

УДК 541.64; 541.67

Синтез полімерів

## Синтез поверхнево-активних холестерилвмісних кополімерів на основі полі(малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетиленметакрилату)

З.І. Демчук<sup>1</sup>, О.Г. Будішевська<sup>1</sup>, А.С. Воронов<sup>2</sup>, В.Б. Вострес<sup>1</sup>, І.Т. Тарнавчик<sup>1,2</sup>, М.З. Савка<sup>1</sup>, О.Ю. Жолобок<sup>1</sup>, С.А. Воронов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний університет «Львівська політехніка»

12, вул. С. Бандери, Львів, 79013, Україна

<sup>2</sup>North Dakota State University

Dept. 2760, P.O. 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

*Синтезовано амфифільні поверхнево-активні кополімери полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїнова кислота-ко-етилтриоксіетиленметакрилати) (ХолМК-МК-ПЕМА) з різним вмістом фрагмента холестерилу взаємодією холестеролу з кополімером полі(малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетиленметакрилатом) і наступним лужним гідролізом полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетиленметакрилату) (ХолМК-МА-ПЕМА). Досліджено структуру отриманих кополімерів ІЧ- і <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопією та рН-метричним титруванням. Синтезовані кополімери здатні солюбілізувати ліпофільні речовини у їх колоїдних водних розчинах.*

**Ключові слова:** холестерилвмісні кополімери, полі(малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетиленметакрилат, солюбілізація ліпофільних речовин.

### Вступ.

Останнім часом особливу увагу приділяють створенню різноманітних колоїдних систем нано- та мікрорівнів, які здатні солюбілізувати ліпофільні речовини (ЛР) у водних середовищах. Це надає можливість локалізувати їх підвищену кількість у полімерних системах (міцелах, ліпосомах тощо). При цьому такі системи в результаті іммобілізації водонерозчинних або малорозчинних у воді ЛР капсулюють їх, тим самим захищають від дії середовища. Зокрема, такі полімерні системи-носії забезпечують адресну доставку ліків і біологічно-активних речовин, які мають ліпофільну природу, до патологічних клітин, а також можуть бути використані для вилучення ЛР з водного середовища.

Показано, що амфифільні кополімери широко використовуються для створення систем доставки ліків [1]. Особливістю полімерних блок- або статистичних «амфифілів» є їх здатність до спонтанної самоагрегації і самовпорядкування з утворенням різних колоїдних структур залежно від їх природи, будови, концентрації та природи розчинника. Такі структури широко використовують як носії лікарських препаратів та ентеросорбенти [2].

Цікавим і перспективним напрямом створення таких носіїв є введення у їх полімерну структуру холестерилвмісних фрагментів. Наявність холестерилного фрагмента у макромолекулі носія забезпечує солюбілізацію

водонерозчинних ЛР, біосумісність, сумісність із плазматичними мембранами, низьку токсичність.

Відомі роботи, де як полімерна основа засобу доставки ліків використовуються амфифільні блок-кополімери – холестерилвмісні плуроніки. Вони утворюють міцели і мають значення ККМ 10 мкг/мл, що у 400 разів менше, ніж у плуроніка F68. Сформовані міцели солюбілізують кабазитаксель і пролонговано його вивільняють [3].

Диблок-кополімери холестерол-блок-ПЕГ або холестерол-блок-полі(2-метакрилоїлоксіетилфосфорилхолін) [4] запропоновані як ін'єкційні носії ліків, а кон'югати холестеролу і олігопептидів – для солюбілізації доксорубіцину [5].

Фрагменти ПЕГ часто використовують як гідрофільний блок при синтезі блок-кополімерів для створення полімерних носіїв (міцел, полімерсом або частинок ядро-оболонка). Як ліпофільний фрагмент при синтезі запропоновано використовувати холестерол або холестеролвмісні фрагменти акрилатів [6–9]. Носії, створені на їх основі, мають високу завантаженість ЛР, здатні до довгої циркуляції у кровотоці та повільного вивільнення ЛР.

Перспективний клас полімерів для створення полімерних носіїв – статистичні амфифільні кополімери з ковалентно прищепленими фрагментами холестеролу

[10, 11]. Вони можуть містити гідрофільні блоки або фрагменти, зокрема полі(аскорбілакрилату), поліметакрилової кислоти, полі(N-ізопропілакриламід), полілактидів тощо та ліпофільні холестерилвмісні блоки вздовж основного макроланцюга. Показано, що у водному середовищі такі кополімери формують міцели з гідрофобним ядром, яке має високу здатність до завантаження ліпофільними ЛР [10,11].

Мета цієї роботи – створення поверхнево-активних амфифільних кополімерів з холестерильними фрагментами на основі альтернативних або статистичних кополімерів малеїнового ангідриду та етил полі(оксіетилен)метакрилату, які здатні солубілізувати ЛР у їх водних колоїдних розчинах.

#### Експериментальна частина.

*Матеріали:* малеїновий ангідрид (МА), етилтриоксіетиленметакрилат (ПЕМА), 2,2-азо-біс-ізобутиронітрил (ДАК), холестерол (Хол), судан (Aldrich) використовували без очищення. Бензол очищували за методикою [12]. Диметилформамід (ДМФА) (Aldrich), очищували висушуванням над КОН протягом 24 год, потім над СаО 48 год з наступною вакуумною перегонкою.

*Бінарний кополімер полі(малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетилен метакрилат) (МА-ПЕМА)* синтезували радикальною кополімеризацією у розчині 1,4-діоксану при ініціюванні ДАК, концентрація якого становила 1,5 % мас., за температури 70 °С. Розчин 2,0 г ПЕМА (0,008 моль) у 40 мл 1,4-діоксану (концентрація ПЕМА – 0,2 моль/л) при перемішуванні в атмосфері аргону додавали краплями у реактор з розчином 0,94 г МА (0,0094 моль) у 9,4 мл 1,4-діоксану (початкова концентрація МА – 1,0 моль/л) протягом 10 год. Кінцеве мольне співвідношення МА: ПЕМА становило 1,00:0,85. Після закінчення полімеризації 1,4-діоксан відганяли, а кополімер МА-ПЕМА для очищення тричі переосаджували з розчину в 1,4-діоксані у гексан. Вміст ланок МА у складі кополімеру визначали титриметрично з використанням аніліну [13], а структуру і склад МА-ПЕМА підтверджували ІЧ- та <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопією.

*Холестерилвмісні терполімери полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетилметакрилати) (ХолМК-МА-ПЕМА)* отримували ацилуванням холестеролу бінарним кополімером МА-ПЕМА. Реакцію проводили у ДМФА за температури 80 °С при перемішуванні в атмосфері аргону. МА-ПЕМА, Хол і розчинник завантажували у реактор за певного мольного співвідношення Хол і ланок МА у МА-ПЕМА (0,1:1,0; 0,25:1,00; 0,5:1,0). Конверсію реагентів контролювали за ступенем перетворення ланок малеїнового ангідриду у кополімері [13] і вмістом СООН-груп. Після закінчення реакції розчинник відганяли у вакуумі, а кополімер ХолМК-МА-ПЕМА очищували екстрагуванням надлишку Хол гексаном і триразовим осадженням з розчину в 1,4-діоксані у гексан.

Склад і структуру терполімерів підтверджували визначенням вмісту ланок МА титриметрично з вико-

ристанням аніліну [13] та ІЧ- і <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопією.

*Водорозчинні кополімери полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїнова кислота-ко-етилтриоксіетиленметакрилати) (ХолМК-МК-ПЕМА)* отримували гідролізом ланок МА у складі терполімеру ХолМК-МА-ПЕМА у водному розчині NaOH за кімнатної температури та концентрації ХолМК-МА-ПЕМА 0,1–0,5 % мас. Для цього ХолМК-МА-ПЕМА поміщали у 0,1 Н розчин NaOH і перемішували до встановлення сталого рН, після чого при перемішуванні порціями додавали розчин NaOH до повного розчинення кополімеру. Протягом реакції значення рН не перевищувало 9,0. Отримані розчини сольової форми ХолМК-МК-ПЕМА використовували для досліджень.

*ІЧ-спектри* зразків МА-ПЕМА та ХолМК-МА-ПЕМА отримували в тонкому шарі на КВг з використанням спектрофотометра Spесoсrd-80M у діапазоні 400–4000 см<sup>-1</sup>.

*<sup>1</sup>Н ЯМР-спектри* зразків МА-ПЕМА та ХолМК-МА-ПЕМА отримували в дейтерованому розчиннику диметилсульфоксиді-d<sub>6</sub> з використанням приладу 500 MHz Varian Inova spectrometer. Розчинник містив внутрішній стандарт. Концентрація речовини 1,0 %.

*Характеристичну в'язкість* кополімерів визначали у віскозиметрі Бішоффа з підвищеним рівнем за T=20 °С в ацетоні за методикою [13].

*Солубілізацію бензолу* колоїдними водними розчинами амфифільних поверхнево-активних кополімерів ХолМК-МК-ПЕМА (з рН 7,0 і 4,0) визначали за методикою [13].

*Солубілізацію судану та куркуміну* колоїдними водними розчинами амфифільних полімерів ХолМК-МК-ПЕМА (з рН 7,0 і 4,0) проводили за різних концентрацій і кімнатної температури. Для цього в ємності з 0,01 г судану III чи куркуміну додавали по 5 мл водних колоїдних розчинів ХолМК-МК-ПЕМА та проводили солубілізацію протягом 48 год., після чого відфільтровували надлишок барвника і визначали його концентрацію у фільтраті за допомогою спектрофотометра ЮНИКО за калібрувальною кривою за довжини хвилі (λ), рівної 540 і 470 нм для судану III та куркуміну відповідно.

*Ізотерми поверхневого натягу водних колоїдних розчинів* ХолМК-МК-ПЕМА отримували за допомогою тензіометра Дю-Нуї за T=20 °С [14] за різної рН середовища, яку встановлювали додаванням гідроксиду натрію або хлоридної кислоти.

*ККМ* визначали кондуктометричним методом за кривою залежності питомої електропровідності (λ) водних колоїдних розчинів ХолМК-МК-ПЕМА від концентрації кополімеру [15].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Відомо, що амфифільні кополімери, макромолекули яких складаються з поліелектролітичних (іонізованих) гідрофільних і ліпофільних фрагментів, у водному середовищі можуть самоорганізуватись у міцели, які

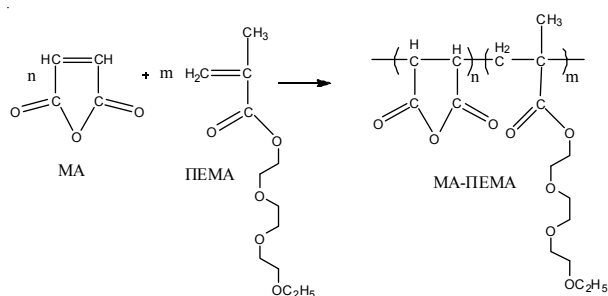


Рис. 1. Схема утворення кополімеру МА-ПЕМА кополімеризацією МА і ПЕМА

Таблиця. Склад і характеристична в'язкість  $[\eta]$  холестерилвмісних кополімерів ХолМК-МА-ПЕМА

№	Вміст ланок			$[\eta]$ в ацетоні
	ХолМК	МА	ПЕМА	
1	-	46,0	54,0	0,090
2	4,6	41,4	54,0	0,113
3	11,5	34,5	54,0	0,100
4	23,0	23,0	54,0	0,104
5	46,0	-	54,0	0,091

складаються з ліпофільного нерозчинного у воді ядра і ліофільної (гідрофільної) корони. Варіюючи хімічну будову макромолекули, а саме природу і розподіл уздовж макромолекули функціональних груп, можна ефективно керувати процесом молекулярної «збірки» наноструктур, які мають необхідні властивості, зокрема здатність солюбілізувати ЛР певної природи [16]. Для конструювання амфіфільних холестерилвмісних кополімерів, здатних формувати у воді нанорозмірні міцелярні структури для солюбілізуваня ЛР, було необхідно спочатку синтезувати кополімери МА-ПЕМА альтернатної будови.

Синтез бінарних кополімерів МА-ПЕМА проводили за умов надлишку МА (рис. 1). Кополімери очищували триразовим переосадженням з розчину в 1,4-діоксані у гексан. Вміст ланок МА визначали титриметрично з використанням аніліну [13] і підтверджували ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопією. Отриманий кополімер МА-ПЕМА мав склад, близький до альтернатного: вміст ланок МА і ПЕМА становив 46,0 і 54,0 % моль. відповідно (таблиця).

МА-ПЕМА був використаний для ацилювання холестеролу через взаємодію ланки МА у складі МА-ПЕМА та Хол з утворенням ланки холестерилмалеїнату (ХолМК). Отримані терполімери ХолМК-МА-ПЕМА (рис. 2) очищували екстрагуванням надлишку Хол гексаном і триразовим переосадженням з розчину в 1,4-діоксані у гексан. Структуру ХолМК-МА-ПЕМА підтверджували титриметрично, ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопією.

Характеристична в'язкість терполімерів ХолМК-МА-ПЕМА в ацетоні з різним вмістом ланок ХолМК і бінарного кополімеру МА-ПЕМА лежить в інтервалі 0,11–0,10 (таблиця). Видно, що за величиною  $[\eta]$  ХолМК-МА-ПЕМА можна віднести до олігомерів.

Склад синтезованих кополімерів підтверджували ІЧ-спектроскопією (рис. 3). В ІЧ-спектрах виявлено смуги поглинання, що підтверджують структуру кополімеру МА-ПЕМА, наведену на рис. 1, і кополімерів ХолМК-МА-ПЕМА, наведену на рис. 2. Зокрема смуги поглинання за  $\nu$  1788 і 1852  $\text{cm}^{-1}$  на спектрах бінарного кополімеру МА-ПЕМА (рис. 3а) відповідають  $\nu$  C=O у ланках МА, смуги за 1732  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O) і 1248  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C–O–) належать естерним групам у ланках ПЕМА, а 1108  $\text{cm}^{-1}$  – оксигідроксильним замісникам ПЕМА. Валентні та деформаційні коливання СН-груп проявляються в області 2980–2880 і 1456–1350  $\text{cm}^{-1}$  відповідно (рис. 3а).

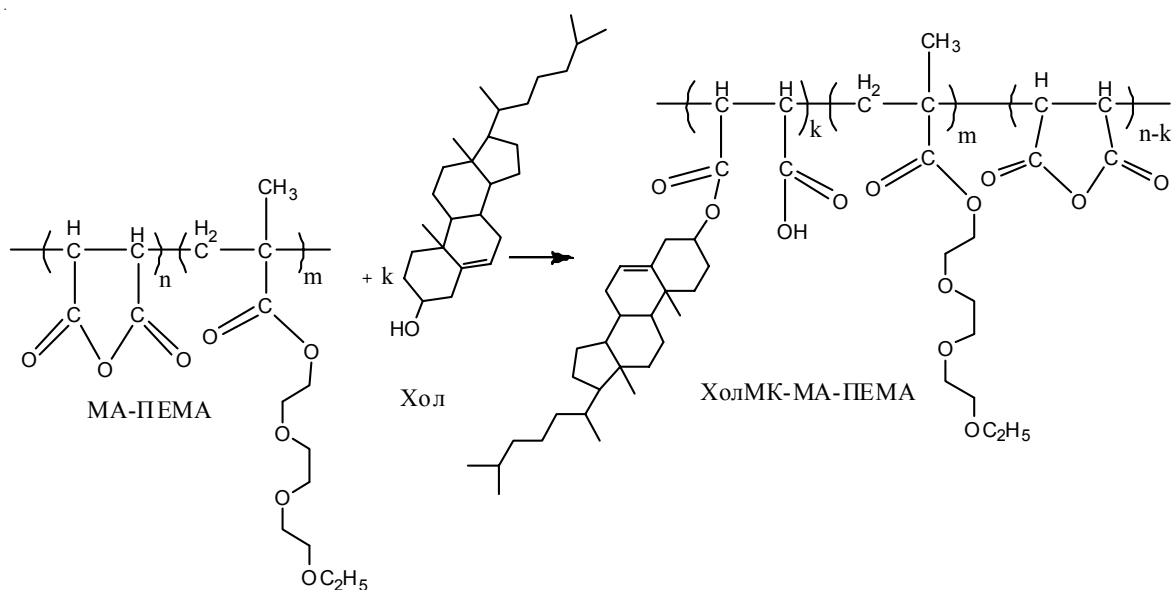


Рис. 2. Схема утворення кополімеру ХолМК-МА-ПЕМА взаємодією холестеролу і кополімеру МА-ПЕМА

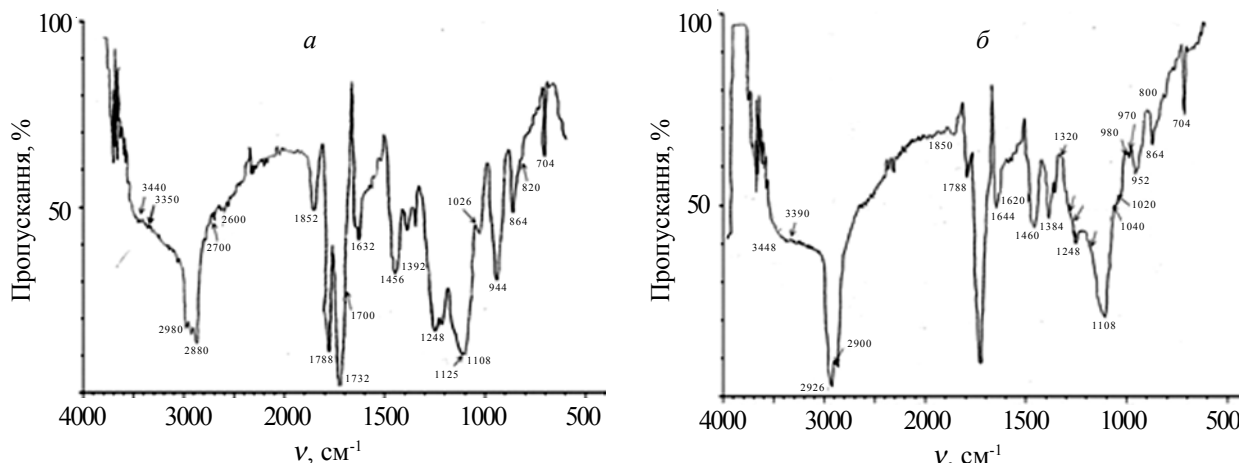


Рис. 3. ІЧ-спектри кополімерів: МА-ПЕМА (а); ХолМК-МА-ПЕМА (б) із вмістом ланок: ХолМК, МА і ПЕМА 23, 23 і 54 % моль. відповідно

Після проведення реакції ацилування холестеролу кополімером МА-ПЕМА у спектрі отриманого кополімеру ХолМК-МА-ПЕМА спостерігаються зміни інтенсивності і зміщення частоти смуг поглинання МА за 1852 та 1788  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ), а саме, різке зменшення інтенсивності та зміщення частоти смуг поглинання до 1850 і 1792  $\text{cm}^{-1}$  відповідно (рис. 3а, б). Це свідчить про наявність ланок МА у кополімері ХолМК-МА-ПЕМА, але меншої кількості, що зумовлено їх вичерпуванням на взаємодію з ОН-групами холестеролу з утворенням естерних і карбоксильних груп, а зміна оточення функціональних груп залишків МА зумовлює зсув відповідних частот.

Разом з тим спостерігається розширення і зміщення смуги поглинання карбонільних груп  $\text{C=O}$ , що відповідають карбоксильним групам (рис. 3а, б) (у спектрі МА-ПЕМА  $\text{C(O)OH}$ -групи наявні у невеликій кількості, рис. 3а). Смуги поглинання в області 3200–2500  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{OH}$ ), широкі смуги поглинання 948–930  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta\text{OH}$  позаплосинні), а також утворення «плеча» за 1300  $\text{cm}^{-1}$  також характерно для карбоксильних груп, що утворюються в результаті реакції ацилування холестеролу (рис. 2).

В ІЧ-спектрах кополімерів ХолМК-МА-ПЕМА

(рис. 3б), на відміну від спектрів МА-ПЕМА (рис. 3а), з'являються смуги поглинання за 970 або 980  $\text{cm}^{-1}$ , а також 800 і 1040  $\text{cm}^{-1}$ , які належать фрагментам Хол. Слід зауважити, що при збільшенні вмісту ланок ХолМА у кополімері від 4,6 до 23,0 % моль. інтенсивність смуги за 1040  $\text{cm}^{-1}$  збільшується, що підтверджує встановлену будову ХолМК-МА-ПЕМА.

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри кополімерів ХолМК-МА-ПЕМА, отримані у дейтерованому розчиннику диметилсульфоксиді- $d_6$ , підтверджують будову терполімерів і перебіг реакції ацилування холестеролу ланкою МА у складі МА-ПЕМА.

Розширений сигнал зі зміщенням 4,02 м.ч. віднесений до протонів **a** етилтриоксіетиленового фрагмента в  $\alpha$ -положенні – до естерної групи у ланці ПЕМА (рис. 4а). Розширений сигнал із зміщенням 3,0–3,8 м.ч. належить метиленовим протонам **b** оксіетиленового фрагмента. Сигнали протонів **c** групи СН у ланці МА, які межують з  $\alpha$ -карбоном ланки ПЕМА, а також протонів **h**  $\text{CH}_2$ -групи в етильному заміснику ПЕМА, очевидно, співпадають з розширеним сигналом  $\text{CH}_2$ -груп поліоксіетиленових ланок із зміщенням 3,0–3,8 м.ч. (рис. 4а). Група сигналів із зсувом 0,65–2,50 м.ч. віднесена до протонів алкільного замісника холестерилу

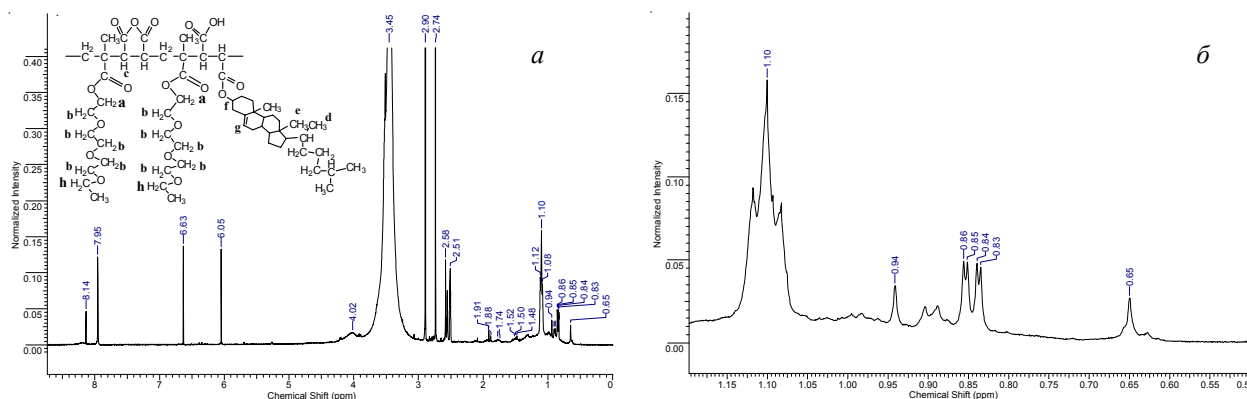


Рис. 4.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри кополімеру ХолМК-МА-ПЕМА

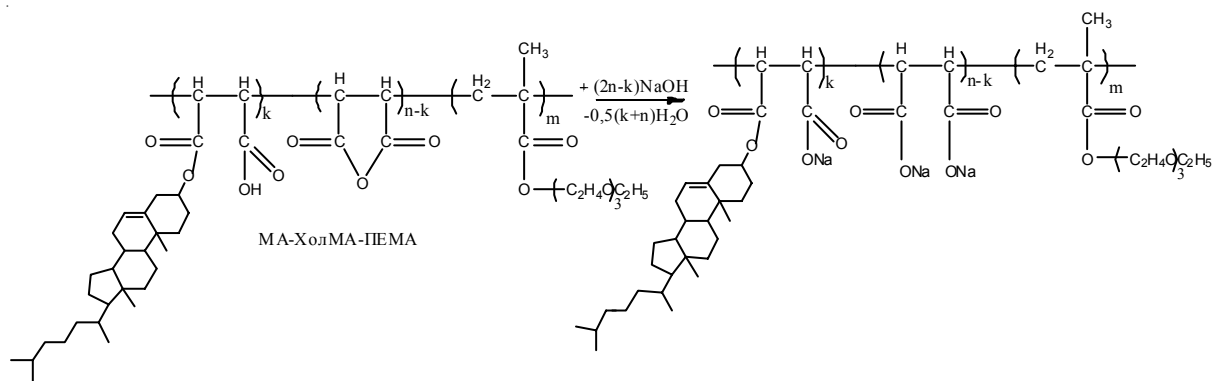


Рис. 5. Утворення поверхнево-активних кополімерів Na-ХолМК-МК-ПЕМА взаємодією кополімеру ХолМК-МА-ПЕМА з лугом

1,5-диметилгексила. Два дублети із зсувом 0,83–0,84 та 0,85–0,86 м.ч. віднесені до сигналів протонів *d* у метильній групі C(21)H<sub>3</sub> холестерилу біля хірального центру C\*(20) (рис. 4б) [17]. Сигнал із зміщенням 0,65 м.ч. віднесено до протонів *e* у метилі C(18)H<sub>3</sub> холестерилу. Сигнали із зміщенням 6,05 і 6,63 м.ч. віднесені до протонів холестерилу *f* біля C(3) та *g* біля C(6) (протон подвійного зв'язку) відповідно. Сигнал розчинника диметилсульфоксиду 2,58 м.ч.

З метою отримання колоїдних розчинів поверхнево-активних кополімерів у водному середовищі проводили гідроліз фрагментів МА в макромолекулі ХолМК-МА-ПЕМА та перетворення карбоксильних груп у сольову іонізовану форму взаємодією отриманих терполімерів з лугом у водному середовищі (рис. 5). Отримані сольові форми кополімерів натрій полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїнова кислота-ко-етилтриоксіетиленметакрилати) (Na-ХолМК-МК-ПЕМА) в результаті іонізації карбоксильних груп у водному середовищі утворюють колоїдні розчини. При збільшенні концентрації Na-ХолМК-МК-ПЕМА за рН 7,0 збільшується каламутність колоїдних розчинів та їх стабільність і за певної концентрації випадає осад.

Кополімер Na-ХолМК-МК-ПЕМА амфіфільний, у

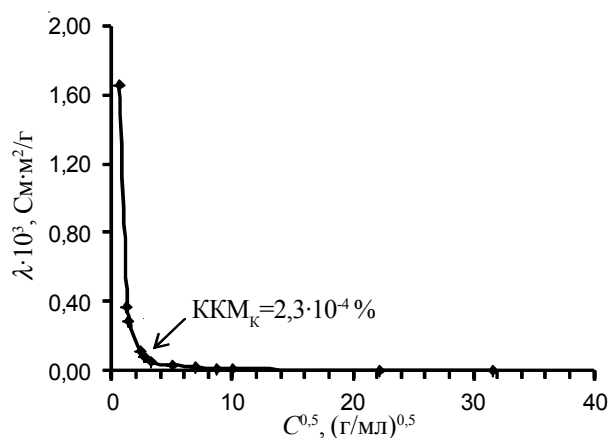


Рис. 6. Залежність відносної електропровідності розчинів ХолМК-МК-ПЕМА від  $C^{0,5}$  за рН=7,0 (вміст ланок: ХолМК, МК і ПЕМА – 23, 23 і 54 % моль.

якому гідрофільні фрагменти – карбоксилатні групи у ланках МК і Хол-МК та поліоксіетиленові замісники у ланках естеру ПЕМА. Ліпофільний фрагмент – холестерильний замісник у ланці ХолМК.

Показано, що отримані кополімери ХолМК-МК-ПЕМА поверхнево-активні і знижують поверхневий натяг на межі поділу водний колоїдний розчин–повітря до 66–46 мН/м залежно від рН середовища та вмісту ланок ХолМК [18]. Кондуктометричним методом визначені значення концентрацій, які, очевидно, відповідають початку агрегації мономолекулярних міцел макромолекул ХолМК-МК-ПЕМА і утворенню міцелярних агрегатів [19] (рис. 6).

Визначено, що величина  $ККМ_k$  встановлена кондуктометричним методом (рис. 6), і концентрація, яка відповідає точці зламу на ізотермі поверхневого натягу, побудованій методом відриву кільця ( $ККМ_\sigma$ ) (рис. 7), відрізняються більше, ніж на порядок. Так, експериментально знайдені для ХолМК-МК-ПЕМА із вмістом ланок: ХолМК, МК і ПЕМА – 23, 23 і 54 % моль. за рН 7,0  $ККМ_\sigma$  дорівнює  $1,5 \cdot 10^{-3}$  %, а  $ККМ_k$  –  $2,3 \cdot 10^{-4}$  % (рис. 6, 7).

Очевидно, що  $ККМ_k$  відповідає самоорганізованому формуванню міцелярних структур із полімерних

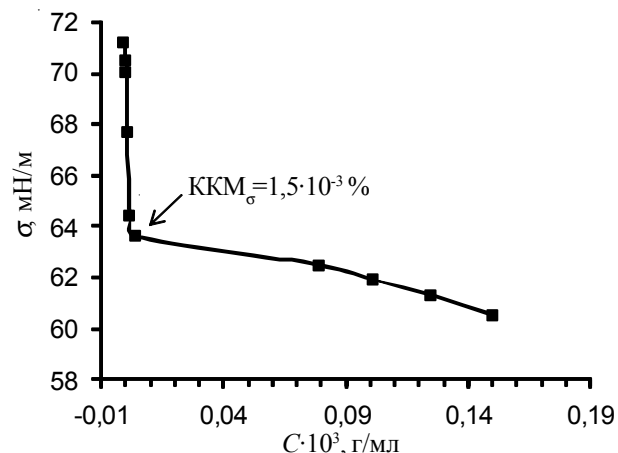


Рис. 7. Ізотерма поверхневого натягу ХолМК-МК-ПЕМА за рН 7,0 (вміст ланок: ХолМК, МК і ПЕМА – 23, 23 і 54 % моль.

міцел макромолекул ХолМК-МК-ПЕМА [19]. Методом відриву кільця визначити ККМ<sub>к</sub> не вдалося. Надалі полімерні міцелярні агрегати формують адсорбційний шар на межі поділу водний колоїдний розчин–повітря протягом певного часу і завершується процес повним насиченням адсорбційного шару при ККМ<sub>с</sub>.

Встановлено, що у водному середовищі за рН 7,0 кополімери ХолМК-МК-ПЕМА солюбілізують водонерозчинні барвники судан і куркумін та олеофільний бензол. Зокрема, солюбілізація судану, куркуміну та бензолу колоїдним розчином ХолМК-МК-ПЕМА вищеванеденого складу за рН 7,0 і концентрації 0,005 % становить 0,28; 0,39 і 0,24 ммоль/г кополімеру відповідно.

#### Висновки.

Отже, взаємодією бінарного кополімеру полі(ма-

леїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетиленметакрилату) з холестеролом через ацилування холестеролу ланкою малеїнового ангідриду синтезовано амфіфільні холестеролвмісні кополімери полі(холестерилмалеїнат-комалеїновий ангідрид-ко-етилполіоксіетиленметакрилати) ХолМК-МА-ПЕМА з різним вмістом фрагмента холестерилу. Через взаємодію ХолМК-МА-ПЕМА з натрій гідроксидом у водному середовищі отримано колоїдні розчини натрієвої солі Na-ХолМК-МК-ПЕМА. Досліджено структуру отриманих кополімерів ІЧ-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією та рН-метричним титруванням. Кополімери Na-ХолМК-МК-ПЕМА проявляють поверхнево-активні властивості, а їх колоїдні водні розчини здатні солюбілізувати ліпофільні речовини.

## Література

1. Hua Song, Rong He, Kan Wang, Jing Ruan, Chenchen Bao, Na Li, Jiajia Ji, Daxiang Cui Anti-HIF-1a antibody-conjugated pluronic triblock copolymers encapsulated with Paclitaxel for tumor targeting therapy // *Biomaterials*.- 2010.-31(8).-P.2302-2312..
2. Nill Bergstrand Liposomes for Drug Delivery from Physico-chemical Studies to Applications // *Dissertation in Physical Chemistry to be publicly examined in B41, BMC, Uppsala University*.- May 25, 2003.
3. Song Y., Tian Q., Huang Z., Fan D., She Z., Liu X., Cheng X., Yu B., Deng Y. Self-assembled micelles of novel amphiphilic copolymer cholesterol-coupled F68 containing cabazitaxel as a drug delivery system // *International J. of Nanomedicine*. – 2014.- **9**, № 1.- P. 2307-2317.
4. Jian-Ping Xu, Jian Ji\*, Wei-Dong Chen, Jia-Cong Shen Novel biomimetic polymersomes as polymer therapeutics for drug delivery // *J. of Controlled Release*.- 2005.- **107**.- P. 502-512.
5. Lijuan Zhang, Xindong Guo, Yu Qian Quantitative structure-activity relationship in the sustained drug delivery systems // *20th European Symposium on Computer Aided Process Engineering – ESCAPE20 S. Pierucci and G. Buzzi Ferraris (Editors)*.
6. Yang Dan-boa, Zhu Jia-bi, Huang Zhang-jian, Ren Hai-xia, Zheng Zeng-juan Synthesis and application of poly(ethyleneglycol)-cholesterol (Chol-PEGm) conjugates in physicochemical characterization of nonionic surfactant vesicles // *Colloids and Surfaces. Part B: Biointerfaces* – 2008.- **63**.- P.192–199.
7. Lin Jia, Di Cui, Jerome Bignon, Aurelie Di Cicco, Joanna Wdzieczak-Bakala, Jianmiao Liu, Min-Hui Li Reduction-Responsive Cholesterol-Based Block Copolymer Vesicles for Drug Delivery // *Biomacromolecules*.-2014.- **15**, №6.-P.2206-2217.
8. Chi Thanh Nguyen, Thanh Huyen Tran, Xiuling Lub, Rajeswari M. Kasi Self-assembled nanoparticles from thiol functionalized liquid crystalline brush block copolymers

- for dual encapsulation of doxorubicin and gold nanoparticles // *Polym. Chem*.- 2014.- **5**.-P.2774-2783.
9. Bedu-Addo R.K., Tang P., Xu Y., Huang L. Interaction of Polyethyleneglycol-Phospholipid Conjugates with Cholesterol-Phosphatidylcholine Mixtures: Sterically Stabilized Liposome Formulations // *Pharmaceutical Research*.-1996.- **13**, № 5.-P.718-725.
10. Liu Y., Wang Y., Zhuang D., Yang J., Yang J. Bionanoparticles of amphiphilic copolymers polyacrylate bearing cholesterol and ascorbate for drug delivery // *J. Colloid Interface Sci*. – 2012.- **377**, №1.-P.197-206.
11. Sevimli S., Inci F., Zareie H.M., Bulmus V. Well-defined cholesterol polymers with pH-controlled membrane switching activity // *Biomacromolecules*.- 2012. - **8**, № 13(10). - P. 3064-75.
12. Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддис Д., Тунс Э. Органические растворители. М.: Иностр. л-ра, 1976. - 541 с.
13. Торонцева А.М., Белгородская К.В., Бондаренко В.М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. – Л.: Химия, 1972. – 416 с.
14. Нейман Р.Э., Вережников, В.Н., Курдеева А.П., Киселева О.Г., Лебедева И.Н. Практикум по коллоидной химии латексов и поверхностно-активных веществ.- М.: Высшая школа, 1972. – 176 с.
15. В.Ю. Конюхов Полимеры и коллоидные системы: Учебное пособие. - М: МГУП, 1999. - 101 с.
16. Raoul Zana Dynamics of surfactant self-assemblies Micelles, Microemulsions, Vesicles, and Lyotropic Phases // *Surfactant science series*.- CRC Press Taylor&Francis Group. - 2005. - Vol.125. - P. 161-232.
17. Нифантьев И.Э., Ивченко П.В. Практический курс спектроскопии ядерного магнитного резонанса. - Москва, 2006. – 200 с.
18. Бабак В.Г. Высококонтрированные эмульсии. Физико-химические принципы получения и устойчивость // *Успехи химии*.- 2008.- **77**, № 8. - С. 729-756.

19. Воронов С.А., Варваренко С.М. Пероксидовмісні політехніка, 2011. – 333 с.  
макромолекули на межі розділу фаз. – Львів: Львівська

Надійшла до редакції 11 березня 2015 р.

## Синтез поверхностно-активных холестерилсодержащих сополимеров на основе поли(малеиновый ангидрид-со-этилтриоксиэтиленметакрилата)

З.И. Демчук<sup>1</sup>, О.Г. Будишевская<sup>1</sup>, А.С. Воронов<sup>2</sup>, В.Б. Вострес<sup>1</sup>, И.Т. Тарнавчик<sup>1,2</sup>, М.З. Савка<sup>1</sup>, О.Ю. Жолобко<sup>1</sup>, С.А. Воронов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный университет «Львовская политехника»  
12, ул. С. Бандеры, Львов, 79013, Украина

<sup>2</sup>North Dakota State University  
Dept. 2760, P.O. 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

*Проведено синтез амфифильных поверхностно-активных сополимеров поли(холестерилмалеинат-со-малеиновая кислота-со-этилтриоксиэтиленметакрилатов) (ХолМК-МК-ПЕМА) с различным содержанием фрагмента холестерила взаимодействием холестерина с сополимером поли(малеиновый ангидрид-со-этилтриоксиэтиленметакрилатом) и последующим щелочным гидролизом поли(холестерилмалеинат-со-малеиновый ангидрид-со-этилтриоксиэтиленметакрилата) (ХолМК-МА-ПЕМА). Исследована структура полученных сополимеров ИК- и <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопией и рН-метрическим титрованием. Синтезированные сополимеры способны солюбилизировать липофильные вещества в их коллоидных водных растворах.*

**Ключевые слова:** холестерилсодержащие сополимеры, поли(малеиновый ангидрид-со-этилтриоксиэтиленметакрилат), солюбилизация липофильных веществ.

## Synthesis of surface-active cholesterylcontaining copolymers based on poly(maleic anhydride-co-ethyltrioxyethylene methacrylate)

Z.I. Demchuk<sup>1</sup>, O.G. Budishevskaya<sup>1</sup>, A.S. Voronov<sup>2</sup>, V.B. Vostres<sup>1</sup>, I.T. Tarnavchyk<sup>1,2</sup>, M.Z. Savka<sup>1</sup>, O.Yu. Zholobko<sup>1</sup>, S.A. Voronov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lviv Polytechnic National University  
12, S.Bandery STR, Lviv, 79013, Ukraine

<sup>2</sup>North Dakota State University  
Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

*Amphiphilic surfactants poly(cholesterylmaleinat-co-maleic acid-co-ethyltrioxyethylene methacrylate) (MA<sub>c</sub>-CholMA<sub>c</sub>-PEMA) with different contents of cholesteryl were synthesized by the reaction of cholesterol with a poly(maleic anhydride-co-ethyltrioxyethylene methacrylate) copolymer and followed by alkaline hydrolysis of poly(cholesterylmaleinat-co-maleic acid-co-ethyltrioxyethylene methacrylate)(CholMA<sub>c</sub>-MA-PEMA). The structures of obtained copolymers were studied with an IR and a <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, a pH-metric titration. Aqueous colloids of procured copolymers are able to solubilize lipophilic substances.*

**Keywords:** cholesterylcontaining copolymers, poly(maleic anhydride-co-ethyltrioxyethylene methacrylate), solubilization of lipophilic substances.