

Р.С. Тарас, М.І. Нагорняк, В.О. Ільчук, В.Я. Самарик, С.А. Воронов  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра органічної хімії

## КОПОЛІМЕРИЗАЦІЯ ПОХІДНИХ $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТ З ДІОЛАМИ У ПРИСУТНОСТІ ГЛІЦЕРИНУ

© Тарас Р.С., Нагорняк М.І., Ільчук В.О., Самарик В.Я., Воронов С.А., 2014

**Отримано перехресно зшиті поліестери на основі глутамінової кислоти, гліцерину та спиртів оксиетиленового та оксипропіленового ряду. Показано що такі поліестери здатні формувати стабільну дисперсію з частинками мікронного розміру.**

**Ключові слова:** поліестери, кополімеризація, дисперсія.

**The cross linked polyesters based on glutamic acid, glycerol and oxyethylene and oxypropylene alcohols were received. It was shown that those polyesters are able to form stabilized dispersion with microsized particles.**

**Key words:** polyesters, copolymerization, dispersion.

**Постановка проблеми.** У сучасній фармакології все більшої поширеності набувають полімерні системи доставки лікарських засобів на основі природних полімерів та їх похідних. Нові терапевтичні препарати диктують багато нових вимог до таких систем доставки. Насамперед вони повинні бути контрольовано біодеградабельні. Крім того, не лише полімерні матеріали, що використовуються як доставки, не повинні бути токсичними, а й продукти їх біодеградації не повинні викликати отруєння організму. Крім того, виведення продуктів деструкції повинно бути визначеним, щоб запобігти їх нагромадженню. Якщо як системи доставки використовується водна дисперсія полімерів колоїдних розмірів, стає важливою відсутність імунної реакції організму на неї. Аналіз літературних даних показує, що значною мірою цьому комплексу вимог відповідають псевдополіамінокислоти – новий клас полімерних матеріалів, в яких залишки природних амінокислот у полімерну молекулу включаються не за допомогою пептидного зв'язку.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** У попередніх повідомленнях [1] наводились результати досліджень по синтезу нових псевдополіамінокислот поліестерного типу на основі дикарбонових  $\alpha$ -амінокислот та поліетердіолів поліоксиетиленового (PEG) та поліоксипропіленового ряду (PPG). Зокрема було показано, що поліестери цього типу можуть бути з успіхом одержані незворотною поліконденсацією за реакцією Стегліха. У [1, 2] було проілюстровано, що ці поліестери мають значну поверхневу активність, істотно знижуючи поверхневий натяг на границі вода-повітря, та здатність до утворення самостабілізованих дисперсій у водному середовищі нано- та мікрометричного розміру. Також водні дисперсії цих поліестерів здатні солюбілізувати значні кількості нерозчинних та погано розчинних у воді органічних сполук, транспортувати ці сполуки в ліофільні фази та вивільняти їх у ці середовища [3]. Такий комплекс властивостей дає змогу рекомендувати одержаний клас поліестерів як сучасні основи доставки терапевтичних препаратів. Але під час досліджень було виявлено, що розмір та архітектура частинок дисперсної фази значною мірою залежить не лише від природи полімерних молекул, а й від концентрації дисперсної фази. Під час розв'язання деяких задач така залежність розміру дисперсної фази від її концентрації може викликати багато утруднень. Тому виникає необхідність створити водні дисперсії псевдополіамінокислот поліестерного типу, в яких розмір дисперсної фази є фіксованим і не залежить від її концентрації. Один із шляхів розв'язання цієї задачі полягає у формуванні ще на стадії синтезу замість лінійних, перехресно-зшитих макромолекул псевдополіамінокислот. Ступінь структурирування їх визначав би лінійні розміри дисперсних частинок у водному середовищі.

**Мета роботи** – завдяки наявності трьох реакційно здатних гідроксильних груп у молекулі гліцерину, відсутності токсичної дії на організм його можна використати як структуруючий агент. Отже, метою цієї роботи є дослідження процесу поліконденсації за Стегліхом N-похідних дикарбонових  $\alpha$ -аміноклот з поліетерами PEG/PPG та гліцеином.

**Експериментальна частина.** Одержання кополімерів проводили у два етапи. На першому етапі отримували блоки з кінцевими карбоксильними групами (GluL-DPG-GluL), синтезовані на основі N-лаурил глутамінової кислоти (GluL), та дипропіленгліколю (DPG), а також блоки (GluSt-DPG-GluSt), синтезовані на основі N-стеарил глутамінової кислоти (GluSt) та дипропіленгліколю. На другому етапі проводили поліконденсацію таких блоків разом із поліетиленгліколями з молекулярними масами 400, 600 та 1500 да. та гліцеином в умовах реакції Стегліха. Схему кополімеризації блоків з кінцевими карбоксильними групами з поліетиленгліколями та гліцеином показано на рис. 1.

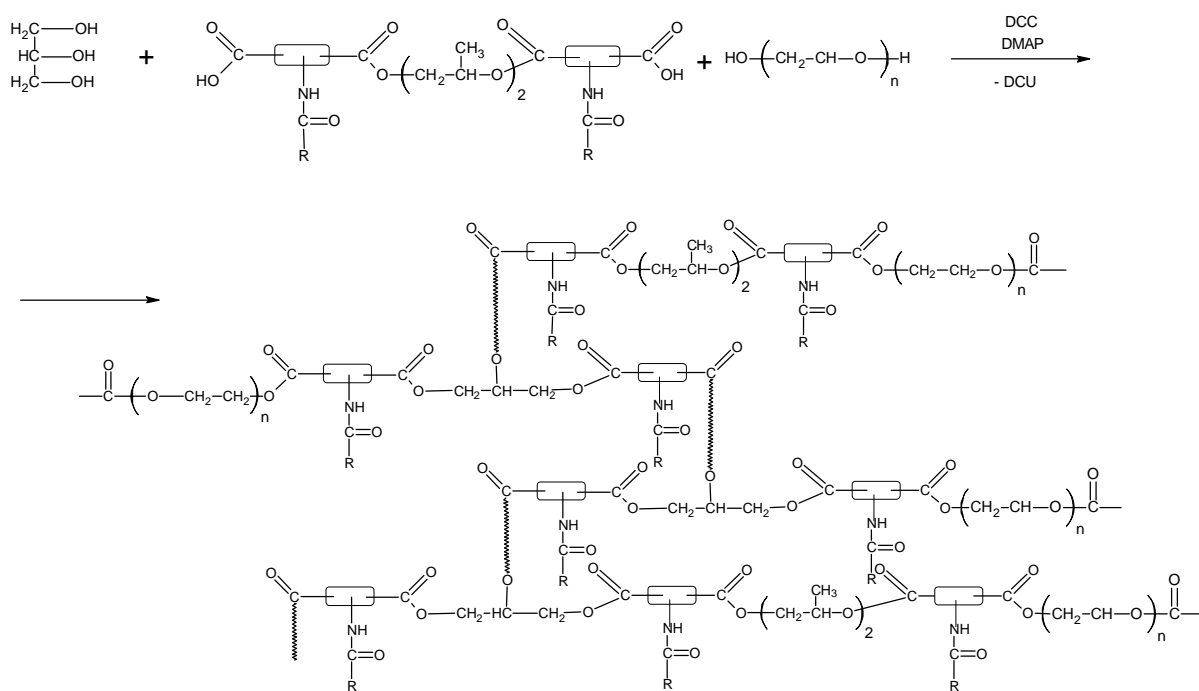


Рис. 1. Кополімеризація кислотного блока GluL-DPG-GluL з PEG-1500 та гліцеином

Відповідно до цієї схеми, поліетиленгліколь разом із гліцеином реагують з кислотою по активованій N,N'-дициклогексилкарбодіімідом карбоксильній групі. Включення у макромолекулу залишків гліцерину приводить до утворення перехресних ковалентних зв'язків, в результаті чого відбувається просторове структурування макромолекул.

Зразки структурованих полімерів після виділення їх з органічного реакційного середовища та очищення від низькомолекулярних продуктів реакції диспергували у полі ультразвуку у водному середовищі. Мікроскопування зразків проводили на поляризаційно-інтерференційному мікроскопі Biolar PZO Warszawa у диференційному режимі на каліброваному (0,1 мм) мікрометричному предметному скельці. Для встановлення розміру та форми частинок дисперсної фази спочатку готували 20 % дисперсію полімеру у воді, гомогенізували на ультразвуковій бані UM-2 протягом 5 хв, після чого центрифугували 5 хв за 12000 об/хв. В результаті центрифугування одержували фугат та осад. Осад відокремлювали і висушували до постійної маси у сушильній шафі за температури 80 °С. Фугат та осад брали на мікроскопування.

**Результати і обговорення.** Водну дисперсію, яку одержують під час диспергування поліестерів, синтезованих в ході поліконденсації N-похідних дикарбонових  $\alpha$ -аміноклот з

PEG/PPG та гліцерином у воді, містить частинки дисперсної фази двох різних типів. Їх легко розрізнити під час мікроскопування з використанням оптичного мікроскопа. Це частинки правильної сферичної форми (рис. 2, а) діаметром 0,8–2,5 мкм та частинки неправильної форми (рис. 2, б) лінійними розмірами від 1 до 10 мкм. Крім того, що ці частинки легко розрізняються у полі оптичного мікроскопа, вони так само легко розділяються під час центрифугування. Зразки, що показані на фотографіях, одержані уже після розділення центрифугуванням.

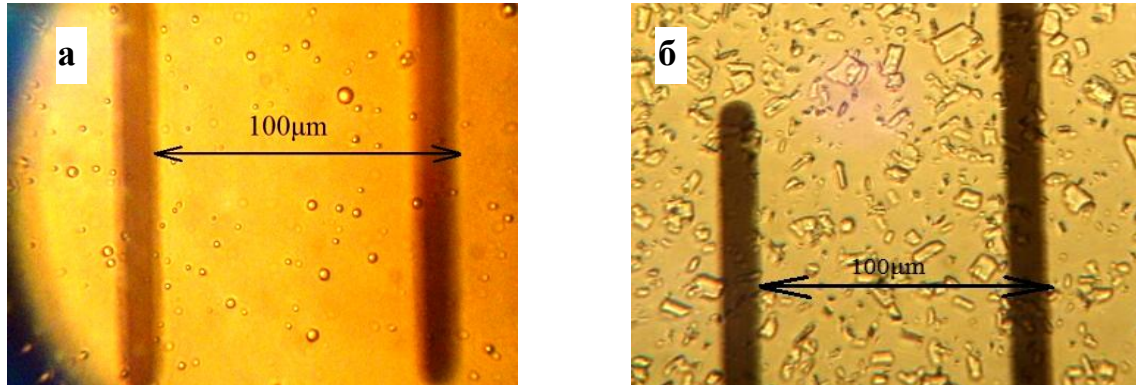


Рис. 2. Фотографії частинок дисперсної фази (одержані в полі оптичного мікроскопа): а – сферичної форми та б – частинки неправильної форми, після розділення їх центрифугуванням

Дослідження показали, що додаткове диспергування, включаючи диспергування у полі ультразвуку, не приводить до подальшого подрібнення частинок, фотографії яких показано на рис. 2, б, завдяки чому можна зробити висновок, що частинки сферичної форми (рис. 2, а) не є результатом диспергування полімерного матеріалу, а форма і розмір частинок визначаються умовами проведення поліконденсації. Зокрема, найбільший вплив на форму та розмір дисперсної фази має вміст у реакційній масі гліцерину. У цьому можна переконатись з даних рис. 3, на якому показано залежність частки частинок, що відділяють з дисперсії центрифугуванням (рис. 2, б), від вмісту гліцерину у спиртовій компоненті реакційної суміші.

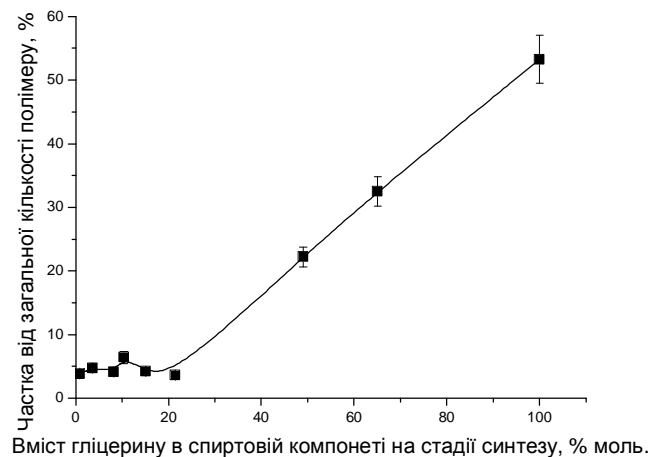


Рис. 3. Залежність частки частинок, що відділяють з дисперсії центрифугуванням

З цього графіка можна побачити, що збільшення вмісту у реакційній суміші гліцерину більше як 20 % мольних приводить до значного збільшення вмісту частинок неправильної форми і значного лінійного розміру. Можна стверджувати, що за високого вмісту гліцерину (більшого за 20 % мольних) відбувається переструктурування одержаного поліестеру. Зразки настільки глибоко структурованого полімеру втрачають здатність утворювати тонку дисперсну фазу під час їхнього диспергування у водному середовищі і формують лише частинки значних розмірів неправильної

форми. Зрозуміло що такий переструктурований полімер не може бути використаний як полімерна основа дисперсної системи доставки терапевтичних препаратів. Проте за вмісту гліцерину до 20 % мольних кількість переструктурованого полімеру не перевищує 3–5 % відсотків від усієї полімерної маси, і основна маса у водній дисперсії знаходиться у вигляді частинок правильної сферичної форми.

Проведені дослідження показали, що розмір частинок дисперсної фази, що не седиментуються у полі відцентрових сил, але які можна ідентифікувати за допомогою оптичної мікроскопії (рис. 2, а), загалом мало залежать від вмісту гліцерину у реакційній суміші. Розмір цих частинок в середньому становить близько 1 мкм у діапазоні концентрацій гліцерину 5–30 % мольних (рис. 4, крива 1).

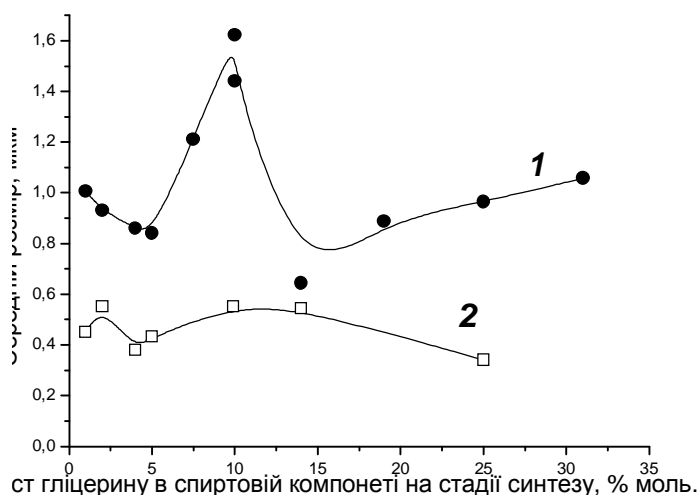


Рис. 4. Залежність середнього розміру частинок дисперсної фази від вмісту гліцерину у реакційній суміші, криві: 1 – отримана мікроскопуванням; 2 – отримана світлорозсіюванням

Правда, у вузькій області концентрацій (8–12 % мас.) гліцерину спостерігається доволі чітко визначений максимум розмірів з середнім діаметром 1,5 мкм, причина появи якого на цьому етапі дослідження не з'ясована.

До того ж слід зазначити, що мікроскопування за допомогою оптичного мікроскопа не презентабельно відображає середній розмір дисперсної фази. Частинки сферичної форми (рис. 2, а) які можна ідентифікувати у полі зору оптичного мікроскопа, становлять лише незначну (не більше 5–10 % масових) від загальної маси дисперсної фази. Основна кількість частинок має розмір менший за дозволений оптичним мікроскопом і їх середній розмір можна визначити методом фотометричного світлорозсіювання за Релеєм. Отже, визначений середній розмір дисперсної фази водних дисперсій після видалення з неї частинок неправильної форми показано на рис. 4, крива 1. З наведених даних можна зрозуміти, що середній розмір дисперсної фази становить 0,5 мкм і істотно не залежить від вмісту гліцерину у реакційній суміші. Проведені дослідження показали, що середній розмір дисперсної фази не залежить від концентрації дисперсної фази.

**Висновки.** В результаті проведених досліджень показано, що за кополіконденсації N-похідних дикарбонових  $\alpha$ -амінокислот з PEG/PPG та гліцирином за реакцією Стегліха одержують перехресно зшитий поліестер, який за визначених умов утворює у водному середовищі стабільну дисперсію з частинками дисперсної фази мікронного розміру. Розмір дисперсної фази не залежить від умов формування дисперсії, а визначається природою кономерів на стадії синтезу. На цьому етапі досліджень одержана дисперсія має значний коефіцієнт полідисперсності, але цей параметр можна оптимізувати за рахунок дослідження особливостей формування макромолекул перехресно-зшитого поліестеру.

1. Синтез псевдополі(амінокислот) складної архітектури для одержання дисперсних систем доставки ліків / Н.В. Пузько, С.М. Варваренко, В.Я. Самарик, І.Т. Тарнавчик Н.Г. Носова, І.А. Дронь, Р.С. Тарас, С.А. Воронов // Вісник Національного університету “Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – 2012. – № 726. – С. 400–404. 2. Поліестери N-стеарил глутамінової кислоти та діолів для створення самостабілізованих дисперсних систем / С.М. Варваренко, Н.Г. Носова, Р.С. Тарас, В.Б. Вострес, В.Я. Самарик, С.А. Воронов // Вісник Національного університету “Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – 2013. – № 761. – С. 392–397. 3. Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature / Sergiy Varvarenko, Ihor Tarnavchuk, Andriy Voronov, Nataliia Fihurka, Iryna Dron, Nataliia Nosova, Roman Taras, Volodymyr Samaryk, Stanislav Voronov // Chemistry and Chemical Technology. – 2013. – Vol.7, N.2. – P.164–168.

УДК 678: 541.64

С.М. Варваренко

Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра органічної хімії

## СТВОРЕННЯ КОМПОЗИЦІЙ ГІДРОГЕЛІВ ЯК МАТРИЦЬ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

© Варваренко С.М., 2014

**Показана можливість створення гідрогелевих композицій на основі армованого перехреснозшитого поліакриламід, наповненого наночастинками амфіфільного поліестеретеру, для трансдермальних засобів доставки ліків.**

**Ключові слова:** поліестеретер, дисперсія, самостабілізація.

**The possibility of formation of hydrogel compositions based on the reinforced crosslinked polyacrylamide filled with amphiphilic polyesterether nanoparticles for transdermal drug delivery systems is shown.**

**Key words:** polyesterether, dispersion, self-stabilization.

**Постановка проблеми.** Створення одного з видів трансдермальних засобів доставки лікарських препаратів – гідрогелевих пов’язок – розглядає велика кількість публікацій за останні 20 років [1, 2]. Багато розробок вже впроваджено у виробництво відомих компаній LuoFuson, ReliaMed® Hydrogel Dressings, AQUAFLO, NU-GEL, Flexigel, Aquamatrix та ін.

Проте недоліками, що істотно обмежують застосування гідрогелів в медицині, часто є недостатня механічна міцність цих матеріалів та сповільнені процеси сорбції-десорбції ліпофільних лікарських препаратів. Відомі методи для підвищення міцності полімерних гідрогелів передбачають збільшення кількості поперечних зшивок у їх структурному каркасі, але це часто призводить до істотного погіршення інших характеристик (зменшення швидкості та рівноважного ступеня набування, швидкості та повноти сорбції та десорбції). Найперспективнішим методом покращення експлуатаційних характеристик гідрогелів, який не викликає зміни їх природи, можна вважати ковалентне закріплення полімерних каркасів, що становлять основу гідрогелю, на носіях, як правило, полімерної природи. Основна проблема, яка постає під час виконання цього завдання, забезпечення міцного зв’язку полімеру поверхні з полімерним каркасом гідрогелю, вирішується через створення концепції формування реакційноздатних (пероксидовмісних) полімерних наночастин на поверхнях карбонанцюгових полімерів та їх застосування для цілеспрямованої зміни властивостей цих поверхонь [3, 4, 5, 6]. Розроблені методи формування тривимірних полімерних