

Н.В. Пузько, С.М. Варваренко, В.Я. Самарик, І.Т. Тарнавчик, Н.Г.Носова,
І.А. Дронь, Р.С. Тарас, С.А. Воронов
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ ПСЕВДОПОЛІ(АМІНОКИСЛОТ) СКЛАДНОЇ АРХІТЕКТУРИ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

© Пузько Н.В., Варваренко С.М., Самарик В.Я., Тарнавчик І.Т., Носова Н.Г., Дронь І.А., Тарас Р.С.,
Воронов С.А., 2012

Отримано псевдополі(амінокислоти) – поліестери складної архітектури на основі природних амінокислот та поліетиленгліколів, здатні до самоорганізації за рахунок їх колоїдно-хімічних властивостей. Нові поліестери можуть бути матеріалом для створення нових систем контрольованої цільової доставки та пролонгованого виділення лікарських засобів нового покоління.

Ключові слова: псевдополі(амінокислоти), поверхнево-активні полімери.

Polyesters pseudo-poly(aminoacids) of complex structure based on the natural occurring amino acids and polyethyleneglycols were obtained. These new polyesters are able to self-assembly due to colloid-chemical properties and can be used for production of the novel controlled target and prolonged drug delivery systems.

Key words: pseudo-poly(amino acid)s, surface active polymers.

Постановка проблеми

Сьогодні у багатьох публікаціях розглядають проблеми створення псевдополі(амінокислот) [1–4]. Концепція створення псевдополі(амінокислот) об'єднує всі переваги унікальних властивостей амінокислот: біосумісності, хімічної і структурної різноманітності, простого вивільнення продуктів деградації метаболічними шляхами. Крім можливості гнучкого конструювання різноманітних властивостей полімерів, що визначаються основним ланцюгом полімера, цей підхід також дає змогу використовувати модифікацію кінцевих амінокислот. Теоретично за цим підходом може бути синтезована велика кількість полімерів з необхідними властивостями. У псевдополі(амінокислот)ах карбоксильна чи аміногрупа можуть бути хімічно модифіковані або використані як місця для ковалентного закріплення ліків чи біологічно-активних молекул.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Кополімери на основі амінокислот та поліетиленгліколів стають нині центром активного дослідження [5–7]. Хоча синтетичні поліпептиди, зокрема полі(амінокислоти), вивчали протягом десятиліть та широко використовували для побудови функціональних біоматеріалів [8–10], полімери на основі природних амінокислот ще досить рідкісні. Нині проводяться активні дослідження в галузі пошуку шляхів синтезу полімерів на основі природних амінокислот із введенням різних функціональних груп до їх структури [11–17]. Загалом можна умовно розділити методи одержання псевдополі(амінокислот) на дві групи: до першої можна зарахувати методи, спрямовані на модифікацію поліпептидів; до другої – методи, спрямовані на введення до складу полімерів залишків амінокислот.

Мета роботи

Створення ряду нових амфіфільних молекул полімерної природи на основі псевдополі(амінокислот), які утворюють міцелярні утворення для одержання дисперсних систем доставки ліків.

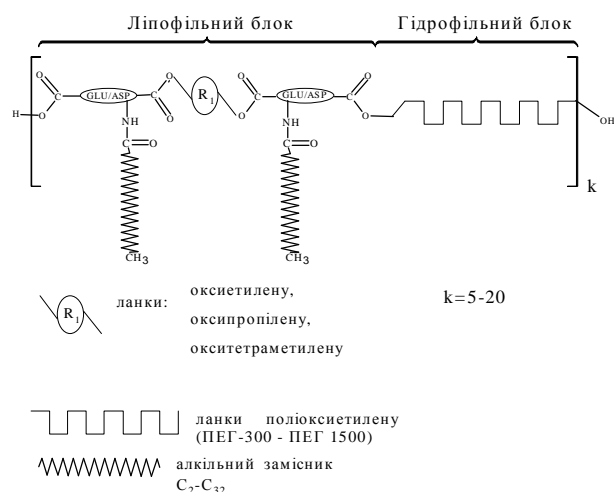


Рис. 2. Псевдополі(амінокислота) складної архітектури

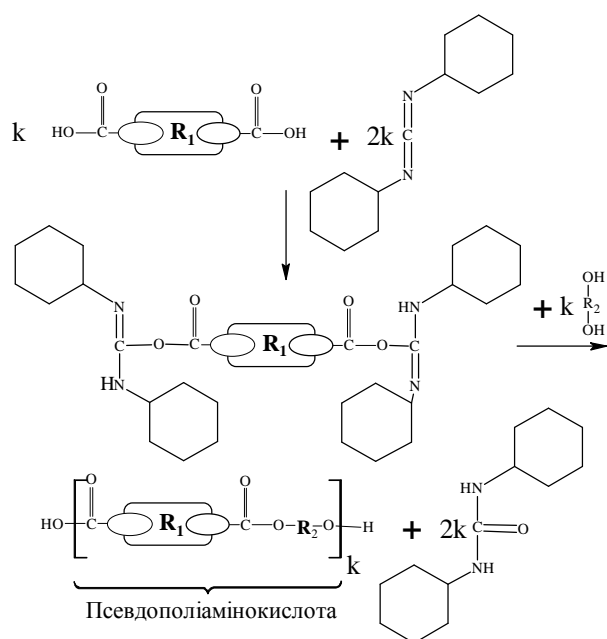


Рис. 3. Схема реакції активованої поліконденсації з утворенням псевдополі(амінокислоти) складної архітектури: R₁ – ліпофільний блок з кінцевими карбоксильними групами, синтезований на першій стадії

Glu-St-DEG-Glu-St, Glu-St-DPG-Glu-St, Glu-St-DTMG-Glu-St (рис. 1) R₂ – гідрофільний блок (поліетеру діолів ММ=300-1500 Да)

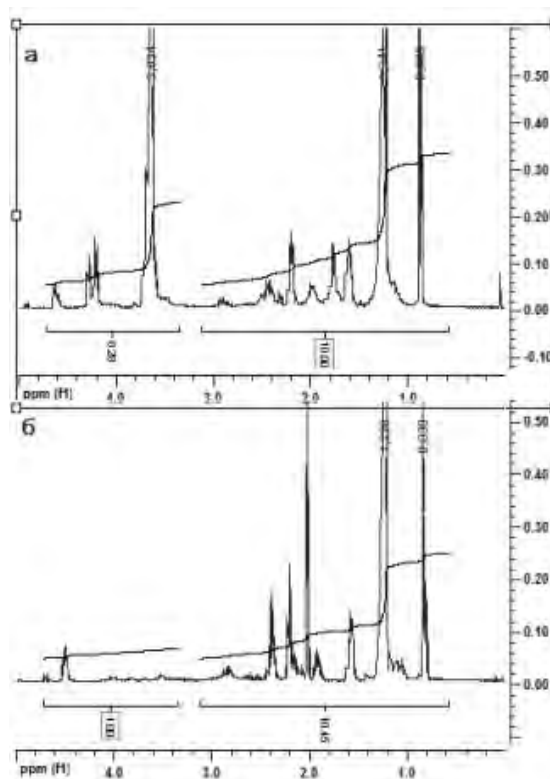


Рис. 4. ПМР-спектр псевдополі(амінокислоти) Glu-St-DPG-Glu-St-PEG-600 (а) – порівняно зі спектром вихідної речовини Glu-St-DPG-Glu-St (б)

Структуру та молекулярну масу синтезованих псевдополі(амінокислот) підтверджено із застосуванням ІЧ- та ЯМР-спектроскопії, гель-проникної хроматографії. На рис. 4 наведено дані, що підтверджують структуру отриманої псевдополі(амінокислоти) – зображено ПМР спектр Glu-St-DPG-Glu-St+PEG-600, знятий у дейтерохлороформі, порівняно з ПМР спектром вихідного блока Glu-St-DPG-Glu-St.

Порівняння цих спектрів показує, що у структурі псевдополі(амінокислоти) в результаті синтезу з'являється потужний сигнал зі зміщенням 3.6 м.д., який однозначно належить до сигналів протонів етилідену у структурі PEG-600. У результаті цього співвідношення протонів гідрофільної

природи до протонів ліпофільної природи змінюється з 1:10 (у вихідній сполуці) до приблизно 6:10 (у структурі псевдополі(амінокислоти)).

На рис. 5 наведено дані гель-проникної хроматографії із визначення молекулярної маси псевдополі(амінокислот) Glu-St-DPG-Glu-St-PEG-600 та Glu-St-DPG-Glu-St-PEG-400. Зміна значень середньомасової молекулярної маси з 961 (це молекулярна маса вихідної речовини Glu-St-DPG-Glu-St) до 2980 – у разі прищеплення PEG-400 та до 3405 – у випадку прищеплення PEG-600 свідчить про утворення псевдополі(амінокислоти) складної архітектури.

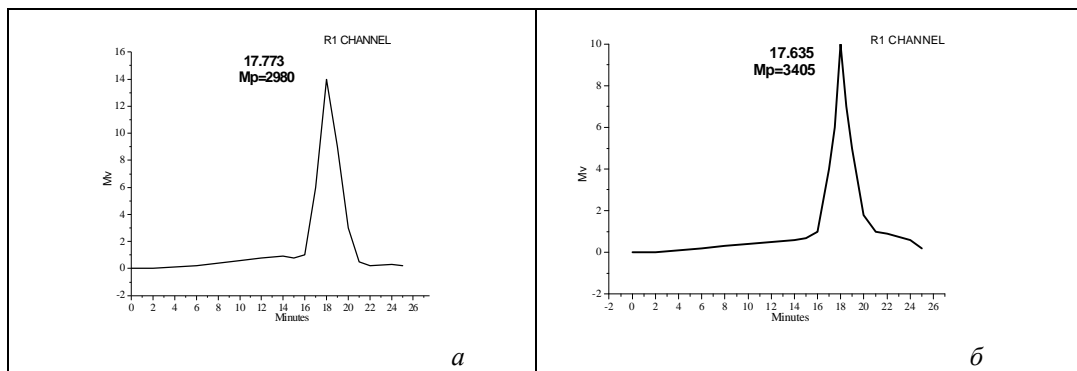


Рис. 5. Гель-проникна хроматографія зразків псевдополі(амінокислот)
(а) Glu-St-DPG-Glu-St-PEG-400 та (б) Glu-St-DPG-Glu-St-PEG-600

Отже, запропонована схема одержання псевдополі(амінокислот) складної архітектури, проведено синтез та підтверджено будову отриманих речовин.

Наступним етапом досліджень було визначення поверхнево-активних властивостей одержаних речовин. Цілеспрямований вплив на гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) у сполуках такого типу – псевдополі(амінокислот)ах складної архітектури забезпечується співвідношенням молекулярних мас поліоксидетиленового та поліоксипропіленових ланцюгів. Поверхнево-активні властивості цих речовин продемонстровано ізотермами поверхневого натягу, що наведені на рис. 6.

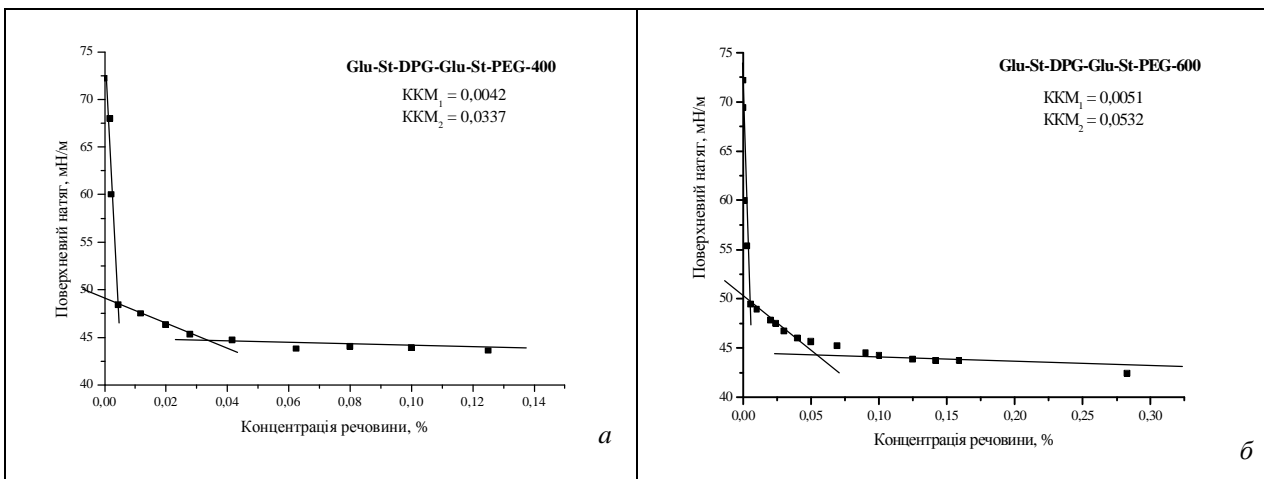


Рис. 6. Ізотерми поверхневого натягу псевдополі(амінокислот):
(а) Glu-St-DPG-Glu-St-PEG-400 та (б) Glu-St-DPG-Glu-St-PEG-600

Залежно від довжини оксидетиленового ланцюга у складі псевдополі(амінокислоти) складної архітектури (PEG-300 ($k \approx 9$), PEG-400 ($k \approx 12$), PEG-600 ($k \approx 18$)) спостерігається пониження поверхневого натягу до $40 \div 42$ дін/см, що є свідченням значної поверхневої активності цього типу псевдополі(амінокислот). Особливістю ізотерм поверхневого натягу є те, що на них спостерігаються два чітких злами між трьома прямолінійними ділянками. Перший злам визначає критичну концентрацію міцело-утворення (на графіку вони наведені як ККМ₁). Цей злам на кривій ізотерми слід інтерпретувати в загальному розумінні – при концентрації ККМ₁ у розчинах, які

тестуються, починають формуватись міцели. Інтерпретація другого зламу на ізотермі має складніший характер: переважно це означає перебудову унітарних міцелярних структур у складніші надмолекулярні міцелярні структури. Більшість обмежено водорозчинних полімерних матеріалів формують такі структури зі зростанням їх концентрації в розчинах. Наявність другого зламу на кривій поверхневого натягу означає утворення впорядкованих структур, що має надзвичайно важливе значення для створення дисперсних систем доставки лікарських препаратів у клітину. Тобто регулювання властивостей та прогнозування поведінки таких дисперсних систем стають набагато простішими, а результат такого регулювання – однозначнішим.

Висновок

Одержані макромолекули псевдополі(амінокислот) – полімерів регулярної будови, мають яскраво виражені поверхнево-активні властивості у водних розчинах та утворюють стійкі колоїдні системи, які проявляють властивості наноконтейнерів і здатні солюбілізувати гідрофобні сполуки, зокрема лікарські речовини.

1. *Biodegradable, implantable sustained release systems based on glutamic acid copolymers* K.R. Sidmana, A.D. Schwoppe, W.D. Stebera, S.E. Rudolph and S.B. Poulina *Journal of Membrane Science* Volume 7, Issue 3, 1980, Pages 277–291.
2. Parveen S., Sahoo S.K. *Nanomedicine: clinical applications of polyethylene glycol conjugated proteins and drugs.* // *Clin. Pharmacokinet.* – 2006. – Vol. 45(10), P. 965–988.
3. Leonard, C and Housewright, R. *Polyglutamic acid synthesis by cell free extracts of Bacillus licheniformis* // *Biochim, Biophys*, 1983, V 73, p. 530-535.
4. Li, C, Ke, S., Wu, Q.-P., Tansey, W., Hunter, N., Buchmiller, L., Milas, L., Chamsangavej, C, and Wallace, S. *Experimental therapeutics, preclinical pharmacology – tumor irradiation enhances the tumor-specific distribution of poly(L-glutamic acid)-conjugated paclitaxel and its antitumor efficacy* // *Clin. Cancer Res.*, 2000, V 6: p. 2829-2834.
5. Stuart, M. A. C.; Huck, W. T. S.; Genzer et al. *Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials* // *Nature Materials*, 2010, V 9 (2), p. 101–113.
6. Roy, D.; Cambre, J. N.; Sumerlin, B. S. *Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials.* *Prog. Polym. Sci.* 2010, V 35, 278–301.
7. Lutz, J.-F. *Thermo-Switchable Materials Prepared Using the OEGMA-Platform* // *Adv. Mater.* 2011, 23, 2237–2243.
8. Schlaad, H. *Solution properties of polypeptide-based copolymers* // *Adv. Polym. Sci.* 2006, 202, 53–73.
9. Deming, T. J. *Synthetic polypeptides for biomedical applications* // *Prog. Polym. Sci.* 2007, 32, 858–875.
10. Kricheldorf, H. R. *Polypeptides and 100 Years of Chemistry of α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides* // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 5752–5784.
11. Lowik, D. W. P. M.; Leunissen, E. H. P.; van den Heuvel, M. *Stimulus responsive peptide based materials* // *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 3394–3412.
12. Lu, H.; Wang, J.; Bai, Y.; Lang, J. W.; Liu, S.; Lin, Y.; Cheng, J. *Ionic polypeptides with unusual helical stability* // *Commun.* 2011, 2, 206.
13. Kramer, J. R.; Deming, T. J. *Glycopolypeptides via Living Polymerization of Glycosylated-L-lysine N-Carboxyanhydrides* // *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 15068–15071.
14. Xiao, C.; Zhao, C.; He, P.; Tang, Z.; Chen, X.; Jing, X. *Facile Synthesis of Glycopolypeptides by Combination of Ring-Opening Polymerization of an Alkyne-Substituted N-carboxyanhydride and Click “Glycosylation”* // *Macromol. Rapid Commun.* 2010, 31, 991–997.
15. Tang, H.; Zhang, D. *General Route towards Side Chain-Functionalized α -Helical Polypeptides.* // *Biomacromolecules* 2010, 11, 1585–1592.
16. Pati, D.; Shaikh, A. Y.; Hotha, S.; Gupta, S. S. *Synthesis of glycopolypeptides by the ring opening polymerization of O-glycosylated- α -amino acid N-carboxyanhydride (NCA)* // *Polym. Chem.* 11, 2, 805–811.
17. Nuhn, H.; Klok, H.-A. *Secondary structure formation and LCST behaviour of short, elastin-like peptides* // *Biomacromolecules* 2008, 9, 2755–2763.