок дисперсної фази від її концентрації. На рис. 4 наведено залежності гідродинамічного діаметра частинок ФПЕ із етилфосфатною та фосфатною групами від концентрації. За невисоких концентрацій (0,01–0,15 %) частинки мають співрозмірний середній гідродинамічний діаметр. Збільшення концентрації дисперсної фази для частинок, отриманих на основі поліестеру з етилфосфатною групою, призводить до поступового збільшення розміру частинок. Це означає вичерпування стабілізаційної здатності – загалом із підвищенням концентрації загальна площа частинок, яку необхідно стабілізувати, залишається приблизно постійною за рахунок збільшення

розміру частинок, а не їх кількості. У випадку формування частинок із ПФЕ з фосфатною групою спостерігається відносна незалежність розміру зі збільшенням концентрації в доволі широкому діапазоні (до 1 %). Це означає, що підвищення концентрації призводить до збільшення кількості частинок, і, відповідно, до істотного збільшення їх загальної площі. Отже, система має достатньо вагомий стабілізаційний потенціал щодо площі.

Висновки

Введення у структуру поліестерів, отриманих на основі N-похідних дикарбонових α -амінокислот із діолами поліоксетиленового чи поліоксипропіленового ряду, фосфатної групи, основною метою якого була функціоналізація частинок водних дисперсій на їх основі, спричинило підвищення стабілізаційної здатності системи. Це дає змогу отримувати агрегатно стабільні дисперсії з розміром частинок дисперсної фази, що не залежать або слабко залежать від концентрації дисперсної фази, а також формувати дисперсії із частинками нанометричного розміру за високих концентрацій дисперсної фази.

References

1. Chandra, R., & Rustgi, R. (1998). Biodegradable polymers. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 23(7), 1273–1335. DOI: 10.1016/S0079-6700(97)00039-7.
2. Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 32(8–9), 762–798. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
3. Albertsson, A., & Varma, I. K. (2002). Aliphatic polyesters: Synthesis, properties and applications. *Advances in Polymer Science*, 157, 1–40. DOI: 10.1007/3-540-45734-8_14.
4. Vert, M. (2005). Aliphatic polyesters: Great degradable polymers that cannot do everything. *Biomacromolecules*, 6(2), 538–546. DOI: 10.1021/bm0494702.
5. Lecomte, P., & Jérôme, C. (2013). Synthesis and fabrication of polyesters as biomaterials. *Polymeric biomaterials: Structure and function*, pp. 1–28. DOI: 10.1201/b13757.
6. Zia, K. M., Noreen, A., Zuber, M., Tabasum, S., & Mujahid, M. (2016). Recent developments and future prospects on bio-based polyesters derived from renewable resources: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 1028–1040. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.040.
7. Washington, K. E., Kularatne, R. N., Karmegam, V., Biewer, M. C., & Stefan, M. C. (2017). Recent advances in aliphatic polyesters for drug delivery applications. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 9(4). DOI: 10.1002/wnan.1446.
8. Gordillo-Galeano, A., Ponce, A., & Mora-Huertas, C. E. (2021). Surface structural characteristics of some colloidal lipid systems used in pharmaceuticals. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102345.
9. Atanase, L. I. (2021). Micellar drug delivery systems based on natural biopolymers. *Polymers*, 13(3), 1–33. DOI: 10.3390/polym13030477.
10. Idrees, H., Zaidi, S. Z. J., Sabir, A., Khan, R. U., Zhang, X., & Hassan, S. (2020). A review of biodegradable natural polymer-based nanoparticles for drug delivery applications. *Nanomaterials*, 10(10), 1–22. DOI: 10.3390/nano10101970.
11. Elsabahy, M., & Wooley, K. L. (2012). Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chemical Society Reviews*, 41(7), 2545–2561. DOI: 10.1039/c2cs15327k.
12. Stasiuk, A. V., Prychak, S. P., Fihurka, N. V., Varvarenko, S. M., & Samaryk, V. Y. (2021). Syntez fosforovmisnykh psevdopoliaininokyslot poliesternoho typu. *Chemistry, Technology and Application of Substances*. 4(1), 224–229. DOI: 10.23939/ctas.2021.01.224.
13. Stasiuk, A., Fihurka, N., Vlizlo, V., Prychak, S., Ostapiv, D., Varvarenko, S., & Samaryk, V. (2022). Synthesis and properties of phosphorus-containing pseudopoly(amino acid)s of polyester type based on n-derivatives of glutaminic acid. *Chemistry and Chemical Technology*, 16(1), 51–58. DOI: 10.23939/chcht16.01.051.
14. Stasiuk, A. V., Dron, I. A., Khomiak, S. V., Hevus, O. I., & Samaryk, V. Ya. (2019). Syntez deiakykh fosforovmisnykh pokhidnykh polietylenhlikoliv. *Chemistry, Technology and Application of Substances*, 2(2), 18–24. DOI: 10.23939/ctas2019.02.018.
15. Hordon, A., & Ford, R. (1976). *Sputnik himika*. Moskva: Mir.
16. Varvarenko, S. M., Nosova, N. H., Dron, I. A., Voronov, A. S., Fihurka, N. V., Tarnavchuk, I. T., ... Voronov S. A. (2013). Novi amfilni aminofunktsiini poliestery ta dyspersni systemy na yikh osnovi. *Voprosy khymyy u khymycheskoi tekhnolohyy*, 5, 27–32.
17. Varvarenko, S. M., Nosova, N. H., Taras, R. S., Vostres V. B., Samaryk, V. Ya., Voronov S. A. (2013). Poliestery n-stearyl hlutaminovoi kysloty ta dioliv dlia stvorennya samostabilizovanykh dyspersnykh system. *Visnyk Natsionalnoho universytetu "Lvivska politekhnika": Khimiia, tekhnolohiia rechovyn ta yikh zastosuvannia*, No. 761, 392–397.

A. B. Стасюк, В. І. Лях, С. М. Капацила, Н. В. Фігурка, В. Я. Самарик

A. V. Stasiuk, V. I. Lyakh, S. M. Kapatsila, N. V. Fihurka, V. Y. Samaryk
Lviv Polytechnic National University,
Department of Organic Chemistry

STUDY OF THE SIZE OF THE DISPERSED PHASE OF SELF-STABILIZED AQUEOUS DISPERSION OF PHOSPHORUS-CONTAINING POLYESTERS

New phosphorus-containing polyesters based on N-derivatives of dicarboxylic α -amino acids and diols of the polyoxyethylene series in which the phosphate group has been introduced are synthesized, capable of forming self-stabilized dispersions with nanosized particles of the dispersed phase in aqueous media. The introduction of the phosphate group in the hydrophilic fragment significantly increases the stabilizing ability. The properties of new phosphorus-containing polyesters allow us to consider them as potential systems for drug delivery.

Key words: phosphorus-containing polyesters; self-stabilized dispersions; drug delivery; biocompatibility.