рев В.С., Вагенкнехт У. Пероксидований гідроксид магнію – наповнювач для створення негорючих полімерних композитів // Вопр. химии и хим. технологии. – 2007. – № 4. – С. 125–130. 6. Shybanova O., Voronov S., Bednarska O., Medvedevskikh Yu., Stamm M., Tokarev V. Preparation of Thin Surface Layers by Grafting of Polymers // Macromol. Symp.– 2001.– V.164.– P.211–217. 7. Воронов С. А., Васильєв В. П., Пучин В. А., Токарев В. С. Исследование кинетики термического распада олигомерного пероксида / Воронов С. А. // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 1983. – 26, – № 10. – С. 1246–1248. 8. Kong Y., Jie W., Yuan W. C., Bao L. Yu. A study on in vitro and in vivo bioactivity of nano hydroxyapatite/polymer biocomposite // Chinese Science Bulletin. – Jan 2007. – vol. 52. – No. 2.– P. 267–271. 9. Г.С. Багдасарьян. Теория радикальной полимеризации. – М.: Наука, 1966. – 300 с.

УДК 678: 541.64

С.М. Варваренко, Н.В. Пузько, Н.Г.Носова, І.А. Дронь, І.Т. Тарнавчик, Ю.Б. Коваль, В.Я. Самарик, С.А. Воронов
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра органічної хімії

ПСЕВДОПОЛІ(АМІНОКИСЛОТИ) – ПЕРСПЕКТИВНІ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ ПОЛІМЕРИ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

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

Рефрактометричним і спектрофотометричними методами досліджено рівноважну солюбілізацію толуолу і модельних барвників у водних міцелярних системах, створених на основі нових поверхнево-активних полімерів – псевдополі(амінокислот). Проаналізовано особливості солюбілізувальної дії псевдополі(амінокислот) як полімерів блочного типу, що містять поліетери діолів (ПЕГ) в основному ланцюзі. Встановлено концентраційні межі ефективної солюбілізації у водному середовищі ліпофільних барвників судану ІІІ та куркуміну та сформульовано рекомендації щодо синтезу нових полімерів для покращення солюбілізувальної дії.

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

Novel surface active polymers (pseudo-poly(amino acid)s) were synthesized and toluene and model dyes equilibrial solubilization in water micellar systems based on these pseudo-poly(amino acid)s were studied via refractometric and spectrometric methods. Peculiarities of solubilization properties of pseudo-poly(amino acid)s as block polymers containing polyesters of diols (PEG) in the backbone were analyzed. Concentration rages of lipophilic dyes Sudan III and Kurkumin effective solubilization were determinate. Recommendation for new polymers' synthesis for solubilization properties approving were formulated.

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

Постановка проблеми.

Солюбілізаційні явища практично застосовують, зокрема, у методах і технологіях, що інтенсивно розвиваються – міцелярному та ферментативному каталізі, біотехнології. Солюбілізація широко використовується також у біології, оскільки хімічний склад білкових речовин нагадує структуру міцели поверхнево-активних речовин (ПАР). Разом з тим, детальне вивчення кількісних параметрів солюбілізації поверхнево-активними речовинами дає змогу визначати такі їх колоїдні характеристики, як критична концентрація міцелоутворення в неводних середовищах, робити висновки про форму та розміри міцел та міцелярних агрегатів.

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua

Під час створення сучасних терапевтичних засобів, а саме сполук, які використовуються як носії індивідуальних ліків чи контрастних агентів, першочерговим завданням є вивчення солюбілізації ними лікарських препаратів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Розроблення методів створення супрамолекулярних структур нанометрових розмірів є одним із найважливіших завдань сучасної хімії. Відомо, що амфіфільні полімери здатні формувати наноструктури, які самоорганізуються за рахунок наявності в їх ланцюзі гідрофобних і гідрофільних фрагментів. Змінюючи хімічну будову синтезованих макромолекул, природу і розподіл функціональних груп, можна ефективно управляти процесом молекулярного дизайну, отримуючи складні регулярні нанометричні утворення різної будови, що володіють унікальними властивостями [1].

Нині наносистеми, які створені на основі амфіфільних полімерів, викликають дедалі більший інтерес у фармакології, оскільки вони є одним з видів терапевтичних систем і здатні транспортувати лікарські речовини в клітину [2, 3].

Мета роботи

Дослідити солюбілізаційні властивості псевдополі(амінокислот) до ряду речовин, з метою встановити можливість їх використання як наноносіїв лікарських препаратів.

Експериментальна частина

Процес розчинення барвника у водних розчинах неіоногенних ПАР вивчали, використовуючи водні розчини ПАР з концентраціями в діапазоні 0,005–0,8 г/л. У кожен розчин додавали наважку барвника з постійною масою (близько 0,01 г). Щоб забезпечити контакт частинок солюбілізату з міцелами, отримані системи постійно перемішували на магнітній мішалці. На фотоелектроколориметрі марки ЛМФ-72М проводили вимірювання оптичної густини (D) попередньо відфільтрованих розчинів.

У попередніх дослідах отримано залежності оптичної густини систем "водний розчин полімеру – барвник" від часу перемішування. Встановлено, що в цій системі стан хімічної рівноваги (тобто рівноваги між молекулами барвника, що містяться в істинному розчині, міцелах і у твердій фазі), за якого досягається постійне значення оптичної щільності, забезпечується через 24 год перемішування для усього інтервалу концентрацій.

Для кількісної оцінки здатності до розчинення барвників судану III та куркуміну у водних розчинах полімерів побудовано калібрувальні графічні залежності оптичної густини розчинів барвників у бензолі (судан) і спирті (куркумін) від їх концентрації. З використанням цих графіків за відомим значенням оптичної густини визначали значення S (г/л), що показує масу барвника, розчиненого в одиниці об'єму розчину колоїдного ПАР.

Солюбілізацію толуолу вивчали за відомим методом, який полягає у вимірюванні показника заломлення, що вважають адитивною величиною [4] Визначення питомої рефракції на основі правила адитивності (за умови, що для рідин виконується вимога адитивности обсягів) за значеннями показників заломлення вуглеводню, вихідного розчину ПАР; насиченого вуглеводнем розчину ПАР. Показники заломлення (n_D) вимірювали на рефрактометрі RL3 з точністю ± 1.10^{-4} за температури 20 ^{0}C.

Результати й обговорення

Як відомо, солюбілізація – це здатність міцелярної фази поверхнево-активних речовин розчиняти речовини (тверді, рідкі, газоподібні), які є малорозчинними або взагалі нерозчинними у звичних умовах в дисперсному середовищі, з утворенням термодинамічно стабільного розчину.

У цій роботі як поверхнево-активні речовини, здатні до утворення міцелярної фази, використано псевдополі(амінокислоти) (рис. 1), у структурі яких є N-похідні двохосновної α-амінокислоти (глутамінової), ланцюги поліоксипропілену (як проміжний гідрофобний фрагмент) та поліоксиетиленовий ланцюг (як гідрофільний фрагмент).

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua

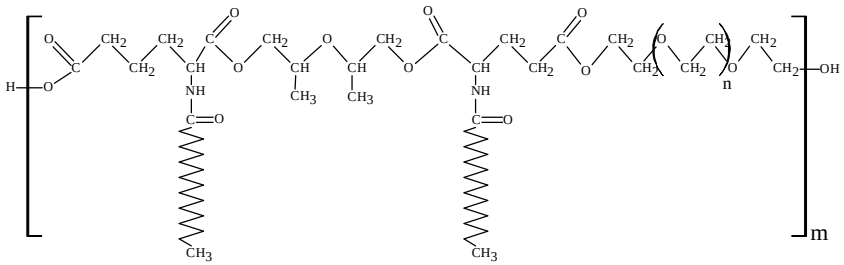


Рис. 1. Структурна формула ПАК(n=9,14, m=3)

Для проведення досліджень із солюбілізації використано два зразки псевдополі (амінокислот), характеристики яких наведено в таблиці. Для цих речовин визначено критичні концентрації міцелоутворення (ККМ) за методом відриву кільця (метод дю Нуї) та встановлено два злами на ізотермі поверхневого натягу цих речовин у воді. Коли концентрація речовини у розчині відповідає $ККМ_1$, починають формуватись міцели. Інтерпретація другого зламу $ККМ_2$ на ізотермі має складніший характер: переважно це означає перебудову унітарних міцел у складніші надмолекулярні міцелярні структури. Більшість амфіфільних полімерних молекул формують такі структури зі зростанням їх концентрації у розчинах.

Гідрофільно-ліпофільні баланси (ГЛБ) зразків поверхнево-активних полімерів, розраховані за методом Девіса за груповими внесками [5], становили 9,4 і 13,7 одиниць для сполук 1 і 2 (див. таблицю) відповідно. Хоча отримані дані не містяться в області шкали Гріффіна з максимальним солюбілізувальним ефектом (ГЛБ>15), дуже часто на практиці реальні значення ГЛБ не зовсім відтворюють теоретичні розрахунки. Щоб встановити цей факт, необхідно вивчити солюбілізувальні властивості даних псевдополі(амінокислот) щодо ряду неполярних органічних речовин (таких як толуол) і барвників (судану ІІІ та куркуміну).

Характеристики синтезованих речовин

№	Речовина	$ККМ_1$%	$ККМ_2$ %	Молекулярна маса речовин	ГЛБ
1	Glu-St—DPG—Glu-St- – ПЕГ400	0,0042	0,0337	2980	9,4
2	Glu-St—DPG—Glu-St- – ПЕГ600	0,0051	0,0532	3405	13,7

У літературі досить поширені повідомлення про вивчення солюбілізувальної здатності (СЗ) амфіфільних ПАР неіоногенної природи, таких як похідні децилового спирту та нонілфенолу щодо похідних бензолу [6]. Автори виявили та обґрунтували екстремальні залежності СЗ. Однак інші автори [7, 8] вважають, що такі екстремальні залежності можна пояснити лише некоректністю поставленого експерименту. Некоректність полягає в тому, що водна фаза при взаємодії з олеофазою збіднюється амфіфільною речовиною, у результаті чого дещо спотворюються одержані результати СЗ [8], проте, з урахуванням зниження концентрації ПАР у водній фазі, зникає екстремальний характер залежності.

Враховуючи цей факт і проведені досліди із солюбілізації толуолу необхідно або контролювати концентрацію ПАР у різних фазах, або попередньо встановити оптимальну кількість вуглеводню, яка повинна не надто перевищувати межу солюбілізації у кожному конкретному випадку.

На рис. 2 наведено залежність зміни показника заломлення у розчині ПАР (2) від кількості доданого толуолу. Кількість толуолу, солюбілізованого певною кількістю розчину ПАР, досягає плато насичення і далі не зростає при збільшенні кількості доданого толуолу. Очевидно, для проведення досліду в кожному випадку необхідно брати таку кількість толуолу, що не надто перевищує солюбілізаційну ємність. Застосування такого підходу дає змогу уникнути перерозподілу молекул ПАР з водного середовища в олеофазу (толуол) і тим самим забезпечити коректність та відтворюваність дослідів.

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua

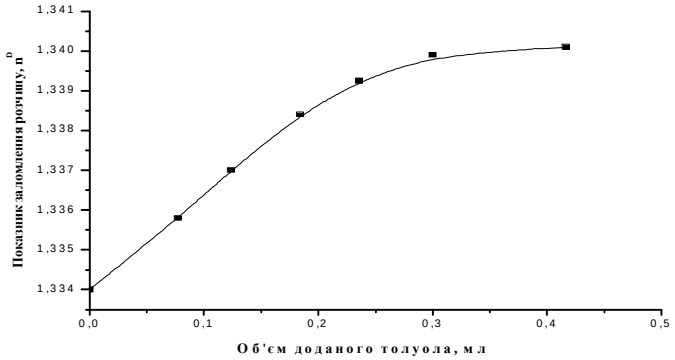
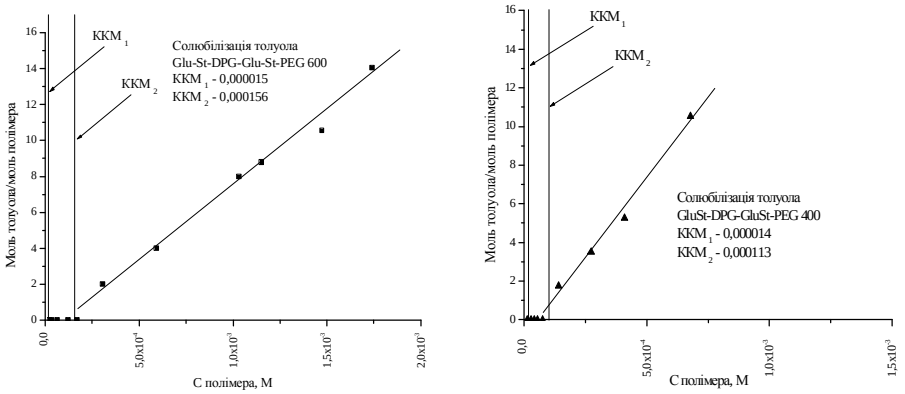


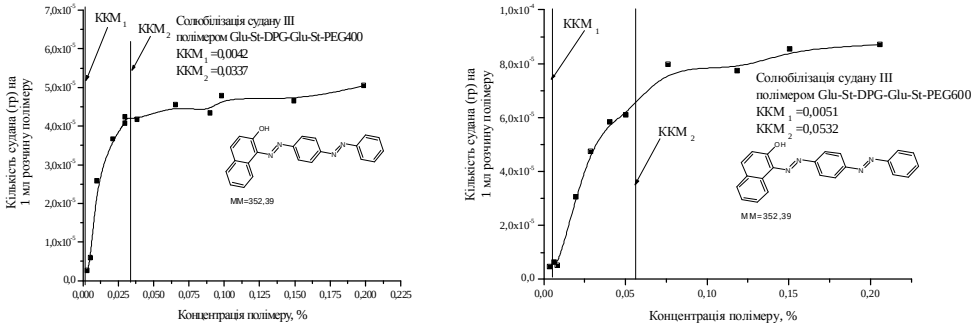
Рис. 2. Залежність показника заломлення від кількості толуолу, доданого до 2 г водного розчину полімеру (С=0.6 %)

На рис. 3 наведено криві солюбілізації, отримані для двох зразків поверхнево-активних полімерів. У вибраних координатах показано, що солюбілізація толуолу практично не відбувається на відрізку концентрацій до значень концентрації $ККМ_2$. Після $ККМ_2$ значення солюбілізації зростає прямо пропорційно для обох полімерів у вибраному діапазоні концентрацій.



а *б*

Рис. 3. Рівноважні ізотерми солюбілізації толуолу (20˚С) у водних розчинах ПАР: а – Glu-St—DPG—Glu-St- – ПЕГ400(1); б – Glu-St—DPG—Glu-St—ПЕГ600(2)



а *б*

Рис.4 Залежність кількості солюбілізованого судану Ш на грам розчину полімеру: а – для речовини Glu-St-DPG-Glu-St-PEG400; б – для речовини Glu-St-DPG-Glu-St-PEG600

Отримані дані чітко вказують на те, що суттєвої солюбілізації толуолу не спостерігається до значення концентрації полімеру, що відповідає $ККМ_2$, проте після цього значення залежність набуває характеру прямо пропорційного зростання. З одержаних даних очевидно, що первинні міцелярні утворення не здатні солюбілізувати толуол внаслідок стеричних перешкод, тобто окремі молекули полімеру не можуть сформувати класичну міцелу. Це також можна пояснити досить

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua

невисокими значеннями ГЛБ полімерів, що досліджуються. При досягненні $ККМ_2$ відбувається перебудова міцелярної структури й уможливлюється формування міцел з гідрофобним ядром та гідрофільною оболонкою з ланок ПЕГ.

Найпоширенішим об'єктом при вивченні солюбілізувальної здатності поверхнево-активних сполук є ліпофільні барвники як найбільш наближені моделі лікарських речовин. Результати досліджень солюбілізації судану Ш (що входить до групи нейтральних жиророзчинних барвників) у водних розчинах ПАР наведено на рис.4.

Подібну залежність отримано і для солюбілізації природного барвника куркуміну, який, за деякими повідомленнями, сам по собі володіє терапевтичною дією (рис. 5).

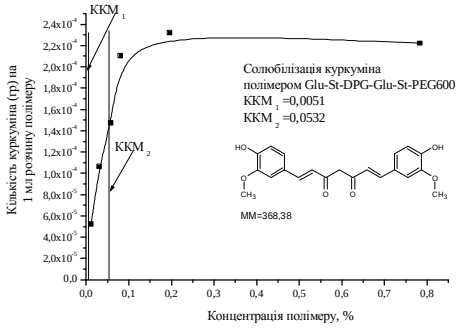


Рис. 5. Залежність кількості солюбілізованого куркуміну на грам розчину полімеру Glu-St-DPG-Glu-St-PEG600

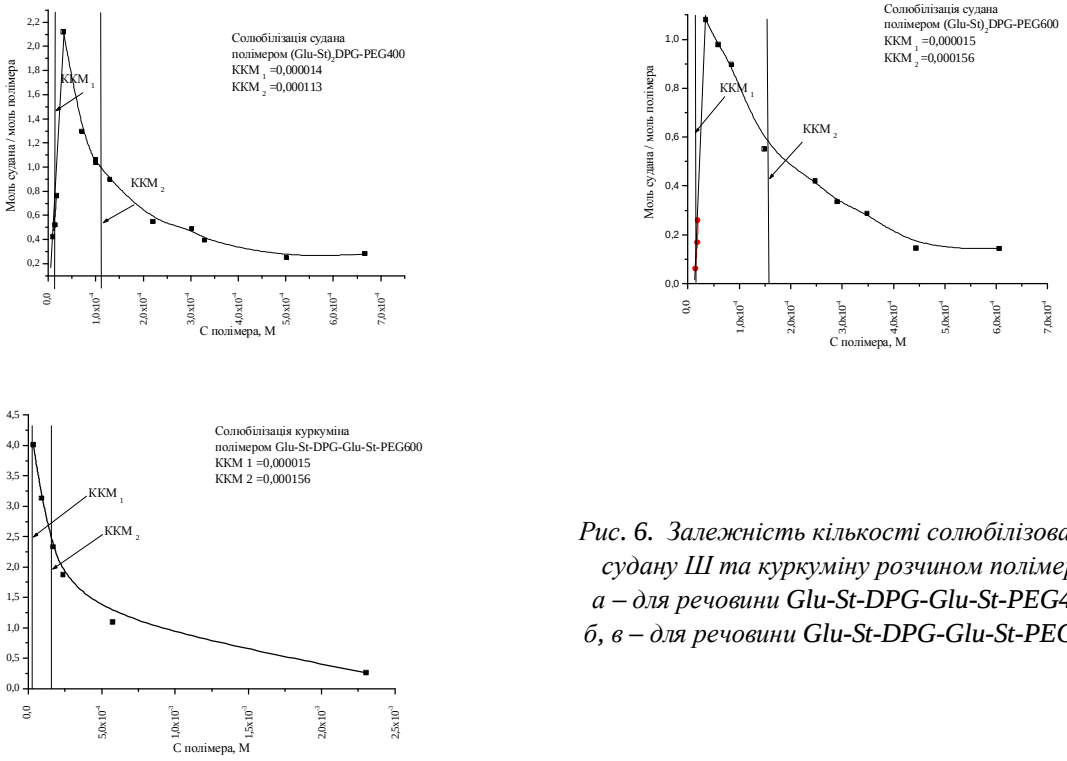


Рис. 6. Залежність кількості солюбілізованого судану Ш та куркуміну розчином полімеру: а – для речовини Glu-St-DPG-Glu-St-PEG400; б, в – для речовини Glu-St-DPG-Glu-St-PEG600

Як видно (рис. 4, 5), ліпофільні барвники судан ІІІ та куркумін активно солюбілізуються на відрізку концентрацій ПАР аж до другої критичної концентрації міцелоутворення. З подальшим зростанням концентрації ПАР величина солюбілізації залишається практично незмінною. Така ситуація можлива, якщо припустити, що солюбілізують тільки первинні міцели або ті, утворення яких ініційовано присутністю барвника. Сформовані полімерні міцели, коли концентрації полімеру

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua

вищі за $ККМ_2$ солюбілізують меншою мірою, оскільки їх гідрофобне ядро великою мірою екранується гідратованими гідрофільними фрагментами і стає недоступним для великих гідрофобних молекул барвників.

Побудовані залежності молярної солюбілізації (рис. 6) яскраво демонструють, що потенційно синтезовані полімерні ПАР здатні солюбілізувати до чотирьох молекул барвника на молекулу полімера (залежно від природи барвника та складу полімеру). Ймовірно, щоб досягти таких значень солюбілізації за високих концентрацій полімера в розчині, необхідно застосувати метод, відомий як емульсифікація.

Висновок

Вивчено закономірності та встановлено концентраційні межі ефективності солюбілізації модельних сполук розчинами нових полімерних ПАР. Виявлено, що солюбілізація ліпофільних сполук невисокої молекулярної маси не проявляється у діапазоні концентрації до $ККМ_2$. Встановлено, що ефективна солюбілізація у цій системі (розчин полімеру-дисперсний барвник) спостерігається за невисоких концентрацій полімеру в області значень, що лежать у межах від $ККМ_1$ до $ККМ_2$. Неочевидним, але закономірним є те, що гідрофільніша речовина 2 солюбілізує більшу кількість судану ІІІ на моль полімеру і пояснення, очевидно, слід шукати в тому, що наявність більших гідрофільних фрагментів (ПЕГ600) в її молекулі, порівняно з речовиною 1, забезпечує утворення рихліших первинних міцел у водному середовищі, які стають доступнішими для молекул барвника. З отриманих даних можна прогнозувати, що за незмінного складу гідрофобного ядра збільшення довжини оксиетильованого фрагмента приведе до закономірного зростання розрахункового ГЛБ, а отже, до збільшення солюбілізаційної здатності. Внесок будови можна також прослідкувати і за збільшенням у 2–4 рази (порівняно із суданом) солюбілізації куркуміну, який в цій системі, очевидно, має здатність солюбілізуватися не тільки в ліпофільному ядрі, а й частково – в оксиетильованій оболонці міцелярних агрегатів за рахунок свого функціонального складу.

1. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. Todd R. Hoare, Daniel S. Kohane, Polymer, Vol. 49, Issue 8, 15, 2008, P. 1993–2007. 2. Modern methods for diagnostic immunocytochemistry. A. Dodson, Current Diagnostic Pathology, Vol. 8, Issue 2, 2009, P. 113–122. 3. The quality of chemotherapy and its quality assurance. P.B. Ottevanger, P.H.M. De Mulder, European Journal of Surgical Oncology, Volume 31, Issue 6, 2005, P. 656–666. 4. Юрженко А.И. // ЖОХ. 1946. 16. № 8. С. 1171. 5. Davies J. T. and Rideal E. K., Interfacial Phenomena, Academic Press, New York, 1961, p. 371. 6. Diallo M. S., Abriola L. M., Weber W. J. // Environ. Sci.Technol. 1994. 28. №11. P. 1829; Pennell K. D., Adinolfi A. M., Abriola L. M., Diallo M. S. //Environ. Sci. Technol. 1997. 31. № 5. P. 1382. 7. Zimmerman J. B., Kibbey T. C. G., Cowell M. A., Hayes K. F.// Environ. Sci. Technol. V. 33. № 1. P. 169. 1999. 8. Hevus I., Kohut A., Voronov A. Interfacial micellar phasetransfer using amphiphilic invertible polymers // Polymer chemistry № 2. P. 2767-2770, 2011.

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua