

УДК 541.64.547.458

АМФИФИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЕКСТРАНА И НАНОЧАСТИЦЫ НА ИХ ОСНОВЕ¹

© 2007 г. А. Л. Виллемсон*, Р. Сонврер**, Р. Греф***, Н. И. Ларионова*

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Химический факультет
119992 Москва, Ленинские горы

**Universite Paris Sud XI. Faculte de Pharmacie, UMR CNRS 8612
92296 Chatenay Malabry, France

Поступила в редакцию 06.07.2006 г.

Принята в печать 18.12.2006 г.

Получены и охарактеризованы привитые блок-сополимеры поли-ε-капролактона с различным содержанием декстрана в полимере (декстран-ПКЛ). Разработаны и оптимизированы методы получения наночастиц на основе привитых блок-сополимеров декстран-ПКЛ. Показана возможность изменения электрохимического потенциала наночастиц в зависимости от состава полимера, структуры наночастиц и ионной силы раствора. Обнаружено, что в физиологических условиях наночастицы являются устойчивыми коллоидными образованиями. На основании полученных результатов сделано заключение о структуре наночастиц.

В последние годы в науке о полимерах сформировалось и интенсивно развивается новое направление – супрамолекулярная химия. В центре ее внимания находятся самоорганизующиеся полимерные системы, т.е. системы, обладающие способностью спонтанно формировать определенную структуру путем самосборки компонентов в супрамолекулярные ансамбли. Образование таких ансамблей осуществляется по принципу молекулярного узнавания за счет образования электростатических, гидрофобных, а также водородных связей. Этот принципложен в основу разработки подходов к созданию современных полимерных материалов [1, 2].

Получение супрамолекулярных структур нанометровых размеров является одной из важнейших задач современной химии. Амфи菲尔ные полимеры способны формировать самоорганизующиесяnanoструктуры из-за наличия в их цепях гидрофобных и гидрофильных фрагментов [3], архитектура которых формируется в процессе синтеза [4]. Литературные данные свидетельствую-

ют о способности амфи菲尔ных блок-сополимеров различной природы к образованию полимерных наночастиц. К их числу относятся сополимеры полимолочной кислоты [5], поли-β-бензил-L-глутамата [6, 7], поли γ-бензил-L-глутамата [8] с ПЭГ, ПЭО с ППО [9] и другие. Полимерные наночастицы представляют собой компактные коллоидные образования, размер которых варьируется от 10 до 1000 нм. В зависимости от агрегатного состояния и морфологических особенностей полимерные наночастицы подразделяют на нанокристаллы, нанокапсулы, наносферы и полимерные мицеллы [10]. Изменением химического строения синтезируемых макромолекул, природы и распределения функциональных групп удается гибко управлять процессом молекулярной сборки сложных регулярных nanoструктур различного строения, обладающих уникальными свойствами [11]. Разработка методов получения амфи菲尔ных сополимеров и исследование свойств как исходных полимеров, так и наносистем на их основе является актуальным и перспективным направлением современной химии высокомолекулярных соединений.

Настоящая работа направлена на изучение строения и основных свойств новых привитых блок-сополимеров декстрана с поли-ε-капролактоном (ПКЛ) различной степени модификации и

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке (Государственный контракт 05.512.11.2017) и Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 05-04-48747).

E-mail: nilar@enzyme.chem.msu.ru (Ларионова Наталья Ивановна), aleksandr.villemsen@degussa.com (Виллемсон Александр Леонидович).

разработку методов получения наночастиц из этих амфифильных сополимеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

Декстрран с $M_n \sim 6000$ – препарат фирмы “Fluka” (Швейцария). Пирен, перилен, натриевая соль холиевой кислоты, лаурил сульфат натрия, анtron (9-антраценон) – препараты фирмы “Sigma” (США). D-глюкоза – препарат ISN (США). Нильтский красный (9-диэтиламинообензо- α -феноксазон) – препарат “Molecular Probes” (США).

Амфифильный привитой блок-сополимер декстрран–ПКЛ синтезировали присоединением ПКЛ к гидроксильным группам декстрапана. Предварительно получали низкомолекулярный ПКЛ ($M_n \sim 2100$) методом некатализируемой открытой цепной полимеризации ϵ -капролактона. Затем, как описано в работе [12], этот полимер присоединяли к декстрапану с использованием карбонилдимида зола в качестве агента, активирующего концевую карбоксильную группу полимера. Структура синтезированных привитых блок-сополимеров декстрран–ПКЛ была ранее подтверждена методом ЯМР-спектроскопии высокого разрешения на ядрах C¹³ [13]. Исходя из ММ сополимеров, определенных с помощью ГПХ (60000, 26000 и 18000), для каждого из них рассчитывали содержание цепей декстрапана, которое составило 10, 23 и 33% соответственно [13].

Определение содержания декстрапана в образцах

Содержание декстрапана в образцах определяли анtronовым методом [14] и методом Дюбуа [15].

Анtronовый метод. В пробирки отбирали аликвоту раствора образца, содержащую 0.05–2 мг декстрапана. Доводили объем пробы до 200 мкл дистиллированной водой, добавляли 5 мл раствора антрана и нагревали на водяной бане ($T = 90^\circ\text{C}$) в течение 15 мин. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре “Shimadzu UV-265 FW” (Япония) при длине волны 620 нм и определяли содержание декстрапана по калибровочным графикам. Калибровочные графики строили, используя растворы декстрапана (или глюкозы) с известной концентрацией, которую варьировали от 0.005 до 2 мг/мл.

Метод Дюбуа. В пробирки вносили 0.5 мл пробы, содержащей 0.001–0.1 мг/мл декстрапана, 0.5 мл 5%-ного водного раствора фенола, 2.5 мл концентрированной серной кислоты (о.с.ч.), тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 30–40 мин. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 485 нм. Содержание декстрапана находили по калибровочным графикам.

Определение критической концентрации агрегации (ККА)

Определение ККА проводили методом, основанным на солюбилизации водонерастворимых флуоресцентных красителей (пирен, перилен) в полимерные частицы. Для этого аликвоты, содержащие 100 мкл пирена (перилена) в метаноле (10 мг/мл), высушивали под вакуумом, добавляли 1.8 мл физиологического раствора, содержащего 0.2% азота натрия, вводили 200 мкл образцов различных амфифильных полимеров (10^{-4} – 10^{-10} осново-моль/л), перемешивали 1 сутки при комнатной температуре и фильтровали через 0.4 мкм фильтры “Миллипор®”, удаляя остатки несолюбилизированного пирена. Интенсивность флуоресценции солюбилизированного пирена измеряли при длине волны возбуждения 339 нм и длине волны эмиссии 385 нм, используя люминесцентный спектрометр “Perkin-Elmer LS-50B” (Великобритания).

Получение наночастиц

Метод прямого растворения. Навеску декстрапран–ПКЛ растворяли при 40–50°C в бидистиллированной воде или в физиологическом растворе (0.15 моль/л NaCl, pH ~ 7.4) в течение 30–40 мин, получая растворы концентраций 0.1–2.5 мг/мл. При наличии осадка нерастворившегося полимера растворы фильтровали на фильтре “Миллипор®” с диаметром пор 1.2 мкм.

Диализный метод. Растворы сополимеров различных концентраций (1–10 мг/мл) в ДМСО (4–10 мл) диализовали относительно 4 л воды или физиологического раствора в течение 24 или 48 ч, применяя диализные мешки с пределом фильтрации 12000–14000 (“Sigma”). Образующуюся в диализном мешке дисперсию наночастиц использовали в работе.

Эмульсионный метод. 0.1–5.0 мг привитого блок-сополимера декстран–ПКЛ растворяли в 1 мл этилацетата (или метиленхлорида) при перемешивании и температуре 30–40°C, затем добавляли 4 мл дистиллированной воды. Полученную эмульсию интенсивно перемешивали 10 мин и обрабатывали 1 мин ультразвуком мощностью 40 Вт в импульсном режиме (1 с через 1 с) на приборе “VibraCell” (США) или 1 мин на приборе УЗДН-А (Россия) при его максимальной мощности. Органический растворитель немедленно отгоняли на роторном испарителе. Для получения микрочастиц, содержащих флуоресцентную метку, 5 мг полимера растворяли при перемешивании в 1 мл этилацетата, содержащего 0.3 мг флуоресцентного красителя (Нильский красный), и добавляли 4 мл дистиллированной воды. Полученную эмульсию интенсивно перемешивали на воротке 5 мин, органический растворитель отгоняли на роторном испарителе.

Метод преципитации. 10 мг поли- ϵ -капролактона растворяли при перемешивании в 2 мл ацетона, медленно приливали 2 мл дистиллированной воды и перемешивали 5 мин на шейкере. Органический растворитель отгоняли на роторном испарителе. Полученную дисперсию наночастиц хранили в защищенном от света месте.

Изучение влияния ионной силы на агрегирование наночастиц

К 1 мл суспензии наночастиц добавляли различное количество сухого NaCl до достижения его концентрации в растворе 0.1–0.5 моль/л. Смесь инкубировали 15 мин при интенсивном перемешивании на “Mixer 5432 eppendorf” и центрифугировали при 12000 об/мин на “Centrifuge 5415 D eppendorf”. Содержание декстрана в супернатантах устанавливали антруновым методом.

Определение размеров частиц методом динамического светорассеяния

Для определения размера частиц использовали исследование контура спектральной линии рассеянного дисперской фазой света. Корреляционную функцию светорассеяния получали, применяя вертикально поляризованный свет от гелий-неонового лазера ($\lambda = 632.8$ нм) мощностью 2 мВт при угле рассеяния 90° (“Photocor-complex” (США)). Гидродинамический радиус частиц по

корреляционной функции вычисляли с помощью программы DYNALS Release 1.5 [16].

Изучение устойчивости дисперсии наночастиц

Дисперсию наночастиц в физиологическом растворе фильтровали через фильтры “Миллипор®” (0.22 мкм). Фильтраты подвергали обработке ультразвуком на установке УЗДН-А при максимальной мощности в течение 10, 15, 30 с. Динамическим светорассеянием оценивали размер наночастиц, полученных после фильтрации и обработки ультразвуком.

Определение электрохимического потенциала наночастиц

Измерения проводили на приборе “Malvern Zetasizer-4” (Англия) по электрофоретической подвижности наночастиц в электрическом поле. Прибор предварительно калибровали по стандарту (латексные наночастицы с зета-потенциалом –50 мВ фирмы “Malvern” (Англия)). Наночастицы центрифугировали на ультрацентрифуге “Beckman Coulter OPTIMA LE-80K” (Германия), затем ресуспензировали в растворах с градиентом NaCl от 1 до 100 ммоль/л. Полученные суспензии наночастиц помещали в кюветное отделение и анализировали при двух положениях лазерного луча.

Сканирующая электронная микроскопия

Анализ проводили с использованием прибора “Jeol JSM-T330” (Япония) при напряжении 20 кВ. Для приготовления образца каплю суспензии наночастиц помещали на стеклянную подложку. После высушивания на образец напыляли тонкий слой коллоидного золота (толщиной порядка 70 Å) при помощи прибора “Jeol JFS-1100” (Япония).

Спектроскопия ЯМР ^1H

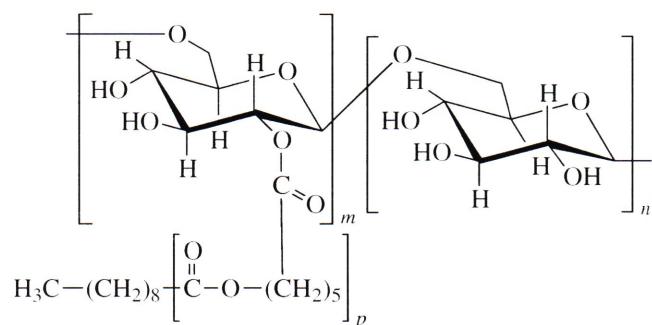
При подготовке растворов полимеров и дисперсий наночастиц использовали различные органические растворители (ДМСО- d_6 , $D_2\text{O}$, $CD_2\text{Cl}_2$, $CDCl_3$ и другие). Измерения осуществляли на спектрометре DRX-400 фирмы “Bruker” (Германия) (рабочая частота 400 МГц). Прибор был укомплектован широкополосным и инверсным датчиками и позволял получать спектры ЯМР

высокого разрешения. Использование импульсного режима дало возможность детектировать сигналы ЯМР для малых количеств вещества. Полученные спектры сравнивали с предсказанными теоретически в программе "ACDLabs".

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Строение и свойства амфифильных привитых блок-сополимеров декстран–ПКЛ

В работе использовали привитые блок-сополимеры декстран–ПКЛ с различным содержанием декстрина общей формулы:



где $n \sim 8-13$, $m \sim 24-29$, $p \sim 17$.

Проведены эксперименты по аналитическому определению содержания цепей декстрина в сополимерах. Для этого использовали два количественных метода определения декстрина – метод Дюбуа и анtronовый метод. Данные таблицы показывают удовлетворительное соответствие результатов по содержанию декстрина для двух методов, а также совпадение с результатами, полученными при помощи ГПХ. Следует отметить, что некоторое занижение значения содержания декстрина по методу Дюбуа, особенно заметное для привитого блок-сополимера декстран₁₀–ПКЛ, по-видимому, можно объяснить неполным гидролизом полисахарида, модифицированного поликапролактоном, в присутствии H_2SO_4 .

В спектрах ЯМР 1H растворов сополимеров декстран–ПКЛ в $DMSO-d_6$ имеются хим. сдвиги, относящиеся к протонам как в цепях ПКЛ, так и в цепях декстрина (рис. 1). Повышение содержания декстрина в сополимере с 10 до 23 и 33% приводило к увеличению суммарного интегрального пика протонов декстрина в сополимере соответственно в 2 и 3 раза по отношению к сополимеру с содержанием декстрина 10%, что подтверждает

содержание декстрина в амфифильных привитых блок-сополимерах декстран–ПКЛ.

Методы определения декстрина	Среднее содержание декстрина, %		
	декстран ₁₀ –ПКЛ	декстран ₂₃ –ПКЛ	декстран ₃₃ –ПКЛ
Анtronовый	10 ± 2.0	25 ± 2.0	34 ± 2.0
Дюбуа	8.5 ± 1.5	22 ± 2.0	33 ± 2.0

структуру синтезированных амфифильных сополимеров декстран–ПКЛ.

Критические концентрации агрегации сополимеров

Для привитых блок-сополимеров декстран–ПКЛ различной степени модификации найдены значения ККА методом, основанным на солубилизации водонерастворимых флуоресцентных красителей, таких как пирен и периллен. Величины ККА определены из зависимости интенсивности флуоресценции включенных в наночастицы флуоресцентных красителей от концентрации исследованных амфифильных сополимеров. Значения ККА для привитых блок-сополимеров декстран–ПКЛ разной степени модификации находятся в диапазоне 10^{-6} моль/л: 3.3 и 2.9 для декстран–ПКЛ с содержанием цепей декстрина 23 и 33% соответственно. Значение ККА для блок-сополимера с 10% цепей декстрина оценить не удалось ввиду его малой растворимости в воде.

Получение полимерных наночастиц

Наночастицы из амфифильных полимеров можно получать прямым растворением, диализом и эмульсионными методами [17]. Для создания наночастиц из привитых блок-сополимеров декстран–ПКЛ использовали все перечисленные подходы.

Данные электронной микроскопии (рис. 2) свидетельствуют об образовании сферических частиц, с диаметром в нанометровом диапазоне.

Для частиц, полученных прямым растворением декстран₂₃–ПКЛ и декстран₃₃–ПКЛ, характерно широкое распределение по размерам, тогда как это распределение сужается при получении наночастиц эмульсионным методом. Исходя из накопленных данных, а также из результатов динамического светорассеяния (рис. 3), можно за-

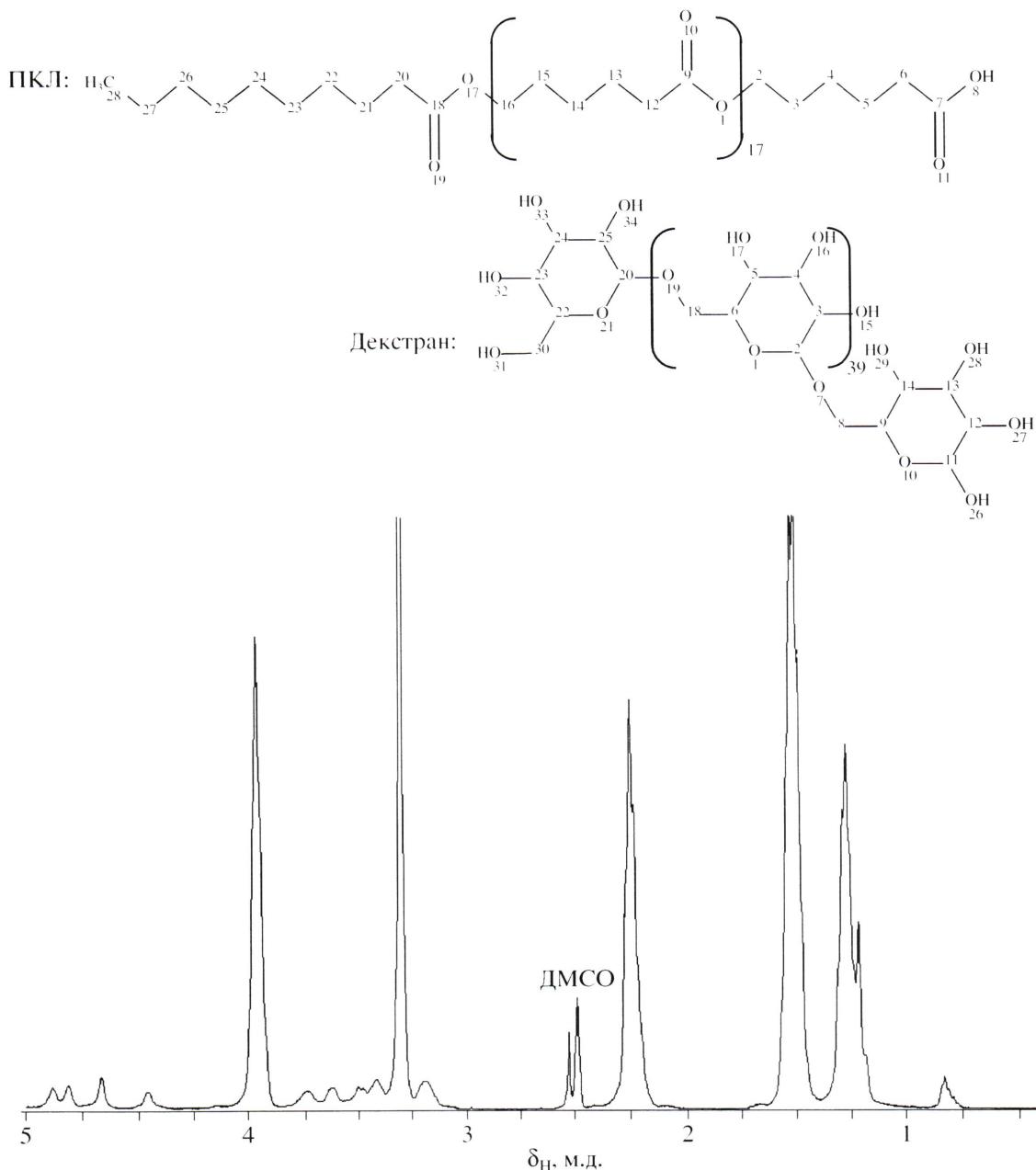


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H сополимера дексран₁₀-ПКЛ в ДМСО-d₆. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d₆), ПКЛ: δ м.д. = 0.84 (C(28)Me); 1.22 (C(22–26)CH₂); 1.28 (C(4, 14, 27)CH₂); 1.54 (C(3, 5, 13)CH₂); 2.18(C(6)CH₂); 2.26 (C(12, 20)CH₂); 3.97 (C(2, 16)OCH₂). Дексран: δ м.д. = 2.98 (C(12)CHOH); 3.31–3.22 (C(3, 14, 25)CHOH); 3.45–3.42 (C(5)CHOH, C(15)OH, C(30)CH₂OH); 3.63–3.60 (C(6, 9)CH); 3.73–3.70 (C(4, 23)CHOH); 4.49 (C(2)OCHO, C(18)CH₂O); 5.05–4.96 (OH(15–17)), (OH(26–29)), (OH(31–34)).

ключить, что средний размер наночастиц, полученных методом прямого растворения сополимеров, заметно превышал таковой для частиц, созданных диализом и эмульсионным методами. При этом наиболее узкое распределение по размерам и соответственно низкий индекс полидисперсности характерны для частиц, полученных эмульсионным методом.

Таким образом, наибольший практический интерес представляет эмульсионный метод вследствие его быстроты, возможности варьировать свойства наночастиц изменением как природы растворителя, соотношения водной и органической фаз, времени и мощности ультразвукового воздействия, так и концентрации сополимера. Кроме того, этот метод применим к широкому

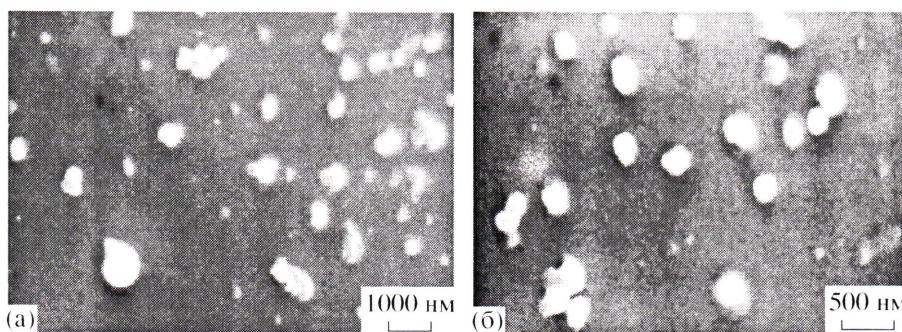


Рис. 2. СЭМ-микрофотографии наночастиц дексстран₃₃-ПКЛ, полученных прямым растворением (а), а также наночастиц дексстран₁₀-ПКЛ, полученных эмульсионным методом (б).

окружила полимерных молекул, обладающих и слабо, и сильно выраженным гидрофобными свойствами. В связи с изложенным выше в ходе дальнейшей работы наночастицы получали эмульсионным методом, а в качестве растворителя использовали этилацетат.

Характеристика полимерных наночастиц

Поверхностные свойства наночастиц исследовали электрохимическим методом. ζ -Потенциал – важнейшая характеристика всей дисперсной системы, определяющая возможность и скорость перемещения дисперсной фазы относительно

дисперсионной среды, интенсивность электрохимических явлений, устойчивость растворов наночастиц к агрегации, а также к разрушению дисперсных систем электролитами [18].

ζ -Потенциал наносфер ПКЛ составлял -45 мВ. Для дексстран-ПКЛ наночастиц с возрастанием содержания дексстрина ζ -потенциал уменьшался по абсолютной величине (рис. 4), что свидетельствует об экранировании цепями дексстрина отрицательно заряженного поли- ϵ -капролактонового ядра наночастицы.

Новым подходом для изучения типов структурной организации наночастиц из амфи菲尔ных полимеров является метод ядерного магнитного резонанса [19, 20]. Этот метод пока еще не нашел широкого применения в указанной области, а

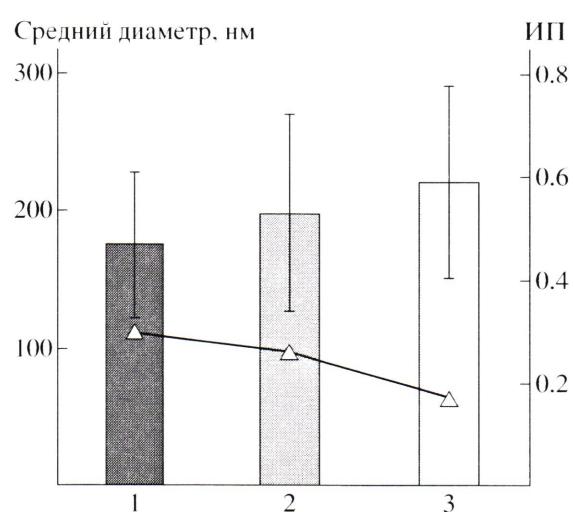


Рис. 3. Средний диаметр наночастиц дексстран-ПКЛ с содержанием цепей дексстрина 10 (1), 23 (2) и 33% (3). Наночастицы получены эмульсионным методом, растворитель этилацетат (у соответствующего столбца показан диапазон изменений размеров наночастиц). Вертикальные прямоугольники – диаметр, точки на кривой – индекс полидисперсности (ИП).

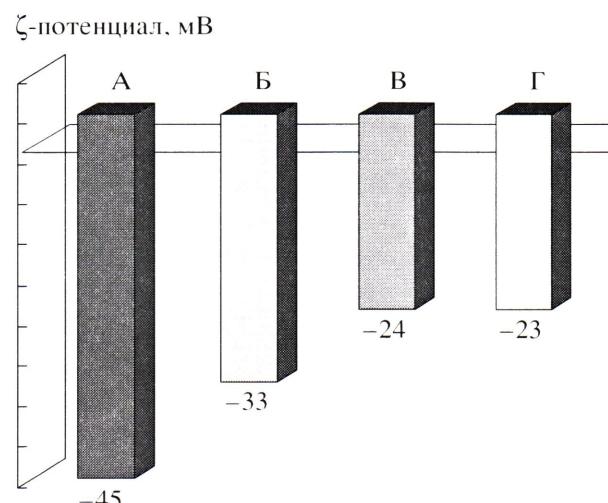


Рис. 4. ζ -Потенциалы наночастиц в растворе NaCl ($[\text{NaCl}] = 1$ ммоль/л): А – ПКЛ, Б – дексстран₁₀-ПКЛ, В – дексстран₂₃-ПКЛ, Г – дексстран₃₃-ПКЛ.

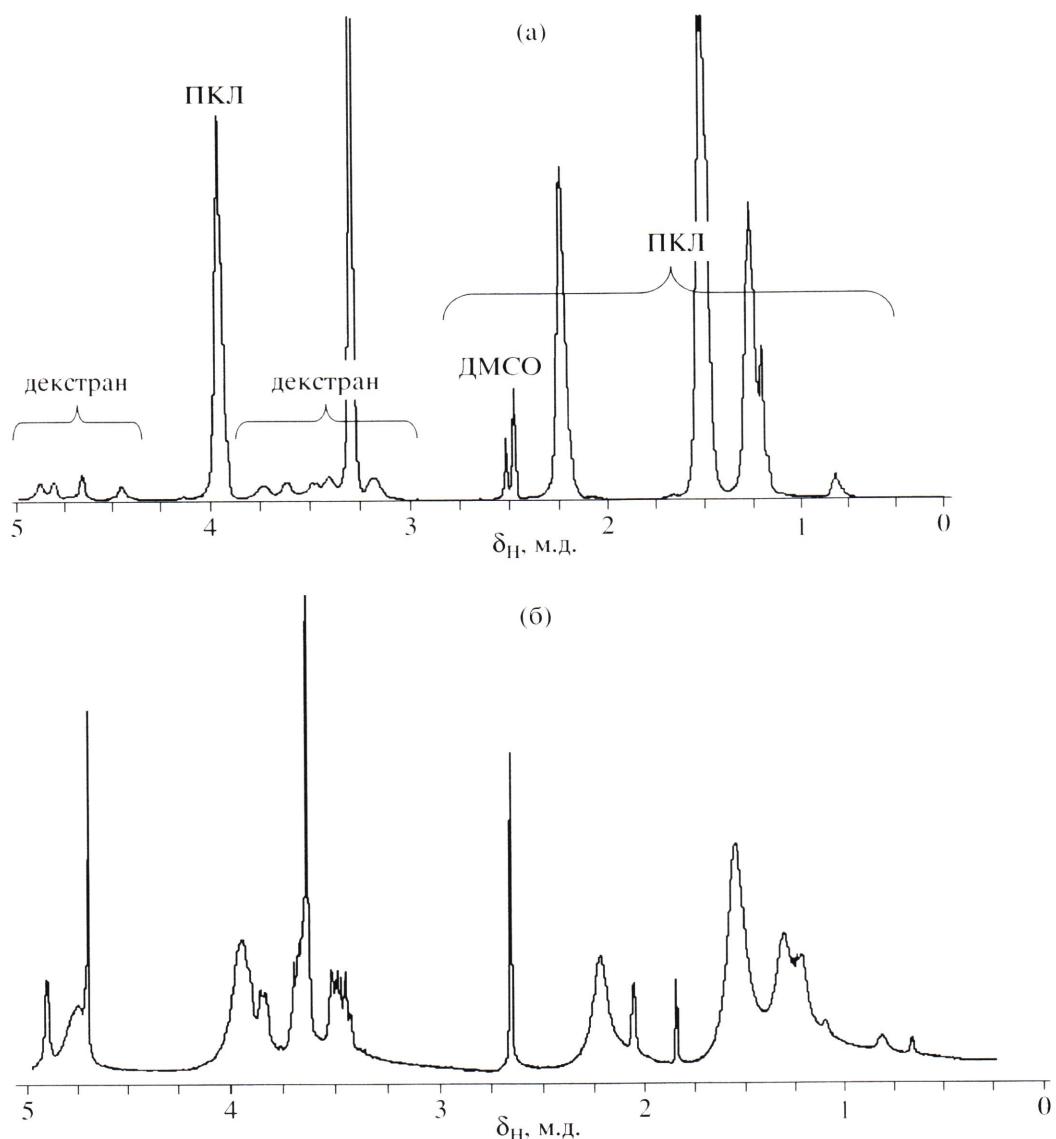


Рис. 5. Спектры ЯМР ^1H сополимера дексран₁₀–ПКЛ в DMSO-d_6 (а) и наночастиц из дексран₁₀–ПКЛ в D_2O (б).

между тем использование методов ЯМР-спектроскопии для характеристики поверхностных свойств наночастиц является довольно перспективным, поскольку они позволяют получить легко интерпретируемые данные, исходя из которых можно сделать выводы о структуре наночастиц в водном окружении. Например, в работе [21] методом ЯМР подтверждена структура наночастиц типа ядро–оболочка для такого амфифильного полимера, как полиэтиленгликоль–декановая кислота. Важным преимуществом этой методики является то, что она, не оказывая возмущающего воздействия на объект исследования, отличается наглядностью и удобством экспериментального

оформления [22]. Кроме того, при использовании ЯМР-спектроскопии доступной оказывается временная шкала в очень широких пределах – от многих часов до малых долей секунды.

На рис. 5 приведены спектры ЯМР ^1H для сополимера дексран₁₀–ПКЛ в DMSO-d_6 – селективном растворителе для обоих блоков сополимера, и для наночастиц в D_2O . При сравнении спектров видно, что пики, соответствующие протонам ПКЛ в наночастицах, стали более уширенными, а пики, соответствующие протонам дексрановой цепи, по интенсивности становятся сопоставимы с пиками протонов ПКЛ. Следовательно, в наноча-

стицах ПКЛ цепи становятся менее доступными растворителю, составляют ядро наночастиц и находятся при этом в кристаллическом или жидкокристаллическом состоянии.

Устойчивость наночастиц

Известно [18], что значение Δ – толщины зоны повышенной вязкости сжимаемой части двойного электрического слоя, можно определить из зависимости

$$\operatorname{th}(ze\zeta/4k_B T) = e^{-k\Delta},$$

где k_B – константа Больцмана, k – величина эффективной ионной атмосферы (параметр Дебая).

Из зависимости $\ln|\operatorname{th}(ze\zeta/4k_B T)|$ от значения k (рис. 6) была рассчитана Δ , которая составила 3, 8 и 9 нм для наночастиц, образованных привитыми блок-сополимерами декстран₁₀-ПКЛ, декстран₂₃-ПКЛ и декстран₃₃-ПКЛ соответственно. Если предположить, что внешнюю оболочку наночастиц составляют цепи декстрана, то можно с уверенностью сказать, что величина Δ хорошо коррелирует с толщиной декстрановой оболочки: повышение содержания цепей декстрана в сополимере ведет к увеличению Δ . При дальнейшем росте ионной силы (выше 200 ммоль/л) наночастицы из привитого блок-сополимера декстран–ПКЛ теряют свою агрегативную устойчивость.

Важным параметром, влияющим на процессы, протекающие в суспензии наночастиц, является температура. Диспергирование макрофазы и образование наночастиц, как известно, может происходить только выше некоторой температуры, так называемой точки Крафта (T_K). Ниже температуры T_K молекулы амфифилы представляют собой отдельные молекулы, выше T_K в растворе существуют как отдельные молекулы, так и агрегаты. Анализ зависимости стабильности наночастиц от температуры позволяет довольно просто определить термодинамические параметры системы – свободную энергию и энтропию [23]. Для наночастиц привитого блок-сополимера декстран–ПКЛ показано, что их размер при нагревании практически не изменяется. Повышение температуры раствора до 70°C в среднем приводит к увеличению размера наночастиц на 10–15%. Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что наноча-

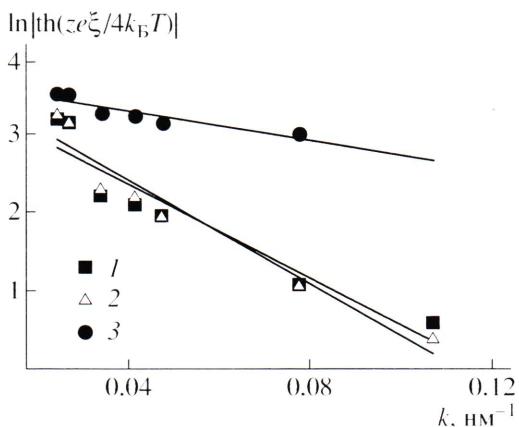


Рис. 6. Зависимость от параметра Дебая k логарифма гиперболического тангенса ζ -потенциала наночастиц декстран–ПКЛ с содержанием цепей декстрана 33 (1), 23 (2) и 10% (3).

стицы привитого блок-сополимера декстран–ПКЛ имеют жесткую устойчивую структуру.

Исходя из совокупности приведенных выше результатов, можно сделать вывод, что амфифильные сополимеры декстран–ПКЛ пригодны для создания полимерных частиц нанометровых размеров. Разработанные способы получения наночастиц позволили варьировать распределение их по размерам. Показана возможность изменения электрохимического потенциала наночастиц в зависимости от состава полимера и ионной силы раствора. Наночастицы привитых блок-сополимеров декстран–ПКЛ представляют собой устойчивые сферические образования с выраженной структурой ядро–оболочка, где оболочкой являются цепи декстрана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Пожарский А.Ф. // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 9. С. 32.
- Torchilin V.P. // Curr. Drug Deliv. 2005. V. 2. № 4. P. 319.
- Jeon H.K., Schulze J.S., Macosko C.W. // Encyclopedia of Materials: Science and Technology. New York: Elsevier, 2001. P. 683.
- Riess G. // Prog. Polym. Sci. 2003. V. 28. № 7. P. 1107.
- Yasugi K., Nagasaki Y., Kato M., Kataoka K. // J. Control. Rel. 1999. V. 62. № 1–2. P. 89.
- Hruska Z., Riess G., Goddard P. // Polymer. 1993. V. 34. № 6. P. 1333.

7. Jeong Y.-I., Sun H.-S., Shim Y.-H., Kim C., Park S.-H., Choi K.-C., Cho C.-S. // *J. Microencapsul.* 2004. V. 21. P. 445.
8. Jeong Y.-I., Nah J.-W., Lee Y.-K., Kim S.-H., Cho C.-S. // *Int. J. Pharm.* 1999. V. 188. № 1. P. 49.
9. Kabanov A.V., Batrakova E.V., Alakhov V.Yu. // *J. Controll. Rel.* 2002. V. 82. № 2–3. P. 189.
10. Dendrimers, Assemblies, Nanocomposites/Ed. by Arshady R., Guyot A. London: Citus Books, 2002.
11. Халатур П.Г. // Соросовский образовательный журнал. 2001. № 4. С. 36.
12. Gref R., Rodrigues J.S., Couvreur P. // *Macromolecules.* 2002. V. 35. № 27. P. 9861.
13. Rodrigues J.S., Santos-Magalhaes N.S., Coelho L.C.B.B., Couvreur P., Ponchel G., Gref R. // *J. Controll. Rel.* 2003. V. 92. № 1–2. P. 103.
14. Scott T.A., Melvin E.H. // *Anal. Chem.* 1953. V. 25. № 11. P. 1656.
15. Dubois M., Giles K.A., Hamilton S.K., Rebers P.A., Smith F. // *Anal. Chem.* 1956. V. 28. № 3. P. 350.
16. Динамическое светорассеяние. Практикум. М.: ИНЭОС, 1996.
17. Functional Polymer Colloids/Ed. by Arshady R., Guyot A. London: Citus Books, 2002.
18. Липатников В.Е., Казаков К.М. Физическая и коллоидная химия. М.: Высшая школа, 1981.
19. Gorski N., Kalus J. // *J. Phys. Chem. B.* 1997. V. 101. № 22. P. 4390.
20. Jenning V., Mader K., Gohla S.H. // *Int. J. Pharm.* 2000. V. 205. № 1–2. P. 15.
21. Lee H., Jung S.W., Kim I.S., Jeong Y.I., Kim Y.H., Kim S.H. // *Int. J. Pharm.* 2003. V. 251. № 1–2. P. 23.
22. Ионин Б.И., Ериев Б.А., Кольцов А.И. ЯМР-спектроскопия в органической химии. Л.: Химия, 1983.
23. Русанов А.И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. СПб.: Химия, 1992.

Amphiphilic Derivatives of Dextran and Related Nanoparticles

A. L. Villemson^a, P. Couvreur^b, R. Gref^b, and N. I. Larionova^a

^a Faculty of Chemistry, Moscow State University,
Leninskie gory, Moscow, 119992 Russia

^b Universite Paris Sud XI, Faculte de Pharmacie,
UMR CNRS 8612 92296 Charente Malabry, France

e-mail: nilar@enzyme.chem.msu.ru; aleksandr.villemson@degussa.com

Abstract—Graft block copolymers of poly(ϵ -caprolactone) containing various amounts of dextran [dextran–poly(ϵ -caprolactone) copolymers] have been prepared and characterized. The methods of obtaining nanoparticles based on the dextran–poly(ϵ -caprolactone) graft block copolymers have been elaborated and optimized. It has been demonstrated that the electrokinetic potential of nanoparticles may be varied relative to the composition of the polymer, the structure of nanoparticles, and the ionic strength of solution. Under physiological conditions, the nanoparticles behave as stable colloids. On the basis of the experimental evidence, conclusions concerning the structure of the nanoparticles have been made.