

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **239206**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **427498**

(22) Data zgłoszenia: **22.10.2018**

(51) Int.Cl.

C08G 73/02 (2006.01)

C08G 73/06 (2006.01)

C08B 37/16 (2006.01)

(54) **Sposób otrzymywania materiału polimerowego składającego się z polietylenoiminy,
β-cyklodekstryny oraz kwasu foliowego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

04.05.2020 BUP 10/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

15.11.2021 WUP 33/21

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA WARSZAWSKA,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ARTUR KASPRZAK, Warszawa, PL
MAGDALENA POPŁAWSKA, Warszawa, PL
MARIOLA KOSZYTKOWSKA-STAWIŃSKA,
Dziechciniec, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Iwona Płodzich-Hennig

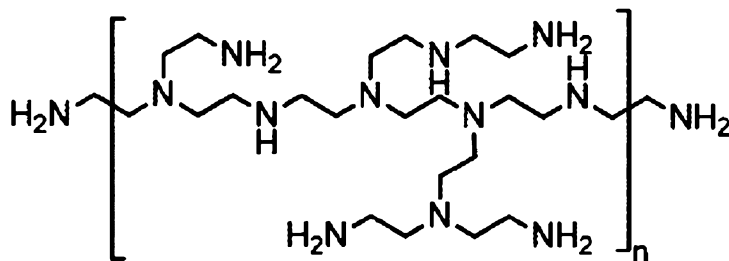
PL 239206 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania materiału polimerowego składającego się z polietylenoiminy, β -cyklodekstryny oraz kwasu foliowego. Materiał stanowi prekursor układów teranostycznych dedykowanych terapiom celowanym.

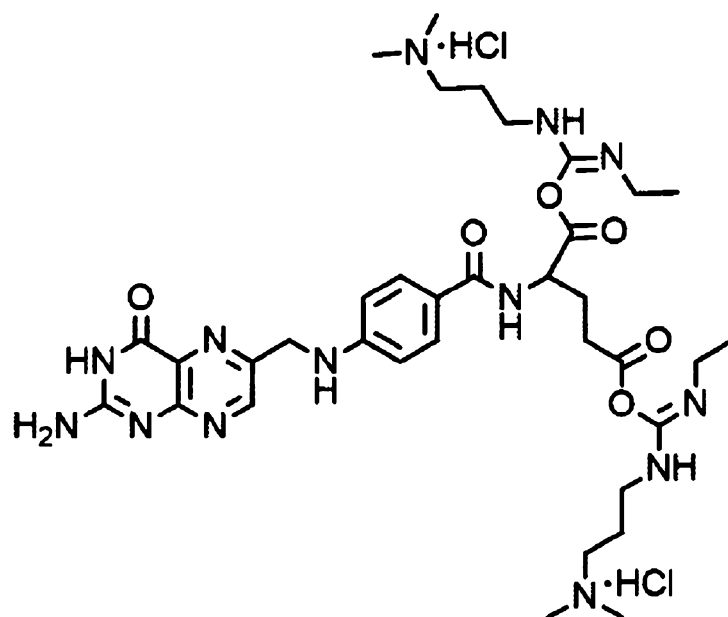
Materiał polimerowy składa się z trzech elementów strukturalnych: polietylenoiminy, β -cyklodekstryny oraz kwasu foliowego. W literaturze chemicznej opisane są metody otrzymywania tego typu kowalencyjnych struktur, które opierają się na reakcjach paroetapowych. Najczęstszą metodą syntezy jest tworzenie wiązania amidowego pomiędzy kwasem foliowym (zawierającym grupy karboksylowe) i polietylenoiminą (zawierającą pierwszorzędowe grupy aminowe) oraz tworzenie wiązania karbaminianowego pomiędzy β -cyklodekstryną (zawierającą pierwszorzędowe grupy hydroksylowe) i polietylenoiminą (Yao H.; Ng S. S.; Tucker W. O.; Tsang Y.-K.-T.; Man K.; Wang X.-m.; Chow B. K. C.; Kung H.-F.; Tang G.-P.; Lin M. C. *Biomaterials* **2009**, 30, 5793–5803; Zhao F.; Yin H.; Zhang Z.; Li J. *Biomacromolecules* **2013**, 14, 476–484; Li J.-M.; Zhang W.; Su H.; Wang Y.-Y.; Tan C.-P.; Ji L.-N.; Mao Z.-W. *Int. J. Nanomedicine* **2015**, 10, 3147–3162). W przypadku procesu sprzęgania kwasu foliowego i polietylenoiminy do reakcji stosuje się karbodiimidy, na przykład dicykloheksylokarbodiimid (Li J.-M.; Wang Y.-Y.; Zhang W.; Su H.; Ji L.-N.; Mao Z.-W. *Int. J. Nanomedicine* **2013**, 8, 2101–2117), natomiast w procesie sprzęgania β -cyklodekstryny i polietylenoiminy stosuje się 1,1'-karbonylodiimidazol (Fan H.; Hu Q.-D.; Xu F.-J.; Liang W.-Q.; Tang G.-P.; Yang W.-T. *Biomaterials* **2012**, 33, 1428–1436; Ping Y.; Hu Q.; Tang G.; Li J. *Biomaterials*, **2013**, 34, 6482–6494). Niedogodności obecnie stosowanych metod syntezy materiału polimerowego składającego się z polietylenoiminy, β -cyklodekstryny oraz kwasu foliowego, z zastosowaniem odczynnika karbodiimidowego oraz 1,1'-karbonylodiimidazolu, polegają na długim czasie oczyszczania materiału polimerowego po każdym etapie syntezy (každorazowo dializa przez 5–7 dni), generowaniu dużej ilości odpadu wodnego zawierającego substancje organiczne (každorazowo dializa z zastosowaniem 4–8 L wody, sumarycznie 8–16 L wody), stosowaniu dodatkowych ilości rozpuszczalnika organicznego na etapie aktywacji β -cyklodekstryny (eter dietylowy). W wyniku całego procesu generowany jest ściek wodny, który zawiera związki organiczne, co zwiększa koszty związane z utylizacją odpadów. Dodatkowo, proces jest paroetapowy, przez to czaso- i energochłonny.

Okazuje się, że materiał polimerowy składający się z polietylenoiminy, β -cyklodekstryny oraz kwasu foliowego można otrzymać w jednoetapowej reakcji trzykomponentowej. Polietylenoiminę o średniej masie molowej $M_w = 25000$ g/mol i o wzorze jednostki powtarzalnej daną wzorem 1



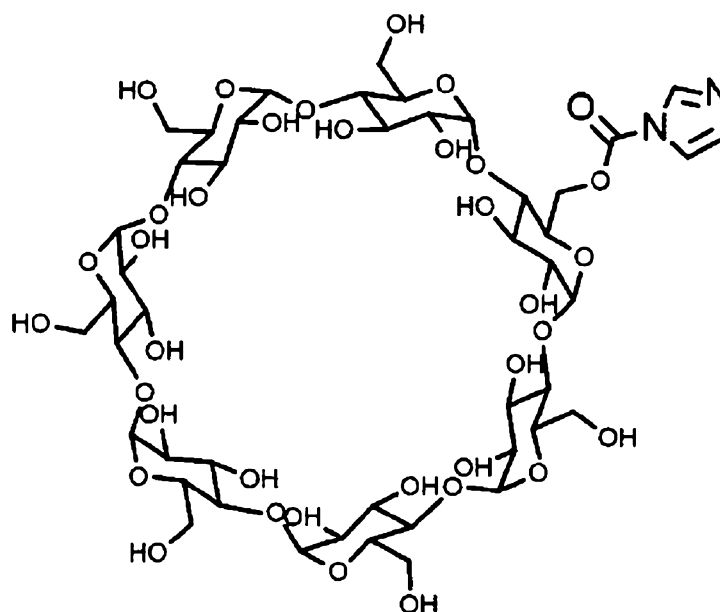
wzór 1

poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej z aktywnym estrem kwasu foliowego o wzorze 2



wzór 2

oraz z aktywnym estrem β -cyklodekstryny o wzorze 3



wzór 3

Następnie mieszaninę reakcyjną dializuje się w woreczku dializacyjnym typu *SnakeSkin*[®] o wielkości porów 3500 wobec wody destylowanej przez 5 dni. Stosunek wagowy użytych substratów, tj. polietylenoimina : kwas foliowy : β -cyklodekstryna, jest jak 2,27 : 1 : 1,1.

Aktywację β -cyklodekstryny przeprowadza się za pomocą 1,1'-karbonyldiimidazolu w ilości 8 ekwiwalentów w stosunku do β -cyklodekstryny, w rozpuszczalniku polarnym aprotonowym, w temperaturze pokojowej, aktywację kwasu foliowego przeprowadza się za pomocą chlorowodoru *N*-(3 dimetyloaminopropyl)-*N'*-etylokarbodiimidu w ilości 2 ekwiwalentów w stosunku do kwasu foliowego

i *N*-hydroksysukcynimidu w ilości 2.5 ekwiwalenta w stosunku do kwasu foliowego, w rozpuszczalniku polarnym aprotowym, w temperaturze pokojowej.

Jako rozpuszczalnik polarny aprotowy korzystnie stosuje się dimetylosulfotlenek.

Sposób według wynalazku został przedstawiony w przykładzie.

P r z y k ł a d

Związek 3 przygotowuje się następująco: β -cyklodekstrynę (91.0 mg, 0.08 mmol) rozpuszcza się w dimetylosulfotlenku (5 mL) i dodaje trietyloaminę (50 μ L, 64.8 mg, 0.64 mmol). Po przepuszczeniu gazu obojętnego przez układ reakcyjny, do kolby dodaje się stały 1,1'-karbonyldiimidazol (103.8 mg, 0.64 mmol). Mieszaninę miesza się w atmosferze gazu obojętnego w temperaturze pokojowej przez 4 godziny.

Związek 2 przygotowuje się następująco: kwas foliowy (88.3 mg, 0.2 mmol) rozpuszcza się w dimetylosulfotlenku (4 mL) i do otrzymanego roztworu dodaje się stały chlorowodorek *N*-(3-dimetyloaminopropyl)-*N'*-etylokarbodiimidu (76.7 mg, 0.4 mmol) i stały *N*-hydroksysukcynimid (57.5 mg, 0.5 mmol). Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej przez 3 godziny.

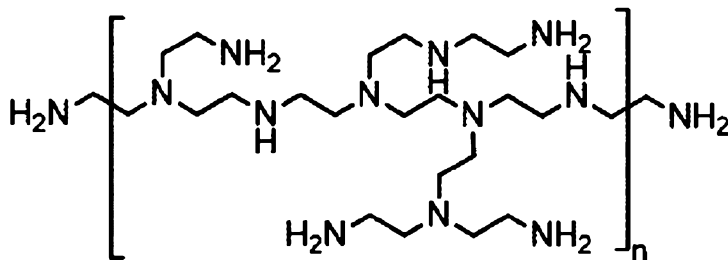
Docelowy materiał polimerowy otrzymuje się następująco: do roztworu polietylenoiminy (o wzorze jednostki powtarzalnej daną wzorem 1; polimer rozgałęziony; $M_w = 25000$ g/mol; 200 mg, ok. 8 μ mol) w wodzie destylowanej (10 mL) dodaje się roztwór związku 3 oraz roztwór związku 2, a zatem stosunek wagowy użytych substratów, tj. polietylenoiminę : kwas foliowy : β -cyklodekstryna, jest jak 2,27 : 1 : 1,1. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Zawartość kolby przenosi się do woreczka dializacyjnego typu *SnakeSkin*[®] (MWCO 3500) i dializuje wobec wody destylowanej (4 L) przez 5 dni. Po odparowaniu rozpuszczalnika i liofilizacji otrzymuje się 184.4 mg materiału polimerowego.

¹H NMR (500 MHz, D₂O, ppm), δ_H 8.61 ppm (bs), 7.70-7.68 (bm), 6.73-6.71 (bm), 5.08-5.07 (bm), 4.49 (bs), 4.30-4.29 (bm), 3.86-3.64 (bm), 3.54-3.4 (bm), 3.25-3.17 (bm), 2.80-2.67 (bm), 2.15-2.13 (bm), 1.92-1.90 (bm)

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3390, 2950, 2830, 1640, 1590, 1475, 1290, 1175, 1030, 665

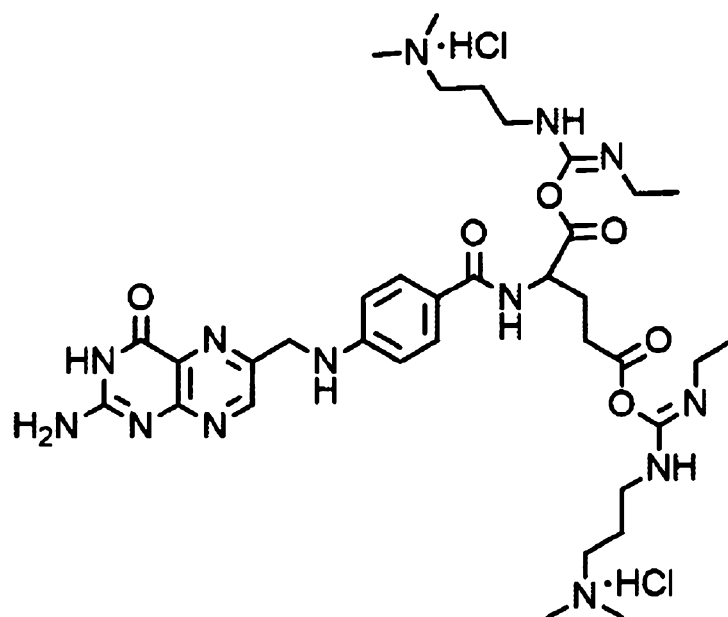
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania materiału polimerowego składającego się z polietylenoiminy, β -cyklodekstryny oraz kwasu foliowego, **znamienny tym**, że polietylenoiminę o średniej masie molowej $M_w = 25000$ g/mol a i o wzorze jednostki powtarzalnej daną wzorem 1



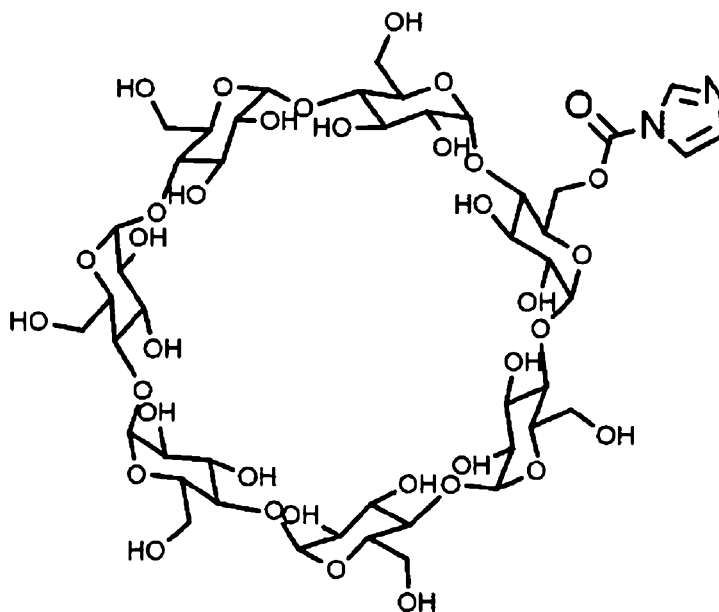
wzór 1

poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej z aktywnym estrem kwasu foliowego o wzorze 2



wzór 2

oraz z aktywnym estrem β -cyklodekstryny o wzorze 3



wzór 3

następnie mieszaninę reakcyjną dializuje się w woreczku dializacyjnym typu *SnakeSkin*® o wielkości porów 3500 wobec wody destylowanej przez 5 dni, przy czym stosunek wagowy użytych substratów, tj. polietylenoiminą : kwas foliowy : β -cyklodekstryna, jest jak 2,27 : 1 : 1,1, natomiast aktywację β -cyklodekstryny przeprowadza się za pomocą 1,1'-karbonylodiimidazolu w ilości 8 ekwiwalentów w stosunku do β -cyklodekstryny, w rozpuszczalniku polarnym aprotanowym, w temperaturze pokojowej, aktywację kwasu foliowego przeprowadza się za pomocą chlorowodoru *N*-(3 dimetyloaminopropyl)-*N'*-etylokarbodiimidu w ilości

2 ekwiwalentów w stosunku do kwasu foliowego i *N*-hydroksysukcynimidu w ilości 2.5 ekwiwalenta w stosunku do kwasu foliowego, w rozpuszczalniku polarnym aprotanowym, w temperaturze pokojowej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik polarny aprotanowy stosuje się dimetylosulfotlenek.