

WSTĘPNA OCENA BUDOWY CHEMICZNEJ I STRUKTURY FAZOWEJ NOWYCH SAMOORGANIZUJĄCYCH SIĘ POLI(ARYLANO-ESTRÓW) JAKO SYSTEMÓW DLA KONTROLOWANEGO UWALNIANIA LEKÓW

JOANNA GAJOWY, AGATA NIEMCZYK, MIROSLAWA EL FRAY*

ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET TECHNOLOGICZNY
W SZCZECINIE, INSTYTUT POLIMERÓW,
ZAKŁAD BIOMATERIAŁÓW I TECHNOLOGII MIKROBIOLOGICZNYCH
UL. PUŁASKIEGO 10, 70-322 SZCZECIN
* E-MAIL: MIRFRAY@ZUT.EDU.PL

Streszczenie

Nowe amfipatyczne poli(arylano-estry) wykazujące samoorganizację makrocząsteczek (w stanie stopionym lub w roztworach) stanowią interesującą grupę materiałów o różnorodnych właściwościach i zastosowaniach m.in. w technikach medycznych jako systemy kontrolowanego uwalniania leków. Głównym celem pracy była wstępna ocena budowy chemicznej i struktury fazowej nowych materiałów polimerowych wykazujących zjawisko samoorganizacji makrocząsteczek. Do określenia budowy chemicznej produktu finalnego wykorzystano metodę spektroskopii w podczerwieni (ATR FTIR), strukturę fazową oceniono na podstawie analiz termogramów DSC, możliwość powstawania micelarnych/nanosferycznych samoorganizujących się struktur oraz krytyczne stężenie micelizacji oceniono metodą spektroskopii UV-VIS. Analiza wyników spektrofotometrycznych potwierdziła budowę chemiczną nowych poli(arylano-estrów) modyfikowanych polietarami o różnych masach molowych. Termogramy DSC wykazały dobrą separację mikrofazową dla materiału modyfikowanego polietarem o masie molowej 2000 g/mol, a krytyczne stężenie micelizacji dla tego materiału określone techniką spektrofotometryczną wyniosło 0,2%(w/v). Przedstawione w pracy wyniki dają podstawę do kontynuacji badań nad modyfikacją otrzymanych poli(arylano-estrów) innymi substancjami (nie tylko polietarami) w celu otrzymania materiałów o jak największej zdolności do samoorganizacji makrocząsteczek.

Słowa kluczowe: micle, nanosfery, kontrolowane uwalnianie leków, poli(arylano-estry), tyrozyna, kwas tłuszczowy

[Inżynieria Biomateriałów, 112, (2012), 6-11]

Wprowadzenie

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się intensywny rozwój w dziedzinie syntezy i badań nowych związków wielocząsteczkowych do zastosowań medycznych, w tym farmaceutycznych. Jednym z nurtów badań jest opracowanie nowych amfifilowych/amfipatycznych polimerów zdolnych do samoorganizacji makrocząsteczek [1].

PRELIMINARY INVESTIGATIONS OF CHEMICAL AND PHASE STRUCTURE OF POLY(ARYLANE-ESTER) SELF-ASSEMBLIES AS POTENTIAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

JOANNA GAJOWY, AGATA NIEMCZYK, MIROSLAWA EL FRAY*

WEST POMERANIAN UNIVERSITY OF TECHNOLOGY
IN SZCZECIN, POLYMER INSTITUTE,
DIVISION OF BIOMATERIALS AND MICROBIOLOGICAL TECHNOLOGIES
UL. PUŁASKIEGO 10, 70-322 SZCZECIN, POLAND
* E-MAIL: MIRFRAY@ZUT.EDU.PL

Abstract

New amphipathic poly(arylane-ester)s with self-assembling macromolecules (in the melt or in solution) are an interesting group of materials possessing diverse properties which found application in medical science, mainly as drug delivery systems. The main objective of this paper was a preliminary evaluation of the chemical and phase structure of new polymeric materials capable to self-assembly in a solution. The chemical structure of the final product was characterized by ATR FTIR spectroscopy, the phase structure was estimated based on DSC analysis, the ability to create self-assembled micellar/nanospheric structures and the critical micelle concentration were characterized by UV-VIS spectroscopy. FTIR analysis confirmed that new poly(arylane-ester)s modified with polyethers of different molecular masses were obtained. DSC thermograms indicated the micro-phase separation of molecular structure for material modified with poly(ethylene glycol) (PEG) of 2000 g/mol. The critical micelle concentration for this material was 0.2%(w/v) as determined by spectroscopic technique. The obtained results are good promise for further modification of synthesized poly(arylane-ester) with other monomers (not only polyethers) to obtain materials with higher capacity to self-assembly into well-defined micells/nanospheres.

Keywords: micelle, nanospheres, controlled drug delivery, poly(arylane-ester)s, tyrosine, fatty acid

[Engineering of Biomaterials, 112, (2012), 6-11]

Introduction

The intensive development in the field of synthesis and research on new polymers for medical applications, including pharmaceuticals in observed over last several years. One of the emerging field is the research on the development of new amphiphilic/amphipathic polymers capable to self-assembly into well-defined and ordered structures [1].

The self-assembly process can be defined as a spontaneous grouping of macromolecules leading to the formation a morphological structures in the melt (e.g. crystalline domains or glassy spheres in block copolymers), or various structural forms such as micelles, polymerosomes, micro/nanospheres in aqueous environments. The process is a result of existence of weak bonds and interactions, i.e. hydrogen bonds, and van der Waals or electrostatic interactions, between the specific parts of macromolecules [1-3].

Proces samoorganizacji (ang. self-assembly) można zdefiniować jako spontaniczne grupowanie się makrocząsteczek, prowadzące do tworzenia się różnych struktur morfologicznych w stanie skondensowanym (stopionym) (np. krystalicznych domen lub zeszkłonych sfer w kopolimerach blokowych) lub różnorodnych form strukturalnych w środowisku wodnym (micelle, polimerosomy, mikro/nanosfery). Proces ten zachodzi dzięki występowaniu słabych, niekowalencyjnych oddziaływań pomiędzy cząsteczkami tj. wiązań wodorowych, oddziaływań van der Waalsa oraz wiązań jonowych sprzyjających tworzeniu się stabilnych struktur [1-3].

Tworzenie się struktur morfologicznych w kopolimerach blokowych w stanie skondensowanym jest efektem mikro-separacji fazowej na skutek krystalizacji i/lub zeszklenia termodynamicznie niemieszalnych bloków. W zależności od stopnia mikro-separacji fazowej, mogą tworzyć się struktury lamelarne, składające się z krystalicznych lameli rozmieszczonych w fazie amorficznej lub struktury o charakterze sferycznych albo cylindrycznych mikrodomen [4]. Podobne zjawisko tworzenia się uporządkowanych form strukturalnych kopolimerów blokowych można również osiągnąć w roztworach wodnych lub mieszaninie woda/olej, zwłaszcza w przypadku kopolimerów o właściwościach amfifilowych. Uzyskuje się wówczas struktury micelarne, które mogą stać się bardzo dogodną formą enkapsulacji leków, gdyż w zależności od budowy kopolimeru, rodzaju rozpuszczalnika lub sposobu prowadzenia procesu można wpływać na wielkość tworzących się struktur, a tym samym na ilość leku zamykanego we wnętrzu miceli [5].

Szczególnie interesującymi materiałami polimerowymi dla zastosowań medycznych są biodegradowalne, amfifilowe triblokowe kopolimery, których amfifilowy charakter jest określony przez hydrofilową otoczkę i hydrofobowy rdzeń [6]. Dlatego też, z punktu widzenia możliwości wykorzystania polimerów amfifilowych do spontanicznego tworzenia się struktur micelarnych (ale nie tylko) jako obiektów do enkapsulacji leków, w przedstawionej pracy dokonano wstępnej oceny budowy chemicznej i struktury fazowej nowych poli(arylano-estrów) modyfikowanych polieterami o różnej masie molowej. Hydrofobowy rdzeń stanowił oligomer składający się z pochodnej tyrozyny oraz dimeryzowanego kwasu tłuszczowego zawierający w swojej strukturze 36 atomów węgla; natomiast hydrofilową otoczkę budował polieter o zmiennej masie molowej.

W pracy przedstawiono badania nad wpływem masy cząsteczkowej polieteru na strukturę fazową i zdolność do samoorganizacji makrocząsteczek w środowisku wodnym.

Materiały i metody badawcze

Do badań wykorzystano poli(arylano-estry) zawierające 32,5%(w/w) estru heksylowego dezaminotyrozylotyrozyny (DTH), 50%(w/w) dimeryzowanego kwasu tłuszczowego (DLA) oraz 17,5%(w/w) poli(glikolu etylenowego) (PEG) o zmiennych masach molowych (1000 g/mol i 2000 g/mol), syntezowane w obecności 1-etylo-1'-dimetyloaminopropylkarbodiimidu (EDC) i 4-(dimetyloamino)-pirydiny (DMAP), w środowisku dichlorometanu (DCM) w temperaturze pokojowej. Schemat syntezy przedstawiony jest na RYS. 1.

DTH zsyntezowano według procedury opisanej w [7,8]. DLA o nazwie handlowej Pripol 1009 i masie molowej ~570 g/mol uzyskano dzięki uprzejmości firmy Croda®, The Netherlands. DLA został poddany procesowi oczyszczania według procedury opisanej w [9]. Użyty w reakcjach katalizator EDC otrzymano z firmy GenScript Biology CRO for Drug Discovery. Pozostałe substancje pomocnicze otrzymano z firmy Aldrich Chemical. Użyty jako środowisko reakcji chlorek metylenu został przed użyciem przedestylowany z nad wodorku wapnia w celu pozbycia się resztek wilgoci zawartej w rozpuszczalniku.

The formation of morphological structures in block copolymers in the condensed state is a result of micro-phase separation due to crystallization and/or glass transition of thermodynamically immiscible blocks. Depending from the degree of micro-phase separation different morphological structures, such as lamellas, spheres or cylinders can be formed [4]. A similar phenomenon of ordered structures formation of block copolymers can also be achieved in aqueous solutions or water/oil, especially in the case of copolymers with amphiphilic properties. Obtained micelles of nanospheres can be very attractive forms for drugs encapsulation, because depending from the copolymer structure, type of solvent or processing method, various sizes of structures can be achieved, and thus the amount of encapsulated drug can be adopted to specific therapy [5].

Biodegradable, amphiphilic triblock copolymers, in which amphiphilic character is determined by hydrophilic shell and hydrophobic core are particularly interesting polymeric materials for medical applications [6]. Therefore, from the point of view of possible use of self-assembling polymeric micellar structures (but not only) for drug encapsulation, the preliminary evaluation of chemical and phase structure of new poly(aryl-ester)s modified with polyethers of a different molecular masses is discussed in this paper. The hydrophobic core was an oligomer consisting of tyrosine and dimerized fatty acid derivative, while the hydrophilic shell was built up by polyethers of different molecular masses.

In this work, the influence of different molecular masses of poly(ethylene glycol) (PEG) on the phase structure and the ability of macromolecules to self-assemble in aqueous environments is discussed.

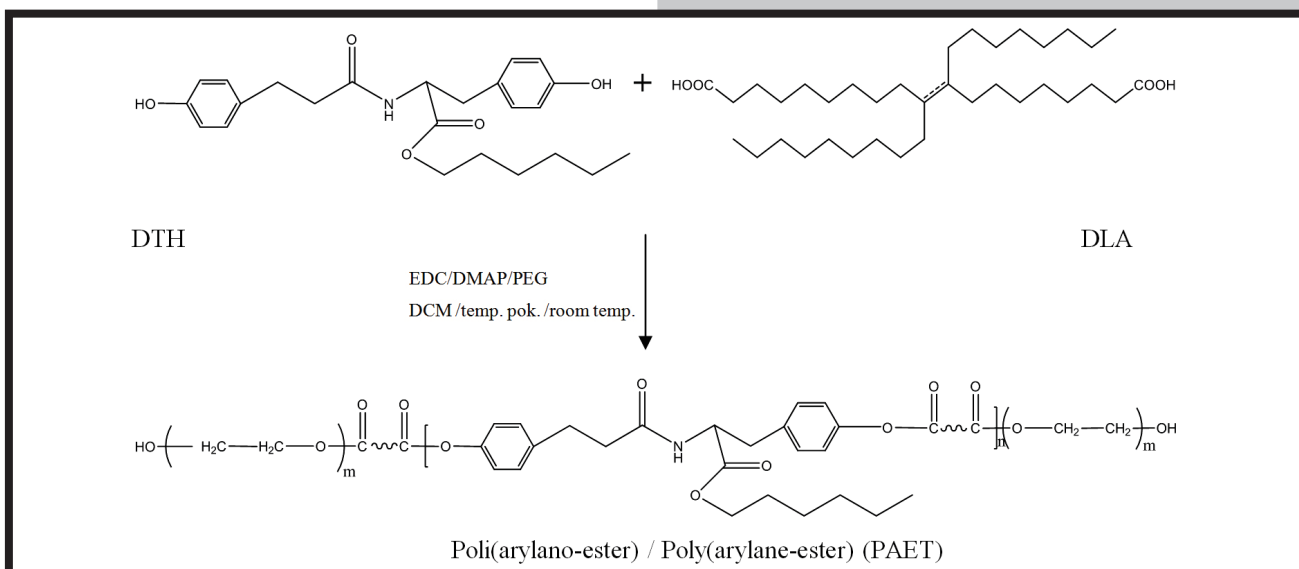
Materials and methods

Poly(arylane-ester)s containing 32.5 wt% of desaminotyrosine-tyrosine-hexyl ester (DTH), 50 wt% of dimerized fatty acid (DLA) and 17.5 wt% of poly(ethylene glycol) (PEG) of variable molecular masses (1000 g/mol and 2000 g/mol) were synthesized in a presence of 1-ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) as catalysts, in dichloromethane (DCM) solution, at room temperature. The synthesis scheme is shown in FIG. 1.

DTH was synthesized according to previously published procedures [7,8]. Dimerized fatty acid, a hydrogenated diinoleic acid (DLA), trade name Pripol 1009 of molecular weight ~570 g·mol⁻¹, was kindly provided by Croda®, The Netherlands. DLA was purified according to previously published procedures described in [9]. EDC HCl was obtained from GenScript Biology CRO for Drug Discovery. Other chemicals were obtained from Aldrich Chemical. Dichloromethane was distilled over the calcium hydride before the use to remove residual moisture from the solvent.

The chemical structure of new poly(arylane-ester)s (PAET) was characterized by Fourier transform attenuated total reflection infrared spectroscopy (ATR-FTIR). Spectra were obtained using the Nexus FTIR spectrometer (Nicolet Instrument Corporation, U.S.A.) equipped with the Golden Gate Single Reflection Diamond ATR (Specac INC, U.S.A.) scanning between 600 and 4000 cm⁻¹.

The phase structure of PAET was characterized by differential scanning calorimetry (DSC). DSC scans were performed on the TA Instruments (DSC Q100) apparatus. The samples were dried under vacuum at room temperature for 2 days. The process was carried out in a triple cycle: first heating in the temperature range from 25°C to 150°C, then cooling in the temperature range from 150°C to -90°C, and second heating in the temperature range from -90°C to 180°C. The rate of heating and cooling was 10°C min⁻¹.



**RYS. 1. Schemat otrzymywania poli(arylano-estru)tyrozyny (PAET) modyfikowanego PEG (1000 i 2000 g/mol).
 FIG. 1. Synthesis scheme of tyrosine poly(arylane-ester) modified with PEG (1000 and 2000 g/mol).**

Budowę chemiczną zsyntezowanych nowych poli(arylano-estrow) (PAET) scharakteryzowano metodą spektroskopii w podczerwieni (ATR-FTIR), wykonując badania na spektrometrze firmy Nexus FTIR (Nicolet Instrument Corporation, U.S.A.) zaopatrzonem w przystawkę Golden Gate Single Reflection Diamond ATR (Specac INC, U.S.A.) o zakresie skanowania od 600 do 4000 cm^{-1} .

Strukturę fazową PAET scharakteryzowano metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), na aparacie TA Instruments (DSC Q100). Próbki były suszone pod próżnią w pokojowej temperaturze przez 2 dni. Proces był prowadzony w trzech cyklach: pierwsze ogrzewanie w zakresie od 25°C do 150°C, następnie chłodzenie od 150°C do -90°C, i drugie ogrzewanie w zakresie temperatur od -90°C do temperatury 180°C. Proces grzania i chłodzenia prowadzony był z szybkością 10°C min^{-1} .

Zdolność samoorganizacji makrocząsteczek poli(arylano-estrow) w roztworach wodnych do form micelarnych/nanosferycznych została oceniona metodą spektrofotometrii UV-VIS. Badania wykonano na dwuwiązkowym spektrofotometrze UV-VIS firmy Specord M40 o zakresie długości falowej od 185 do 900 nm i zakresie pomiaru absorpcji od 0 do 3,99 ABS.

Krytyczne stężenie micelizacji określono przy pomocy spektroskopowego wskaźnika 1,6-Difenylo-1,3,5-heksatrienu (DPH, Aldrich Chemicals), a próbki do badań jak i sam wskaźnik przygotowano według procedury opisanej w [10].

Wyniki i dyskusja

Analiza budowy chemicznej na podstawie widm ATR FTIR (RYS. 2) potwierdziła otrzymanie poli(arylano-estrow) tyrozyny syntezowanych w obecności EDC i DMAP jako katalizatorów w temperaturze pokojowej w środowisku dichlorometanu, o czym świadczy zmiana intensywności pasma charakterystycznego dla drgań rozciągających grupy estrowej, obecność intensywnego podwójnego pasma w zakresie 3000-2800 cm^{-1} , charakterystycznego dla dimezywanego kwasu tłuszczowego oraz obecność rozmytego pasma w zakresie 3500-3000 cm^{-1} , charakterystycznego dla drgań rozciągających grup końcowych -OH pochodzących od polieterów.

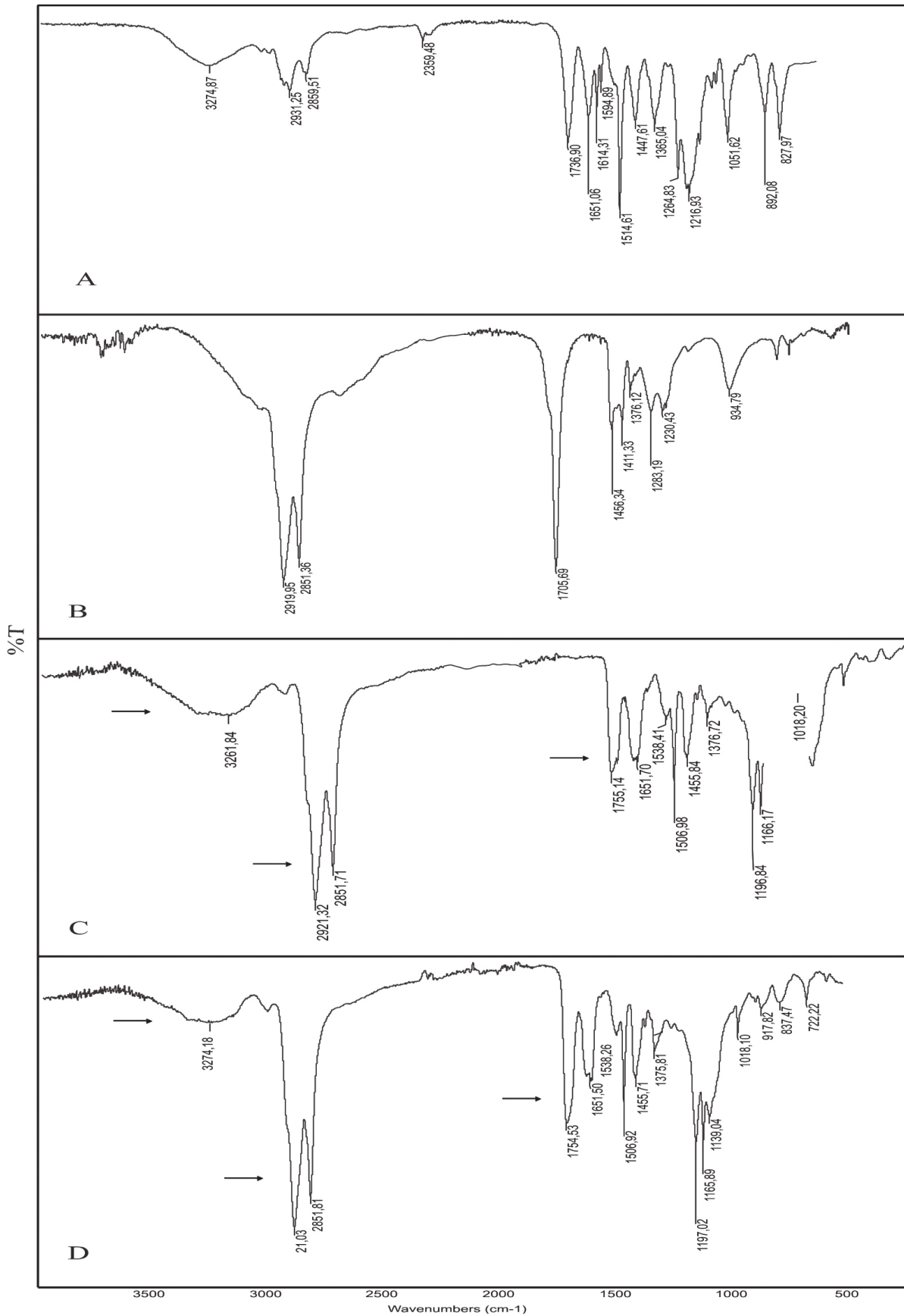
The ability to self-assembly of poly(arylane-ester) macromolecules in aqueous solution to micellar/nanospheric forms was characterized by UV-VIS spectroscopy. The study was carried out with the SPECORD M40 UV-VIS double beam type spectrometer, in the wavelength range from 185 to 900 nm and the absorption from 0 to 3.99 ABS.

The critical micelle concentration (CMC) was determined using spectroscopic indicator - 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene (DPH, Aldrich Chemicals). The sample test and indicator were prepared by the procedure described in [10].

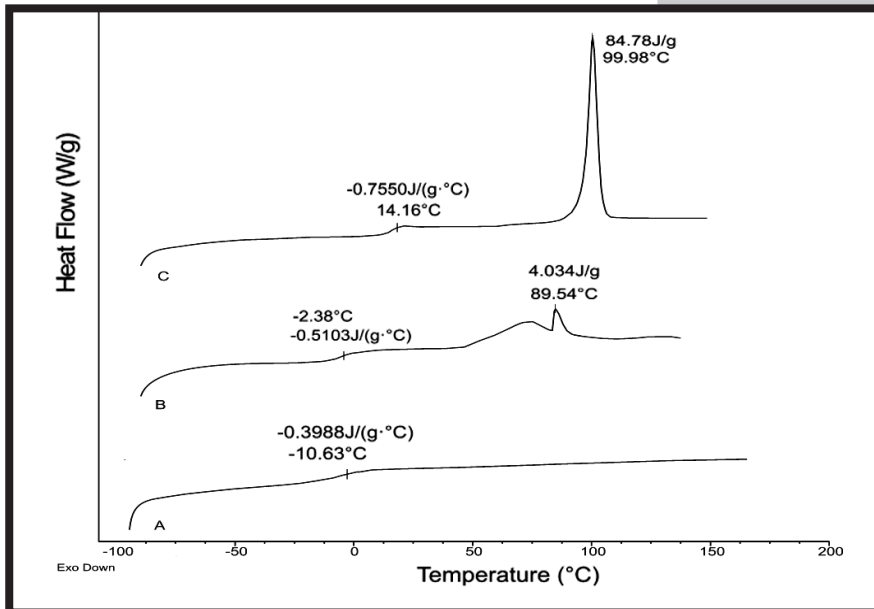
Results and Discussion

The ATR-FTIR spectra of the starting monomers DTH and DLA as well as the final materials – PAET modified with poly(ethylene glycol) (PEG) of molecular masses of 1000 and 2000 g/mol are shown in FIG. 2. The analysis of ATR FTIR spectra confirmed that synthesized materials are tyrosine poly(arylane-ester)s. The progress of the reaction and the final chemical structure was evidenced by the change in the intensity of bands characteristic for stretching vibrations of the ester group, the presence of intense double-peaks (in the range 3000-2800 cm^{-1}) which are characteristic for long methylene sequence in dimerized fatty acid, as well as the presence of broad bands in the range of 3500-3000 cm^{-1} , characteristic for stretching vibrations of the OH end groups derived from polyethers.

The DSC investigations illustrated by the melting endotherms shown in FIG. 3, displayed temperature transitions indicating the presence of the microphase separated structure of PAET modified with polyethers. The thermogram for unmodified PAET (FIG. 3B) shows a small peak associated with the melting of crystalline phase, and the glass transition temperature at -2.3°C. Modification of PAET with PEG of molecular mass of 2000 g/mol causes increase in structure ordering and phase separation as well as significant increase of intensity of the endotherm coming from crystalline phase melting. The melting transitions associated with crystalline PEG is well defined in the graph, and the glass transition occurs at higher temperature (14.2°C, FIG. 3C). For the comparison, the thermogram of a monomer used in the reaction - DTH (FIG. 3A) is presented, and its glass transition temperature was -10.6°C.



RYS. 2. Widma ATR FTIR estru heksylowego dezaminytyrozylo-tyrozyny (DTH) - A, dimeryzowanego kwasu tłuszczowego (DLA) - B, poli(arylano-estru) tyrozyny modyfikowanego PEG o masie molowej 1000 g/mol - C, poli(arylano-estru) tyrozyny modyfikowanego PEG o masie molowej 2000 g/mol - D.
 FIG. 2. ATR FTIR spectra of desaminytyrosyl-tyrosine-hexyl ester (DTH) - A, the dimerized fatty acid (DLA) - B, the tyrosine poly(arylane-ester) modified with polyether of molecular mass of 1000 g/mol - C and the tyrosine poly(arylane-ester) modified with polyether of molecular mass of 2000 g/mol - D.



RYS. 3. Termogramy DSC przedstawiające endotermie topnienia estru heksylowego dezaaminotyrozylo-tyrozyny (DTH) - A, poli(arylano-estru) tyrozyny niemodyfikowanego - B, poli(arylano-estru) tyrozyny modyfikowanego PEG o masie molowej 2000 g/mol - C.

FIG. 3. DSC thermograms showing the melting endotherms of desaminotyrosyl-tyrosine-hexyl ester (DTH) - A, unmodified tyrosine poly(arylane-ester) - B, tyrosine poly(arylane-ester) modified by polyether of molecular mass of 2000g/mol - C.

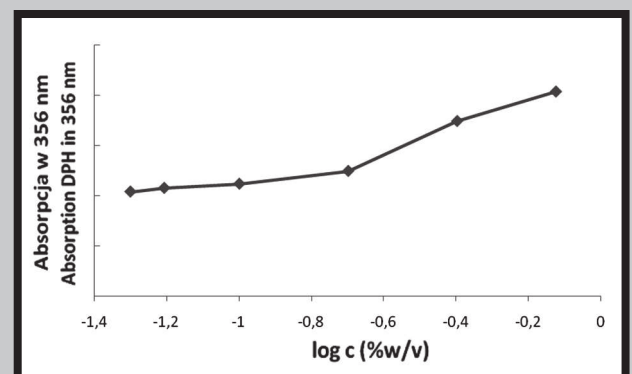
Przeprowadzone badania DSC wykazały znaczący wpływ modyfikacji polieterami na strukturę fazową PAET. Niemodyfikowany PAET (RYS. 3B) charakteryzuje się niewielkim pikiem związanym z procesem topnienia fazy krystalicznej oraz temperaturą zeszklenia wynosząca $-2,3^{\circ}\text{C}$. Modyfikacja PEAT polieterem o masie molowej 2000 g/mol powoduje porządkowanie struktury fazowej, wzrost separacji fazowej oraz znaczący wzrost intensywności endotermii związanej z topnieniem fazy krystalicznej. Proces modyfikacji wpłynął także na temperaturę zeszklenia badanych poli(arylano-estrow). Temperatura ta dla modyfikowanego materiału jest wyższa i wyniosła $+14,2^{\circ}\text{C}$ (RYS. 3C). W celu porównawczym na wykresie zamieszczono termogram monomeru użytego w reakcji - DTH (RYS. 3A), który charakteryzował się amorficzną strukturą, a jego temperatura zeszklenia wyniosła $-10,6^{\circ}\text{C}$.

W pracy nie umieszczono termogramów poli(arylano-estru) tyrozyny modyfikowanego PEG o masie molowej 1000 g/mol, gdyż na termogramach tych nie zaobserwowano efektów przemian fazowych, świadczących o wystąpieniu mikroseparacji fazowej otrzymywanych kopolimerów.

Krytyczne stężenie micelizacji, a tym samym zdolność samoorganizacji makrocząsteczek poli(arylano-estru) modyfikowanego polieterem o masie molowej 2000 g/mol, w roztworach wodnych do form micelarnych/nanosferycznych została oceniona metodą spektrofotometrii UV-VIS. Przygotowano mieszaniny polimeru w wodzie dla zakresu stężenia od 0,05 do 0,75%(w/v) z udziałem odpowiedniej ilości wskaźnika 1,6-difenylo-1,3,5-heksatrienu, zgodnie z procedurą opisaną w [10]. Według tej samej literatury wartość długości fali, przy której występuje pik o największej intensywności absorpcji, charakterystyczny dla użytego wskaźnika DPH wynosi 356 nm. W związku z tym, sporządzono wykres zależności absorpcji przy długości fali 356 nm od logarytmu ze stężenia polimeru w wodzie, RYS. 4. Z wykresu wynika, że wraz ze wzrostem stężenia polimeru w wodzie bardzo powoli rośnie absorpcja wskaźnika przez hydrofobowe fragmenty łańcucha, jednak przy pewnym stężeniu następuje gwałtowny skok wartości absorpcji, spowodowany utworzeniem miceli/nanosfer i z wiążącym się tym samym, rozpuszczeniem zaadsorbowanego DPH w hydrofobowym rdzeniu struktury. Na tej podstawie wyznaczono krytyczne stężenie micelizacji na poziomie $c = 0,2\%(w/v)$.

We did not present the thermograms of tyrosine poly(arylane-ester) modified with PEG of molecular mass of 1000 g/mol, since no clearly developed thermal transitions confirming the micro-phase separation of copolymers was observed.

The ability poly(arylane-ester) macromolecules modified with polyether of molecular mass of 2000 g/mol to self-assemble in aqueous solution into micellar/nanospheric forms as well as critical micelle concentration was characterized by UV-VIS spectroscopy. Polymer mixtures in water in the concentration range from 0.05 to 0.75%(w/v) containing the appropriate amount of spectroscopic indicator - 1,6-diphenyl-1,3,5-heksatrien (DPH) were prepared by the procedure described in [10]. According to the same literature, the wavelength value at which the most intense absorption occurs (characteristic for the DPH) is 356 nm. Therefore, the dependence of the absorption at 356 nm vs. logarithm of polymer concentration in water was investigated, as shown in FIG. 4. The graph shows that with increasing concentration of polymer in water the absorption of indicator increases slowly through the predominant presence of hydrophobic building blocks, but at certain concentration, considerable increase of absorption is noticed, what corresponds to the micelles/nanospheres formation, since DPH is dissolved in the hydrophobic core. Based on these measurements, the CMC was determined as $c = 0.2\%(w/v)$.



RYS. 4. Wykres zależności absorpcji DPH przez hydrofobowy rdzeń polimeru przy 356 nm od logarytmu ze stężenia polimeru w wodzie.

FIG. 4. Absorption of DPH by the hydrophobic core at 356 nm as the function of the logarithm of polymer concentration in water.

Wnioski

W pracy otrzymano nowe samoorganizujące się poli(arylano-estry) na podstawie pochodnej aminokwasu, tj. tyrozyny oraz kwasu tłuszczowego. Analiza widm ATR FTIR potwierdziła, że powiodła się próba otrzymania poli(arylano-estrów) tyrozyny modyfikowanych polietalami o masach molowych 1000 i 2000 g/mol syntezowanych w obecności EDC HCl/DMAP. Analiza termogramów DSC wykazała, że zastosowanie PEG 2000 do modyfikacji PAET prowadzi do separacji fazowej mikrostruktury, co pozwoliło wytypować ten materiał do badań wstępnych wytwarzania układów micelarnych na podstawie PAET-PEG. Układy takie wytworzono stosując metodę *v/o* i na podstawie analizy widm spektrofotometrycznych wyznaczono krytyczne stężenie micelizacji, które dla PAET modyfikowanego PEG 2000 wyniosło 0,2%(w/v).

Uzyskane wyniki dają podstawę do kontynuacji badań nad poli(arylano-estrami) modyfikowanymi polietalami o większym udziale wagowym oraz większej masie molowej, a wykorzystanie surowców pochodzenia naturalnego pozwoli na projektowanie tych układów jako np. systemów kontrolowanego uwalniania leków.

Podziękowania

Praca finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki (NN507 319 440).

Conclusions

The new poly(arylane-ester) self-assemblies based on amino acid derivative, i.e., tyrosine, and fatty acid were synthesized. ATR FTIR spectra confirmed chemical structure of synthesized poly(arylane-ester)s modified with poly(ethylene glycol) (PEG) of molecular masses of 1000 and 2000 g/mol synthesized in the presence of EDC and DMAP as catalysts. The analysis of DSC thermograms showed that the use of PEG 2000 g/mol for PAET modification leads to microphase phase, and this material was selected to preliminary tests the micelles formation capability of PAET-PEG systems. The micellar systems were prepared using *w/o* method and the critical micelle concentration was determined based on UV-VIS spectra analysis for PAET modified with PEG 2000 g/mol, and was found at 0.2(%w/v).

The results are good promise for further work on poly(arylane-ester)s, modified with higher concentration of polyethers and raw materials of natural origin as candidates for the drug delivery systems.

Acknowledgements

This work was financially supported by the National Science Center (NN507 319 440).

Piśmiennictwo

- [1] Branco M., Schneider P.J.: Self-assembling materials for therapeutic delivery. *Acta Biomaterialia* 5(3) (2009) 817-831.
- [2] Zhang S., Marini M.D., Hwang W., Santoso S.: Design of nanostructured biological materials through self-assembly of peptides and proteins. *Current Opinion in Chemical Biology* 6(6) (2002) 865-871.
- [3] Chow D., Nunalee M.L., Lim D.W., Simnick A.J.: Peptide-based biopolymers in biomedicine and biotechnology. *Materials Science and Engineering* 62(4) (2008) 125-155.
- [4] Schmalz H., Knoll A., Muller A.J., Abetz V.: Synthesis and characterization of ABC triblock copolymers with two different crystalline end blocks: Influence of confinement on crystallization behavior and morphology. *Macromolecules* 35 (2002) 10004-10013.
- [5] Gaucher G., Dufresne M.-H., Sant P.V., Kang N.: Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *Journal of Controlled Release* 109 (2005) 169-188.

References

- [6] Sheihet L., Piotrowska K., Dubin RA., Kohn J., Devore D.: Effect of tyrosine-derived triblock copolymer compositions on nanosphere self-assembly and drug delivery. *Biomacromolecules* 8 (2007) 998-1003.
- [7] Gupta A.S., Lopina S.T.: Properties of l-tyrosine based polyphosphates pertinent to potential biomaterial applications. *Polymer* 46 (2005) 2133-2140.
- [8] Parth Nimish Shah: [dissertation] University of Akron; May 2009.
- [9] Wen-Xun G, Kai-Xun H.: Preparation and properties of poly(dimer acid-dodecanedioic acid) copolymer and poly(dimer acid-tetradecanedioic acid) copolymer. *Polymer Degradation and Stability* 84 (2004) 375-381.
- [10] Alexandridis P., Holzwarth J.F., Hatton T.A.: Micellization of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymers in aqueous solutions: Thermodynamics of copolymer association. *Macromolecules* 27 (1994) 2414-2425.