



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106270

(13) C2

(51) МПК

C08G 63/12 (2006.01)

C08G 63/685 (2006.01)

C08G 63/66 (2006.01)

C08G 63/668 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 11041

(22) Дата подання заявки: 24.09.2012

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 11.08.2014(41) Публікація відомостей
про заявку: 25.02.2013, Бюл.№ 4(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 11.08.2014, Бюл.№ 15

(72) Винахідник(и):

Варваренко Сергій Миколайович (UA),
Воронов Андрій Станіславович (UA),
Самарик Володимир Ярославович (UA),
Носова Наталія Геріанівна (UA),
Тарнавчик Ігор Тарасович (UA),
Пузько Наталія Володимирівна (UA),
Дронь Ірина Анатоліївна (UA),
Тарас Роман Степанович (UA),
Воронов Станіслав Андрійович (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
"ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА",
вул. Ст. Бандери, 12, м. Львів, 79013 (UA)(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

RU 2 282 641 C2, 27.08.2006

EP 1 604 687 B1, 06.10.2010

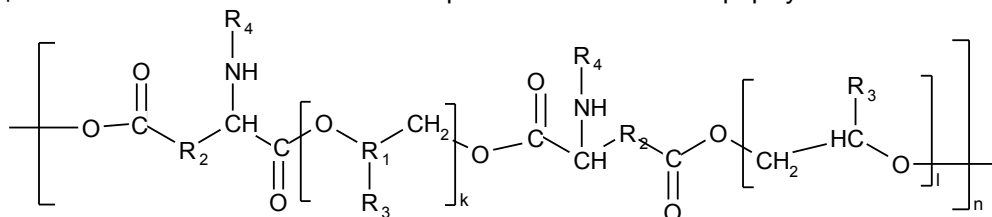
Kim Seung Il. Synthesis and characterization
of novel amino acid-conjugated poly(aspartic
acid) derivatives/ Kim Seung Il, Min Seok Kee,
Kim Ji-Heung // Bull. Korean Chem. Soc.. -
2008. -Vol. 29. - № 10. - С. 1887-1892

(54) АМФІФІЛЬНІ БЛОК-КОПОЛІМЕРИ N-ПОХІДНИХ ПРИРОДНИХ ДВООСНОВНИХ АМІНОКИСЛОТ ТА ПОЛІЕТЕРІВ ГЛІКОЛІВ

(57) Реферат:

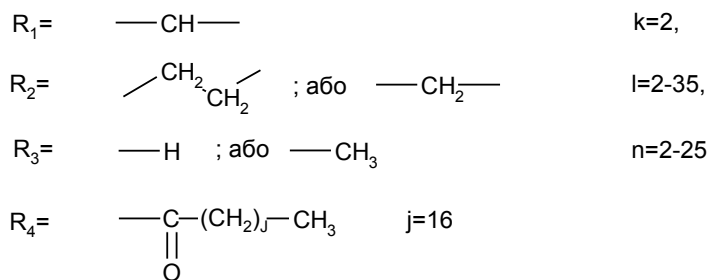
Галузь застосування: Створення нових дисперсних систем для транспорту лікарських препаратів в живому організмі, а також в косметичних, фармацевтичних засобах та біологічно активних добавках.

Суть винаходу: вперше одержано амфіфільні блок-кополімери N-похідних природних двоосновних амінокислот та поліетерів гліколів загальної формули:



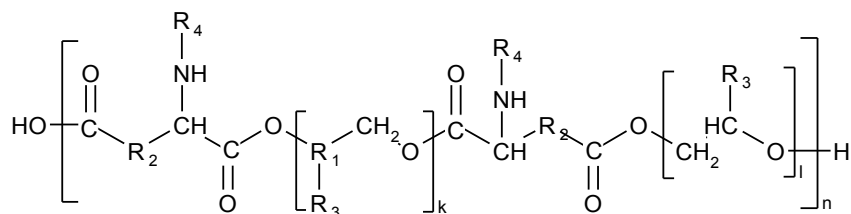
де

UA 106270 C2



Технічний результат: синтезовані блок-ко-полімери завдяки регулярному чергуванню у макромолекулі ліпофільних і гідрофільних блоків проявляють себе, як поверхнево-активні речовини - понижають поверхневий натяг на межі вода повітря та солюбілізують не розчинні в воді речовини. Лабільний естерний зв'язок, який з'єднує окремі блоки у блок-кополімерах забезпечує біодеградабельність, а будова елементарних ланок - легкий метаболізм та виведення з організму.

Колоїдно-хімічні властивості блок-кополімерів є в широких межах регульованими, і це створює передумови для побудови на їх основі систем дисперсних частинок складної архітектури, які можуть бути перспективними, як наноконтейнери для доставки лікарських засобів. Табл. 3.



Винахід стосується хімії високомолекулярних сполук, а саме амфіфільних блок-кополімерів, які можуть бути використані при створенні нових типів засобів для транспорту лікарських препаратів в живому організмі, а також в косметичних, фармацевтичних засобах та біологічно активних добавках.

Відомо полімери природних амінокислот (тирозин, глютамін). Вони володіють біосумісністю та біодеградабельністю та не містять пептидних зв'язків. [Kohn J., Langer R. A new approach to the development of bioerodible polymers for controlled release applications employing naturally occurring aminoacids. In: Polymeric materials, science and engineering, vol. 51. ACS, Washington DC, 1984, p. 119-121].

Проте невелика кількість відповідних амінокислот обмежує можливість регулювання колоїдно-хімічних властивостей таких полімерів, що робить їх малопридатними для створення дисперсних систем транспорту ліків.

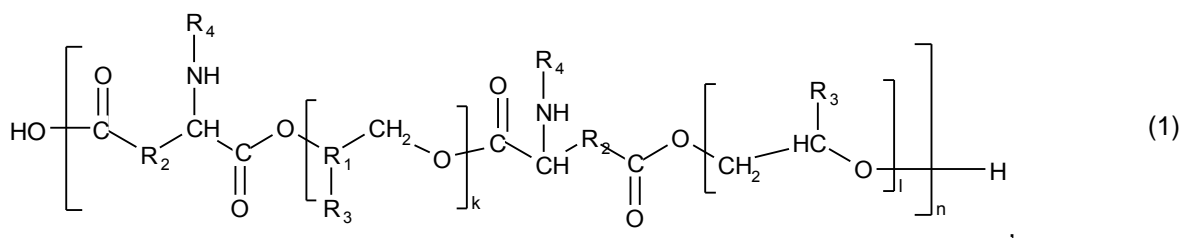
Відомо амфіфільні блок-кополімери поліетерів етилен(пропілен)поліамінокислот та гліколів. Вони є поверхнево-активними, їх властивості регулюються зміною властивостей окремих блоків, вони є здатні до біодеградації. [Polymeric micelles from poly(ethylene glycol)-poly(amino acid) block copolymer for drug and gene delivery. Kensuke Osada^{1,3}, R. James Christiel and Kazunori Kataoka^{1,2,3}, *¹-Department of Materials Engineering, Graduate School of Engineering, ²-Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, and ³-Center for Nanobio Integration, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656, Japan J. R. Soc. Interface (2009) 6, S 325-S 339doi:10.1098/rsif.2008.0547.focus Published online 1 April 2009].

Проте наявність пептидних зв'язків у блоці поліамінокислоти не виключає взаємодії такої макромолекули з живим організмом по схемі "чужий білок" з завідомо негативною реакцією.

Амфіфільні блок-кополімери застосовуються для одержання водних міцелярних розчинів. Міцели блок-кополімеру у воді можна розглядати як структури "ядро-оболонка", при цьому ядро містить гідрофобну частину молекул блок-кополімерів, а оболонка сформована гідрофільною частиною. Вводячи у ядро міцел різноманітні лікарські препарати ліпофільної природи, домагаються їх солюбілізації у водному середовищі і так покращують розчинність і біологічну доступність погано розчинних у воді ліків.

В основу винаходу поставлено задачу - створення нових амфіфільних блок-кополімерів N-похідних природних двоосновних амінокислот та поліетерів гліколів, властивості яких можна би було регулювати, зокрема їх гідрофільно ліпофільний баланс (ГЛБ), що забезпечило би надання їм поверхнево-активних властивостей та здатність утворювати стійкі колоїдні системи в водних розчинах, що солюбілізують ліпофільні сполуки, в тому числі лікарські препарати, проявляючи властивості наноносіїв.

Поставлена задача вирішується тим, що вперше одержано блок-кополімери N-похідних двоосновних природних амінокислот та поліетерів гліколів загальної формули (1):



де
 $\text{R}_1 = \text{---CH---}$ $k=2$,

$\text{R}_2 = \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$; або $\text{---CH}_2\text{---}$ $l=2-35$,

$\text{R}_3 = \text{---H}$; або ---CH_3 $n=2-25$

$\text{R}_4 = \text{---C---(CH}_2\text{)}_j\text{---CH}_3$ $j=16$
 \parallel
 O

Сполуки заявленої структури, що належать до класу блок-кополімерів, в літературі не описані і синтезовані вперше.

Синтезовані блок-кополімери проявляють себе як поверхнево-активні речовини - знижують поверхневий натяг на межі вода-повітря та солюбілізують не розчинні в воді речовини у

кількостях, достатніх для моделювання дисперсних засобів транспорту та пролонгованої цільової доставки ліків. В блок-кополімерах вказаної структури (1) блоки сполучені між собою через естерний зв'язок, завдяки чому вони, при введенні в організм, не будуть сприйматися як елементи чужорідного білка, на відміну від традиційних поліамінокислот, у яких основний ланцюг, як і у білків, утворений через пептидний зв'язок. Разом з тим естерний зв'язок, який здатний до ферментативного гідролізу, забезпечує біодеградабельність, а будова елементарних ланок легкий метаболізм та виведення з організму. Колоїдно-хімічні властивості блок-кополімерів, зокрема ГЛБ, регулюється за рахунок молекулярної маси гідрофільного блока - поліетеру етиленгліколю або пропіленгліколю і це створює передумови для побудови на їх основі систем дисперсних частинок складної архітектури, які можуть бути перспективними, як наноконтейнери для доставки лікарських засобів.

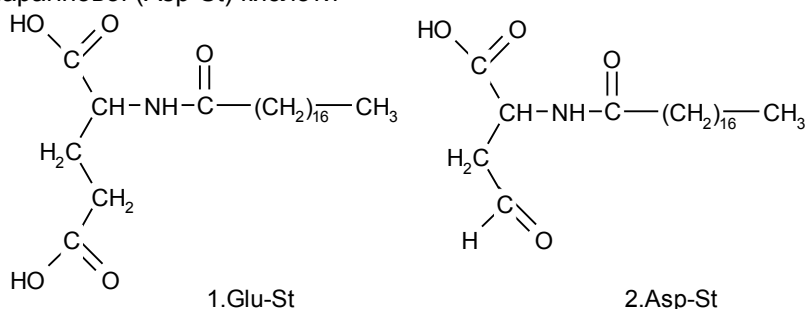
В загальному вигляді амфіфільні блок-кополімери N-похідних природних двоосновних амінокислот та поліетерів гліколів відображаються наступною схемою: $[co-A-co-B]_n$, де $n = 2-25$.

Блок А в даному блок-кополімері є дієстером діетиленгліколю або дипропіленгліколю і N-заміщених глютамінової або аспарагінової кислоти.

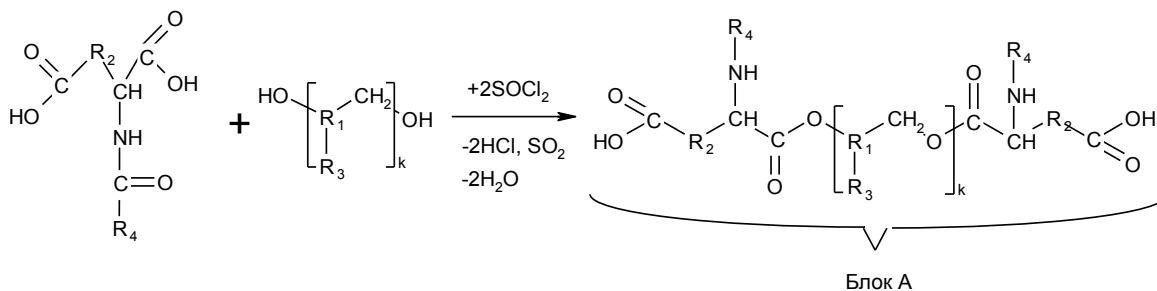
Блок В в даному блок-кополімері є гідрофільною складовою і в свою чергу є лінійним полімером, а саме поліетером етиленгліколю або пропіленгліколю із ступенем поліконденсації $l = 2-35$.

Синтез блок-кополімерів проводили у дві стадії.

На першій стадії отримували блок А взаємодією N-похідного глютамінової (Glu-St) або аспарагінової (Asp-St) кислоти



та дієтеру етиленгліколю (DEG) або дієтеру пропіленгліколю (DPG) при дії тіонілу хлористого згідно схеми (2).



де
 $k=2$,

$R_1 = \text{---CH---}$

$R_2 = \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$; або $\text{---CH}_2\text{---}$

$R_3 = \text{---H}$; або ---CH_3

$R_4 = \text{---C(=O)---(CH}_2\text{)}_j\text{---CH}_3$ $j=16$

На другій стадії отримували амфіфільні блок-кополімери взаємодією блоків А, отриманих на першій стадії, та поліетерів гліколів (поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю або їх кополімерів

з молекулярною масою 300-1500 Да). Реакція конденсації проведена за механізмом низькотемпературної активаційної естерифікації (реакція Стегліха) з використанням дициклогексилкарбодіміду як активатора карбоксильної групи. Формула (1) відображає отриманий амфіфільний блок-кополімер, який містить у своєму складі блок А - Glu-St-DPG/DEG-Glu-St (ліпофільний фрагмент) та блок В - поліетер етиленгліколю (гідрофільний фрагмент).

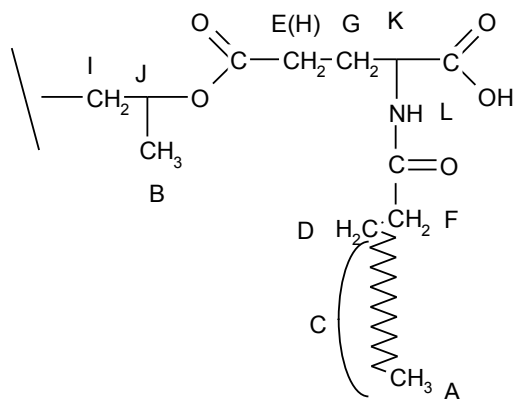
Будову отриманих блок-кополімерів підтверджували ІЧ та ¹H ЯМР спектроскопією при застосуванні приладів Thermo Scientific Nicolet 8700 та JEOL's ECA Series Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer. Молекулярну масу визначали гель-проникною хроматографією, використовуючи модуль Waters Alliance 2690 з рефрактометром Wyatt Optilab DSP, багатокутним лазерним фотометром Dawn (Wyatt) і колонками Waters Styragel HR 3-4. Для калібрування використовували полістирольні стандарти, розчинник тетрагідрофуран марки "Для ВЕРХ". Розміри частинок дисперсної фази синтезованих блок-кополімерів у водних середовищах визначали на приладі Malvern autosizer 4700, поверхневий натяг визначали по методу відриву кільця (тензіометр Du Nouy), солюбілізацію барвника - за допомогою фотометра ЛМФ-72М.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Синтез діестеру пропіленгліколю (DPG) і 2-(гептадеканоїламіно)пентадіонової кислоти (Glu-St).

В реактор завантажують 0,1 моль (41,3 г) 2-(гептадеканоїламіно)пентадіонової кислоти (Glu-St), 0,05 моль (6,7 г) діестеру пропіленгліколю (DPG) та розчинник (суміш метилену хлористого з диметилформамідом 5:1) 200 г. Реакційну масу нагрівають до кипіння (45 °С), при цьому вихідна кислота повністю розчиняється. Повільно прикапують розчин 0,115 моль (13,7) тіонілу хлористого в метилені хлористому 124 г. Витримують 30 хвилин. Потім додають 0,155 моль (11,64 г) триетиламіну і витримують ще 2 години при тій же температурі. Для виділення продукту реакційну масу промивають водою. Осад білого кольору, що утворився, відділяють центрифугуванням і висушують. Отримали сполуку Glu-St-DPG-Glu-St. Вихід становив 90-92 %. Кислотне число за даними потенціометричного титрування становило 1,96-2,03. Будова отриманої сполуки підтверджена ¹H ЯМР спектром:



Таблиця 1

Віднесення сигналів ¹H ЯМР спектра протонів ліпофільного блока В (GluSt-DPG-GluSt)

| Позн. | Зсув | Тип | Віднесення | Фрагмент | к-сть протонів | Інтеграл |
|-------|------------------------|-----|---|----------|----------------|----------|
| A | 0,87 | т | H ₃ C—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ — | Стеароїл | 6 | 5,99 |
| B | 1,13 (α ¹) | д | —CH ₂ —O—CH ₂ —CH—O—C—CH ₂ — CH ₃ O | DPG | * | 61,5 |
| | 1,27 (β ²) | д | —CH ₂ —O—CH—CH ₂ —O—C—CH ₂ — CH ₃ O | | | |
| C | 1,24 | с | —CH ₂ —(CH ₂) ₁₄ —CH ₂ —CH ₂ — | Стеароїл | 56 | |

Таблица 1

Віднесення сигналів ^1H ЯМР спектра протонів ліпофільного блока В (GluSt-DPG-GluSt)

| Позн. | Зсув | Тип | Віднесення | Фрагмент | K-СТЬ протонів | Інтеграл |
|-------|-----------------------|-----|---|----------|-------------------|----------|
| D | 1,61 | м | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{(CH}_2\text{)}_{14}\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C---NH---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{O} \end{array}$ | Стеароїл | 4 | 3,82 |
| E | 2,0 | шм | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---C---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---C---O---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \text{NH} \qquad \text{O} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$ | Glu | ** | 0,9 |
| F | 2,25 | м | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{(CH}_2\text{)}_{14}\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C---NH---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{O} \end{array}$ | Стеароїл | 4 | 4,02 |
| G | 2,42 | м | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---O---C---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---C---O---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \text{NH} \qquad \text{O} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$ | Glu | 4 | 4,01 |
| H | 2,74 | м | $\begin{array}{c} \text{---O---C---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---C---O---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \text{NH} \qquad \text{O} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$ | Glu | ** | 0,94 |
| I | 3,2 (β^3) | м | $\begin{array}{c} \text{---O---CH}_2\text{---CH---O---C---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{---CH}_2\text{---} \qquad \text{O} \end{array}$ | DPG | * | 0 |
| | 3,5 (α^4) | м | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---O---CH---CH}_2\text{---O---C---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{---CH}_2\text{---} \qquad \text{O} \end{array}$ | | * | 1,95 |
| J | 3,6-4,1 (β^5) | с | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---O---CH---CH}_2\text{---O---C---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{---CH}_2\text{---} \qquad \text{O} \end{array}$ | DPG | * | 2,54 |
| | 5,1 (α^6) | с | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---O---CH}_2\text{---CH---O---C---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{---CH}_2\text{---} \qquad \text{O} \end{array}$ | | * | 0,37 |
| K | 4,6 | с | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---C---O---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{NH} \qquad \text{O} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$ | Glu | 2 | 1,85 |
| L | 6,5 | ш | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---C---O---CH}_2\text{---} \\ \qquad \qquad \\ \text{NH} \qquad \text{O} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$ | Glu | 2 | 1,03 |

- ¹ - відповідає розміщенню CH_3 фрагмента в α положенні до карбонільної групи;
 - ² - відповідає розміщенню CH_3 фрагмента в β положенні до карбонільної групи;
 - ³ - відповідає розміщенню CH_2 групи DPG в β положенні до карбонільної групи;
 - ⁴ - відповідає розміщенню CH_2 групи DPG в α положенні до карбонільної групи;
 - ⁵ - відповідає розміщенню гідрогену на вторинному атомі карбону в β положенні до карбонільної групи;
 - ⁶ - відповідає розміщенню гідрогену на вторинному атомі карбону в α положенні до карбонільної групи;
- * - сума протонів рівна 12;
** - сума протонів рівна 4.

Дані ІЧ-спектроскопії, а саме наявність в спектрі смуг поглинання з частотою 3050 (сер, шир.), 1680-1735 (с), 1530 (ср), 1270 (с) см^{-1} свідчать про наявність в молекулі вільних карбоксильних груп поряд з естерними групами (смуги поглинання 1220 (с) см^{-1}) та етерних групами оксіетиленового ряду (1080 (с) та 670 (ср) см^{-1}).

Приклад 2

Здійснювали аналогічно до прикладу 1, але як діол використовували діетер етиленгліколю (DEG). Отримали - Glu-St-DEG-Glu-St. Вихід 89-91 %.

Приклад 3

Здійснювали аналогічно до прикладу 1, але як кислоту використовували 2-(гептадеканоїламіно)бутандіонову кислоту (Asp-St). Отримали Asp-St-DPG-Asp-St. Вихід 87-92 %.

Отримані сполуки охарактеризовані ^1H ЯМР, ІЧ-спектроскопією (Приклад 1, 2, 3). Наявність 2 г-екв карбоксильних груп в одному молі сполуки, згідно даних потенціометричного титрування, узгоджується з теоретичним значенням і дає можливість використовувати отримані блоки на стадії утворення блок-кополімерів за конденсаційним механізмом.

Приклад 4

Синтез амфіфільних блок-кополімерів - псевдополіамінокислот - здійснювали взаємодією ліпофільних блоків А, отриманих на першій стадії (Приклади 1-3), з поліетерами гліколів.

У тригорлий реактор, оснащений мішалкою, зворотним холодильником і крапельною лійкою, завантажують сполуку Glu-St-DPG-Glu-St 4 г ($4,3 \cdot 10^{-3}$ моль) (приклад 1), поліетер етиленгліколю (PEG-300) з молекулярною масою 300 Да 1,6 г ($5,3 \cdot 10^{-3}$ моль) і розчинник - бензол 30 мл. Реакційну суміш охолоджують до $5 \div 7^\circ\text{C}$ і при перемішуванні з крапельної лійки додають по краплях дициклогексилкарбодіїмід 1 г ($4,8 \cdot 10^{-3}$ моль), розчинений у 4,2 г бензолу. По закінченні прибавлення реакційну масу розігрівують до 40°C і витримують 4 год. Дициклогексилсечовину, що виділилась в осад, відфільтровують, а фільтрат упарюють у вакуумі. Для очистки блок-кополімер, розчиняють у водному ацетоні (1 % води), готуючи $\approx 10\%$ розчин. До одержаного розчину додають 0,1N HCl до pH = 3. При цьому виділяється осад, який фільтрують. Фільтрат упарюють, сушать у вакуумі спочатку над NaOH, а потім над P_2O_5 до сталої маси. Одержано блок-кополімер $[\text{co-Glu(St)-DPG-Glu(St)-co-PEG-300}]_n$. Вихід 84-88 %.

Приклад 5

Здійснювали аналогічно до прикладу 4, але як гідрофільний блок використовували поліетер етиленгліколю з молекулярною масою 600 Да (PEG-600) (3,2 г). Одержано блок-кополімер $[\text{co-Glu(St)-DPG-Glu(St)-co-PEG-600}]_n$. Вихід - 85-87 %.

Приклад 6

Здійснювали аналогічно до прикладу 4, але як гідрофільний блок використовували поліетер етиленгліколю з молекулярною масою 1500 Да (PEG-1500) (8 г). Одержано блок-кополімер $[\text{co-Glu(St)-DPG-Glu(St)-co-PEG-1500}]_n$. Вихід - 72-75 %.

Амфіфільні блок-кополімери - псевдополіамінокислоти, одержані на основі блоків Glu-St-DPG-Glu-St та ПЕГ-300, ПЕГ-600 та ПЕГ-1500 (Приклади 4-6) охарактеризовані ІЧ та ^1H ЯМР спектроскопією:

ІЧ спектр, см^{-1} : 2974, 2918, 2850, 1454, 1356, 1043 (CH_3 , CH_2 , C-C), 1736, 1180 (C=O, C-O-C (естер)), 1107 (C-O-C), 3300, 1539 (NH), 1651 (C=O (амід)).

^1H ЯМР (CDCl_3), м.ч.: 0,87 т. (3H, CH_3), 1,13 м. (3H, O-CH(CH_3)- CH_2 -), 1,24 с. (28H, (CH_2), 1,61 м. (2H, (CH_2)₁₄- CH_2 - CH_2), 2,0 м. (2H, C(O)- CH_2 - CH_2), 2,20 м. (2H, - CH_2 - CH_2 -C(O)NH), 2,42 м. (2H, CH_2 - CH_2 -CH(NH-R), 3,5 м. (2H, CH(CH_3)- CH_2 -O), 3,63 с. (nH, O-(CH_2 - CH_2)_n-O), 4,25 м. (2H, CH_2 - CH_2 -C(O)), 4,6 с. (1H, -CH(NH-R)-), 5,1 с. (1H, CH_2 -CH(CH_3)-C(O)), 6,5 с. (1H, NH-R).

В таблиці 2 наведено розрахункові та визначені значення відношень інтегралів сигналів від протонів гідрофільних блоків В ПЕГ (5 = 3,63 м.ч.), до сигналів протонів ліпофільних фрагментів залишку 2-(гептадеканоїламіно)-пентадіонової кислоти (δ = 1,24 м.ч.).

Таблиця 2

Відношення інтегралів сигналів від протонів гідрофільних блоків до сигналів протонів ліпофільних фрагментів розрахункові та визначені

| Приклад № | Мол. маса блока В, Да | Розрахункова кількість протонів* | Визначена кількість протонів оксіетильованого ланцюга блока В, $\delta = 3,63$ м. ч. | Кількість протонів гептадеканового фрагменту, $\delta = 1,24$ м. ч. | Відношення сигналів протонів блока В до протонів гептадеканового фрагменту блока А | |
|-----------|-----------------------|----------------------------------|--|---|--|-----------|
| | | | | | розрахункове | визначене |
| 4 | 300 | 26,6 | 25,02 | 56,0 | 0,51 | 0,45 |
| 5 | 600 | 54,4 | 53,1 | 56,0 | 0,97 | 0,95 |
| 6 | 1500 | 146,6 | 135,3 | 56,0 | 2,62 | 2,42 |

* - не враховує протони α -метиленових фрагментів;

Порівняння даних ^1H ЯМР спектроскопії вихідної сполуки А (Glu-St-DPG-Glu-St) з даними для [co-Glu(St)-DPG-Glu(St)-co-PEG-600]₃ демонструє, що у структурі блок-кополімеру як результат проведення синтезу появляється сильний сигнал зі зміщенням 3,6 м. ч., який стосується сигналів протонів етилідену у структурі поліетеру гліколю PEG-600 (Блок В). У результаті цього, співвідношення протонів гідрофільної природи до протонів ліпофільної природи змінюється з 1:10 у вихідній сполуці до приблизно 6:10 у структурі отриманих блок-кополімерів.

Поверхнево-активні властивості для ряду отриманих блок-кополімерів (псевдополіамінокислот), наведено в таблиці 3. Для отриманих блок-кополімерів спостерігається пониження поверхневого натягу їх водних розчинів до $\sigma = 35\pm 42$ мН/м. На ізотермах поверхневого натягу спостерігаються два злами при концентраціях $C_{\text{ККМ}1}$ і $C_{\text{ККМ}2}$, що свідчить про впорядкованість процесу утворення міцел та їх здатність до перебудови з ростом концентрації полімеру. Ця властивість має надзвичайно важливе значення для створення дисперсних систем доставки лікарських препаратів.

В таблиці 3 наведено колоїдно-хімічні характеристики синтезованих блок-кополімерів з різною величиною гідрофільного блока В та солюбілізуєчу здатність їх розчинів ліпофільного барвника Судану III.

Таблиця 3

Колоїдно-хімічні властивості блок-кополімерів

| Блок-кополімер | ММ, Да | $\Delta\sigma^*$ | $C_{\text{ККМ}1}$, % | $C_{\text{ККМ}2}$, % | Солюбілізуєча здатність р-ну блок-кополімеру для Судану III г/г р-ну |
|--|--------|------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| [co-GluSt-DPG-GluSt-co-PEG-300] (Приклад 4) | 2980 | 37 | 0,0038 | 0,048 | 0,26 |
| [co-GluSt-DPG-GluSt-co-PEG-600] (Приклад 5) | 3405 | 33 | 0,0030 | 0,042 | 0,25 |
| [co-GluSt-DPG-GluSt-co-PEG-1500] (Приклад 6) | 4550 | 30 | 0,022 | 0,05 | 0,12 |

* - різниця поверхневих натягів для чистого розчинника і розчину блок-кополімеру при його концентрації $C_{\text{ККМ}1}$.

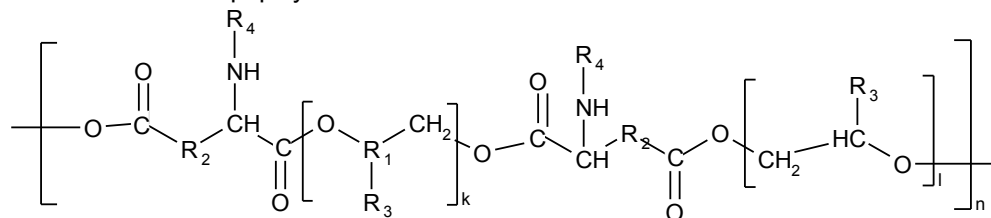
Розмір міцел диблок-кополімерів у розчинах у воді визначали при концентраціях блок-кополімеру [co-Glu(St)-DPG-Glu(St)-co-PEG-600]₃ (Приклад 5), що відповідала серединам характерних ділянок ізотерм поверхневого натягу. При концентраціях, менших за ККМ_1 , спостерігається мономодальний розподіл частинок за розміром з середнім діаметром 25-30 нм, який відповідає розмірам асоціатів окремих макромолекул. Розмір первинних міцел, які утворюються одразу після перевищення концентрації $C_{\text{ККМ}1}$ становить 135 нм. Подальше збільшення концентрації блок-кополімеру у розчині приводить до перебудови первинних міцел у

субміцелярну структуру з середнім розміром 450÷500 нм. При концентрації полімеру в розчині, вищій за $C_{КМ2}$, відбувається подальше впорядкування агрегатів - до міцелярних утворень ще більшого розміру. Одержані дані підтверджують впорядковану організацію дисперсної фази синтезованих блок-кополімерів - псевдополіамінокислот у їх водних розчинах.

5

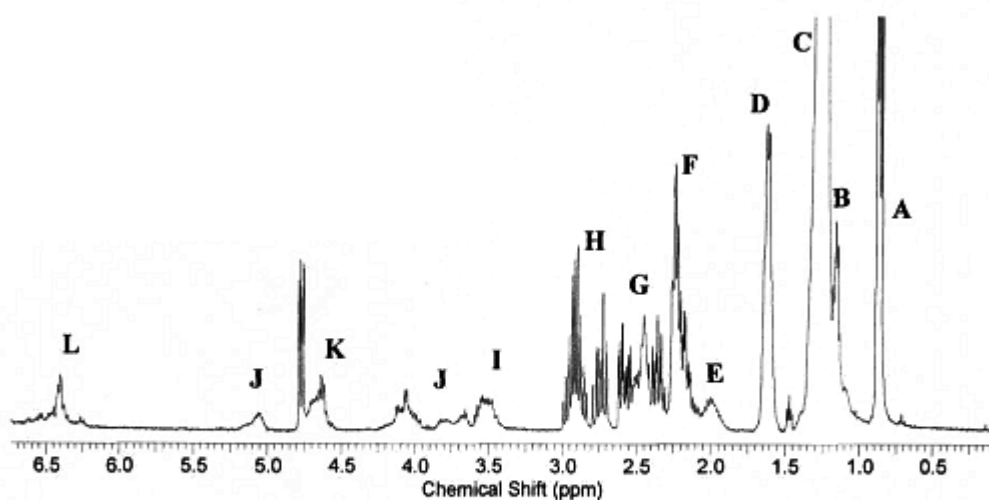
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Амфифільні блок-кополімери N-похідних природних двоосновних амінокислот та поліетерів гліколів загальної формули:



10

де

 $\text{R}_1 = \text{---CH---}$ $k=2,$
 $\text{R}_2 = \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$; або $\text{---CH}_2\text{---}$ $l=2-35,$
 $\text{R}_3 = \text{---H}$; або ---CH_3 $n=2-25$
 $\text{R}_4 = \text{---C(=O)---(CH}_2\text{)}_j\text{---CH}_3$ $j=16$


1H ЯМР-спектр ліпофільного блоку Glu(St)-DPG-Glu(St)

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601