

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

*На правах рукопису*  
УДК 541.64, 544.77.051.62

**Хоменко Олена Ігорівна**

**Амфіфільні поверхнево-активні олігомери на основі піромелітового  
діангідриду та їх колоїдно-хімічні властивості**

*02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук*

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Науковий керівник –  
доктор хімічних наук,  
доцент Будішевська О.Г.

*Ідентичність всіх примірників дисертації*

ЗАСВІДЧУЮ:

**В.о. вченого секретаря спеціалізованої  
вченої ради**



/О.І. Гевусь/

Львів – 2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ .....	8
ВСТУП.....	10
РОЗДІЛ 1	
СИНТЕЗ, КОЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ЗАСТОСУВАННЯ АМФІФІЛЬНИХ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ОЛІГОМЕРІВ	
(Огляд літератури).....	17
1.1. Синтез амфифільних поверхнево-активних олігомерів і полімерів з фрагментами поліоксіетилену.....	18
1.1.1. Токсичність поліетиленгліколів.....	27
1.2. Синтез амфифільних поверхнево активних олігомерів і полімерів з фрагментом холестеролу.....	27
1.3. Синтез амфифільних олігомерів і полімерів на основі піромелітового діангідриду.....	31
1.3.1. Токсичність піромелітатів.....	33
1.4. Міцелоутворення поверхнево-активних олігомерів.....	34
1.4.1. Формування ієрархії міцел.....	34
1.4.2. Особливості міцелоутворення у колоїдних розчинах амфифільних поверхнево-активних блок-кополімерів і блок-коолігомерів.....	36
1.5. Колоїдні структури поверхнево-активних олігомерів і полімерів як носії для іммобілізації лікарських препаратів.....	38
1.5.1. Солюбілізація куркуміну у носіях.....	40
1.6. Синтез наночастинок металів в міцелярних структурах амфифільних полімерів.....	43
РОЗДІЛ 2	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	47
2. 1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристики.....	47
2.2. Методики проведення синтезів .....	48
2.2.1. Методика синтезу диблок-олігомерів алкілметоксиполіоксіетилен- піромелітатів .....	48

2.2.2. Методика синтезу диблок олігомерів холестерил(метилполіоксі-етилен)піромелітатів .....	49
2.2.2.1. Методика очищення Хол-ПМК-МПЕГ .....	50
2.2.3. Методика синтезу триблок олігомерів дихолестерилполіоксіетилендипіромелітатів .....	51
2.2.3.1. Методика очищення Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол .....	52
2.2.4. Методика синтезу триблок олігомеру ди(метилполіоксіетилен)полі(оксибутилен)дипіромелітату .....	52
2.2.4.1. Методика очищення ПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-ПЕГ350 .....	53
2.2.5. Методика синтезу триблок олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 .....	53
2.2.5.1. Методика очищення МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-ПЕГ2000 .....	54
2.3. Методики проведення експериментів .....	55
2.3.1. Визначення поверхневої активності та ККМ ПАО .....	55
2.3.1.1. Вимірювання поверхневого натягу методом Дю-Нуї .....	55
2.3.1.2. Визначення граничної адсорбції на межі фаз вода-повітря .....	55
2.3.1.3. Визначення ККМ флуоресцентною спектроскопією за допомогою флуоресцентного зонду пірену .....	55
2.3.1.4. Визначення ККМ флуоресцентною спектроскопією за допомогою флуоресцентного зонду 1,6-дифенілгексатриєну .....	56
2.3.2. Розрахунок гідрофільно-ліпофільного балансу .....	56
2.3.3. Дослідження сольобілізаційної здатності колоїдних розчинів поверхнево-активних олігомерів .....	56
2.3.3.1. Дослідження сольобілізації куркуміну та барвників судану III та малахітового зеленого .....	56
2.3.3.2. Дослідження сольобілізації нільського червоного.....	57
2.3.3.3. Дослідження сольобілізації холестеролу.....	58
2.3.3.4. Дослідження сольобілізації ліпофільних речовин у водних колоїдних розчинах ПАО рефрактометричним методом .....	58
2.3.4. Дослідження переходу сольобілізованого куркуміну з водного	

колоїдного розчину ПАО в олеофазу 1-октанолу .....	59
2.3.5. Методика емульсійної полімеризації стирену .....	59
2.3.6. Одержання колоїдного срібла у розчинах амфифільних ДЕПК .....	60
2.4. Методики аналізів .....	60
2.4.1. Титриметричні методи визначення кількості карбоксильних груп і конверсії піромелітового діангідриду під час синтезу ПАО.....	60
2.4.1.1. Методика прямого рН-метричного титрування водним NaOH.....	60
2.4.1.2. Методика титрування спиртовим розчином NaOH .....	62
2.4.2. ІЧ спектроскопія .....	62
2.4.3. <sup>1</sup> H ЯМР спектроскопія .....	62
2.4.4. Мас-спектрометрія .....	62
2.4.5. Мікроскопічні методи досліджень .....	63
2.4.5.1. Скануюча електронна мікроскопія наночастинок срібла .....	63
2.4.5.2. Мікрозондовий аналіз наночастинок срібла .....	63
2.4.5.3. Трансмісійна електронна мікроскопія колоїдних структур поверхнево-активних олігомерів .....	63
2.4.6. Динамічне світлорозсіювання .....	64
2.4.5. Малокутове розсіювання нейтронів .....	64
2.4.6. Гель-проникна хроматографія .....	65
2.4.7. Вимірювання зета-потенціала .....	65

## РОЗДІЛ 3

### СИНТЕЗ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ОЛІГОМЕРІВ -ДІЕСТЕРІВ

ПІРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ .....	66
3.1. Синтез ДЕПК диблок олігомерів - алкіл(метилполіоксіетилен)-піромелітатів .....	68
3.1.1. Дослідження структури ДЕПК алкіл(метилполіоксіетилен)-піромелітатів .....	69
3.1.2. ІЧ-спектроскопічні дослідження .....	70
3.1.3. <sup>1</sup> H ЯМР дослідження .....	71
3.1.4. Дослідження молекулярної маси ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ .....	78

3.1.5. Прогнозування структури ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ методами квантової та молекулярної механіки: функціонала густини (DFT) та молекулярної динаміки UFF. ....	78
3.2. Синтез ДЕПК триблок олігомерів .....	84
3.2.1. Синтез ДЕПК ди(метилполіоксіетилен)полі(оксибутилен)дипіромелітату ПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-ПЕГ350 .....	84
3.2.2. Дослідження структури ДЕПК піромелітової кислоти МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 мас-спектрометрією .....	85
3.2.3. Дослідження МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 ІЧ-спектроскопією .....	87
3.2.4. Дослідження МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 <sup>1</sup> H ЯМР спектроскопією .....	88
3.3. Синтез триблок олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-ПЕГ2000 .....	90
3.3.1. Дослідження МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 ІЧ-спектроскопією .....	92
3.3.2. Дослідження МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 <sup>1</sup> H ЯМР спектроскопією .....	93
3.4. Синтез холестерилвмісних блок-олігомерів.....	94
3.4.1. Синтез ДЕПК метилполіоксіетиленхолестерилпіромелітатів .....	94
3.4.2. Дослідження структури Хол-ПМК-МПЕГ мас-спектрометрією .....	96
3.4.2.1. Дослідження Хол-ПМК-МПЕГ550 мас-спектрометрією .....	97
3.4.2.2. Дослідження Хол-ПМК-МПЕГ350 мас-спектрометрією .....	101
3.4.3. Дослідження Хол-ПМК-МПЕГ ІЧ-спектроскопією .....	103
3.4.4. <sup>1</sup> H ЯМР-дослідження олігомерів Хол-ПМК-МПЕГ550 .....	104
3.5. Синтез три-блок олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол. ....	105
3.5.1. Мас-спектрометричні дослідження Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол .....	106
3.5.2. <sup>1</sup> H ЯМР дослідження Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол.....	108
3.5.3. ІЧ-дослідження Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол .....	110

## РОЗДІЛ 4

## КОЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АМФІФІЛЬНИХ ДІЕСТЕРІВ

ПІРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ .....	112
4.1. Солюбілізація барвників водними і органічними колоїдними розчинами діестерів піромелітової кислоти .....	113
4.2. Дослідження поверхневої активності та міцелоутворення діестерів піромелітової кислоти у водних середовищах.....	115
4.2.1. Дослідження поверхневої активності діестерів піромелітової кислоти у водних середовищах методом Дю-Нуї .....	116
4.2.2. Дослідження поверхневої активності МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 .....	120
4.2.3. Визначення ККМ діестерів піромелітової кислоти флуоресцентною спектроскопією .....	122
4.3. Вивчення агрегатоутворення ДЕПК через солюбілізацію речовин різної природи .....	124
4.3.1. Солюбілізація судану III водними розчинами олігоестерів .....	124
4.3.2. Солюбілізація Нільського червоного колоїдними водними розчинами олігомерів.....	126
4.4. Солюбілізація гідрофільного барвника малахітового зеленого у колоїдних бензенових розчинах ДЕПК .....	129
4.4.1. Визначення ККМ у бензенових розчинах ДЕПК .....	129
4.5. Дослідження солюбілізації ліпофільних речовин у водних колоїдних розчинах ДЕПК .....	132
4.5.1. Дослідження солюбілізації лавандової та апельсинової олій, риб'ячого жиру та вуглеводнів у водних колоїдних розчинах ДЕПК .....	132
4.5.2. Особливості кривих залежності солюбілізації від концентрації ДЕПК .....	135
4.6. Дослідження МКРН структури міцел та міцелярних агрегатів .....	139
4.7. Дослідження розмірів колоїдних структур у воді динамічним світлорозсіюванням .....	142

4.8. Зета-потенціал олігомерів .....	143	
РОЗДІЛ 5		
ШЛЯХИ ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АМФІФІЛЬНИХ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ОЛІГОМЕРНИХ ДІЕСТЕРІВ ПРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ.....		146
5.1. Використання ДЕПК як наноконтейнерів для доставки куркуміну.....	146	
5.1.1. Солюбілізація куркуміну водними розчинами ДЕПК .....	146	
5.1.2. Стабільність куркуміну в міцелах ДЕПК Цет-ПМК-МПЕГ550.....	148	
5.1.3. Вивільнення куркуміну з водного розчину ДЕПК.....	150	
5.2. Використання ДЕПК для солюбілізації холестеролу .....	151	
5.3. Емульсійна полімеризація стирену в присутності ДЕПК.....	157	
5.4. Використання колоїдних структур ДЕПК як нанореакторів для синтезу колоїдного срібла.....	160	
ВИСНОВКИ.....	167	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	169	
ДОДАТКИ.....	191	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

A	Поглинання, в.о.
C, [ ]	Концентрації
Sm	Солюбілізаційна ємність
АС	Аліфатичний спирт: бутанол, октанол, цетиловий тощо
АС-ПМК-МПЕГ	Алкіл метилполі(оксіетилен)піромелітати
Бут	Бутанол
Окт	Октанол
Цет	Цетиловий спирт
Бут-ПМК-МПЕГ	Бутил-полі(оксіетилен)піромелітат
$\Gamma_{\infty}$	Гранична адсорбція
ГДГ	Діестер (N-стеароїл)глутамінової кислоти та діетиленгліколю
ГПХ	Гель-проникна хроматографія
ДЕПК	Діестер піромелітової кислоти
ДМФА	Диметилформамід
ДСР (DLS)	Динамічне світлорозсіювання
ДФГ	1,6-дифенілгексатриєн
$I_H$	Інтенсивність сигналу протонів
ІЧ	Інфрачервоний спектр із перетворенням Фур'є
ККА	Критична концентрація агрегатоутворення
Кур	Куркумін
ККМ	Критична концентрація міцелоутворення
М.м.	Молекулярна маса
МПЕГ	Монометилловий етер поліетиленгліколю
МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000	Діестер метилполіоксіетиленпіромелітату та (N,N'-дистеароїл)-три(діоксіетилен)диглутамату
МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350	Ди(метилполіоксіетилен)-полі(оксибутилен)-дипіромелітат
Окт-ПМК-МПЕГ	Октил-метилполіоксіетилен піромелітат
ПАО	Поверхнево активні олігомери
ПАР	Поверхнево активна речовина
ПЕО, ПЕГ	Поліетиленгліколь
ПК, ПМК	Піромелітова кислота
ПМА	Моноестер моноангідрид піромелітової кислоти



ПМА-МПЕГ	Метилполі(оксіетилен)піромелітат
ПМА-ПЕГ600-ПМА	Полі(оксіетилен)дипіромелітат діангідрид
ПМА-ПТГФ660-ПМА	Полі(оксибутилен)дипіромелітат діангідрид
ПМДА	Піромелітовий діангідрид
ПШАР	Полімерна поверхнево-активна речовина
ППО	Полі(пропілен оксид)
ПСА	Персульфат амонію
ПТГФ660	Політетрагідрофуран з М.м. 660 г/моль
СЕМ	Скануючи електронна мікроскопія
ТЕА	Триетиламін
ТЕМ	Трансмійний електронна мікроскопія
Хол	Холестерол
Хол-ПМК-МПЕГ	Холестерил(метилполіоксіетилен)піромелітат
Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол	Дихолестерилполі(оксіетилен)дипіромелітат
Цет-ПМК-МПЕГ	Цетилполі(оксіетилен)піромелітат

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Важливе місце у створенні наносистем для потреб медицини, біотехнології, сільського господарства і косметології займають амфифільні поверхнево-активні полімери і олігомери, які формують колоїдні структури – міцели, везикули, ліпосоми, здатні солюбілізувати ліпофільні речовини.

Використання таких колоїдних структур як наноконтейнерів дозволяє збільшити концентрацію ліпофільних лікарських препаратів у біологічних рідинах, забезпечує їх захист від гідролітичної дії середовища, пролонговану циркуляцію в організмі, що збільшує їх лікувальний потенціал.

Привабливими для їх створення є амфифільні блок-олігомери, молекули яких містять блоки поліетиленоксиду і ліпофільні блоки, зокрема, поліметиленові або поліоксибутиленові. Такі амфифільні блок-олігомери здатні до самоорганізації у водних середовищах і при цьому формують стабільні колоїдні системи. Особливий інтерес представляють амфифільні блок-олігомери, молекули яких містять фрагменти холестеролу. Він є невід'ємним структурним компонентом клітинної мембрани і, безумовно, забезпечує посилення взаємодії між олігомерними наноконтейнерами та біологічними мембранами.

Великі потенційні можливості у синтезі блок-олігомерів має ацилування піромелітовим діангідридом речовин з термінальними (одною чи двома) гідроксильними групами. Це дозволяє одержувати амфифільні поверхнево-активні олігомерні діестери піромелітової кислоти з заданими кількістю і природою блоків, гідрофільно-ліпофільним балансом та вузьким розподілом за молекулярною масою. Присутність у складі олігомерів естерних груп забезпечує їх біодеградабельність.

Таким чином, синтез нових біодеградабельних амфифільних поверхнево-активних блок-олігомерів на основі піромелітового діангідриду, які здатні до утворення колоїдних систем та солюбілізації ліпофільних і гідрофільних речовин, дослідження їх колоїдно-хімічних властивостей та створення на їх

основі наноносіїв лікарських препаратів і нанореакторів є актуальною проблемою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету “Львівська політехніка”, а дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи держ. бюджетних тем: «Полімерні гідрогелеві біоматеріали для конструювання дисперсних та планарних систем доставки ліків та інженерії тканин» (2010-2012), № державної реєстрації 0110U001096 та «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів» (2013-2014) держ. реєстр. № 0113U003183. Автор дисертаційної роботи є одним з виконавців тем.

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи є синтез амфіфільних поверхнево-активних олігомерів блочної будови через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук, дослідження їх структури та колоїдно-хімічних властивостей для використання як наноносіїв та нанореакторів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання:**

- Розробити метод синтезу амфіфільних поверхнево-активних олігомерів блочної будови з певним ГЛБ через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук і варіювання довжини, природи та кількості гідрофільних та ліпофільних фрагментів у молекулі.

- Синтезувати поверхнево-активні олігомери (ПАО) блочної будови.

Для цього: і. Синтезувати карбоксилвмісні діестери піромелітової кислоти диблочної будови з поліоксіетиленовим та поліметиленовим або холестерильним фрагментами та дослідити їх будову. іі. Синтезувати карбоксилвмісні діестери піромелітової кислоти триблочної будови з термінальними поліоксіетиленовими та ліпофільним оксибутиленовим фрагментами та дослідити їх будову. ііі. Синтезувати карбоксилвмісні діестери

триблочної будови з термінальними холестерильними та поліоксіетиленовим фрагментами та дослідити їх будову.

- Дослідити вплив будови молекул синтезованих дієстерів піромелітової кислоти на їх колоїдно-хімічні властивості та процеси міцело- і агрегатоутворення.

- Дослідити солюбілізацію ліпофільних речовин у колоїдних структурах поверхнево-активних олігомерів у водному середовищі.

Для цього: і. Дослідити особливості солюбілізації водонерозчинних барвників судану та нільського червоного, запашних олій та риб'ячого жиру. іі. Дослідити солюбілізацію протиракового препарату куркуміну у міцелах дієстерів піромелітової кислоти у водному середовищі та його вивільнення на межі міжфазного поділу у неполярне середовище.

- Дослідити солюбілізацію гідрофільного барвника малахітового зеленого у міцелярних структурах дієстерів піромелітової кислоти у бензені.

- Дослідити синтез наночастинок срібла у міцелярних агрегатах дієстерів піромелітової кислоти як у нанореакторах у неполярних розчинниках та водному середовищі.

- Дослідити емульсійну полімеризацію стирену з використанням дієстерів піромелітової кислоти як емульгаторів.

**Об'єкт дослідження.** Синтез амфіфільних поверхнево-активних олігомерів через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук, їх колоїдно-хімічні властивості, процеси міцело- та агрегатоутворення, солюбілізація колоїдними структурами дієстерів піромелітової кислоти ліпофільних речовин у водних середовищах та гідрофільних речовин у неполярних розчинниках.

**Предмет дослідження.** Амфіфільні карбоксилвмісні олігомерні поверхнево-активні дієстери піромелітової кислоти ди- та три блочної будови, які містять блоки поліоксіетилену та ліпофільні фрагменти різної природи.

**Методи дослідження.**  $^1\text{H}$  ЯМР- та ІЧ-спектроскопія, UV-vis-спектроскопія, мас-спектрометрія, гель-проникна хроматографія, скануючі електронна та трансмісійна мікроскопія, мікрозондовий аналіз, метод малокутового розсіювання нейтронів, динамічне світлорозсіювання, рефрактометрія, динамічне світлорозсіювання (DLS), вимірювання  $\zeta$ -потенціалу на приладі Malvern Zetasizer Nano-ZS 90, вимірювання поверхневого натягу відривом кільця, визначення критичної концентрації міцелоутворення за ізотермою поверхневого натягу та флуоресцентним методом з використанням флуоресцентних зондів пірену та 1,6-дифенілгексатриєну, дилатометрія, рН-метричне титрування, визначення концентрації холестеролу за методикою Amplex  $\text{\textcircled{R}}$  Red Kit.

**Наукова новизна отриманих результатів.** До найсуттєвіших нових наукових результатів, отриманих автором особисто, можна віднести:

- запропоновано новий метод синтезу амфифільних поверхнево-активних олігомерів з заданою кількістю і природою блоків і певним ГЛБ через ацилування піромелітовим діангідридом одно- або двоатомних спиртів і варіювання довжини молекул та природи спиртів.
- Вперше синтезовано карбоксилвмісні поверхнево-активні олігомери ди- та триблочної будови з гідрофільними поліоксіетиленовими та ліпофільними поліметиленовими, або оксибутиленовими, або холестерильним фрагментами і досліджено залежність їх колоїдно-хімічних властивостей від довжини та природи блоків у макромолекулі.
- Встановлено, що у водному середовищі дієстери піромелітової кислоти ди- та триблочної будови утворюють ієрархію міцелярних структур - при концентраціях близьких до ККМ утворюються міцели до 20 нм, а при збільшенні концентрації формуються міцелярні агрегати розміром 100-200 нм.
- Встановлено, що солубілізаційна ємність міцелярних структур дієстерів піромелітової кислоти щодо ліпофільного нільського червоного

збільшується із збільшенням довжини поліметиленового замісника і при використанні холестерильного замісника.

- **Практична цінність дисертаційних результатів.** Здатність міцел і міцелярних агрегатів нових біодеградабельних карбоксилвмісних поверхнево-активних олігомерів блочної будови солюбілізувати ліпофільні речовини у водному середовищі дозволяє використовувати їх як наноконтейнери водонерозчинних лікарських препаратів та олій.

Солюбілізація водонерозчинного протиракового препарату куркуміну у міцелярних структурах дієстерів піромелітової кислоти диблочної будови з ліпофільними фрагментами холестерилом або цетилом забезпечує колоїдне розчинення куркуміну у водному середовищі більше 70 мг/л. Разом з тим, спостерігається його стабільність у водному колоїдному розчині протягом 23 днів та пролонговане вивільнення на межі поділу фаз у неполярне середовище, що дозволяє запропонувати нові дієстери для створення систем доставки куркуміну до патологічних клітин.

Нові біодеградабельні холестерилвмісні поверхнево активні олігомери ди- та триблочної будови ефективно солюбілізують холестерол і можуть слугувати сполуками для вилучення холестеролу з водних середовищ та у методиках визначення концентрації холестеролу.

Використання міцелярних структур дієстерів піромелітової кислоти як нанореакторів дозволяє одержувати наночастинки срібла як у неполярних, так і у водному середовищах.

**Особистий внесок співшукача.** Аналіз літературних даних, проведення синтезів та аналізів, первинне оброблення експериментальних даних виконані автором особисто. Обґрунтування мети та завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків проведені разом з науковим керівником – д.х.н., доц. Будішевською О.Г. та з д.х.н., проф. Вороновим С.А.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 8-ми вітчизняних та 8-ми міжнародних конференціях, в тому числі на 12th International Symposium on Biorelated Polymers, 247th ACS National

Meeting, (м. Даллас, 2014); конференції POLYCHAR 20 World Forum on Advanced Materials (м. Дубровнік, 2012); II міжнародній конференції «Наноматеріали: використання та властивості» (NAP-2012). (м. Алушта, 2012); II міжнародній науковій конференції студентів, аспірантів та молодих вчених “ССТ-2011” (м. Львів, 2011).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях України та 2 статті у наукових періодичних виданнях інших держав, 16 тез доповідей на наукових конференціях, одержано 1 патент України на винахід.

**Структура та об'єм дисертації.** Дисертація викладена на 168 стор. друкованого тексту та складається із вступу, 5-ти розділів, що включають 110 рисунків та 25 таблиць, списку використаної літератури і додатків.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У **першому** розділі наведено огляд літератури стосовно будови і синтезу поверхнево-активних олігомерів (ПАО), зокрема холестерилвмісних та з використанням піромелітового діангідриду (ПМДА), сучасні погляди на міцелоутворення і солюбілізацію та створення нанореакторів і носіїв лікарських препаратів на основі міцелярних структур. **Другий** розділ містить характеристики вихідних речовин, опис розроблених методик синтезу та очищення продуктів реакції, методів дослідження їх будови, колоїдно-хімічних властивостей, структури колоїдних систем, солюбілізації, аналізів. **Третій** розділ присвячено особливостям синтезу олігомерних дієстерів піромелітової кислоти (ПК) ди- та триблочної будови через ацилування спиртів ПМДА та дослідженню їх будови. В **четвертому** розділі наведено результати досліджень колоїдно-хімічних властивостей та солюбілізаційної здатності синтезованих ПАО. У **п'ятому** розділі запропоновано шляхи практичного застосування міцелярних структур нових амфіфільних поверхнево-активних олігомерів як наноконтейнерів для імобілізації куркуміну та холестеролу, нанореакторів

синтезу колоїдного срібла та як емульгаторів емульсійної полімеризації стирену.



# РОЗДІЛ 1

## СИНТЕЗ, КОЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ЗАСТОСУВАННЯ АМФІФІЛЬНИХ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ОЛІГОМЕРІВ

(Огляд літератури)

Ознакою синтетичних амфіфільних поверхнево-активних олігомерів (ПАО) та полімерів, як і низькомолекулярних ПАР, є поверхнева активність – здатність макромолекул сорбуватись на міжфазних поверхнях і понижувати міжфазну енергію. Їхня амфіфільність зумовлена присутністю у макромолекулах гідрофільних та ліпофільних фрагментів, які можуть: і. статистично чергуватися в основному ланцюгу; ii. мати блочну будову (зокрема, зіркоподібну, дендримерну, деревоподібну тощо); iii. формувати гребінчасті молекули, в яких до основного ланцюга прищеплені гідрофільні або ліпофільні бокові відгалуження; iv. структурна ланка може включати як гідрофільні так і ліпофільні фрагменти. Так, розрізняють змішані, блок, графт та альтернантні коолігомери і кополімери [1].

У водних середовищах унаслідок гідрофобних взаємодій амфіфільні ПАО і полімери здатні формувати неполярне ядро, ізольоване від розчинника гідрофільними групами або фрагментами та формувати «мономолекулярні» та «асоційовані» міцели. В останні роки особливу увагу привертають роботи із синтезу амфіфільних макромолекул, що утворюють супрамолекулярні агрегати і колоїдні структури різної морфології у неполярних та полярних, зокрема, водних, середовищах і здатні солюбілізувати ліпофільні речовини [2,3,4,5].

Особливо перспективними амфіфільними ПАО і полімерами, які у водному середовищі утворюють колоїдні структури різної морфології, що використовують у медицині і біотехнології, є олігомери і полімери блочної будови. У синтезі таких ПАО і полімерів як гідрофільні блоки найчастіше використовують полі(етиленоксидні) блоки (ПЕГ), блоки полі(натрій акрилату), полі(натрій метакрилату), полі(вінілпіридину). Як ліпофільні блоки у

макромолекули часто вводять фрагменти полі(пропіленоксиду) (ППО), полі(1,2-бутиленоксиду), полі(стирену) тощо.

При утворенні міцелярних структур ланцюги ПЕГ утворюють гідрофільну оболонку і забезпечують стеричний і гідродинамічний бар'єр, що запобігає агрегації, адсорбції протеїнів плазми крові і взаємодії з поверхнею клітини [1].

Здатність амфифільних ПАО і полімерів утворювати колоїдні структури у водному середовищі, які солюбілізують ліпофільні або обмежено розчинні речовини зумовлює їх використання у наномедицині і біотехнології. Зокрема, відносно низькомолекулярні амфифільні ПАР використовують у біотехнології для екстракції протеїнів з клітинних мембран та кристалізації протеїнів, як стабілізуючі і денатуруючі агенти [6]. Для лізису клітин і екстракції білків використовують такі ПАО як: Тритон X-100 (4-октилфенолполіетоксилат) [7], луброл РХ (додециловий етер поліетиленгліколю), дигітонін, октилглюкозид (октил- $\beta$ -D-глюкопіранозид) та інші [8]. Такі ПАО використовують як носії, що проникають через клітинну мембрану і солюбілізують різні білки мембрани, для мембранної реконструкції, в генетичних дослідженнях (при екстракції ДНК) тощо [9, 10]. За молекулярною масою (М.м.) ПАО є проміжними між низькомолекулярними і полімерними. За різними джерелами М.м. ПАО знаходиться в межах  $1000 \div 10000$  г/моль.

### **1.1. Синтез амфифільних поверхнево-активних олігомерів і полімерів з фрагментами поліоксіетилену**

Стратегія синтезу амфифільних ПАО і полімерів полягає у використанні полімеризації, поліконденсації та полімераналогічних перетвореннях синтетичних полімерів і олігомерів з метою введення у макромолекулу бажаних гідрофільних або ліпофільних блоків.

Особливо перспективним представляється використання полімерів і олігомерів з ангідридними фрагментами для синтезу амфифільних ПАО і полімерів полімераналогічними перетвореннями. Так, ацилюванням трет-

бутилпероксиметанолу (ТБПМ) альтернатним кополімером октен-ко-малеїновий ангідрид (О-МА) синтезовано гетерофункціональні поліпероксиди полі(1-октен-ко-малеїновий ангідрид-ко-трет-бутилпероксиметилмалеїнат) (О-МА-ТБПММ) (рис. 1.1) [11]. Після гідролізу ланок малеїнового ангідриду і перетворення їх у фрагменти малеїнової кислоти з іонізованими C(O)O<sup>-</sup> групами кополімер полі(октен-ко-малеїнова кислота -ко-трет-бутилпероксиметилмалеїнат) містив у структурі регульоване співвідношення ліпофільних і гідрофільних ланок та пероксидних фрагментів, що зумовлювало його поверхневу активність і здатність до участі у вільно-радикальних реакціях.

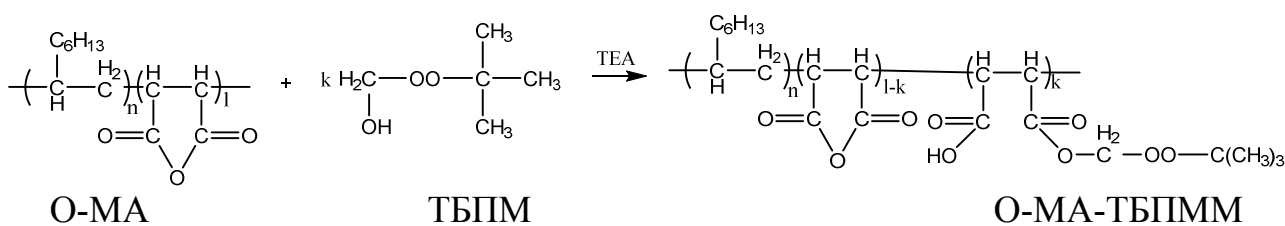


Рис. 1.1. Схема взаємодії кополімеру О-МА з ТБПМ і утворення О-МА-ТБПММ

Поверхнево-активні амфіфільні гребінчасті кополімери (АГК) α-олефін-ко-малеїнова кислота-ко-метоксиполіоксіетиленмалеїнат) (α-олефін-МК-МПЕГМ) та октилметакрилат-ко-малеїнова кислота-ко-метоксиполіоксіетиленмалеїнат) (ОМА-МК-МПЕГМ) та їхні пероксидовмісні аналоги одержано в роботі [12] (рис. 1.2). АГК синтезовано через ацилювання первинного спирту з термінальною ОН групою - метилполіетиленгліколю (МПЕГ) бінарним кополімером полі(α-олефін-ко-малеїновий ангідрид) (α-олефін-МА) або полі(октилметакрилат-ко-малеїновий ангідрид) (ОМА-МА) за схемою (рис. 1.2) та наступний гідроліз ланок МА з утворенням фрагментів малеїнової кислоти з іонізованими C(O)O<sup>-</sup> групами.

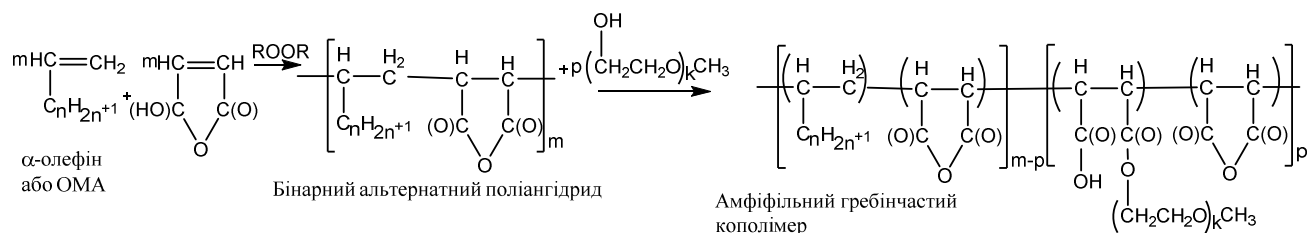


Рис. 1.2. Схема синтезу амфіфільних гребінчастих кополімерів (АГК)

Макромолекули цих АГК містять регульоване співвідношення ліпофільних бокових алкільних ланцюгів у ланках  $\alpha$ -олефіну та гідрофільних бокових ланцюгів МПЕГ. У водному середовищі або органічному розчиннику, в залежності від концентрації і рН, вони утворюють самовпорядковані супрамолекулярні агрегати. Макромолекули АГК здатні до зміни конформації, мікрофазового розділення та інверсії в залежності від природи розчинника.

У [13] описано синтез амфіфільних ПАО через послідовний процес ацилювання сукцинангідридом  $\alpha$ -токоферолу та наступну взаємодію одержаного кислого естеру бурштинової кислоти з монOMETИЛОВИМ етером поліетиленгліколю (МПЕГ) (рис. 1.3). Ацилювання  $\alpha$ -токоферолу сукцинангідридом проводили в присутності основ. Після виділення кислого естеру  $\alpha$ -токоферил сукцинату проводили його взаємодію з МПЕГ. З метою активації фрагменту бурштинової кислоти у реакції естерифікації, її переводили у більш активний ацилюючий реагент - галогенангідрид, естер або змішаний ангідрид.

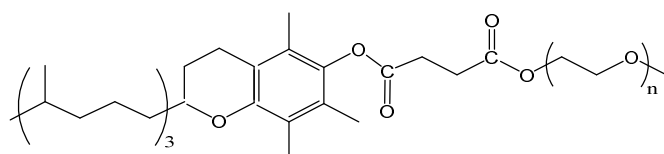


Рис. 1.3. ПАО - діестер бурштинової кислоти,  $\alpha$ -токоферолу та метил полі(етиленгліколю),  $n=12, 17, 23$ .

Одержані таким чином ПАО були використані як солубілізатори композицій, що включають  $\omega$ -ненасичені кислоти та в реакціях міцелярного каталізу з каталізаторами Pd і Ru у воді при кімнатній температурі (реакції Хека, Сузукі-Міяура, Соногашіра, Негіші) [14].

Суxu та інші [15] синтезували амфіфільний біодеградабельний ПАО метокси полі(етиленгліколь)пальмітат (МПП), здатний до самоорганізації у водному середовищі для доставки куркуміну в ракові клітини (рис. 1.4). Синтез проводили ацилюванням МПЕГ пальмітоїлхлоридом в толуолі в присутності ТЕА протягом 3 годин при  $60^\circ\text{C}$ . Естерні фрагменти МПП здатні гідролізуватись у клітині під дією ліпази.

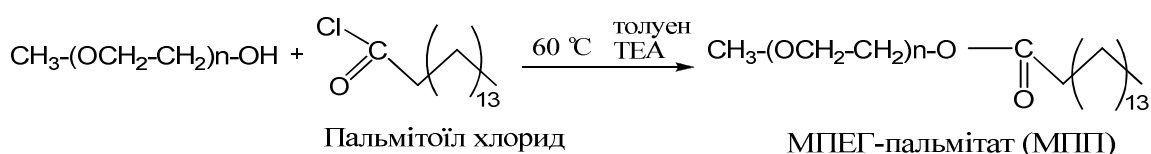


Рис. 1.4. Схема синтезу метокси полі(етиленгліколь)пальмітату

Відомими і широко використовуваними ПАО і кополімерами є блок-поліоли. Амфифільні триблок кополімери поліетиленоксид-бл-поліпропіленоксид-бл-поліетиленоксид (ПЕО-ППО-ПЕО) синтезували послідовним приєднанням пропіленоксиду (ПО), а потім етиленоксиду (ЕО) до низькомолекулярного водорозчинного полі(пропіленгліколю), який втрачав водорозчинність по досягненню молекулярної маси, вищої за 740 (рис. 1.5). Наступне оксіалкілювання ППО (рис. 1.5. б) проводили у присутності лужного каталізатора [16, 17].

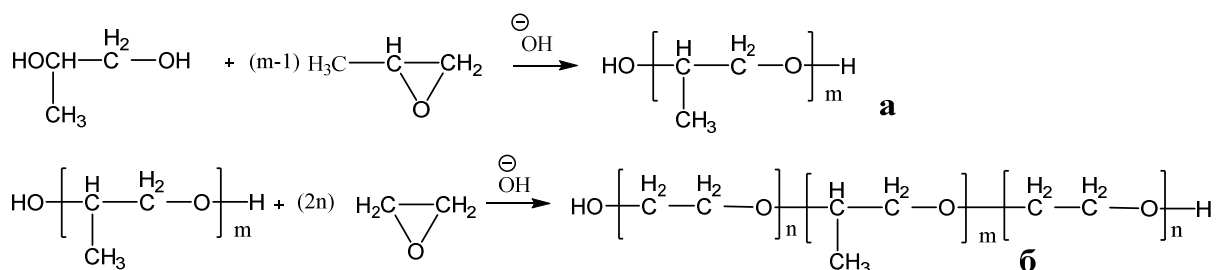


Рис. 1.5. Схема синтезу полуксамерів (пльороніків): а – утворення полі(пропіленоксиду); б - приєднання етиленоксиду до полі(пропіленоксиду).

Амфифільні триблок кополімери поліпропіленоксид-бл-поліетиленоксид-бл-поліпропіленоксид (ППО-ПЕО-ППО), які називають мероксаполами синтезували послідовним приєднанням пропіленоксиду до поліетиленоксиду у присутності лужного каталізатора (рис. 1.6. б.) [17].

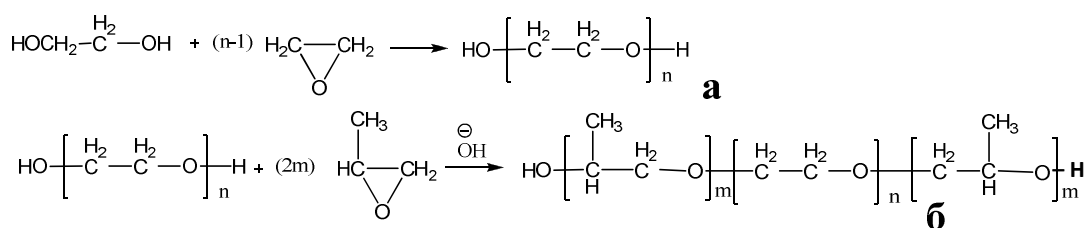


Рис. 1.6. Схема синтезу мероксаполів: а – утворення полі(етиленоксиду); б - приєднання пропіленоксиду до полі(етиленоксиду).

Полуксамери містять термінальні первинні, а мероксаполи - вторинні ОН групи. Полуксамери на кінцях макромолекули містять два гідрофільні блоки, а серединний – гідрофобний, а мероксаполи – серединний гідрофільний, а два кінцевих блоки – гідрофобні [14].

Амфіфільні ПАО і полуксаміни містять чотири диблокланцюги. Їх одержують взаємодією етилендіаміну з ПО у присутності лужного каталізатора з утворенням гідрофобного тетраблочно-оксіпропіленудіаміну (рис. 1.7. а), що взаємодіє з ЕО утворюючи полуксамін з чотирма кінцевими ОН групами (рис. 1.7. б) [14].

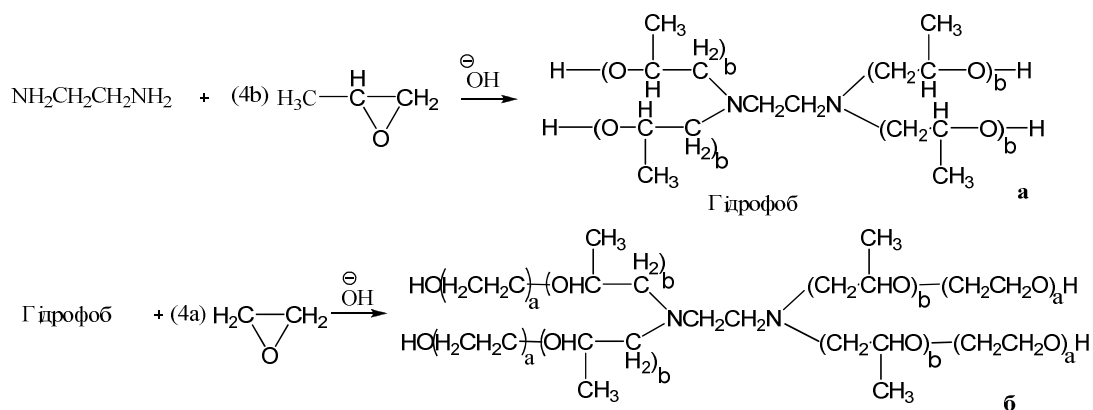


Рис. 1.7. Схема синтезу полуксамінів: а – утворення гідрофобного тетраблочно-оксіпропіленудіаміну; б - утворення полуксаміну.

У [18] наведено результати досліджень колоїдно-хімічних властивості амфіфільних блочних полімерних ПАР тетроніків та плуроніків (рис. 1.8).

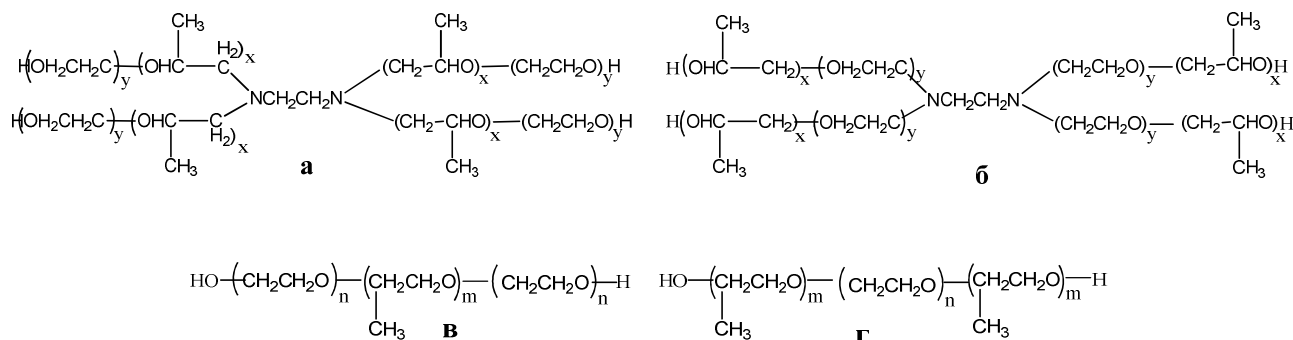


Рис. 1.8. Будова амфіфільних блочних кополімерів: а – тетронік; б – тетронік R; в – плуронік; г – плуронік.

Показано, що для цих блок кополімерів властиве гелеутворення, зумовлене тривимірним упакуванням міцелярних структур, які формуються у розчинах, а гель-золь переходи відбуваються при температурі, близькій фізіологічній унаслідок руйнування тривимірної структури міцел. Ці процеси

контролюються величиною ГЛБ блок-кополімерів, яке варіювали співвідношенням фрагментів ППО і ПЕО у макромолекулах або введенням різних гідрофобних або гідрофільних ланцюгів. Ці блок кополімери використовують як термочутливі гелі, харчові добавки, як носії ліків у фармації або ін'єкційні системи у інженерії тканин [18].

ПАО та полімери, які містять три ланцюги блок кополіолів – плюрадоти, одержують на основі триатомних спиртів – гліцеролу та триметилпропану (рис. 1.9.) [14]. На першій стадії проводять поліоксіалкілування трифункційного спирту сумішшю ПО та ЕО, у якій частка ПО більша, ніж ЕО і одержують гідрофобний поліетер (рис. 1.9, а). На другій проводять його поліоксіалкілування сумішшю ПО та ЕО, у якій частка ЕО більша, ніж ПО. У цьому випадку до гідрофобних блоків ППГ-ПЕГ приєднують гідрофільні блоки ПЕГ-ППГ з утворенням плюрадотів.

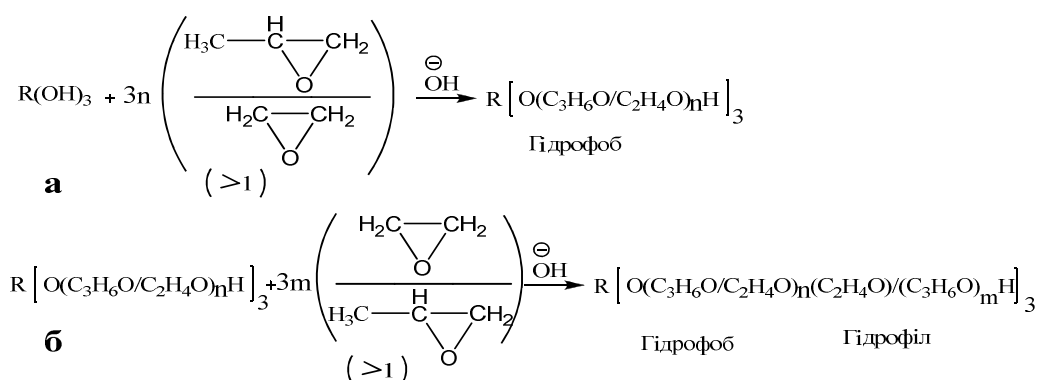


Рис. 1.9. Схема синтезу плюрадотів: а – утворення гідрофобного поліетеру; б – утворення плюрадоту.

Плюрадоти характеризуються різним ГЛБ і різною розчинністю у воді. Їх розчинність і точка помутніння залежить від температури, унаслідок утворення водневих зв'язків між етерними атомами кисню з молекулами води, які руйнуються при нагріванні. Зокрема, температура помутніння поллоксамерів знаходиться у межах 287-373 К залежності від вмісту ланок ЕО.

Поверхнево активні амфифільні олігоестери одержували полікондесацією поліетиленгліколів (М.м. 300, 600) з аліфатичними дикарбоновими кислотами – себаціною та додекандикарбоною [3] (рис. 1.10):

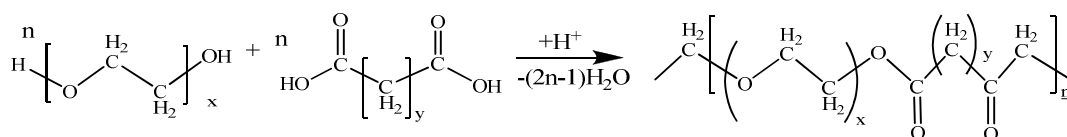


Рис. 1.10. Синтез інвертабельних амфіфільних полімерів

Показано, що ці олігоестери утворюють мономолекулярні міцели з морфологією «ядро-оболонка», які здатні до інверсії в залежності від природи середовища. У водному середовищі вони солубілізують ліпофільний барвник «судан червоний», а у толуені – водорозчинний «малахітовий зелений» [4].

Триблок кополімери полі(акриламід)-бл-поліетиленоксид-бл-полі(акриламід) (ПАА-бл-ПЕГ-бл-ПАА) з різною довжиною блоків були одержані вільно радикальною кополімеризацією акриламід (АА) з ПЕГ (М.м. 6135 та 35000 Да) за ініціювання іонами Се IV (рис. 1.11) [19].

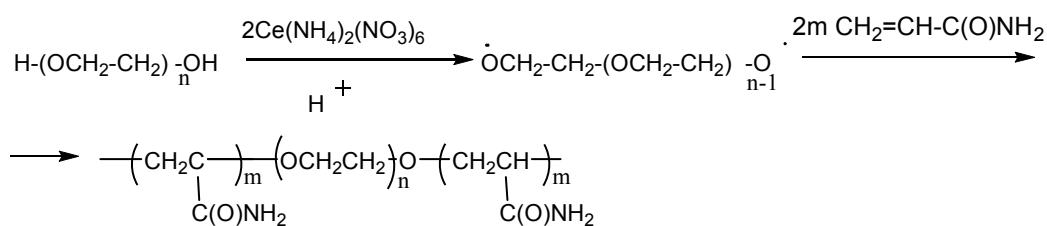


Рис. 1.11. Синтез триблок кополімерів ПАА-бл-ПЕГ-бл-ПАА вільно радикальною кополімеризацією АА з ПЕГ ініційованою іонами Се IV

Показано, що триблок кополімери ПАА-бл-ПЕГ-бл-ПАА у водному і водно-спиртовому середовищі формують міцели «hairy-type» з невеликим ядром в результаті водневих зв'язків ланок ПАА і ПЕГ. Було досліджено солубілізацію кристалічного преднізолону в цих міцелах та зроблено висновок, що комплементарні взаємодії ланок ядра міцели «hairy-type» з молекулами преднізолону сприяють утворенню стабільних міцел «snow-flakes-like» з капсульованим ліками [19].

Послідовною аніонною полімеризацією ЕО та бутіленоксиду (БО) одержано амфіфільні поверхнево-активні триблок кополімери поліетиленоксид-бл-полібутіленоксид-бл-поліетиленоксида (ПЕО-бл-ПБО-бл-ПЕО) або диблок-кополімери ПЕО-бл-ПБО. Досліджено їх поверхнево-активні властивості, міцелоутворення, гелеутворення тощо [20].



Аніонною полімеризацією етилетилену (ЕЕ) та ПЕГ одержано амфіфільні лінійні диблоккополімери з М.м. 3900 г/моль – полі(оксіетилен)-бл-полі(етилетилен) (PEO<sub>40</sub>-PEE<sub>37</sub>) [21], які у водному середовищі формували везикули з розміром менше 200 нм або ламелярну фазу з товщиною ламелярних шарів біля 8 нм. Показано, що водопроникність такого ламелярного шару у 10 разів менша, ніж фосфоліпідного. З використанням EE<sub>37</sub>-EO<sub>40</sub> були капсульовані у водному середовищі декстрин з М.м. 10 КДа та глобулін.

Катіонною полімеризацією додецилвінілового етеру в присутності макромономера - діестеру ПЕГ-400 та хлороцтової кислоти (ХАПЕГ) з двома кінцевими хлорацетильними групами (в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, каталізатор AgBF<sub>4</sub>, -7°C) синтезовано блок кополімер полі(додецилоксіетилен)-блок-полі(оксіетилен)-бл-полі(додецилоксіетилен) типу АВА з М.м. 1152 г/моль (рис. 1.12) [22]. Одержаний блок-кополімер використовували, як емульгатор в емульсійній полімеризації стирену і вінілацетату.

Поліконденсацією α-дикарбоксифункціоналізованого полі(стирену) і α-дигідрокси поліоксіетилену одержано блок кополімери полі(стирен)-бл-поліетиленоксиди диблочної або альтернантної мультиблочної будови з М.м. 9200-285000 та досліджено колоїдно-хімічні властивості [23].

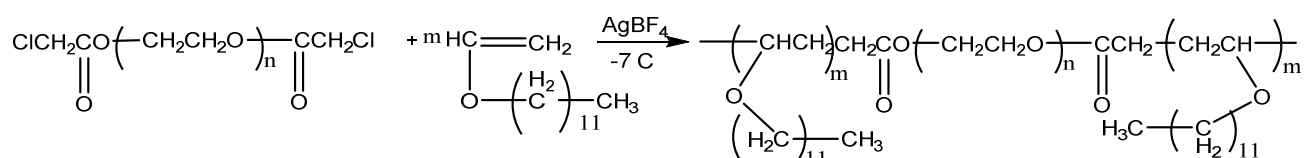


Рис. 1.12. Схема синтезу блок кополімеру полі(додецилоксіетилен)-блок-полі(оксіетилен)-бл- полі(додецилоксіетилен)

N-Алкілуванням полі(4-вінілпіридину) ω-бромозаміщеними карбоновими кислотами синтезовано амфіфільні полімерні цвіттер-іонні ПАР для біомедичного застосування [24]. Гідрофільними фрагментами виступають кватернізовані піридинові групи, а гідрофобними – поліметиленові ланцюги (рис. 1.13). Показано, що вони здатні взаємодіяти з аніонними ліпосомами і спричиняти структурні перебудови у ліпосомальній мембрані.

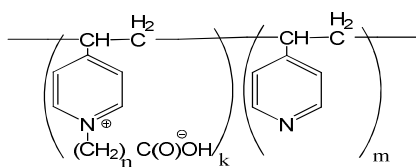


Рис. 1.13. Полімерні бетаїнові (цвіттер-іонні) ПАР полі(*N*-карбоксіалкіл-*n*-вінілпіридин)

У [25] описано методи синтезу амфифільних ПАР, де як гідрофобний фрагмент використано куркумін, а гідрофільний – ланцюг ПЕГ. Зокрема, послідовно синтезували блок-коолігомери метоксиполі(оксіетилен)-бл-полі(молочна кислота) (МПЕГ-ПЛК), який карбоксилували взаємодією з сукцинангідридом. Одержаний карбоксильований олігомер метоксиполі(оксіетилен)-полі(лактидна кислота) сукцинат (МПЕГ-ПЛК-С(О)ОН) активували взаємодією С(О)ОН групи з *N*-гідроксисукцинімідом в присутності дициклогексил карбодііміду (ДЦК) та ТЕА. Після очищення МПЕГ-ПЛК-С(О)ОН з активованою С(О)ОН групою проводили його взаємодію з три(гідроксиметил)амінометаном (Тріс) в присутності ТЕА в ДМФА за кімнатної температури і одержували МПЕГ-ПЛК-Тріс. Останньою стадією була взаємодія тріс-термінального МПЕГ-ПЛК-Тріс з куркумін глутаратом, який одержували через реакцію куркуміну з глутаровим ангідридом. Кінцевий ПАО, блок коолігомер МПЕГ-ПЛК-Тріс-куркумін (рис. 1.14), відноситься до міцел-проліків - ліки є частиною вектора, що контролює вивільнення інертного матеріалу, який переноситься міцелою.

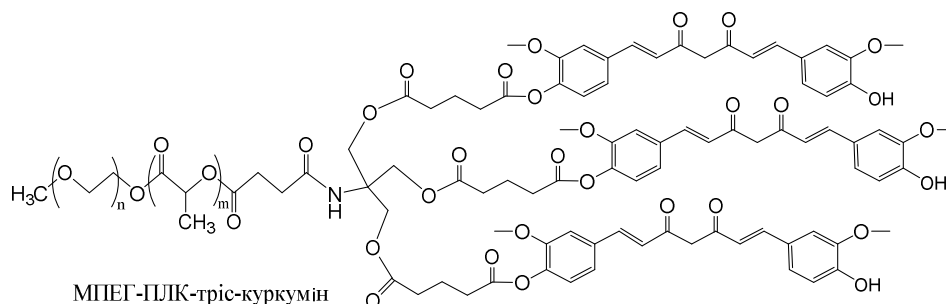


Рис. 1.14. Блок коолігомер МПЕГ-ПЛК-Тріс-куркумін

В чисельних роботах описано синтез полімерних диблок-, триблок кополімерів з гідрофільними блоками поліоксіетилену і різними ліпофільними блоками і результати досліджень їх міцелоутворення та солубілізації

водонерозчинних речовин у водних і водно-органічних середовищах [26, 27, 28].

### **1.1.1. Токсичність поліетиленгліколів**

Згідно [29] величина токсичності поліетиленгліколів, яка визначається як LD50, LC50, LDo тощо лежить у певних межах і залежить від шляху введення речовини в організм і методики дослідження, виду лабораторних тварин (щурів, мишей, свиней, кролів тощо), джерела (установи, в якій проводились дослідження), а також молекулярної маси ПЕГ. Зокрема, LD50 для кролів, визначене стосовно шкіри, у [30] складає 20 мл/кг (21,2 г/кг), LD50 для щурів, визначене внесенням речовини перорально, складає 22 мл/кг (24,0 г/кг). LD50 для щурів, визначене перорально наведене у [31] - складає 39,8 мл/кг(43,3 г/кг).

Приймаючи до уваги те, що речовини, які мають значення LD50 більше 5,0 г/кг при введенні перорально є мало токсичними та вищенаведені дані можна стверджувати, що використання молекул МПЕГ550 як фрагментів при синтезі ПАР дозволить використовувати їх у медичній та фармацевтичній галузях.

### **1.2. Синтез амфифільних поверхнево активних олігомерів і полімерів з фрагментом холестеролу**

В літературі існують численні повідомлення про введення фрагменту холестеролу (Хол) у склад ПАО та полімерів, чутливих до зміни середовища («smart»), здатних до утворення самоорганізованих ансамблів або рідких кристалів у водних або неполярних середовищах. Введення ліпофільного фрагменту Хол у макромолекули надає їм біосумісності, а наявність естерного фрагменту – біодеградабельності [18].

Хол регулює розчинність і проникність клітинних мембран [32], а його похідні впливають на функційний стан клітин і реплікацію ДНК. Хол використовують також як прогностичний маркер важкості хвороби [33].

Завдяки ліофільності та біосумісності Хол часто використовують для модифікації гідрофільних полімерів і надання їм амфифільних властивостей [34, 35]. Холестеролом модифікували полісахариди [36], хітозан [37], ПЕГ [38, 39] тощо.

В [40] описано синтез мономерів - триметиленкарбонату (ТМС) та холестеролвмісного карбонату Хол-2-(5-метил-2-оксо-1,3-діоксан-5-карбоксилоїл)-оксіетиламідокarbonату (МТС-Хол) та їх подальша органокаталітична кополіконденсація (ТМС або МТС-Хол) з метилполіетиленгліколем з відкриттям триметиленкарбонатного циклу. В результаті одержували біодеградабельні блок кополімери з різним вмістом холестеролу, для систем доставки паклітакселю.

У [41] описано синтез катіонактивного, біодеградабельного кополімеру полі[(N-метилдіетенамін себацінат)-ко-(холестерил оксокарбоніламідоетил) метил біс(етилен) амоній бромід себацінату. Одержані кополімери з різним ступенем прищеплення Хол використано для одержання кон'югатів з ПЕГ (М.м. 550 - 2000), що утворюють міцели в комплексі з ДНК для доставки генів *in vivo*.

У [38] синтезовано амфифільну ПАР Хол-полі(оксіетилен)сукцинат (Хол-СК-ПЕГ) ацилюванням холестеролу сукцинангідридом. з наступною взаємодією Хол-СК і ПЕГ (М.м. 400-10000 г/моль) у присутності N,N'-дициклогексилкарбодііміду (ДЦК) і 4-диметиламінопіридину (ДМАП) (рис. 1.15).

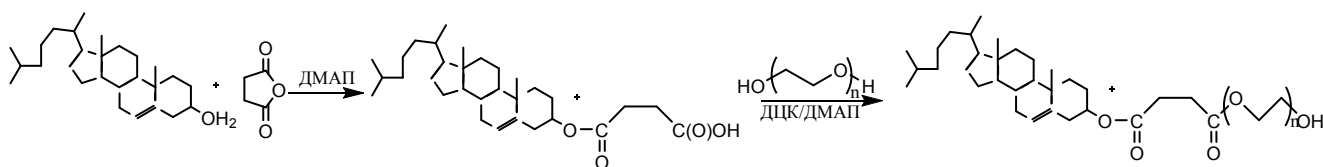


Рис. 1.15. Схема синтезу Хол-СК-ПЕГ естерифікацією в присутності каталізаторів ДЦК та ДМАП

Аналогічні амфифільні ПАО Хол-метокси(поліоксіетилен)сукцинати (Хол-СК-МПЕГ) (у яких гідрофільний ланцюг - МПЕГ з М.м. 5000 Да)

застосовано для стабілізації ліпосомних систем на основі діолеїлфосфатидилетаноламіну як носіїв ліків з наступним їх вивільненням [42].

Амфифільний біодеградабельний ПАО, у молекулі якого присутній ліпофільний фрагмент гідрогенізованого холестерилоксибутенілу, з'єднаного з гідрофільним ланцюгом МПЕГ5000 через естерний фрагмент Хол-БК-МПЕГ5000, ефективно стабілізував дисперсні системи ліпосом при рН 9,5 (рис. 1.16) [40].

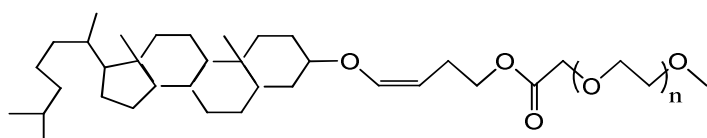


Рис. 1.16. ПАО Хол-БК-МПЕГ5000

У роботі [43] описано одержання карболанцюгових лінійних кополімерів з термінальними фрагментами Хол, які вводили у макромолекулу-прекурсор через взаємодію кінцевих реакційних груп з Хол або Хол-форміатом. Як лінійний полімери було обрано полі(N-ізопропілакриламід), полі(N-ізопропілакриламід-ко-N,N-диметилакриламід), полі(метакрилоїл)етилфосфорилхолін, поліетиленгліколь, полі(2,2-диметилтриметиленкарбонат), полі(триметиленкарбонат), полі(лактид-ко-гліколід), полі(2-акриламід-2-метилпропансульфонова кислота) або її натрієва сіль тощо.

Блок олігомер холестерол-ко-оліго(L-лактидна кислота) одержували взаємодією Хол з L-лактидом у присутності триетилалюмінію у толуені і полімеризації L-лактиду (рис. 1.17) [44].

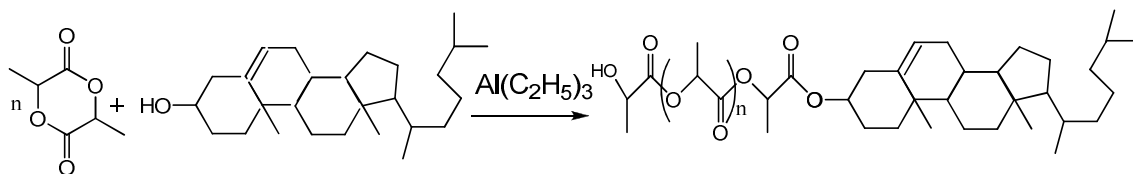


Рис. 1.17. Синтез холестерол-ко-оліго(L-лактидна кислота)

Синтез кополімерів з одним чи двома кінцевими фрагментами Хол: Хол-полі(N-ізопропілакриламід-ко-N,N-диметилакриамід) описаний у [45].

Прекурсор полі(N-ізопропілакриламід-ко-N,N-диметилакриамід) з термінальними ОН групами взаємодіяв з холестерилхлорформіатом (рис. 1.18).

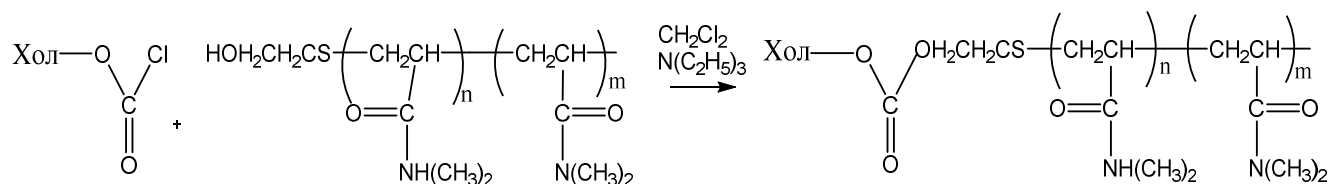


Рис. 1.18. Синтез кополімерів Хол-полі(N-ізопропілакриламід-ко-N,N-диметилакриамід)

Нові біоміметичні блок олігомери були одержані радикальною полімеризацією з переносом атома (ATRP) [46]. 10-Хол-оксидеканол через взаємодію з 2-бromoізобутирилбромідом було перетворено у ATRP макроініціатор з кінцевим активним атомом бромю біля третинного атома карбону (Хол-Br). Надалі Хол-Br був використаний як ініціатор у ATRP полімеризації 2-метакрилоїл-оксіетилфосфорилхоліну (МФХ) з утворенням ПАО (Хол-МФХ) (рис.1.19) [47].

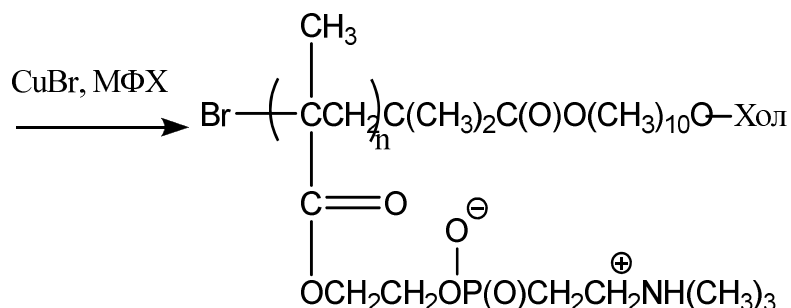
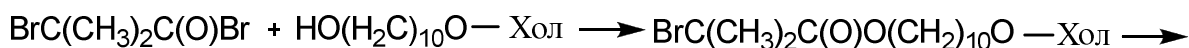


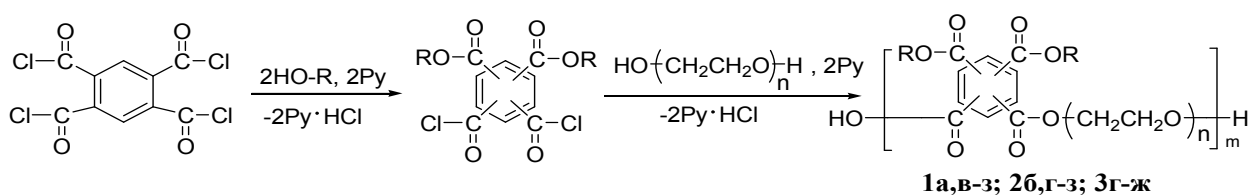
Рис. 1.19. Синтез біоміметичного ПАО Хол-МФХ з кінцевим Хол

Кополімери Хол-МФХ з М.м. 6350, 9460 та 15360, утворюють міцели у водному середовищі розміром біля 200 нм, які було використано для солюбілізації та пролонгованого вивільнення протиракowego препарату адриаміцину.

### 1.3. Синтез амфіфільних олігомерів і полімерів на основі піромелітового діангідриду

Використання діангідриду піромелітової кислоти (ПМДА) для поєднання в молекулі ПАР ліпофільного фрагменту – поліметиленового ланцюга аліфатичного спирту чи холестеролу та гідрофільних ланцюгів ПЕГ в літературі не описано. Разом з тим відомо, що діангідриди тетракарбонових кислот, зокрема ПМДА, менш леткі і значно менш токсичні, ніж ангідриди дикарбонових кислот.

Високу реакційну здатність ПМДА або піромелітоїлтетрахлориду (ТХАПК) дослідники використовують у реакціях полімер- або олігомераналогічних реакціях для створення ПАР. Це реакції ацилювання гідроксилвмісних або нітрогеновмісних нуклеофільних речовин діангідридом або галогентетраангідридом піромелітової кислоти. В роботі [48] представлено синтез олігопероксидів з пероксіестерними, первинно-третинними та дитретинними діалкілпероксидними групами методом низькотемпературної поліконденсації ТХАПК з гідроксилвмісними пероксидами: *трет*-бутилгідропероксидом (ТБГП), *трет*-бутилпероксиметанолом (ТБПМ) або 3-*трет*-бутилперокси-3-метил-1-бутанолом (ТБПМБ), а потім – з поліетиленгліколем (ПЕГ) (рис. 1.20):



де  $m = 2 \div 3$ ;  $n = 2, 3, 4, 6, 9, 13, 35, 115$ ; Py – піридин;

R = -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1); -CH<sub>2</sub>-OO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (2); -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (3).

Рис. 1.20. Схема синтезу олігопероксидів поліконденсацією тетрахлорангідриду піромелітової кислоти з гідроксилвмісними пероксидами

Висока реакційна здатність хлорангідридних груп дозволяє вести обидві стадії процесу за доволі низької температури 0÷20 °С, що сприяє збереженню пероксидних груп.

Амфіфільні естери піромелітової кислоти одержували взаємодією ПМДА з аліфатичними спиртами (АС)  $C_{12}$ - $C_{18}$  з утворенням неповного естеру та наступною його реакцією з етиленгліколем [49]. Одержані естери використовували як депресатори нафтопродуктів.

У роботі [50] описано одержання тетраалкілпіромелітатів на основі ПМДА, індивідуальних спиртів, технічних фракцій спиртів, синтанолів. Синтез проводили в присутності цеоліту при 180-220 °С з одночасною відгонкою води (рис. 1.21). Одержані тетраестери розчиняються в неполярному середовищі, термічно стабільні і використовуються самостійно або в складі масел для експлуатації при підвищених температурах.

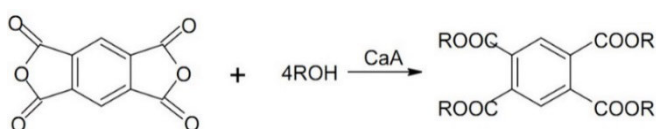


Рис. 1.21. Синтез тетраалкілпіромелітатів, де R:  $C_7H_{15}$ -;  $C_9H_{19}$ -;  $C_{10}H_{21}$ -;  $C_{16}H_{33}$ -;  $C_{18}H_{37}$ ;  $(C_7H_{15}\div C_9H_{19})-(OC_2H_4)_3$ -;  $(C_{10}H_{21}\div C_{18}H_{37})(OC_2H_4)_{10}$ .

Кхатрі та інші [51] також синтезували поверхнево-активний мономер взаємодією ПМДА і 2-гідроксиетилметакрилату (рис. 1.22). Вони відділяли фільтрацією кристалічний пара-ізомер від мета-ізомеру і використовували його у стоматологічних композиціях.

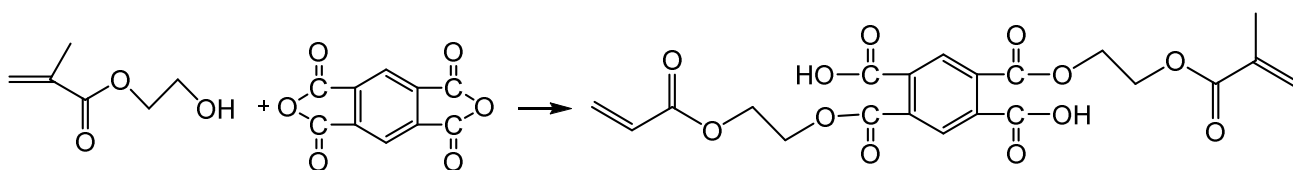


Рис. 1.22. Синтез діестеру піромелітової кислоти і гідроксіетилметакрилату

В літературі описані численні методи синтезу олігомерних і полімерних естерів з використанням ангідридів кислот. Зокрема, в [52] одержували гідрофобні, гідрофільні та амфіфільні полімери на основі кислоти і/або ангідриду: піромелітового, тримелітового, малеїнового, сукцинангідриду, фталевого, тетрагідрофталевого чи їх комбінації через їх взаємодію з поліетиленоксидами (рис. 1.23. а) або плуроніками (рис. 1.23. б) з термінальними аміногрупами.





Рис. 1.23. Сегментовані кислі амід-іміди піромелітової кислоти з фрагментами: а – поліоксиетилену; б – плюроніку.

У роботі [53] ПМДА використано як естерифікуючий реагент для модифікації мікрокристалічної целюлози у присутності фосфатної кислоти, у [54] описано модифікацію лізинових груп ліпази за допомогою ПМДА і використання модифікованого біокатализатора у реакціях трансестерифікації.

### 1.3.1.Токсичність піромелітатів

Порівняння естерів піромелітової і тримелітової кислот свідчать про відсутність великої відмінності у їх токсичності. Вони відносяться до малотоксичних і не створюють у повітрі концентрації, що викликають отруєння. Середньо-смертельна доза при введенні у шлунок мишей і щурів не досягається. При разовому нанесенні на шкіру і слизові оболонки очей місцева дія не виражена. Кумулятивний ефект мелітатів на смертельному рівні практично відсутній, а у випадку тривалої роботи існує можливість резорбції мелітатів через непошкоджену шкіру. У порівнянні з о-фталатами мелітати є менш токсичними. Разом з тим, мелітати, як і о-фталати, мають політропну дію і вражають, переважно, нирки [55]. Відомо, що при пероральному введенні тризононіл-тримелітату  $LD_{50} > 10$  г/кг для щурів, при введенні 2-етилгексил-, ізооктил-, децил- і октил-тримелітатів  $LD_{50} > 3,2$  г/кг для щурів і мишей [56]. При дермальній дії 2-етилгексилтримелітату для щурів  $LC_{50} > 20$  мл/кг,

шляхом інтенсивної інгаляції LC50 знаходиться в межах 0,23 ÷ 2,64 мг/л. Слід відмітити, що LD50 для мало токсичних речовин 5-15 г/кг.

Стосовно токсичної дії піромелітової кислоти у [57] визначено, що внутрішньочеревним введенням піромелітової кислоти LD50 для мишей складає 300 мг/кг. Токсична дія ПМДА у [58] при пероральному введенні визначена: для свиней - LD50 1,595 г/кг, для мишей LD50 2,400 г/кг, для щурів LD50 2,250 г/кг ПМДА; а піромелітова кислота показує чутливість шкіри свиней при аплікаціях - 0,2 мг/кг.

## **1.4. Міцелоутворення поверхнево-активних олігомерів**

### **1.4.1. Формування ієрархії міцел**

Молекули амфифільних ПАР складаються з двох або більше фрагментів з вираженою протилежною спорідненістю до розчинника. У воді або інших розчинниках молекули ПАР асоціюють з пониженням вільної енергії розчину. Сольватобонні фрагменти молекул асоціюють з утворенням дисперсної нанофази взаємопроникних фрагментів, яка відділена від розчинника сольватотильною кінцевою групою або фрагментом. Такі асоціати молекул ПАР є міцелами і утворюють колоїдні дисперсії з розміром частинок або дисперсної фази в межах 5 - 100 нм [59]. Колоїдні дисперсії утворюються по досягненні певної концентрації - критичної концентрації міцелоутворення (ККМ) і температури [60].

Головною рушійною силою самоасоціації амфифільних полімерів є зменшення вільної енергії системи за рахунок виштовхування гідрофобних фрагментів з водного середовища з утворенням ядра міцели стабілізованого гідрофільними блоками, що орієнтовані в воду [61]. Амфифільні блок-кополімери АВ-типу з довжиною гідрофільного блоку вищою, ніж ліпофільного блоку можуть сформувати сферичні міцели у водних розчинах [62]. Якщо довжина гідрофільного блоку занадто велика, кополімери існують у воді, як унімери (окремі молекули). У випадку дуже довгого ліпофільного блоку формуються колоїдні структури неміцелярної морфології –

стрижнеподібні, ламелярні тощо [63]. Чим нижче значення ККМ амфифільного блок-кополімеру, тим стабільніші міцели, навіть при низькій концентрації ПАР [64]. Це особливо важливо у тих галузях використання, де необхідно забезпечити стабільність міцел при дуже малих концентраціях, наприклад, при використанні міцел або їх агрегатів як носіїв ліків. Зокрема, при ін'єкціях і розведенні міцелярних систем у великому об'ємі крові, міцели з високим значенням ККМ можуть диссоціювати до унімерів та випадати в осад [65].

Зі збільшенням концентрації ПАР або ПАО сферичні міцели можуть перетворюватись у інші колоїдні структури. Показано, що зі збільшенням концентрації амфифільних ПАО відбувається асоціація первинних мономолекулярних міцел з утворенням асоціатів, наприклад, циліндрів, як в полярних так і в неполярних середовищах [66]. Зі збільшенням концентрації міцели можуть залишатися сфероїдними або зростати, або формувати плоскі (дископодібні) колоїдні утворення, або видовжені (циліндричні, стрижнеподібні). Форма міцел характеризується величиною параметра упакування молекул ПАР -  $P$  [1]. Параметр  $P = v/a_0 l$ , де  $v$  та  $l$  – об'єм та довжина ліпофільного фрагменту (блоку), а  $a_0$  – оптимальна площа, яку займає молекула ПАР на межі міцела-вода [67] і визначається перерізом головної групи і різними взаємодіями при формуванні міцели. ПАР, яка характеризується величиною  $P < 1/3$ , формує сферичні або сфероїдальні міцели; при  $1/3 < P < 1/2$  – видовженої форми, які можуть передувати гексагональній мезофазі; при  $1/2 < P < 1$  – площинні міцели, які можуть передувати утворенню бішарових міцел та ламелярної фази; при  $P > 1$  – зворотні міцели. (рис. 1.24).



Рис. 1.24. Зміна форми колоїдних утворень, при збільшенні концентрації ПАР в залежності від будови молекули, яка визначає параметр упакування  $P = v/a_0 l$

У [17] показано, що збільшення концентрації амфіфільного ПАО–полоксамера, супроводжується утворенням різних колоїдних структур - або ієрархії міцелярних структур (рис. 1.25):

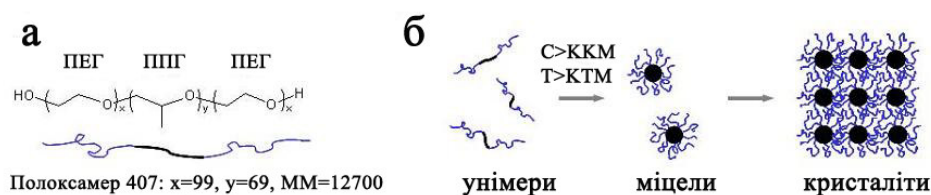


Рис. 1.25. Схема формування ієрархії міцелярних структур полоксамера

У [17] вважають, що кожному виду міцел відповідає «своя» мезофаза: сферичні міцели можуть утворювати кубічний кристал, відповідно, циліндричні здійснюють гексагональне пакування, а шаруваті утворюють ламелярну фазу.

#### 1.4.2. Особливості міцелоутворення у колоїдних розчинах амфіфільних поверхнево-активних блок-кополімерів і блок-коолігомерів

Особливий інтерес при створенні нанопрепаратів у медицині представляють собою поверхнево-активні амфіфільні блок-кополімери і блок-коолігомери.

Блок-кополімери або блок-коолігомери можуть містити два ( $N_A$ ,  $N_B$ ) або більше високомолекулярних блоків. Необхідною умовою амфіфільності має бути суттєва різниця у природі блоків  $N_A$  і  $N_B$ . Блок-кополімери, які містять блоки великого розміру демонструють малу поверхневу активність. Це спостерігається тоді, коли ізольована молекула може формувати мономолекулярну (унімерну) міцелу, у якій блок з меншою спорідненістю з розчинником формує компактне кільце [68, 64, 1]. У цій конформації контакт між сольватобним (або гідрофобним для водного середовища) фрагментом і розчинником унеможлиблюється унаслідок того, що більш сольватобільний блок утворює «петлю», яка може повністю запобігти цьому контакту. Мономолекулярна міцела може формуватись за дуже низької концентрації ПАВ, при якій «унімер» не адсорбується на міжфазній поверхні, так як знаходиться у розчиннику у стані, рівень енергії якого є нижчим, ніж у

адсорбованому на міжфазі [67]. У [69] показано, що амфіфільні блок-кополімери, які у водному середовищі сформували міцели можуть не демонструвати зниження поверхневого натягу.

У розчинниках, близьких за природою до певного блоку, блок-кополімери і блок-олігомери можуть формувати міцели з одної або з великої кількості макромолекул. Міцелярне ядро формується з блоків, не розчинних у середовищі, а корона – з розчинних. ККМ полімерних та олігомерних ПАР часто важко визначити, так як їх значення можуть бути дуже малими або утворення міцел відбувається у широкому проміжку концентрацій унаслідок широкого розподілу за функціональністю і молекулярною масою [65]. Формування міцел у колоїдних розчинах блок-кополімерів досліджують методом флуоресцентної проби або методами розсіювання (світла, рентгенівських променів, нейтронів) [67].

Проведені у [1] дослідження показали, що формування міцел блок-кополімерами відбувається повільніше, ніж як дифузійно-контрольований процес і відчутно сповільнюється із збільшенням довжини ліпофільного блока. Формування (руйнування) міцел блок-кополімерів відбувається через реакції фрагментації, а області міцелоутворення відповідає енергія молекули, рівна вільній енергії переходу ліпофільних (поліпропіленоксидних) фрагментів з міцели у водну фазу. Коли процес обміну у міцелярних системах блок-кополімерів стає повільнішим, ніж у випадку низькомолекулярних ПАР на 10 порядків, найбільші нерозчинні блоки утворюють міцелярне ядро. Час існування міцел блок-кополімерів набагато довший, ніж низькомолекулярних ПАР. Дослідження динаміки обміну у водних міцелярних розчинах блок-кополімерів, у яких відбувалась солюбілізація у ядрах міцел показали, що час знаходження солюбілізата у ядрі цих міцел набагато довший, ніж у міцелах низькомолекулярних ПАР. Результати подібних досліджень і відносно довгий час «життя» міцел блок-кополімерів свідчить про перспективність використання міцелярних систем блок-кополімерів і блок-олігомерів у створенні засобів для доставки ліків.

Вибір гідрофобного блоку, який утворює ядро міцели, є чинником, що визначає такі властивості олігомерної або полімерної міцели як стабільність, здатність солюбілізувати ліки, солюбілізаційна ємність ( $S_m$ ) та здатність вивільняти солюбілізовані ліки [70]. Сегрегація гідрофобних ланцюгів в водному середовищі є рушійною силою міцелоутворення і залежить від комбінації міжмолекулярних сил: гідрофобної та електростатичної взаємодії, комплексоутворення з металами, водневих зв'язків [71].

Хімічна природа і молекулярна маса гідрофільного блоку також принципово впливає на солюбілізаційну ємність, стійкість міцел, кінетику циркуляції міцелярних агрегатів у крові. Поліетиленгліколь найчастіше використовують як гідрофільний фрагмент блок-кополімеру, оскільки він здатний уникати розпізнавання ретикуло-ендотеліальним апаратом, нетоксичний (згідно з FDA), добре розчинний у воді, є гнучким тощо. Тому часто використовується як компонент в різних фармацевтичних композиціях. Альтернативою ПЕГ слугують гідрофільні блоки полі(N-вініл-2-піролідону) [72] та полі(акрилової кислоти) (ПАК) [73].

### **1.5. Колоїдні структури поверхнево-активних олігомерів і полімерів як носії для іммобілізації лікарських препаратів**

Актуальною проблемою є створення наноносіїв (наноконтейнерів) для доставки гідрофобних ліків в патологічні клітини на основі міцел та міцелярних агрегатів [74]. Відомо, що недоліком лікарських препаратів для лікування широкого кола онкологічних, серцево-судинних та запальних захворювань, перш за все, є їх мала розчинність у водних середовищах. Це зумовлює розвиток досліджень нанотерапевтичної доставки ліків з використанням асоціатів ПАР– міцел, везикул, ліпосом [75].

Полімерні міцели та їх агрегати різної структури, сформовані амфифільними блок-кополімерами, як носії лікарських засобів мають такі переваги: висока стабільність *in vitro* та *in vivo*, хороша біосумісність, біодеградабельність. Вони можуть бути використані для солюбілізації у

водному середовищі обмежено або нерозчинних у воді лікарських речовин. Полімерними носіями лікарських засобів слугують: розчинні полімери, мікрочастинки, сформовані з природних і синтетичних полімерів, мікрокапсули, ліпопротеїни, ліпосоми і міцели, які можуть змінювати конформацію, структуру, форму у відповідь на зовнішню стимуляцію (наприклад, зміну рН або температуру) [76].

Для забезпечення розчинності ліпофільних ліків інколи використовують певні клінічно дозволені органічні розчинники [77]. Проте, багато співрозчинників або ПАР викликають небажані побічні ефекти унаслідок їх токсичності [78]. Новішим є застосування ліпосом [79] і циклодекстринів [80]. Проте, емність ліпосомальної мембрани і внутрішня порожнина циклодекстрину щодо нерозчинних у воді молекул достатньо обмежена.

Показано, що «ідеальні» самоорганізовані системи доставки ліків повинні довільно утворюватися при змішуванні ліків і дисперсних частинок або молекул носіїв. Їх розмір повинен складати близько 10 нм для того, щоб мати можливість дифундувати у тканини і навіть клітинні мембрани. Вони повинні бути стабільними в природних умовах протягом досить тривалого часу і не повинні спричиняти будь-які біологічні реакції [81]. Крім того, іммобілізація ліків у носях (міцелах, ліпосомах, наночастинках тощо) забезпечує їх захист від можливої інактивації під дією біологічного середовища і не викликає небажаної побічної дії на здорові органи і тканини.

Велика кількість робіт присвячена створенню амфіфільних ПАР, здатних капсулювати протипухлинний засіб куркумін, що дозволяє збільшити його розчинність [82, 83]. Капсулювання куркуміну у міцелах етерів холестерил-поліетиленгліколів дозволило створювати його значну концентрацію у водному середовищі із збереженням активності щодо клітин міеломи і стійкості до гідролізу [84]. Використання холестеролу при формуванні ліпосом і капсулюванні у них ліків дозволяє регулювати стабільність ліпосом, час виділення ліків та циркулювання їх у крові, забезпечує нетоксичність і біосумісність.

Для солюбілізації ліків у ядрі міцел використовували ряд блок-кополімерів ПЕГ з полі(L-амінокислотами) [85, 86]. Міцелярні розчини кополімеру ПЕГ-бл-полі(капролактону) були використані як засоби доставки дигідротестостерону [87]. У [88, 89] описана ефективна солюбілізація у міцелах, які сформовані блок-кополімерами ПЕГ-бл-полі(етилен) таких ліків, як паклітаксел, тамоксифен, камптотецин, порфірин, вітамін К3.

Міцели кополімерів ПЕГ750-ПЕ, ПЕГ2000-ПЕ і кон'югати ПЕГ5000-ПЕ продемонстрували високу здатність накопичуватися в пухлині легеневої карциноми Льюїса і пухлині з відносно невеликим розміром судинної сітки порівняно зі здоровими тканинами м'язів у мишей [90].

У [91] показано, що час циркуляції та біорозклад полімерних міцел, що сформовані кополімерами полі(оксіетилен)-бл-полі(аспарагінова кислота) з ковалентно прищепленим адриаміцином залежить від відносного розміру блоків кополімеру. Збільшення довжини блоків ПЕГ і зменшення блоків полі(аспарагінової кислоти) приводить до збільшення тривалості часу циркуляції носіїв.

Низка ліків, зокрема таких як адриаміцин [92], антрациклінові антибіотики [93], полінуклеотиди [94], доксорубіцин [95] ті ін. були ефективно солюбілізовані полімерними міцелами і продемонстрували менший вплив на здорові клітини, ніж неімобілізовані у носіях ліки. [96].

### **1.5.1. Солюбілізація куркуміну у носіях**

Останнім часом велика кількість публікацій присвячена біологічно активній речовині – куркуміну - основному куркуміноїду куркуми (*Curcuma longa*) (харчова добавка E-100) [97]. Комерційний куркумін містить три основних складових куркуміну: біля 77 % куркуміну-I, 17 % куркуміну-II (або деметоксикуркуміну) та 3 % куркуміну-III (або біс- деметоксикуркуміну) (рис. 1.26).



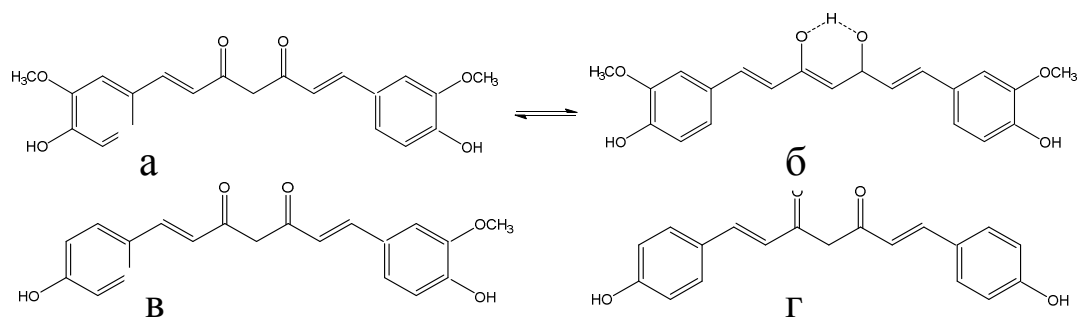


Рис. 1.26. Куркуміноїди - складові куркуми: а - куркумін-I (кетонна форма), б - енольна форма куркуміну-I, в- куркумін-II, г - куркумін-III.

Важливою властивістю куркуміну є його антиоксидантна, протизапальна і, особливо, протиракова активність, що зумовлює широке дослідження його як лікарського засобу [98]. Разом з тим, куркумін практично не розчинний у воді, крім того, у водному середовищі відбувається таутомерія, гідроліз та розклад його молекули з утворенням різних продуктів розкладу [99]. Встановлено, що протягом 30 хв. після внесення у натрієво-фосфатний буфер з рН 7,2, більше, ніж 90% куркуміну перетворюється на транс-6-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-5-гексеналь з утворенням в невеликій кількості ваніліну, ферулової кислоти, ферулоїлметану, ацетону [100].

Ці фактори зумовлюють його низьку біодоступність в організмі, погане пероральне поглинання і швидке перетворення та розклад у кишківнику і печінці. Використання наноносіїв для іммобілізації і доставки куркуміну забезпечує його колоїдну розчинність й ізоляцію від впливу водного середовища організму та знижує швидкість його біоперетворення. Тоннесен встановив, що міцелярна солюбілізація сповільнює гідролітичний розклад куркуміну до періоду напіврозпаду - 2 місяці [101].

У ряді джерел наведені результати використання нанотехнологічних форм куркуміну: у [102] куркумін іммобілізували у твердих ліпідних наночастинках; Бішт з колегами для інкапсуляції куркуміну використовували міцелярні агрегати зшитих кополімерів полі(N-ізопропілакріламід-ко-N-вініл-2-піролідон-ко-поліоксіетилен-акрилатів) [83]. Саху та ін. солюбілізували

куркумін у міцелярних розчинах диблок-коолігомеру метоксиполіоксі-етиленпальмітату [15].

У [103] куркумін іммобілізували у полімерних композитних наночастинках, одержаних іонотропним гелеутворенням з наступним полікатіонним зшиванням трьох полімерів: альгінату, хітозану і плуроніка з нанокуркуміном для доставки до ракових клітин. Було показано, що інкапсуляція куркуміну в композитних наночастинках ефективніша, ніж в альгінатно-хітозанових наночастинках без плуроніка. Було також досліджено вплив розподілу частинок за розмірами на ефективність і кінетику вивільнення куркуміну. Для іммобілізації куркуміну як матриця були використані нановолокна на основі полікапролактону [104]. Одержаний матеріал демонстрував біологічну активність, зниження індукції запалення і збільшення швидкості закриття рани та використаний для перев'язки ран. У [105] показано, що куркумін, модифікований ПЕГ, має набагато більший вплив на інгібування росту клітин раку підшлункової залози в порівнянні з вільним куркуміном.

Ананд з колегами солюбілізували куркумін в колоїдних розчинах полі(молочна-ко-гліколевої кислоти) (ПМГК) в присутності ПЕГ [106]. Авторами показано, що іммобілізований куркумін у наноформі ефективніше поглинається клітинами, ніж вільний куркумін *in vitro*. Мукерджі і Вішванатан [107] інкапсулювали куркумін у гладких сферичних наносферах ПМГК з ефективністю 91% і показали краще поглинання нанокуркуміну клітинами раку простати і більший вплив, ніж вільний куркумін.

Використання аморфної полімерної твердої дисперсії, нанокристалічної твердої дисперсії і наноемульсії як носіїв куркуміну показали 12-ти, 16-ти і 9-разове збільшення пероральної біодоступності куркуміну, відповідно [108].

Як носії куркуміну були використані самоорганізовані змішані ансамблі міцел розміром близько 10 нм на основі етеру холестерил-оксиполіоксіетилену і куркуміну [86]. Яллапу з колегами інкапсулювали куркумін у наночастинках полі(молочна-ко-гліколевої кислоти) в присутності стабілізаторів - полівінілового спирту та полі-L-лізину [109, 110].

Імобілізація куркуміну за емульсійною методикою у полімерних наночастинках *in vitro* показало зростання пероральної біодоступності щонайменше в дев'ять разів порівняно з куркуміном, який вводили разом з піперинном як підсилувачем адсорбції, при цьому вивільнення куркуміну *in vitro* відбувалось переважно за рахунок явища дифузії [111].

Показано більшу терапевтичну ефективність *in vitro* куркуміну, інкапсульованого у полімерних носіях (при менших дозах), ніж вільного куркуміну [15] (щодо ліній клітин раку підшлункової залози людини) та [112].

З огляду на вищесказане, розроблення і дослідження способів імобілізації для транспортування куркуміну до патологічних клітин і його тривале циркулювання в організмі є актуальним питанням.

#### **1.6. Синтез наночастинок металів в міцелярних структурах амфіфільних полімерів**

В останні роки одержання та дослідження нанорозмірних частинок металів та оксидів, як один з напрямів нанотехнологій привертають увагу дослідників через їх унікальні властивості та широке використання [113]. Завдяки малим розмірам, великій питомій площі поверхні, а також регульованим фізико-хімічними властивостям наночастинок, вони суттєво відрізняються від матеріалу в масі [114]. Методи, які використовують для синтезу наночастинок металів, включають фотохімічне, електрохімічне або хімічне відновлення, радіолітичні, поліольні методи тощо [115, 116, 117]. Синтез наночастинок металів за допомогою ПАО і полімерів у їх колоїдних розчинах має ряд переваг. По-перше, гомополімери та блоккополімери здатні ефективно стерично стабілізувати наночастинок в розчинах. По-друге, полімер, який містить певні функціональні групи і утворює полімерні міцели або міцелярні структури, може бути одночасно відновником та стабілізатором наночастинок. По-третє, варіюючи структуру, склад, розмір міцел та міцелярних агрегатів природою, складом, молекулярною масою, ГЛБ ПАО і полімерів можна здійснювати контроль розміру та морфології наночастинок

металів [118]. Використання ПАО і полімерів забезпечує стеричну стабілізацію наночастинок металів, які формуються і одержання їх стійких диспесій, що зумовлює перспективність цього методу [119].

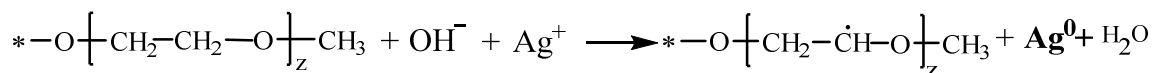
Зацікавленість у нових ПАО і полімерів для використання у синтезі нанорозмірних частинок металів зумовлена також їх здатністю до формування прямих та зворотних міцел та міцелярних структур [115]. Формування наночастинок в таких системах відбуваються переважно в реакціях відновлення прекурсорів.

Існує цілий ряд хімічних методів їх одержання, більшість з яких передбачає використання різних відновників, зокрема, гідрозин, іони заліза, аскорбінову кислоту тощо [120, 121]. Розмір і форма наночастинок залежить від умов реакції і концентрації прекурсорів. Відомо, що в процесах синтезу наночастинок металів використовують водорозчинні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь [122, 123, 124], гумміараб'як [125, 126], полімери на основі целюлози [127], діамін термінований поліетиленоксид [128], функціоналізовані амінами дендримери іміну поліпропілену третього покоління [129],  $\alpha$ -біонітил-поліетиленгліколь-блок-полі (2 - (N, N-диметиламіно)етилметакрилат) [130]. Наночастинки Au і Ag були одержані з використанням амфифільних триблок кополімерів Плуоронік у водному [131] та органічному [132] середовищах. Деякі з них можуть виступати одночасно як відновники і стабілізатори.

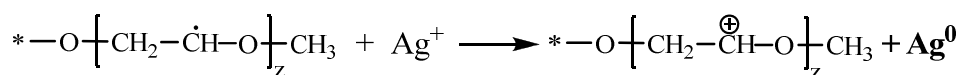
У [133] представлено одноелектронний механізм відновлення катіонів  $\text{Ag}^+$  за участю ПЕО. У [23] колоїдне нанорозмірне срібло одержували у концентрованих бензенових розчинах амфифільного гребінчастого кополімеру полі(1-додецен-ко-малеїновий ангідрид-ко-метилполіетиленгліколь 350), який утворює полімерні агрегати. При введенні прекурсорів  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  або  $\text{AgNO}_3$  відбувається відновлення  $\text{Ag}^+$  до  $\text{Ag}^0$ . Процес відновлення  $\text{Ag}^+$  відбувається у гідрофільній області полімерних агрегатів - нанореакторів, у яких солюбілізується водний розчин прекурсорів за участю поліоксіетиленових фрагментів. Окисно-відновний процес, що відбувається у нанореакторах можна

представити рядом послідовних реакцій з одноелектронним переносом за участю ПЕО [134].

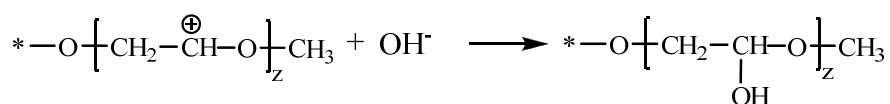
На першій стадії  $\text{Ag}^+$ , який є окисником, взаємодіє з мобільним атомом гідрогену у ланцюгу ПЕО (відновник) у присутності  $\text{OH}^-$  і відновлюється до  $\text{Ag}^0$  з утворенням поліетиленоксид-радикалу і води:



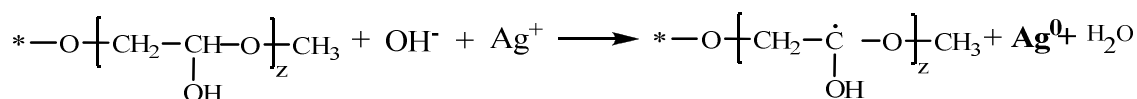
Наступна взаємодія поліетиленоксид-радикалу з  $\text{Ag}^+$  супроводжується переносом електрону і відновленням  $\text{Ag}^+$  до  $\text{Ag}^0$  з утворенням поліетиленоксид-катиону,



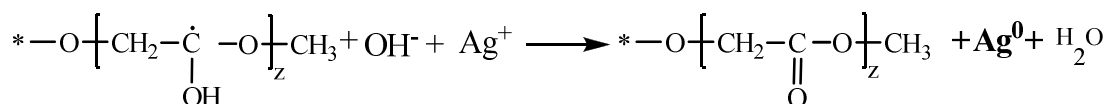
який взаємодіє з гідроксид – аніоном з утворенням фрагменту з  $\text{OH}$  групою:



Фрагмент поліетиленоксиду з гідроксильною групою і мобільним атомом гідрогену також відновлює наступний катіон до  $\text{Ag}^0$  з утворенням нового радикалу:



У наступній стадії цей радикал генерує протон  $\text{H}^+$  та аніон-радикал, який відновлює  $\text{Ag}^+$  до  $\text{Ag}^0$  та перетворюється на карбоніл у складі естерної групи:



Нанорозмірні частинки міді, срібла, кадмію та сульфїду кадмію отримували відновленням воднем у асоціатах етилгексилового діестеру сульфобурштинової кислоти у колоїдних системах вода/олія у циклогексані або ізооктані [135]. У [136] наночастинки срібла одержували фотохімічним відновленням катіонів срібла  $\text{Ag}^+$ , з'язаних у хелатні комплекси з іонізованими карбоксилатними групами поліакрилової кислоти (ПАК) у її водних розчинах.

Встановлено, що форма та розмір наночастинок срібла залежить від співвідношення та концентрації депротонованої ПАК і прекурсорю  $\text{AgNO}_3$ .

З огляду на існуючі повідомлення зрозуміло, що пошук рішень і методів синтезу нанорозмірних частинок металів, зокрема, створення полімерних матеріалів, здатних формувати нанореактори синтезу таких частинок, є актуальною науковою та практичною проблемою.

\*\*\*

З літературного огляду можна зробити висновок, що в останні роки інтенсивно проводяться пошук методів синтезу нових амфіфільних поверхнево-активних олігомерів і полімерів, здатних формувати як у водних середовищах, так і у неполярних розчинниках самовпорядковані колоїдні структури, форма, розмір та будова яких зумовлена хімічною будовою ПАО. Особливий інтерес приділяється ПАО, які мають біосумісні і біодеградабельні властивості та здатні утворювати міцели і міцелярні агрегати різної будови, які можуть сольобілізувати нерозчинні у воді речовини, зокрема лікарські і біологічно-активні. Зокрема, такі ПАО містять фрагменти поліетиленоксиду та холестеролу. Їх використовують у біотехнології, медицині і фармації для сольобілізації лікарських речовин і створення носіїв. Разом з тим, можливість формування колоїдних утворень у неполярних розчинниках використовують для синтезу наночастинок металів.

На наш погляд, використання методу ацилювання піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук – первинних одно і двоатомних спиртів, дозволить синтезувати ПАО з заданою хімічною будовою, із заданою кількістю та природою блоків, регульованим ГЛБ та іншими колоїдно-хімічними властивостями. Це дозволить створити нові системи транспортування лікарських препаратів у медицині, капсулювання біологічно-активних речовин у фармації і косметології, створити нові методи одержання нанореакторів нанорозмірних металів та їх оксидів.

## РОЗДІЛ 2

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

#### 2. 1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристики

*Піромелітовий діангідрид*: Sigma Aldrich, вміст основної речовини > 97%, очищували сублімацією у вакуумі при залишковому тиску 0,6-1,3 кПа., зберігали в ексікаторі над кальцій хлоридом.  $T_{\text{топл.}}=559-561\text{K}$  (літ. 283-286°C [137]), кислотне число 1036 мг КОН/г (розрах. 1029 мг КОН/г).

*Монометилкові етери поліетилегліколів*: Aldrich, вміст основної речовини > 98%, Mr: 350 (МПЕГ350), 550 (МПЕГ 550), 750 (МПЕГ750); висушували відгонкою азеотропної суміші води з бенzenом (393K).

*1-Бутанол*: Aldrich, очищували кип'ятінням з CaO протягом 4 годин і наступною перегонкою над магнієвою стружкою [138] ( $d^{20}$  805,7 кг/м<sup>3</sup>,  $T_{\text{кип}}$  390,7K).

*1-Октанол*: Aldrich, очищували висушуванням над CaO протягом 2 діб і наступною перегонкою з магнієвою стружкою ( $d^{20}$  824,0кг/м<sup>3</sup>,  $T_{\text{кип}}$  468K).

*Цетиловий спирт*: Aldrich, вміст основної речовини > 98% , використовували без очищення.

*Політетрагідрофуан*: Aldrich, М.м. 660 (ПТГФ660), вміст основної речовини > 98%, висушували відгонкою азеотропної суміші води з бенzenом (393K).

*Триетиламін* марки "ХЧ"  $d^{25}=722,9$  кг/м<sup>3</sup>, додатково очищували вакуумною перегонкою ( $T=313\text{K}$ ;  $P=1,2$  кПа).

*Стирен*: Merck, вміст основної речовини 99 %  $d^{20}=906$  кг/м<sup>3</sup>;  $n_d^{20}=1.5469$  очищували перегонкою у вакуумі ( $T=304\text{K}$ ;  $P=1,3$  кПа).

*Холестерол*: Sigma Aldrich, вміст основної речовини  $\geq 99\%$ , висушували відгонкою азеотропної суміші води з бенzenом (393K).

Діестер діетиленгліколю і (N,N'-дистеароїл)-діоксіетилендиглутамату використовували синтезований та очищений згідно методики [139].

*Диметилформамід*: Aldrich, висушували над КОН протягом 24 годин, потім над СаО 48 годин і наступною вакуумною перегонкою [138].

*Вода*: дистилат  $d^{20} = 998 \text{ кг/м}^3$ ;  $n_d^{20} = 1,333$ .

*Барвники*: *малахітовий зелений (оксалатна сіль)*: Aldrich, вміст основної речовини 99 %; *судан III*: Aldrich, вміст основної речовини 99 %; *нільський червоний*: Aldrich, вміст основної речовини 99 %; *куркумін*: Overseal Natural Ingredients Ltd, вміст основної речовини 99 %, використовували без очищення.

*Пероксодисульфат амонію*: Aldrich, вміст основної речовини 99 %, використовували без очищення.

*Аргентум нітрат*: марки "ЧДА" використовували без очищення.

*Розчинники*, крім вище зазначених випадків, використовували марок "ХЧ" та "ОСЧ9-5". Додатково розчинники очищували за методиками [137, 140].

## 2.2. Методики проведення синтезів

### 2.2.1. Методика синтезу диблок-олігомерів алкілметоксиполіоксіетилен-піромелітатів

Синтез диблок олігомерів - діестерів піромелітової кислоти алкіл метилполі(оксіетилен)піромелітатів (АС-ПМК-МПЕГ) проводили двостадійно послідовною взаємодією ПМДА з АС та МПЕГ. На першій стадії взаємодією ПМДА і АС одержували моноестер-моноангідрид алкілпіромелітат, на другій стадії - диблок-олігомер діестер піромелітової кислоти АС-ПМК-МПЕГ (рис. 2.1.).

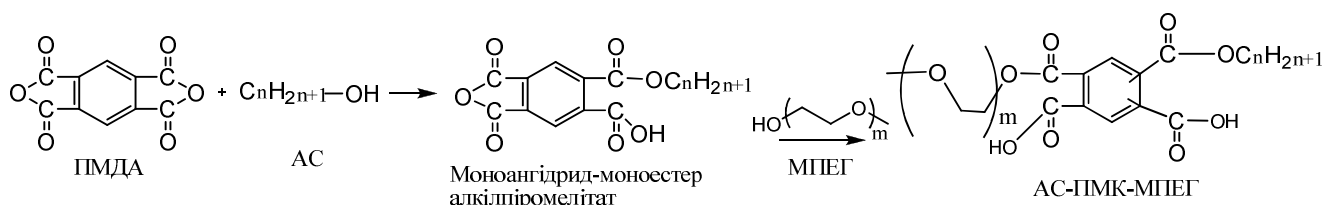


Рис. 2.1. Схема синтезу диблок-олігомерів - діестерів піромелітової кислоти АС-ПМК-МПЕГ

На першій стадії у тришийковий реактор, споряджений мішалкою та зворотним холодильником вносили розчинник ДМФА, ПМДА та АС при



мольному співвідношенні ПМДА:АС=1:1, перемішували їх при 353К до розчинення, додавали ТЕА (0,02 моль/л) і термостатували при перемішуванні до закінчення утворення моноестеру-моноангідриду. Сумарна концентрація ПМДА і АС – 2,00 моль/л. На другій стадії у реактор додавали монометиловий етер поліетиленгліколю МПЕГ (М.м. 350-750 г/моль) у еквімолярному співвідношенні до моноестеру і проводили їх взаємодію при перемішуванні і 353К до завершення утворення діестеру піромелітової кислоти (ДЕПК) АС-ПМК-МПЕГ (рис. 2.1). Після цього відганяли розчинник за пониженого тиску. Протягом синтезу конверсію ПМДА контролювали рН-метричним титруванням СООН груп та мас-спектрометрією.

### 2.2.2. Методика синтезу диблок-олігомерів холестерил(метилполіоксіетилен)піромелітатів

Синтез ДЕПК диблок-олігомерів холестерил-(метилполіоксіетилен)-піромелітатів (Хол-ПМК-МПЕГ) здійснювали двостадійно послідовною взаємодією ПМДА з МПЕГ та холестеролом за схемою на рис. 2.2:

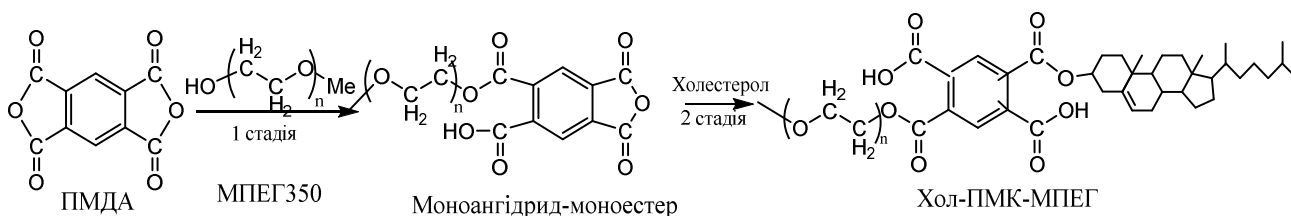


Рис. 2.2. Схема синтезу диблок-олігомерів Хол-ПМК-МПЕГ

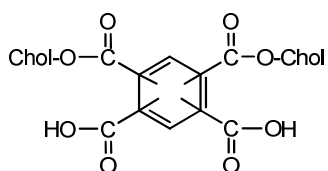
На першій стадії взаємодією ПМДА і МПЕГ одержували моноангідрид-моноестер метилполіоксіетиленпіромелітат, а над другій - через його взаємодію з Хол одержували диблок-олігомер - діестер Хол-ПМК-МПЕГ.

На першій стадії у тришійковий реактор з мішалкою та зворотним холодильником вносили ДМФА, ПМДА та МПЕГ (М.м. 350÷750 г/моль) при мольному співвідношенні ПМДА:МПЕГ=1:1,1, перемішували їх при 353К до розчинення, додавали ТЕА (0,02 моль/л) і термостатували при 353К. Сумарна концентрація ПМДА і МПЕГ 2,00 моль/л.

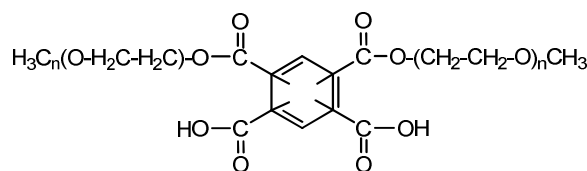
На другій стадії у реактор додавали Хол у еквімолярному співвідношенні до моноестеру і проводили їх взаємодію при перемішуванні і 353К до завершення утворення ДЕПК. Протягом синтезу конверсію ПМДА контролювали рН-титриметрично визначенням кількості вільних СООН та мас-спектрометрією. По закінченні синтезу відганяли розчинник за пониженого тиску і проводили очищення Хол-ПМК-МПЕГ від залишкових реагентів і побічних продуктів.

### 2.2.2.1. Методика очищення Хол-ПМК-МПЕГ

Мас-спектрометрією встановлено, що під час синтезу Хол-ПМК-МПЕГ утворювалась невелика кількість побічних продуктів:



дихолестерилпіромелітат



ди(метилполіоксіетилен)піромелітат

Для очищення Хол-ПМК-МПЕГ після відгонки розчинника ДМФА з реактора продукти реакції розчиняли в ацетоні та відфільтровували нерозчинний в ацетоні дихолестерилпіромелітат, після чого двічі переосажували Хол-ПМК-МПЕГ з ацетону у гексан для видалення залишків Хол. Осад висушували, розчиняли у водному розчині натрій карбонату з рН 8 (100 мл на 2-3 г продуктів реакції) і осажували Хол-ПМК-МПЕГ додаванням 5% розчину НСІ (до рН 2) і висолюванням NaCl. Очищення осадженням у водному середовищі повторювали двічі. Одержаний осад розчиняли в ацетоні, NaCl відфільтровували. Одержаний осад Хол-ПМК-МПЕГ промивали водою і висушували при 328К. Після цього олігомер двічі переосажували з розчину ацетону у гексан для видалення залишків гідрофобних домішок (Хол) та висушували осад. Вихід становив 50-60%.

### 2.2.3. Методика синтезу триблок олігомерів дихолестерилполіоксіетилендипіромелітатів

Синтез триблок олігомеру дихолестерилполіоксіетилендипіромелітату Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол (рис. 2.3) здійснювали у дві стадії.

На першій стадії взаємодією поліетиленгліколю ПЕГ600 з ПМДА одержували діестер-діангідрид полі(оксіетилен)дипіромелітату ПМА-ПЕГ600-ПМА з кінцевими ангідридними групами, на другій стадії взаємодією ПМА-ПЕГ600-ПМА з Хол одержували триблок кополімер Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол (рис. 2.3).

На 1-й стадії 5 ммоль (3г) ПЕГ600 розчиняли у 17 г ДМФА, додавали 12 ммоль (2,61 г) ПМДА і 0,048г ТЕА (мольне співвідношення ПЕГ600:ПМДА=1:2,4 - надлишок ПМДА вводили для запобігання поліконденсації ПЕГ600 з ПМДА). Після розчинення реагентів через реакційну масу барботували аргон, закривали реактор і термостатували при 353К до закінчення реакції (близько 24 год).

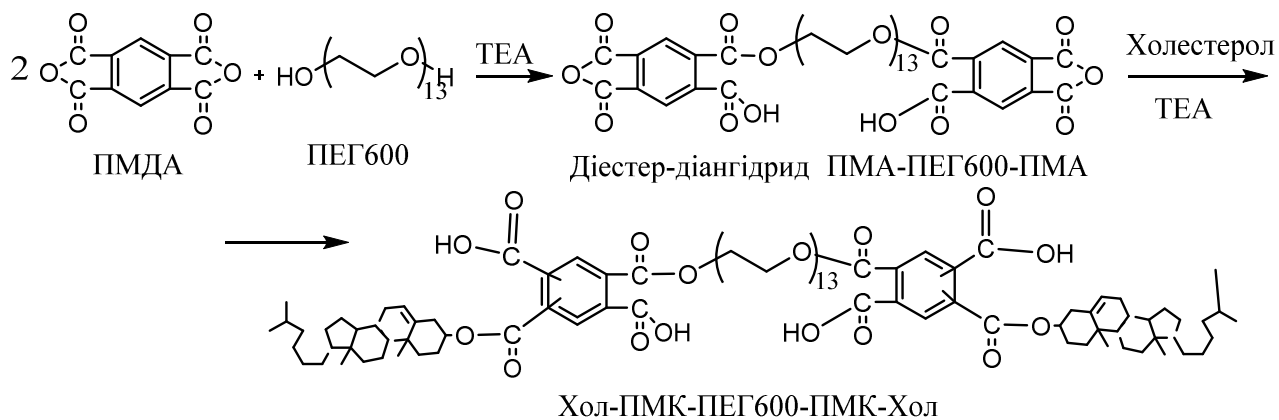


Рис. 2.3. Схема синтезу триблок олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

На 2-ій стадії до реакційної маси додавали 15 ммоль (5,8 г) Хол і 0,024 г ТЕА, барботували аргон, закривали реактор і термостатували при 353К і перемішуванні 24 год. Загальна концентрація реагентів становила 1,12 моль/л. Конверсію ПМДА протягом 1 і 2 стадії контролювали рН-титриметричним визначенням вільних С(О)ОН груп. По закінченні реакції відганяли розчинник

ДМФА при пониженому тиску і проводили очищення триблок олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол від побічних продуктів.

### 2.2.3.1. Методика очищення Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

11,5÷12,0 г продуктів реакції розчиняли в ацетоново-метанольній суміші (об'ємне співвідношення 1:2) та відфільтрували. З фільтрату відганяли розчинники, додавали 40 мл 2 % водного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (рН 8), в якому розчинялись карбоксилвмісні олігомери. Розчин відфільтровували, у фільтрат краплями додавали 5% розчин  $\text{HCl}$  до рН 2 та близько 5 г кристалічного  $\text{NaCl}$ . В результаті висолювання Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол випадав в осад. Суспензію центрифугували, осад відділяли, знову розчиняли у водному розчині  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і повторювали процедуру очищення двічі. Осад висушували, розчиняли у бензені, відфільтровували залишок  $\text{NaCl}$ , який є нерозчинним та відганяли бензен. Отримували 6 г Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол. Вихід становив 66 %.

### 2.2.4. Методика синтезу триблок олігомеру

#### ди(метилполіоксіетилен)полі(оксибутилен)дипіромелітату

Синтез поверхнево активного триблок олігомеру ди(метилполіоксіетилен)-полі(оксибутилен)дипіромелітату ПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-ПЕГ350 здійснювали у дві стадії. На першій стадії проводили взаємодію ПМДА з ПТГФ660 з утворенням діестеру-діангідриду поліоксибутилендипіромелітату ПМА-ПТГФ660-ПМА, а на другій - проводили взаємодію ПМА-ПТГФ660-ПМА з МПЕГ350 (рис. 2.4).

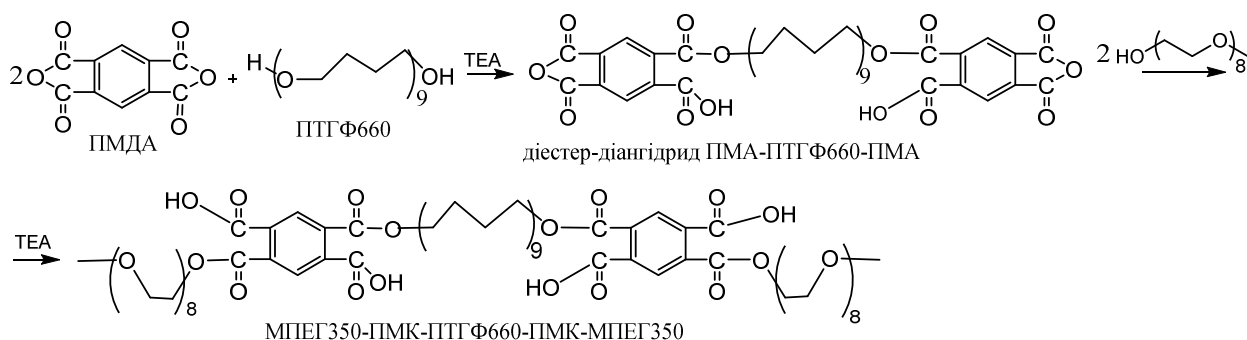


Рис. 2.4. Схема синтезу триблок олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350

Для запобігання поліконденсації ПМДА з ПТГФ660 синтез проводили за надлишку ПМДА і МПЕГ350. Мольне співвідношення реагентів становило ПТГФ660 : ПМДА : МПЕГ350=1,0 : 2,4 : 3,0.

На першій стадії 5 ммоль (3,3г) ПТГФ660 розчиняли у 17 г ДМФА, до розчину додавали 12 ммоль (2,61г) ПМДА і 0,048г ТЕА, через реакційну суміш барботували азот і термостатували при 353К протягом 23-24 годин.

На другій стадії у реакційну суміш додавали розчин 15 ммоль (5,25 г) МПЕГ350 і 0,024г ТЕА, барботували азот і термостатували при 353К протягом 24 год. Після цього проводили очищення МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

#### **2.2.4.1. Методика очищення ПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-ПЕГ350**

З реакційної маси відганяли розчинник, одержані 11,2÷11,8 г продуктів реакції розчиняли у 40 мл розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (рН 7,8 ÷ рН 8,0) і відфільтровували. У фільтрат додавали краплями 5% розчин  $\text{HCl}$  до рН 2 та близько 10 г кристалічного  $\text{NaCl}$ . В результаті висолювання МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 випадав в осад. Суспензію центрифугували, осад відділяли, знову розчиняли у водному розчині  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і повторювали процедуру очищення двічі. Осад висушували, розчиняли у бензені, відфільтровували залишок  $\text{NaCl}$ , який є нерозчинним та відганяли бензен. Отримували 5,5-6,0 г МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350. Вихід становив 61-66 %.

#### **2.2.5. Методика синтезу триблок олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000**

Триблок олігомер МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 представляє собою продукт взаємодії моноестеру-моноангідриду метил-полі(оксіетилен)піромелітату з мультіфункційним діестером діетиленгліколю і (N,N'-дистеароїл)-діоксіетилендиглутамату з двома кінцевими ОН-групами у фрагментах діетиленгліколю (ГДГ) (рис. 2.5). Синтез блок-олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 здійснювали у дві стадії.

На першій стадії проводили взаємодію ПМДА і метоксиполіоксіетилену МПЕГ2000 з утворенням моноестеру-моноангідриду метилполіоксіетиленпіромелітату ПМА-МПЕГ2000. На другій стадії відбувалось ацилювання ГДГ ангідридними групами ПМА-МПЕГ2000. Для запобігання можливого перебігу поліконденсації МПЕГ або ПМДА з ГДГ (який містить дві термінальні ОН групи) другу стадію здійснювали при надлишку ПМА-МПЕГ2000 по відношенню до ГДГ (рис. 2.5). Мольне співвідношення реагентів у синтезі становило ПМДА : МПЕГ2000 : ГДГ = 1,0 : 1,0 : 0,5.

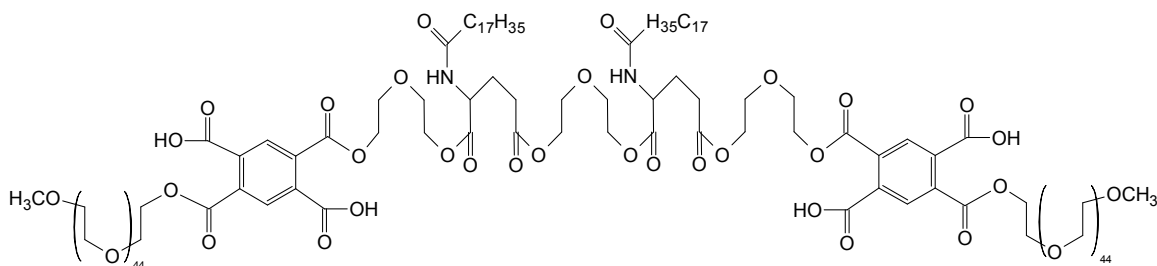


Рис. 2.5. Структура олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000

На 1 стадії 0,879 г (4,03 ммоль) ПМДА та 8,0621 г (4,03 ммоль) МПЕГ2000 послідовно розчиняли в 24,5 г ДМФА при 353К і перемішуванні, при 293К додавали 0,05 г ТЕА, барботували аргон протягом 10 хв., закривали реактор і термостатували при 353К біля 24 годин. Конверсію ПМДА протягом синтезу визначали рН-метричним титруванням. На 2 стадії до реакційної маси додавали 2,16 г ( 2,015ммоль) ГДГ [141] і 0,024 г ТЕА (0,03 моль/л), барботували аргон і термостатували при 353К біля 24 годин, після чого очищували блок-коолгомер МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000.

#### 2.2.5.1. Методика очищення МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000

З реакційної маси відганяли ДМФА при пониженому тиску, з залишку екстрагували гексаном непрореагований ГДГ. Потім до продуктів реакції додавали 10 мл розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (рН 7,8 ÷ рН 8,0) для розчинення і часткового екстрагування залишків ПМДА і ПМДА-МПЕГ2000. Після цього додавали 60 мл розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (рН 7,8 ÷ рН 8,0) і порціями 10 г кристалічного  $\text{NaCl}$  для висолювання МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000. Суспензію

центрифугували. Осад розчиняли у бензені і відфільтровували від залишку NaCl. Блок-кополімер МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-ПЕГ2000 сушили у вакуумі - вихід 50 %.

### **2.3. Методики проведення експериментів**

#### **2.3.1. Визначення поверхневої активності та ККМ ПАО**

##### **2.3.1.1. Вимірювання поверхневого натягу методом Дю-Нуй**

Залежність поверхневого натягу на поверхні міжфазного поділу водних колоїдних розчинів ПАО і повітря від їх концентрації одержували за допомогою тензіометра Дю-Нуй при 293К (відривом платиного кільця від поверхні). Вимірювання проводили при концентраціях ПАО  $1,0 \cdot 10^{-6} \div 5,0$  % при 293К і фіксованому значенні рН, яке контролювали 1н NaOH або у буферному розчині.

ККМ ПАО у водному середовищі визначали за ізотермами поверхневого натягу [142].

##### **2.3.1.2. Визначення граничної адсорбції на межі фаз вода-повітря**

Граничну адсорбцію ПАО ( $\Gamma_{\infty}$ , моль/м<sup>2</sup>) на межі фаз водне середовище-повітря визначали за експериментальними ізотермами поверхневого натягу  $\sigma = f(c)$  за рівнянням Шишковського графічним методом [143, 144].

##### **2.3.1.3. Визначення ККМ флуоресцентною спектроскопією за допомогою флуоресцентного зонду пірену**

ККМ визначали методом флуоресцентної спектроскопії з використанням солюбілізації флуоресцентних зондів пірену і 1,6-дифенілгексатрієну [145, 146]. ККМ визначали з використанням флуоресцентних спектрів зразків колоїдних розчинів ПАО з солюбілізованим у міцелах піреном із графічної залежності відношення інтенсивностей при  $\lambda$  336,5 нм та 332,5 нм від концентрації ПАО:  $I_{336,5}/I_{332,5} = f(C_{\text{ПАО}})$  Флуоресцентні спектри одержували за допомогою флуориметра Fluoromax-3 Fluorescence Spectrometer (Jobin Yvon Horiba) з

геометрією  $90^\circ$  та розміром щілини 0,5 нм. Для спектрів збудження довжина хвилі обрана  $\lambda_{em}=390$  нм. Час інтегрування від 0,5 нм/с.

Приготування зразків: скляні ємності додавали по 20 мкл розчину пірену в ацетоні концентрацією  $5 \times 10^{-4}$  моль/л. Ацетон випаровували протягом 2 годин, додавали у кожен ємність по 20 мл колоїдного розчину досліджуваного ПАО необхідної концентрації (в межах  $1,0 \cdot 10^{-6} \div 1,0$  % мас) з рН  $6,50 \pm 0,05$  і перемішували при 293К протягом 24 год.

#### **2.3.1.4. Визначення ККМ флуоресцентною спектроскопією за допомогою флуоресцентного зонду 1,6-дифенілгексатриєну**

ККМ визначали із графічної залежності інтенсивності при  $\lambda$  358 нм у флуоресцентних спектрах зразків колоїдних розчинів ПАО з солюбілізованим 1,6-дифенілгексатриєном (ДФГ) від концентрації ПАО:  $I_{358} = f(C_{\text{ПАО}})$ .

Приготування зразків: для вимірювань готували серію колоїдних водних розчинів ПАО різної концентрації і 0,06 % розчин ДФГ в етанолі. У 2 мл розчину ДФГ додавали приготовлені розчини ПАО до загального об'єму 25 мл. У 5 мл кожного з розчинів додавали деіонізовану воду до загального об'єму 25 мл. Повторювали необхідну кількість розведень і одержували розчини ПАО необхідної концентрації (в межах  $1,0 \cdot 10^{-7} \div 1,0$  % мас). рН зразків – рН  $6,50 \pm 0,05$ . Флуоресцентні спектри одержували аналогічно розд. 2.3.1.3.

#### **2.3.2. Розрахунок гідрофільно-ліпофільного балансу**

Значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) синтезованих ПАО розраховували згідно Девісу за формулою [144]:

$$ГЛБ = 7 + \sum \text{Гідрофільно групових вкладів} + \sum \text{Ліпофільно групових вкладів}. \quad (2.1.)$$

#### **2.3.4. Дослідження солюбілізаційної здатності колоїдних розчинів поверхнево-активних олігомерів**

##### **2.3.3.1. Дослідження солюбілізації куркуміну та барвників судану III та малахітового зеленого**

Солюбілізацію водонерозчинних ліпофільних речовин куркуміну та барвника судану III у водних колоїдних розчинах ПАО досліджували при 293К



у фосфатному буфері з рН 6,69 (у випадку куркуміну) і рН 6,5 (у випадку судану III) і визначали залежність солюбілізації цих речовин від концентрації ПАО як:  $S_m = f(C_{\text{ПАО}})$ . Величину солюбілізації  $S_m$  куркуміну розраховували за рівнянням:

$$S_m = C_{\text{кур}} / C_{\text{ПАО}}, \text{ г куркуміну / г ПАО або}$$

$S_m = [C_{\text{кур}} / (C_{\text{ПАО}} \cdot M_{\text{кур}})] \cdot 10^3$ , ммоль куркуміну/г ПАО, де  $C_{\text{кур}}$  та  $C_{\text{ПАО}}$  концентрації куркуміну і ПАО, відповідно, %;  $M_{\text{кур}}$  – молекулярна маса куркуміну. Солюбілізацію судану III обраховували аналогічно. Концентрацію солюбілізованого куркуміну (або судану III) у водному середовищі визначали за інтенсивністю поглинання у видимій області близькій до  $\lambda_{\text{max}}$  та за допомогою калібрувального графіка, який одержували з використанням спектрів у видимій області розчинів куркуміну в 1-октанолі відомої концентрації (або спектрів водо-спиртових розчинів судану III відомої концентрації).

Приготування зразків для досліджень: у 6 мл серії водних (бензенових) колоїдних розчинів ПАО необхідних концентрацій додавали по 0,01 г куркуміну або судану III (МЗ) перемішували протягом 2 діб при 293К, відфільтровували для видалення завислих нерозчинних частинок та одержували спектри поглинання, за якими одержували залежність інтенсивності при  $\lambda$  від концентрації ПАО:

$I_\lambda = f(C_{\text{ПАО}})$ . ( $\lambda = 470$  нм у випадку куркуміну,  $\lambda = 480$  нм у випадку судану III,  $\lambda = 480$  нм у випадку МЗ). Спектри поглинання одержували за допомогою спектрофотометра ЮНИКО 1201.

### 2.3.3.2. Дослідження солюбілізації нільського червоного

Солюбілізацію сольватохромного барвника нільського червоного у водних колоїдних розчинах ПАО визначали аналогічно розд. 2.3.4.1.

Приготування зразків для досліджень: по 100 мкл 1,3% розчину нільського червоного в ацетоні додавали у 5 мл серії водних колоїдних розчинів ПАО необхідної концентрації. Суміші перемішували 12 годин при 293К, ацетон

випарювали у ротаційному випарнику, додавали відповідну кількість води для одержання розчину полімеру заданої концентрації (5 мл) (в межах  $1,0 \cdot 10^{-5} \div 3,0$  % мас) і розчиняли олігомери протягом 12 годин. рН розчинів доводили до 6,5 і одержували спектри поглинання в області 300-800 нм за допомогою спектрофотометру Varian Cary 5000. Концентрацію нільського червоного визначали за калібрувальною кривою.

### **2.3.3.3. Дослідження солюбілізації холестеролу**

Солюбілізацію холестеролу досліджували методом флуоресцентної спектроскопії з використанням методики Amplex® Red Kit. По 100 мкл 20 % розчину холестеролу в гексані додавали у відкриті ємності з серією водних колоїдних розчинів ПАО необхідної концентрації (в межах  $1,0 \cdot 10^{-5} \div 0,30$  % мас). Протягом 1 години випаровували гексан при 293К, після чого розчини перемішували 24 год і визначали кількість солюбілізованого холестеролу за методикою Amplex® Red Cholesterol Assay Kit [147].

### **2.3.3.4. Дослідження солюбілізації ліпофільних речовин у водних колоїдних розчинах ПАО рефрактометричним методом**

Дослідження солюбілізації бензену, гексану, гептану, нонану, апельсинової та лавандової олій та рибячого жиру проводили рефрактометричним методом за допомогою рефрактометра RL3 [148].

Приготування зразків для досліджень: у флакони з притертим корком вносили по 2 мл водних колоїдних розчинів ПАО необхідної концентрації (в межах  $1,0 \cdot 10^{-5} \div 3,0$  %мас) та рН (в межах рН 7,2÷рН 9,7), додавали чотириразовий мольний надлишок (по відношенню до ПАО) солюбілізату і перемішували суміші у шейкері Ш357 протягом 6 год. при 293К. Для досягнення стану рівноваги витримували суміші без перемішування при 293К протягом 2 діб і вимірювали коефіцієнт заломлення  $n$  при 293К з точністю  $1-2 \cdot 10^{-4}$ .

Кількість солюбілізату при будь-якому ступені насиченості (Р) розраховували з використанням правила адитивності питомої рефракції за рівнянням [148]:

$$P \cdot (n^2-1)/(n^2+2) \cdot (1/d) = \sum [(n_i^2-1)/(n_i^2+2)] \cdot (1/d_i) \cdot P_i, \quad (2.2.)$$

де  $P$  – кількість суміші або компонента, г;  $n$  – коефіцієнт рефракції;  $d$  – густина, г/см<sup>3</sup>. При цьому колоїдний розчин ПАО з солюбілізованою ліпофільною речовиною в ньому розглядали як бінарну систему: водне середовище з розчиненим ПАО і солюбілізат. Тоді рівняння (2.2.) представляли як:

$$V_p L_p = V_e L_e + V_y L_y, \quad (2.3.)$$

де  $V$  –  $P/d$ , або об'єм компонента, см<sup>3</sup>,  $L$  –  $[(n_i^2-1)/(n_i^2+2)]$ , індекси « $p$ », « $e$ » і « $y$ » відносяться до колоїдного розчину ПАО з солюбілізованою ліпофільною речовиною, вихідного колоїдного розчину ПАО і чистого солюбілізату, відповідно. Приймаючи, що об'ємний ефект при солюбілізації дорівнює нулю [149], об'єм солюбілізату з рівняння 2.3. визначали як:

$$V_y = (V_p L_p - V_e L_e) / L_y \quad (2.4.)$$

#### **2.3.4. Дослідження переходу солюбілізованого куркуміну з водного колоїдного розчину ПАО в олеофазу 1-октанолу**

До 20 мл водного колоїдного розчину ПАО з рН 6,5 додавали 0,05 г куркуміну та перемішували протягом 2 діб при 293К, суміш відцентрифугували або відфільтровували для видалення частинок не солюбілізованого куркуміну. Концентрацію солюбілізованого в міцелярному розчині куркуміну визначали за оптичною густиною і калібрувальною кривою. До 20 г водного колоїдного розчину ПАО з солюбілізованим куркуміном додавали 20 г 1-октанолу. Через певний час визначали концентрацію куркуміну в 1-октанолі за оптичною густиною з допомогою спектрофотометра ЮНИКО 1201 при  $\lambda=370$  нм та калібрувальною кривою. Концентрацію куркуміну в 1-октанолі визначали протягом 3 діб.

#### **2.3.5. Методика емульсійної полімеризації стирену**

Емульсійну полімеризацію стирену проводили при використанні диблок-кополімеру октил-додека(оксіетил)піромелітату (Окт-ПМК-МПЕГ550) як емульгатора, персульфату амонію (ПСА) – як ініціатора, співвідношення водної і олео фаз як 9:1, 343К і рН 6,5 [149]. Водний колоїдний розчин Окт-ПМК-

МПЕГ550 відважували в дилатометр, барботували аргон протягом 15 хв., додавали розчин ПСА та стирен, барботували аргон 10 хв. при перемішуванні, закривали дилатометр і термостатували при перемішуванні до завершення полімеризації. Конверсію стирену протягом експерименту визначали дилатометрично і підтверджували гравіметрично.

### **2.3.6. Одержання колоїдного срібла у розчинах амфіфільних ДЕПК**

Синтез колоїдного срібла здійснювали у бензені, хлороформі та у водних колоїдних розчинах диблок-олігомерів октилполі(оксіетилен)піромелітату Окт-ПМК-МПЕГ550 та Окт-ПМК-МПЕГ350 бутилполі(оксіетилен)піромелітату Бут-ПМК-МПЕГ550. В ампулу з 10% колоїдним розчином Окт-ПМК-МПЕГ550 або Бут-ПМК-МПЕГ550 додавали 0,5 мл 0,04 Н розчину прекурсор [Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]ОН, продували аргоном, запаювали та термостатували при 293К протягом 24-160 годин згідно методики наведеній у [124]. Прекурсор [Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]ОН готували безпосередньо перед експериментом: 1,2 г AgNO<sub>3</sub> розчиняли у 10 мл води і додавали 10 мл розчину NaOH (2 г/мл). Бурій осад, що утворювався відцентрифугували, промивали водою до рН 8÷9 та додавали 30 % розчин NH<sub>4</sub>ОН до повного розчинення [150]. Утворення наночастинок срібла підтверджували спектрами поглинання в інтервалі λ 330-800 нм на спектрофотометрі ЮНИКО 1201 та за даними скануючої електронної мікроскопії (SEM).

## **2.4. Методики аналізів**

### **2.4.1. Титриметричні методи визначення кількості карбоксильних груп і конверсії піромелітового діангідриду під час синтезу ПАО**

#### **2.4.1.1. Методика прямого рН-метричного титрування водним NaOH**

Вміст карбоксильних груп у продуктах реакції (конверсію ПМДА) визначали прямим рН-метричним титруванням проб реакційної суміші, які відбирали у кількості 0,6 мл, додавали 20 мл ДМФА та титрували 0,1 н водним NaOH.

Частку карбоксилатних естерних груп у моноестері алкілпіромелітаті від загальної кількості карбоксильних і карбоксилатних груп у піромелітаті на 1 стадії синтезу визначали за формулою:

$$K_{COOK} = \left[ \frac{4m}{218} - \frac{V_1}{1000} N \right] / \frac{V_1}{10} N, \quad (2.5.)$$

де  $V_1$  - об'єм 0,1 н розчину NaOH, визначений за кривою титрування зразка реакційної суміші (рис. 2.7) і дорівнює  $0,5(V_2' - V_1')$ ;  $m$  – початкова маса ПМДА, що містилась у зразку, взятому для аналізу, г; 218 – мол. маса ПМДА, г/моль; 4 – коефіцієнт, що відображає присутність 4 карбоксильних груп у молекулі піромелітової кислоти.

Конверсію ПМДА протягом 1 стадії синтезу  $B$  визначали за формулою:

$B = K_{COOK}/25,0$ , %, де 25,0 % – вміст естерних груп у алкілпіромелітаті при конверсії реагенту спирту 100 %.

Частку карбоксилатних естерних груп у діестері метил полі(оксіетил)алкілпіромелітаті від загальної кількості карбоксильних і карбоксилатних груп у піромелітаті на 2 стадії синтезу визначали за формулою:

$$K_{COOK} = \left[ \frac{4m}{218} - \frac{V_2}{1000} N \right] / \frac{V_2}{10} N, \text{ де } V_2 - \text{об'єм } 0,1 \text{ н розчину NaOH, визначений за}$$

кривою титрування зразка реакційної суміші (рис. 2.6 або 2.7) і дорівнює  $0,5(V_2'' - V_1'')$ ;  $m$  – початкова маса ПМДА, що містилась у зразку, взятому для аналізу, г.

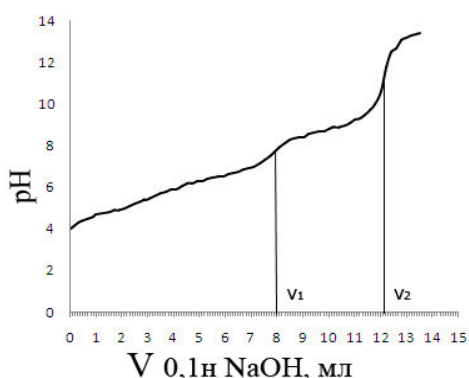


Рис. 2.6. Типова крива титрування зразка моноестеру алкілпіромелітату по закінченні 1 стадії.

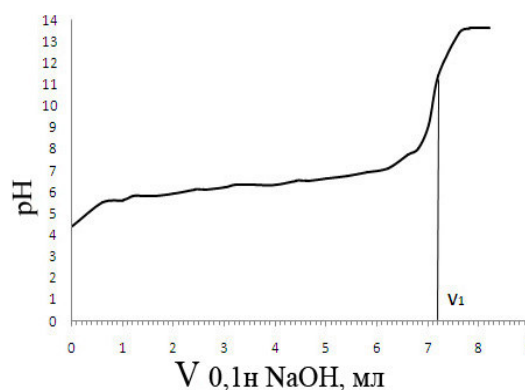


Рис. 2.7. Типова крива титрування зразка ДЕПК по закінченні 2 стадії.

Конверсію ПМДА протягом реакції на 2 стадії *B* визначали за формулою:

$B = K_{COOK}/50,0$ , %, де 50,0 % - вміст естерних груп у продуктах реакції при конверсії реагенту спирту 100 %.

#### **2.4.1.2. Методика титрування спиртовим розчином NaOH**

До 0,6 мл реакційної суміші додавали 16 мл ДМФА і титрували пробу 0,1н спиртовим NaOH рН-метрично, користуючись скляними електродами. 0,1н спиртовий розчин NaOH готували змішуванням ~18н водного розчину NaOH з етанолом, що не містить альдегідів. Його титр встановлювали за 0,1н HCl в присутності індикатора, одержаного змішуванням 0,1% водного розчину бромкрезолового синього і 0,2% водного розчину метилового оранжевого у об'ємному співвідношенні 1:1 [150]. Розрахунок вмісту карбоксильних груп проводили за попередньою методикою.

#### **2.4.2. ІЧ спектроскопія**

Інфрачервоні спектри з перетворенням Фур'є (ІЧ) плівок зразків кополімерів, нанесених із бензенових розчинів (0,1 г/мл) на пігулку KBr одержували на спектрофотометрі Thermo Scientific Nicolet 8700 у діапазоні 400–4000 $\text{cm}^{-1}$  з компенсацією атмосферного CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O. Аналіз ІЧ-спектрів проводили за таблицями характерних частот поглинання [151, 152].

#### **2.4.3. 1H ЯМР спектроскопія**

1H ЯМР спектри ПАО у дейтеророзчинниках при їх концентрації 12,5 мг/мл, отримували за допомогою 1H ЯМР спектрометра Varian Inova при частоті 500 МГц. Розчинник містив внутрішній стандарт. Аналіз 1H ЯМР спектрів проводили за таблицями характерних хімічних зсувів [153] а також моделюванням 1H ЯМР спектрів у програмі ChemBioDraw Ultra 11.0.1.

#### **2.4.4. Мас-спектрометрія**

Мас-спектри одержували на високороздільчому мас-спектрометрі Bruker Daltonics BioTOF в режимі реєстрації позитивно заряджених іонів, отриманих методом електроспрей-іонізації в присутності іонів натрію. Зразки олігомерів

розчиняли у метанолі з розрахунку 5-10 мг продукту на 2 мл метанолу і додавали 1-2 краплі 5% розчину трифлуорацетату натрію в метанолі. Отриманий розчин вводили в камеру для електроспрей іонізації зі швидкістю 240 мкл/год. Сигнал накопичували (5000 сканувань) в діапазоні M/z 70-3000.

#### **2.4.5. Мікроскопічні методи досліджень**

##### **2.4.5.1. Скануюча електронна мікроскопія наночастинок срібла**

SEM мікрофотографії наночастинок срібла одержували за допомогою растрового електронного мікроскопа з камерою високого вакууму РЕМ-106И фірми Selmi при використанні датчика реєстрації вторинних електронів з прискорюючою напругою 20,0 kV. Зразки наночастинок срібла у розчині поміщали на алюмінієві підкладки, залишали на 24 год. до повного випаровування розчинника та здійснювали напилення міддю.

##### **2.4.5.2. Мікрозондовий аналіз наночастинок срібла**

Мікрозондовий аналіз зразків наночастинок срібла, оснований на збудженні енергетичним пучком електронів хімічних елементів, які після збудження випромінюють характеристичне рентгенівське випромінювання, проводили на приладі РЕМ-106И. Характеристичне рентгенівське випромінювання срібла реєстрували за допомогою енергодисперсійного аналізатора ЕДАР.

##### **2.4.5.3. Трансмісійна електронна мікроскопія колоїдних структур поверхнево-активних олігомерів**

Для одержання мікрофотографій зразок колоїдного водного розчину бутилполі(оксіетилен)піромелітату (Бут-ПМК-МПЕГ550) при концентрації 0,2% мас і рН 6,5 поміщали на підкладку з ґраткою 300 меш і покриттям Formvar, витримували 1 хв. при 293К. Після цього на зразок поміщали 1 краплю 1% фосфатно-вольфрамової кислоти з рН 7,0 ÷ рН 8,0 на 2 хв. і висушували. Мікрофотографії колоїдних структур зразка Бут-ПМК-МПЕГ550 одержували за допомогою трансмісійного мікроскопа TEM JEOL JEM 100CX II.

#### 2.4.6. Динамічне світлорозсіювання

Розміри колоїдних структур ПАО у водному середовищі вимірювали методом динамічного світлорозсіювання на приладі Nicomp 380 submicron particle analyzer system (Particle Sizing Systems, Inc., Santa Barbara, CA), з лазерним діодом потужністю 15 мВт та детектором-фотопомножувачем при настройці оптичної системи на 90 градусів. Вимірювали розподіл в залежності від ваги структур в неполярному та водному середовищах. Для приготування розчинів зразки олігомерів розчиняли у бензені або у воді після Millipore фільтра (опір 18,2 Ом), доводили 15% розчином NaOH до рН  $6,5 \pm 0,05$  і залишали на 12 годин. Вимірювання проводили наступного дня.

#### 2.4.5. Малокутове розсіювання нейтронів

Дослідження колоїдних структур, які утворюють ДЕПК у водному середовищі проводили методом малокутового розсіювання нейтронів (МКРН). Експерименти проводилися при 298К у потоці пульсуючого джерела нейтронів (Spallation Neutron Source) BL-6 (EQ-SANS) в Національній лабораторії Оак Рідж, США. Технічні характеристики потоку BL-6: відстань від джерела до зразка 14 м; ширина потоку нейтронів 3-3,4 Å; модератор – суперкритичний водень; інтегральний потік на селекторі  $\sim 10^7$ - $10^9$  нейтронів/см/с; діапазон Q від  $0,004 \text{ Å}^{-1} < Q < 1,5 \text{ Å}^{-1}$ ; відстань від зразка до детектора 1,3-10 м; детектор – 2-мірний ( $^3\text{He}$ ) чутливий до позитронів, площею  $1 \text{ м}^2$  з роздільною здатністю  $5,5 \times 4,3 \text{ мм}$

Для дослідження використовували 1% розчини олігомерів при різних рН в дейтерованій воді ( $\text{D}_2\text{O}$ ) при температурі 298К. Дейтерований розчинник використовували для збільшення контрастності колоїдних структур та уникнення некогерентного розсіювання гідрогеном у складі розчинника. Контрастність досягалась за рахунок великої різниці густини довжини нейтронного розсіювання (ГДР) між ізотопами гідрогену  $^1\text{H}$  і  $^2\text{H}$  (дейтерієм).

Малокутове розсіювання нейтронів проводили в інноваційному режимі з пропуском кадру [154]. Профілі розсіювання були радіально трансформовані в



двомірну залежність вектора розсіювання  $I(q)$ , з використанням відповідних стандартів і корегуючих профілів пропускання та розсіювання (розсіювання пустої кювети, розсіювання при закритих коліматорах, тощо) для корекції вад детектора. Первинна обробка даних та підбір моделей для опису одержаних кривих проводили за допомогою програмного пакету аналізу WaveMetric на основі моделей, описаних в роботах [155, 156].

#### **2.4.6. Гель-проникна хроматографія**

Середню молекулярну масу олігомерів визначали гель-проникною хроматографією (ГПХ) з використанням модулярного хроматографа Waters Corporation з насосом Waters 515 HPLC, рефрактометричним детектором та набору 2 змішаних 10  $\mu\text{m}$  PL-гель хроматографічних колонок. Як елюент використовували тетрагідрофуран з встановленою витратою 0.1 мл/хв. Лабораторним шприцом з політетрафторетилену відбирали 1 мл розчину олігомеру концентрацією 0,35 мг/мл. До шприца приєднували фільтр марки NALGENE з розміром пор 0,45 мкм, пропускали 0,5 мл розчину через кран вводу проби і вводили у колонку хроматографа 200 мкл розчину. Криві калібровки М.м. отримували по стандартах полістирену низької полідисперсності типу Polymer Laboratories (USA). За допомогою відповідного програмного забезпечення отримували значення середньої М.м., розподіл М.м., та коефіцієнт полідисперсності.

#### **2.4.7. Вимірювання зета-потенціала**

Зета-потенціал вимірювали на приладі Zetasizer Nano-ZS 90. Для вимірювання електричної мобільності зразка використовували капілярні кювети. Вимірювання поєднанням електрофорезу та лазерної Допплер велосиметрії. Усі вимірювання проводили при 298K та pH  $6,5 \pm 0,2$ . Для досліджень зразки олігомерів розчиняли в воді після Millipore фільтра (опір 18,2 Ом), доводили 15% NaOH до pH  $6,5 \pm 0,05$  і залишали для урівноважування на 12 годин. Вимірювання проводили наступного дня.

## РОЗДІЛ 3

### СИНТЕЗ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ОЛІГОМЕРІВ -ДІЕСТЕРІВ ПІРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань були синтезовані амфифільні поверхнево-активні олігомери ди- та три блочної будови – діестери піромелітової кислоти (ДЕПК) загальних формул (рис. 3.1):

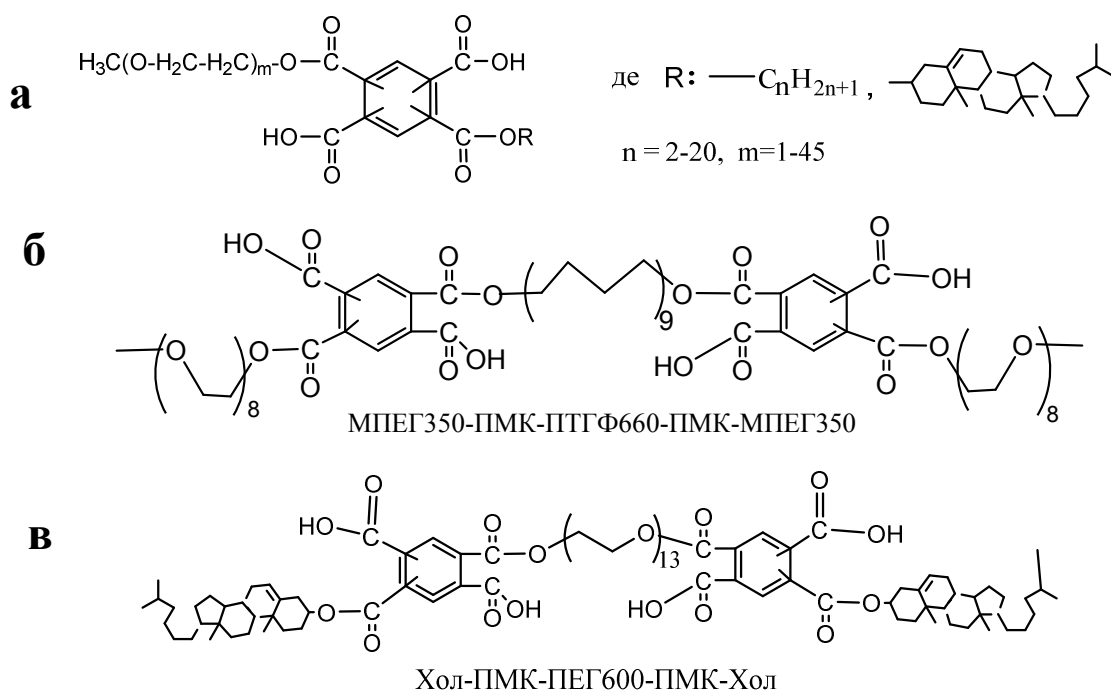


Рис. 3.1. Структура молекул амфифільних ПАО: а – диблок олігомери - діестери піромелітової кислоти; б, в - триблок олігомери діестери піромелітової кислоти.

Для синтезу цих олігомерів використано ПМДА як ацилюючий реагент у реакції з спиртами різної природи з утворенням кислих діестерів. За допомогою спиртів у молекули ПАО вводили ланцюги (або блоки) різної природи: гідрофільні блоки вводили ацилюванням метилового етеру поліетиленгліколю (МПЕГ) або ПЕГ; ліпофільні блоки вводили ацилюванням первинних аліфатичних спиртів (АС), холестеролу або поліоксибутилену. Таким чином, у молекулах синтезованих ПАО присутній один чи два гідрофільні блоки, як замісники у естерному фрагменті, які є залишками МПЕГ або ПЕГ; також присутній один чи два ліпофільні блоки, як замісники у естерному фрагменті, які є залишками АС, холестеролу або політетрагідрофурану. Вищесказане

зумовлює амфифільність нових ДЕПК. Довжини ланцюгів фрагментів як ПЕГ, так і алкілів варіювали під час синтезу ДЕПК (рис. 3.1). Запропонований підхід конструювання і синтезу амфифільних ПАО через ацилювання піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних нуклеофілів гідрофільної або ліпофільної природи дозволяє:

- регулювати природу і довжини ліпофільного (ліпофільних) фрагменту ПАО (бутил, октил, цетил, поліоксибутилен, холестерил тощо) та гідрофільного (гідрофільних) поліоксіетиленового ланцюга під час синтезу;

- регулювати ГЛБ через контролювання співвідношення молекулярної маси гідрофільних і ліпофільних фрагментів ПАО;

- контролюванням співвідношення молекулярної маси і природи гідрофільних і ліпофільних фрагментів під час синтезу регулювати колоїдно-хімічні властивості: ГЛБ, ККМ, структуру міцел і міцелярних агрегатів, їх солюбілізаційну ємність, розчинність амфифільних ПАО у розчинниках різної полярності;

- регулювати кількість гідрофільних або ліпофільних блоків та створення диблок, триблок тощо олігомерів, зокрема, ПАР-близнюків та регулювати молекулярну масу ПАО;

- забезпечувати біодеградабельність ПАО через наявність естерних фрагментів у молекулі;

- забезпечувати розклад нових ПАО в організмі на малотоксичні речовини (ПЕГ, холестерол, алканоли, піромелітову кислоту) і їх виведення;

- регулювати залежність поверхневої активності, ККМ, солюбілізації та інших колоїдно-хімічних властивостей від рН водного середовища унаслідок присутності С(О)ОН груп у складі синтезованих ПАО.

Присутність у молекулі ДЕПК ліпофільних ланцюгів алкільних замісників забезпечує їх колоїдну розчинність у неполярних, а присутність гідрофільних ланцюгів ПЕГ та С(О)ОН груп у залишку піромелітової кислоти - у полярних розчинниках. Будова амфифільних ДЕПК зумовлює формування міцел та їх агрегатів у середовищах різної полярності, які можуть бути використані як

наноконтейнери для іммобілізації та транспортування ліпофільних або гідрофільних біологічно-активних або лікарських речовин.

Використання у синтезі ліпофільних або гідрофільних реагентів з кінцевими реакційно здатними гідроксильними групами дозволило конструювати амфифільні поверхнево-активні олігомери на основі ПМДА різноманітної хімічної будови, зокрема, ди-, три- та тетраблок олігомери. При цьому ПМДА виступає зв'язуючим фрагментом, який об'єднує фрагменти і блоки різної природи – гідрофільної і ліпофільної.

У [11, 157] показано, що використання ТЕА як каталізатора у реакції ацилювання спиртів ланками малеїнового ангідриду у складі кополімеру полі(малеїновий ангідрид-альт- $\alpha$ -олефін) дозволяє прискорити утворення естерів, при цьому величина максимальної конверсії спирту (при взаємодії з ланкою ангідриду) збільшується із зростанням концентрації ТЕА. З огляду на ці дані ацилювання спиртів піромелітовим діангідридом проводили у присутності ТЕА.

### **3.1. Синтез ДЕПК диблок-олігомерів - алкіл(метилполіоксіетилен)-піромелітатів**

Алкіл(метилполіоксіетилен)піромелітати (АС-ПМК-МПЕГ) одержували двостадійно: на 1 стадії проводили взаємодію ПМДА з АС з утворенням моноестеру-моноангідриду, а на 2 стадії – взаємодію моноангідриду з гідрофільним спиртом – МПЕГ (рис. 2.1, рис.3.2, методика у розд 2.2.1). Як аліфатичний спирт використовували первинні спирти ряду C<sub>2</sub>–C<sub>16</sub>. Взаємодію ПМДА з АС проводили при їх еквімолярному співвідношенні у присутності каталізатора ТЕА у розчині ДМФА за температури 353К. По завершенні утворення моноестеру моноангідриду I (рис. 3.2) у реакційну суміш додавали гідрофільний спирт - МПЕГ CH<sub>3</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>m</sub>-OH, де m=1÷113 у еквімолярному співвідношенні до моноестеру і проводили їх взаємодію за 353К до утворення ДЕПК II АС-ПМК-МПЕГ (рис. 3.2).

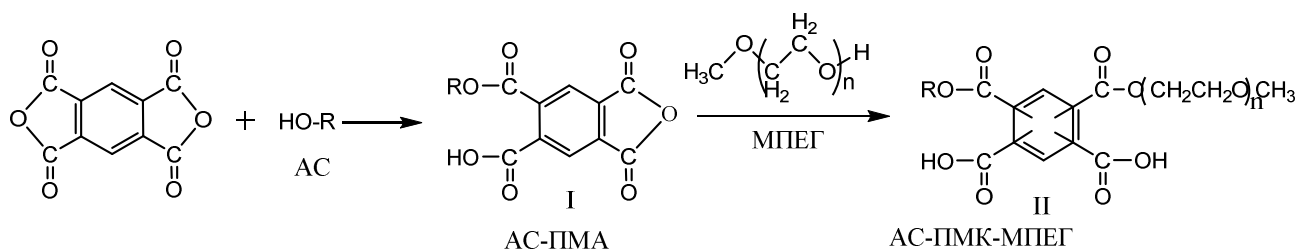


Рис. 3.2. Схема синтезу ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ

Одержані ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ є амфифільними і колоїдно розчиняються як у водних середовищах, так і у органічних розчинниках (бензені, тетрахлоретані, хлороформі, тетрагідрофурані тощо). Синтез проводили у ДМФА - розчиннику, хорошому для реагентів і продуктів реакції у присутності ТЕА. Тривалість синтезу складала 18-25 годин, в залежності від молекулярних мас первинного спирту і МПЕГ. Конверсія ПМДА складала 97-99 % (табл. 3.1)

### 3.1.1. Дослідження структури ДЕПК алкіл(метилполіоксіетилен)піромелітатів

Вміст С(О)ОН груп у ДЕПК визначали прямим рН-метричним титруванням (табл. 3.1), та підтверджували будову ІЧ та <sup>1</sup>H ЯМР спектрами. Протягом синтезу конверсію ПМДА контролювали рН-метричним титруванням СООН-груп. У таблиці 3.1 наведено конверсію ПМДА як частку (%) естерних карбоксилатних С(О)О- груп, що утворюються в результаті естерифікації після 1 та 2 стадії.

Таблиця 3.1

Конверсія реагентів при синтезі ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ

№ прикладу	Амфифільний естер піромелітової кислоти	Частка естерних С(О)О- груп, %, після		Конверсія ПМДА	ГЛБ*
		1 стадії	2 стадії		
1	Окт-ПМК-МПЕГ350	24,5	49,0	99,0	11,4
2	Окт-ПМК-МПЕГ550	24,8	48,5	97,0	13,0
3	Окт-ПМК-МПЕГ750	25,0	47,0	94,0	14,4
4	Окт-ПМК-МПЕГ1100	26,0	40,0	80,0	17,0
5	Окт-ПМК-БЕГ	25,0	49,0	99,0	7,8
6	Бут-ПМК-МПЕГ550	24,5	49,8	99,0	14,9
7	Дец-ПМК-МПЕГ350	24,8	47,0	94,0	10,4
8	Дец-ПМК-МПЕГ350	24,0	45,0	90,0	9,3

Продовження табл. 3.1

9	Цет-ПМК-МПЕГ350	23,7	42,0,0	84,0	7,4
10	Одец-ПМК-МПЕГ350	24,8	45,0	90,0	6,4
11	Окт-ПМК-ЕПЕГ180	25,6	49,0	99,0	9,4

\* ГЛБ визначали за умови відсутності іонізації карбоксильних груп

Молекулярну масу ДЕПК визначали гель-проникною хроматографією і порівнювали з теоретичним значенням.

### 3.1.2. ІЧ-спектроскопічні дослідження

Слід відмітити, що ІЧ спектри зразків ДЕПК, які відрізняються молекулярною масою, що зумовлено різною довжиною алкільних замісників дуже подібні і відрізняються інтенсивністю і незначним зміщенням смуг поглинання ідентичними функціональними групами і фрагментами, яке коливається у межах  $\pm 3 \text{ см}^{-1}$  (додаток А. 3.1).

На ІЧ спектрах всіх досліджуваних зразків ДЕПК спостерігаються смуги при  $2927\text{-}2921 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu \text{ CH}_3$ ) та  $2854\text{-}2869 \text{ см}^{-1}$ , і  $\delta 467\text{-}1456 \text{ см}^{-1}$  ( $\delta \text{ CH}_2$ ), що свідчить про присутність у молекулах алкільних ланцюгів. Також смуги при  $750\text{-}760 \text{ см}^{-1}$  (скелетні коливання  $\text{CH}_3$ ) та смуга при  $1352 \text{ см}^{-1}$  у всіх зразках, характерна для  $\delta \text{ CH}_3$  підтверджують присутність алкільних замісників. Наявність смуг поглинання при  $3426\text{-}3438 \text{ см}^{-1}$  вказують на присутність карбоксилатних груп біля ароматичного циклу у всіх зразках. Присутність естерних груп підтверджують смуги при  $1729\text{-}1727 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu \text{C=O}$ ) та  $1253\text{-}1249 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu \text{C-O-}$ ), а присутність ланцюгів ПЕГ - смуги при  $1106\text{-}1105 \text{ см}^{-1}$ , характерні для етерних груп (C-O-C) [158]. Смуги при  $1957\text{-}1950 \text{ см}^{-1}$  можна ідентифікувати як обертони бензенового фрагменту з 4 замісниками і характерні для 1,2,4,5 – заміщеного бензенового ядра. Смуги при  $1566\text{-}1570 \text{ см}^{-1}$  та  $1616\text{-}1610 \text{ см}^{-1}$ , віднесені до  $\nu \text{C=C}$  бензенового ядра. До позаплощинних коливань  $\delta \text{C-H}$  зв'язків бензенового ядра характерні смуги при  $950\text{-}953 \text{ см}^{-1}$  та  $534\text{-}555 \text{ см}^{-1}$ .

Таким чином, ІЧ спектроскопія підтверджує запропонований склад ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ, які одержано проведеним синтезом.

### 3.1.3. $^1\text{H}$ ЯМР дослідження

Інтерпретацію  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів зразків Бут-ПМК-МПЕГ550, Окт-ПМК-МПЕГ550, Цет-ПМК-МПЕГ550 (рис. 3.3, 3.4), наведено у табл. 3.2.

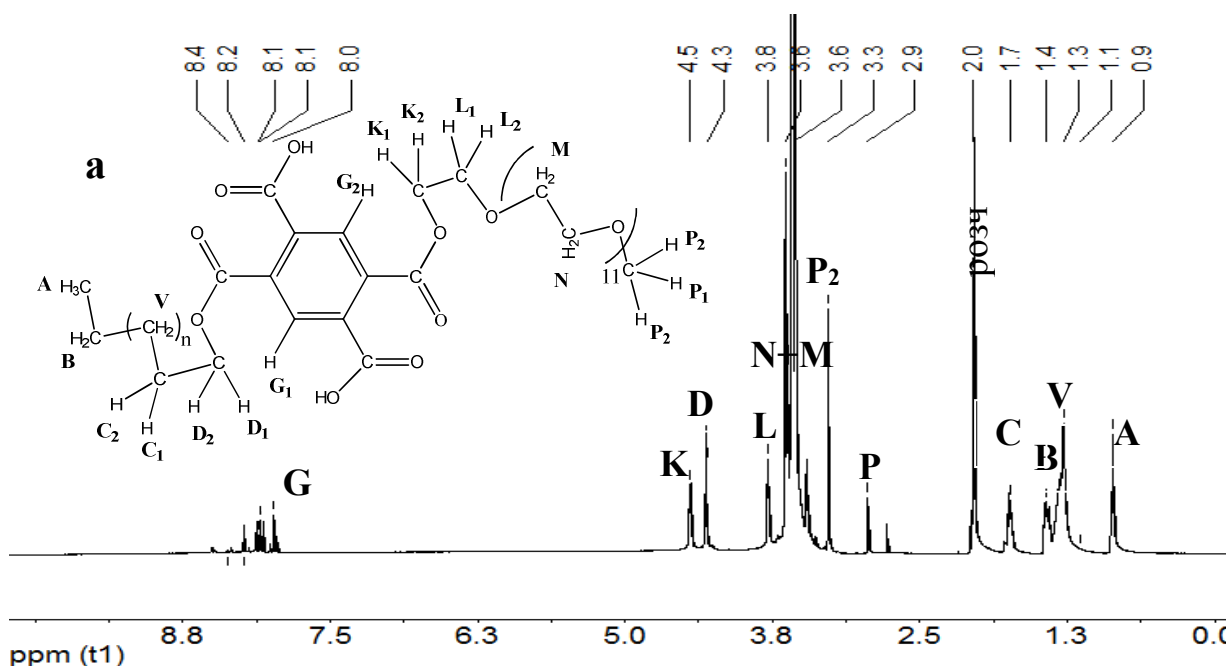


Рис. 3.3. Типовий  $^1\text{H}$  ЯМР спектр ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ550 (Окт-ПМК-МПЕГ550); а – схема позначення сигналів відповідно до протонів у структурі ДЕПК: Бут-МПЕГ550-ПМК ( $n=0$ ), Окт-МПЕГ550-ПМК ( $n=3$ ), Цет-МПЕГ550-ПМК ( $n=11$ ).

На  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах трьох ДЕПК спостерігаються сигнали метильних протонів **A** в алкільних замісниках із зсувом 0,92-0,95 мч (Бут-ПМК-МПЕГ550) та 0,85-0,88 мч (Окт-ПМК-МПЕГ550 та Цет-ПМК-МПЕГ550). Ці протони рівноцінні і проявляються як триплети з розщепленням на протонах **B** (рис. 3.4, а,б,в).

Протони **V** ( $\text{CH}_2$  у  $\gamma$ -положенні до  $\text{C}(\text{O})\text{O}$  груп в алкілах) проявляються із зсувом 1,28 та 1,27 м.ч. і присутні тільки у спектрах Окт-ПМК-МПЕГ550 та Цет-ПМК-МПЕГ550. У спектрах Бут-ПМК-МПЕГ550 хімічно і магнітно однорідні протони, аналогічні протонам **V** відсутні. Протони **B** ( $\text{CH}_2$  біля термінальної  $\text{CH}_3$  в алкілах) у спектрах Цет-ПМК-МПЕГ550 та Окт-ПМК-МПЕГ550 проявляються у вигляді мультиплету з хімічним зсувом 1,38-1,45 м.ч.

в результаті розщеплення на 3-х протонах **A** і 2-х протонах **V** (рис. 3.4, а,б). У спектрі Бут-ПМДА-МПЕГ550 протони **B** проявляються із хімічним зсувом 1,38-1,48 м.ч. у вигляді більш складного мультиплету унаслідок розщеплення на сусідніх протонах **A** і **C** (рис. 3.4, в).

Сигнали протонів **C** у бутильному алкілі зразка Бут -ПМК-МПЕГ550 (рис. 3.4, в), які знаходяться у  $\beta$  положенні до карбоксилатної групи видно зі зміщенням 1,69-1,75 м.ч. У спектрах Окт-ПМК-МПЕГ550 та Цет-ПМК-МПЕГ550 з довшими алкільними замісниками сигнали протонів **C**, проявляються як мультиплети зі зміщеннями 1,71-1,76 м.ч. (у  $C_8H_{17}$ ) та 1,72-1,78 мч (у  $C_{16}H_{33}$ ) (рис. 3.4, а, б). в результаті розщеплення при взаємодії протонів **C** з протонами **V** і **D**, а у випадку Бут-ПМК-МПЕГ550 – взаємодії **C** з протонами **B** і **D**.

Зсуви сигналів протонів **D**, у різних алкільних замісниках ДЕПК приблизно однакові, що пояснюється їх розташуванням у  $\alpha$  положенні до карбоксилатної групи, і у всіх трьох ДЕПК вони проявляються як мультиплети із зсувом 4,28-4,33 м.ч. (рис. 3.5, г). У спектрі Цет-ПМК-МПЕГ550 сигнал **D**<sub>1</sub> та **D**<sub>2</sub> має вигляд квартету (дублет дублетів), у спектрі Окт-ПМК-МПЕГ550 – квартет дублетів, а у спектрі Бут-ПМК-МПЕГ550 – ще складнішого характеру. Очевидно, унаслідок взаємодії з магнітно неоднорідними протонами **C**<sub>1</sub> та **C**<sub>2</sub> та магнітною неоднорідністю **D**<sub>1</sub> та **D**<sub>2</sub> у спектрах Цет-ПМК-МПЕГ550 та Окт-ПМК-МПЕГ550 виникають сигнали означеного типу. У спектрі Бут-ПМК-МПЕГ550 відбувається взаємодія **D**<sub>1</sub> та **D**<sub>2</sub> і з магнітно неоднорідними протонами **B**.



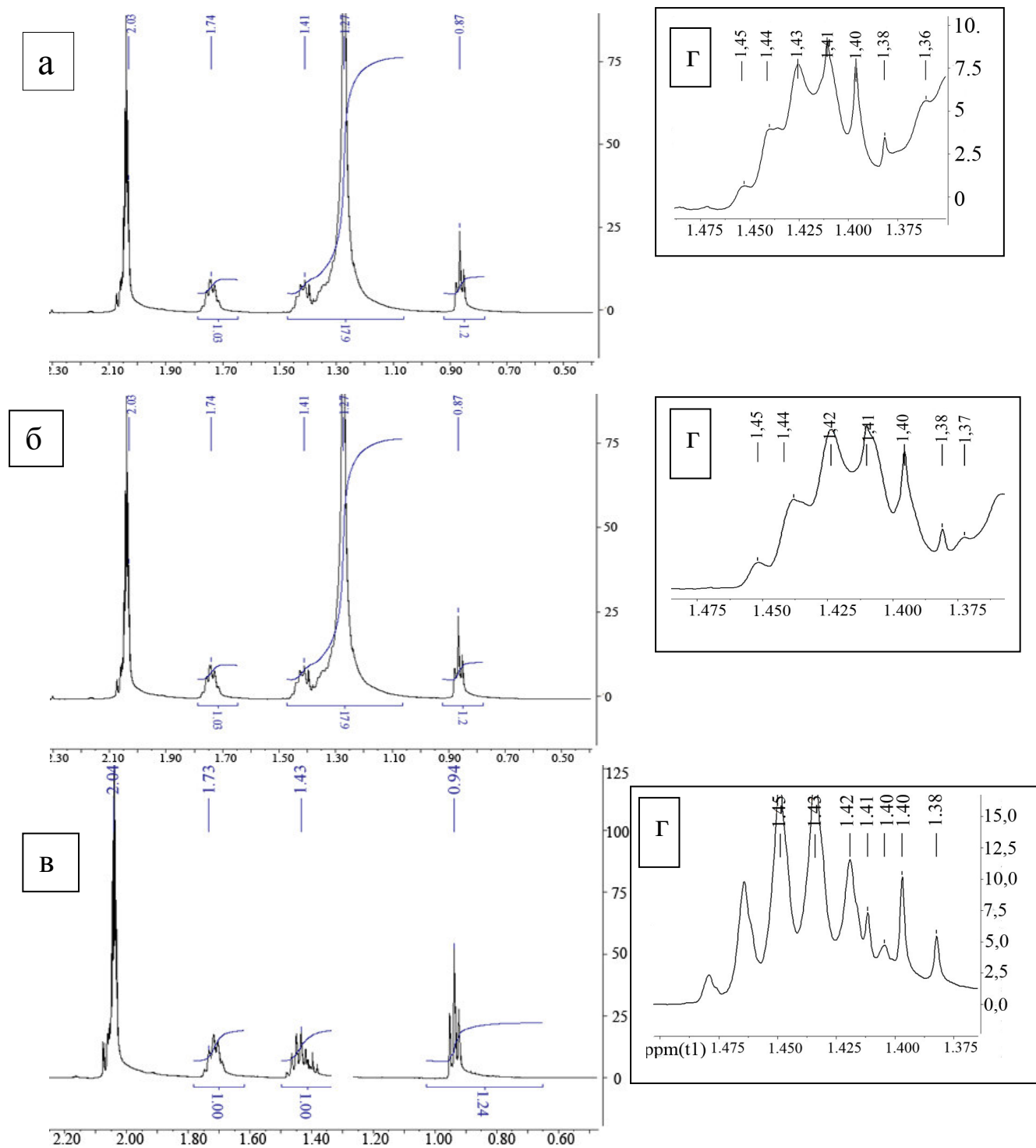


Рис. 3.4. Фрагменти  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ550 в області **0,5-2,5** м.ч.: а – Цет-ПМК-МПЕГ550; б - Окт-ПМК-МПЕГ550; в - Бут-ПМК-МПЕГ550; г – область 1,35 – 1,5 м.ч. (протони **В**).

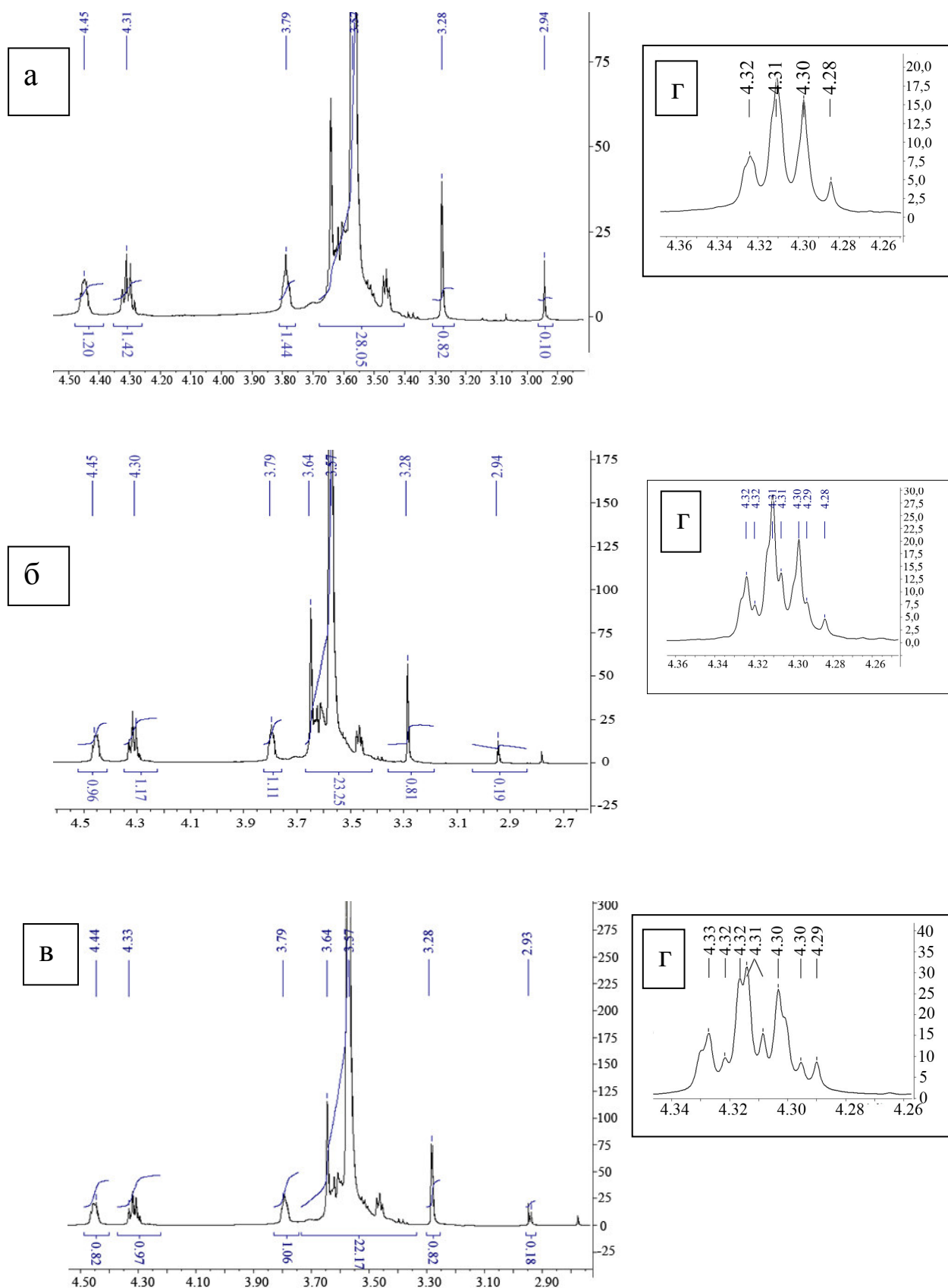


Рис. 3.5. Фрагменти  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів ДЕПҚ АС-ПМК-МПЕГ550 в області 2,5-5,0 м.ч.: а – Цет-ПМК-МПЕГ550; б - Окт-ПМК-МПЕГ550; в - Бут-ПМК-МПЕГ550; г – область 4,26-4,36 м.ч. (протони **D**).

З вище сказаного про мультиплетність сигналів впливає, що протони  $\text{CH}_2$  груп в алкільному заміснику ДЕПК, які розташовані ближче до ароматичного ядра, а саме, у положеннях  $\alpha$  та  $\beta$  (протони  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$  та  $\text{D}_1$ ,  $\text{D}_2$ ) є магнітно неоднорідними. Це пов'язано з ефектом бензенового ядра, яке екранує магнітне поле. Таке явище спостерігається в системах, де утруднене обертання протонів навколо  $\sigma$  зв'язку, і, в даному випадку, такі стеричні утруднення пояснюються особливостями конформації [159, 160], а саме, наявністю замісників у положеннях 1, 2, 4, 5.

Два протони ароматичного ядра ДЕПК **G** проявляються у вигляді мультиплету із зсувом 7,9-8,5 м.ч. (рис. 3.6). Відношення сумарного інтегралу мультиплету в цій області до сумарного інтегралу мультиплету сигналу протонів **A** метильної групи, які проявляються із зміщенням 0,87-0,91 м.ч. (рис.3.3, а,б,в) складає:

для ДЕПК Цет-ПМК-МПЕГ550:  $I_G/2 : I_A/3 = 0,7/2 : 1,24/3 \approx 0,35 : 0,41 \approx 0,88$ ;

для ДЕПК Окт-ПМК-МПЕГ550  $I_G/2 : I_A/3 = 0,66/2 : 1,18/3 \approx 0,33 : 0,39 \approx 0,85$ ;

для ДЕПК Бут-ПМК-МПЕГ550  $I_G/2 : I_A/3 = 0,64/2 : 1,24/3 \approx 0,32 : 0,41 \approx 0,80$ .

Такі співвідношення підтверджують запропоновану будову ДЕПК (рис. 3.1), а саме те, що в молекулі ДЕПК присутній один алкілкарбоксилатний фрагмент.

Мультиплетність сигналів ароматичних протонів **G** (рис. 3.6) може бути зумовлена довготривалою взаємодією (long-range) з протонами замісників. Зокрема, з протонами  $\text{D}_1$  та  $\text{D}_2$ ,  $\text{K}_1$  та  $\text{K}_2$  та спін-спіноюю взаємодією протонів  $\text{G}_1$  та  $\text{G}_2$  між собою, як таких, що знаходяться у пара положеннях у циклічній жорсткій системі ( $^5J$ ) [161]. Крім того мультиплетність протонів **G** може свідчити про те, що естерифікація (взаємодія ПМДА, алканолу і МПЕГ) відбувається у 1,4 та у 1,3 положення, тобто, під час синтезу утворюються ізомерні ДЕПК, в яких естерні фрагменти розташовані як у пара, так і мета положеннях одна відносно другої.

Сигнали протонів **K** у всіх трьох зразках проявились з однаковим зміщенням 4,45 м.ч. (рис. 3.5, табл. 3.2). Сигнали протонів **M** та **N** в

оксиметиленовій ланці ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ) залишку МПЕГ550 проявляються зі зміщенням 3,40-3,67 мч у всіх трьох ДЕПК у вигляді уширеної смуги, очевидно, унаслідок розщеплення на М та N (рис. 3.5, табл. 3.2). Сигнали протонів метильної групи у термінальному  $\text{CH}_3\text{O}$  фрагменті ланцюга МПЕГ550 у всіх зразках вказують на їх магнітну нерівноцінність і охарактеризовані як: один протон  $\text{P}_1$  із зсувом 2,94 мч або 2,93 мч і два протони  $\text{P}_2$  із зсувом 3,28 мч або 3,30 мч. Сигнал із зсувом 2,04 мч належить до протонів розчинника-ацетону у дейтероацетоні, а залишки розчинника ДМФА проявляються із зсувом 2,77 мч.

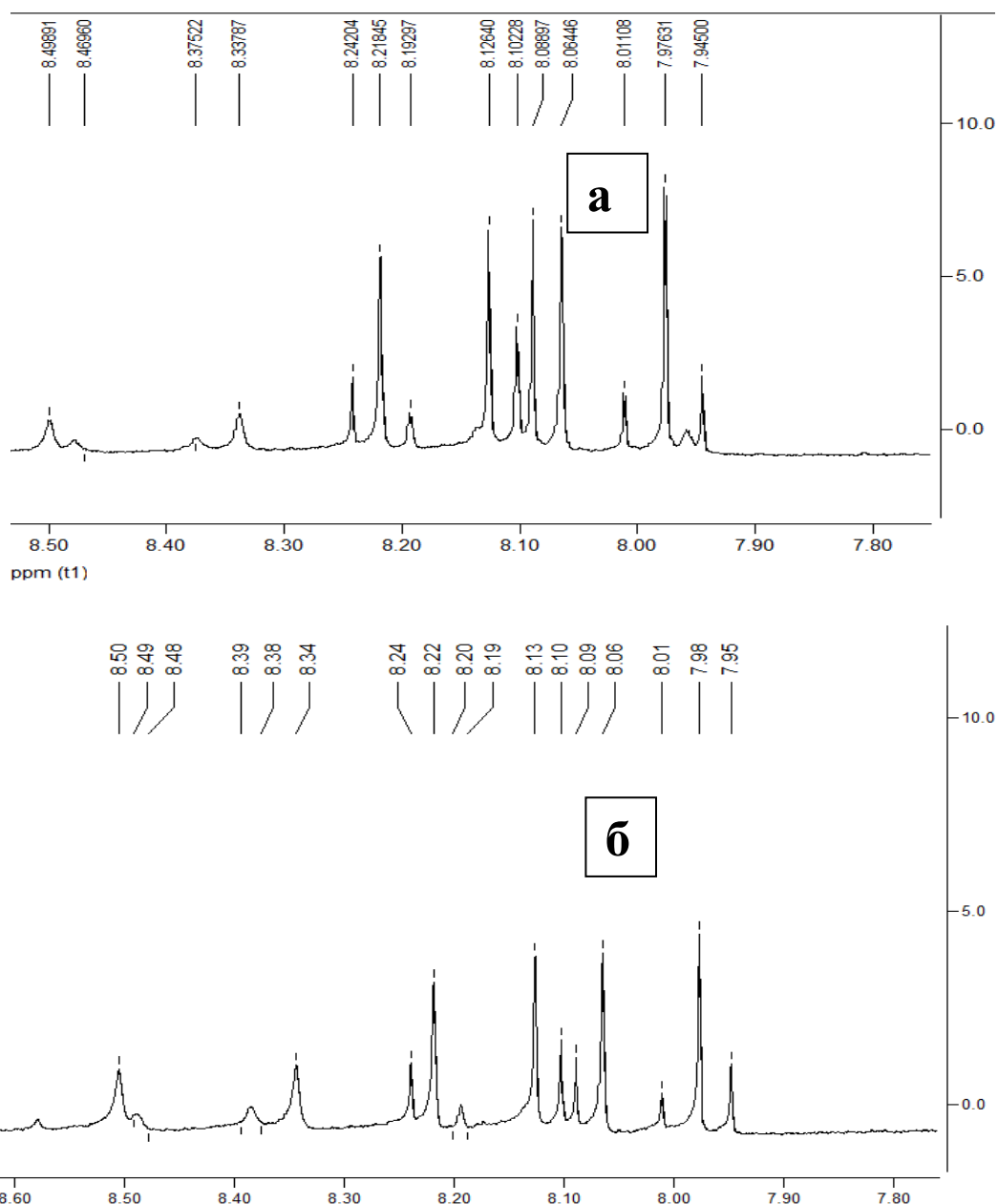


Рис. 3.6. Фрагменти  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ550 в області 7,8-8,6 м.ч.: а – Окт -ПМДА-МПЕГ550; б - Цет-ПМДА-МПЕГ550.

З табл. 3.2 визначено, що співвідношення інтегралу сигналу протону С в  $\text{CH}_2$  групах алкільних замісників, які було прийнято за 1,0 (1,69-1,75 м.ч., рис. 3.4, табл. 3.2)  $I_C/2$  до сигналу протону у оксіетиленових фрагментах, протони яких позначені М і N (3,57 м.ч., рис. 3.5, табл. 3.2) дорівнює:

у Бут-ПМК-МПЕГ550:  $[I_C/2]:[I_{M+N}/44]=[1,00/2]:[22,17/44]=1,00$ , де 44 – кількість Н;

у Окт-ПМК-МПЕГ550:  $[I_C/2]:[I_{M+N}/44]=[1,00/2]:[23,25/44]=0,94$ ;

у Цет-ПМК-МПЕГ550:  $[I_C/2]:[I_{M+N}/44]=[1,03/2]:[26,05/44]=0,88$ .

Такі співвідношення інтегралів свідчать про еквімолярне співвідношення ліпофільного алкільного і гідрофільного МПЕГ блоків у молекулі ДЕПК. У випадку Бут-ПМК-МПЕГ550 співвідношення ліпофільного і гідрофільного блоків у ДЕПК є еквівалентним.

Таблиця 3.2

Характеристика  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів ДЕПК з протонами, позначеними на рис. 3.3

Зразок		Бут-ПМК-МПЕГ550								
Позначення протонів	А	В	С	D	G	K	L	M+N	P	
									P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Зсув, мч	0,92-0,95	1,38-1,47	1,70-1,75	4,29-4,33	7,90-8,45	4,40-4,45	3,80	3,45-3,64	2,93	3,28
Інтеграл	1,24	1,00	1,00	0,97	0,64	0,85	23,36		0,18	0,82
Зразок		Окт-ПМК-МПЕГ550								
Позначення протонів	А	В+V	С	D	G	K	L	M+N	P	
									P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Зсув, мч	0,85-0,88	1,28-1,45	1,71-1,76	4,3	7,9-8,5	4,45	3,79	3,40-3,67	2,94	3,30
Інтеграл	1,15	5,23	1,00	1,17	0,81	0,96	23,56		0,19	0,81
Зразок		Цет-ПМК-МПЕГ550								
Позначення протонів	А	В+V	С	D	G	K	L	M+N	P	
									P <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>
Зсув, мч	0,85-0,88	1,27-1,45	1,72-1,78	4,3	7,98-8,5	4,45	3,79	3,57	2,94	3,28
Інтеграл	1,24	17,94	1,03	1,42	0,7	1,02	1,9	26,63	0,10	0,82

Таким чином, аналіз  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів дозволяє зробити висновок, що синтез ДЕПК послідовним ацилюванням піромелітовим діангідридом алканолів, а потім метоксиполіетиленгліколів за наведеною методикою відбувається з утворенням ДЕПК, які містять в молекулі один естерний фрагмент з ліпофільним замісником (залишком алканолу), а другий естерний фрагмент з гідрофільним замісником (залишком метоксиполіетиленгліколю).

### 3.1.4. Дослідження молекулярної маси ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ

Про повноту перебігу реакції естерифікації та коректність запропонованої будови ДЕПК (рис. 3.1) свідчить задовільне співпадіння значень молекулярних мас ДЕПК, визначених гель-проникною хроматографією з розрахованими значеннями (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Молекулярні маси ДЕПК, визначені гель-проникною хроматографією

Зразок ДЕПК	Мол. маса, г/моль, розрахована	Гель проникна хроматографія		
		M <sub>w</sub>	M <sub>n</sub>	Полідисперсність
Бут -ПМК-МПЕГ550	842	701	870	1.24
Окт -ПМК-МПЕГ550	898	928	1015	1.09
Цет -ПМК-МПЕГ550	1010	1135	1341	1.18

### 3.1.5. Прогнозування структури ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ методами квантової та молекулярної механіки: функціонала густини (DFT) та молекулярної динаміки UFF

Для підтвердження висновків про будову молекули ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ, які були зроблені на підставі аналізу <sup>1</sup>H ЯМР спектрів було проведено моделювання і прогнозування будови ДЕПК. Прогнозування будови АС-ПМК-МПЕГ було здійснено методами квантової механіки – у межах теорії функціонала густини (DFT) та молекулярної механіки за універсальним силовим полем (UFF). Ці методи були використані для підтвердження шляхів перебігу реакції естрифікації взаємодією ПМДА з МПЕГ і АС через моделювання енергії реакції і вибору найбільш енергетично вигідного шляху. Вибраний вірогідніший шлях підтверджує будову ДЕПК.

Крім того, застосовані методи дозволили зробити розрахунок електронної структури методом теорії функціонала густини (DFT) та методом молекулярної динаміки - за універсальним силовим полем UFF і змоделювати конформацію олігомерної молекули у середовищах різної природи, що дозволяє прогнозувати поведінку молекул ДЕПК і їх асоціатів у реальних розчинниках – водному полярному середовищі і у ліпофільному оточенні. Обидва методи при

порівнянні показали узгоджений результат. Розраховані дані ІЧ спектру також добре узгоджуються з експериментальними даними.

Оптимізація геометрії модельної структури була виконана за допомогою DFT D3LYP/6-31G (p) та молекулярної динаміки (UFF) для вакууму, ДМФА (модельна реакція) та для води. Метод UFF використано для порівняння конформацій олігомеру. UFF метод був успішно використаний для прогнозування конформації похідних ПЕГ [74, 162]. Теорія функціональної густини (DFT) з B3LYP/6-31G(p) функціоналом, що обґрунтовує відповідні (підходящі) електронні структури в порядку розрахунку молекулярної енергії. Всі розрахунки виконані з використанням Gaussian 98 програми [163] за припущення, що молекули знаходяться у вакуумі.

Розрахунки проводили для зразка ДЕПК *n*-бутилметилокта(оксіетилен)піромелітату (Бут-ПМК-МПЕГ350). Було припущено, що під час синтезу на стадії взаємодії моноестеру-моноангідриду алкілпіромелітату з метоксиполіетиленгліколем можливі наступні шляхи утворення ДЕПК (рис. 3.7, А,В,С.): ДЕПК з розташуванням естерних фрагментів у пара положенні в ароматичному ядрі ПК (рис. 3.7, А), у мета положенні (рис. 3.7, В) та в орто положенні (рис. 3.7, С).

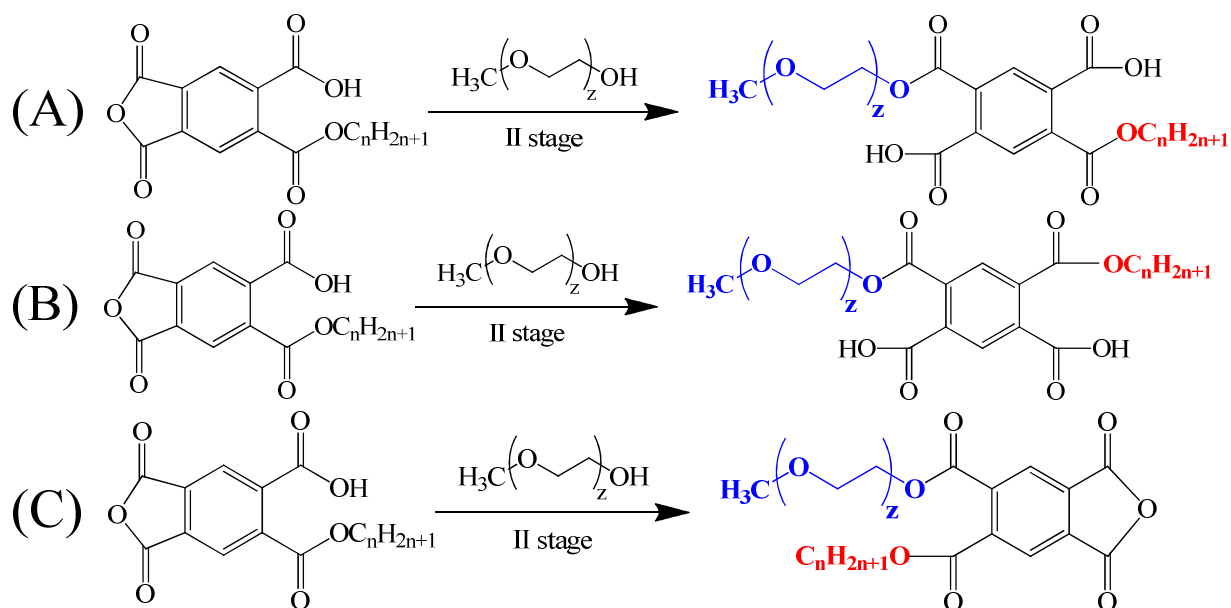


Рис. 3.7. Можливі маршрути взаємодії моноестеру моно ангідриду з МПЕГ

Обидва методи обчислення DFT and UFF були використані для розрахунку енергій активації реакцій  $E_A$ , які відбуваються за припущеними шляхами їх перебігу (рис. 3.7) у вакуумі і у розчиннику ДМФА (розчиннику, який використовували у синтезі ДЕПК). Результати розрахунків, які виконані для ДЕПК Бут-ПМК-МПЕГ350 наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Розраховані енергії реакцій утворення Бут-ПМК-МПЕГ350 для можливих варіантів її перебігу, вказаних на рис.3.8, кДж/моль

Середовище	Метод	Реакція А( <i>пара</i> )	Реакція В( <i>мета</i> )	Реакція С( <i>орто</i> )
Вакуум	DFT	148.5	166.3	255.1
	UFF	164.5	189.8	264.6
ДМФА	DFT	130.6	162.6	247.4
	UFF	153.5	182.8	259.8

Всі досліджувані реакції є екзотермічними, з досить великою енергією активації  $E_A$ . Величина  $E_A$ , свідчить про кореляцію з енергіями реакції етерифікації [164]. Реакція відбувається при високій температурі (353 К) в присутності каталізатора. Як видно з таблиці 3.4  $E_A$  в ДМФА є меншою, що може бути пояснено полярністю розчинника, яка сприяє формуванню перехідних станів та інтермедіатів за механізмом наведеним на рис. 3.8 (за Фішером) [165]. Це дозволяє припустити, що взаємодія ПМДА з гідроксилвмісними нуклеофілами (спиртами, МПЕГ тощо) відбувається за наведеним на рис. 3.8 механізмом.

Унаслідок найбільш високої  $E_A$  реакція С є мало вірогідною. Реакція А більш вірогідна, ніж реакція В також унаслідок меншої  $E_A$ .

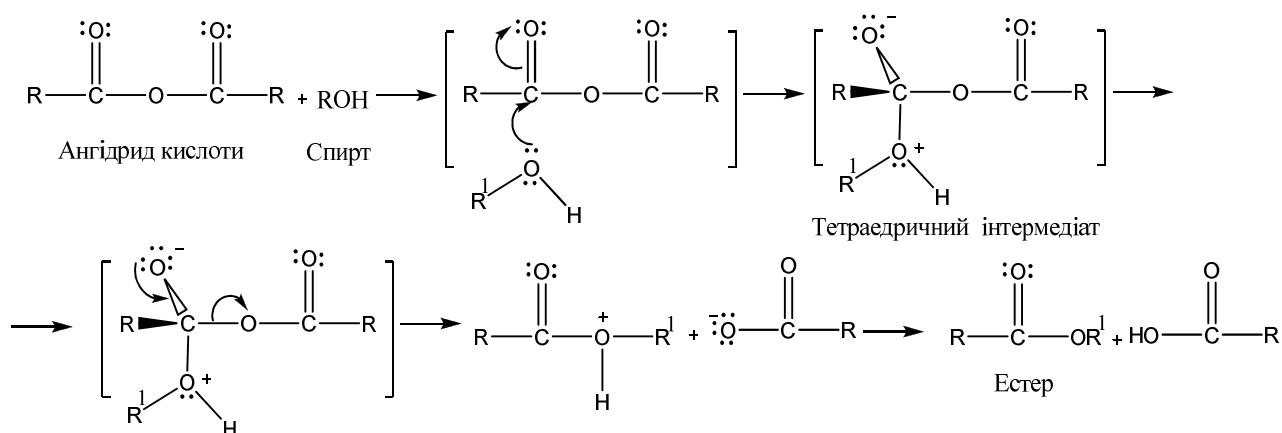


Рис. 3.8. Механізм ацилювання спирту ангідридом за Фішером



Теоретичний (обчислений методами UFF та DFT) і експериментальний ІЧ спектри, отримані для ДЕПК Бут-ПМК-МПЕГ350 наведені на рис. 3.9, а експериментальні і розраховані теоретичні значення хвильових чисел у табл. 3.5. Тотожність теоретично обчислених і експериментальних хвильових чисел смуг поглинання метильних і метиленових груп, ароматичних циклів, естерних і етерних фрагментів підтверджує запропоновану структуру олігомера ДЕПК Бут-ПМК-МПЕГ350 (табл.3.5, рис. 3.9) і узгоджується з подібними раніше опублікованими даними [146, 145].

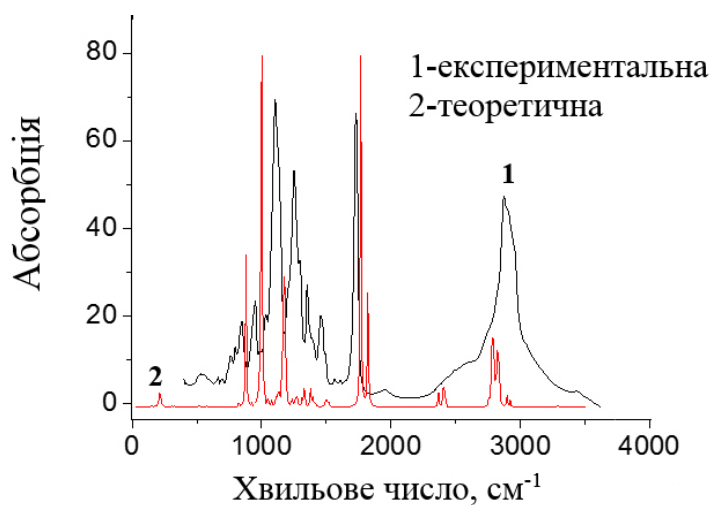


Рис. 3.9. ІЧ спектр олігомеру ДЕПК Бут-ПМК-МПЕГ350: 1 – експериментальний спектр, 2 – теоретично обчислений.

Таблиця 3.5

Розраховані і експериментальні хвильові числа ІЧ спектрів Бут-ПМК-МПЕГ

UFF хвильове число, см <sup>-1</sup>	DFT хвильове число, см <sup>-1</sup>	Експериментальне хвильове число, см <sup>-1</sup>	Функціональні групи
3406	3522	3426 ÷ 3438	COOH групи біля арилу
3072	3012	2927 ÷ 2921	CH <sub>3</sub> (алкіл)
3024	2902	2854 ÷ 2869	CH <sub>2</sub> (алкіл)
1878	1889	1957 ÷ 1950	характерно для заміщених ароматичних циклів
1994	1832	1729 ÷ 1727	C=O (естер)
-	-	1612 ÷ 1616	ароматичний цикл
1489	1443	1467 ÷ 1456	CH <sub>2</sub> (алкіл)
1121	1256	1253 ÷ 1249	C-O- (естер)
1135	1044	1106 ÷ 1105	C-O-C (етер)
894	934	953 ÷ 951	C-H (ароматичні) (CH поза площинні)
-	-	760 ÷ 750	CH <sub>2</sub> (алкіл)

Значення експериментальних хвильових чисел близькі до коливань, які були отримані при моделюванні ІЧ спектра олігомерів з використанням обчислювальних методів UFF та DFT. Це узгодження свідчить про можливість використання даних методів моделювання для підтвердження структури ДЕПК і підтверджує структуру ДЕПК.

У таблицях 3.6-3.8 представлено обчислені геометричні параметри зв'язків для модельних конформацій у різних середовищах. Обидва методи теоретичного обчислення показують узгоджені результати. Невеликі розбіжності спостерігаються для довжини зв'язків і валентних кутів (табл. 3.6 і 3.7). Поступове збільшення двогранного кута свідчить про розгортання олігомерної молекули (табл. 3.8) при переході від неполярного середовища до полярного.

Таблиця 3.6

## Довжина зв'язків, Å

Метод	Середовище	С-С (алкіл)	С-С (МПЕГ)	С-С (бензен)
DFT	вакуум	1.52	1.52	1.39
	ДМФА	1.53	1.51	1.4
	вода	1.54	1.53	1.39
UFF	вакуум	1.53	1.52	1.42
	ДМФА	1.54	1.51	1.39
	вода	1.54	1.53	1.4

Таблиця 3.7

## Валентні кути, °

Метод	Середовище	С-С-С (алкіл)	С-С-О (МПЕГ)	С-С-О (МПЕГ-естер)
DFT	вакуум	114.57	108.71	111.56
	ДМФА	112.73	112.53	119.53
	вода	112.27	109.28	112.59
UFF	вакуум	112.72	107.67	115.45
	ДМФА	112.71	109.42	116.59
	вода	113.38	109.28	117.78

Таблиця 3.8

## Двогранний кут, Å

Метод	Середовище	О-С-С-О (МПЕГ естер)	С-С-С-О(алкіл)
DFT	вакуум	137.67	172.97
	ДМФА	179.01	177.79
	вода	173.73	175.49
UFF	вакуум	134.84	171.96
	ДМФА	175.65	170.45
	вода	177.51	172.59

Розрахунок відстані між кінцями молекули олігомеру для модельної структури Бут-ПМК-МПЕГ350 свідчить про очевидне зростання відстані із збільшенням полярності середовища, що свідчить про розгортання молекули (табл. 3.9). Найбільші зміни відбуваються з фрагментом МПЕГ, який розгортається у не упаковану, розгорнуту спіраль із зміною середовища від вакууму до води (рис. 3.10). Така зміна конформації може бути використана при створенні носіїв ліків, коли відбувається зміна середовища навколо носія від водного середовища до контакту з неполярною ліпідною мембраною.

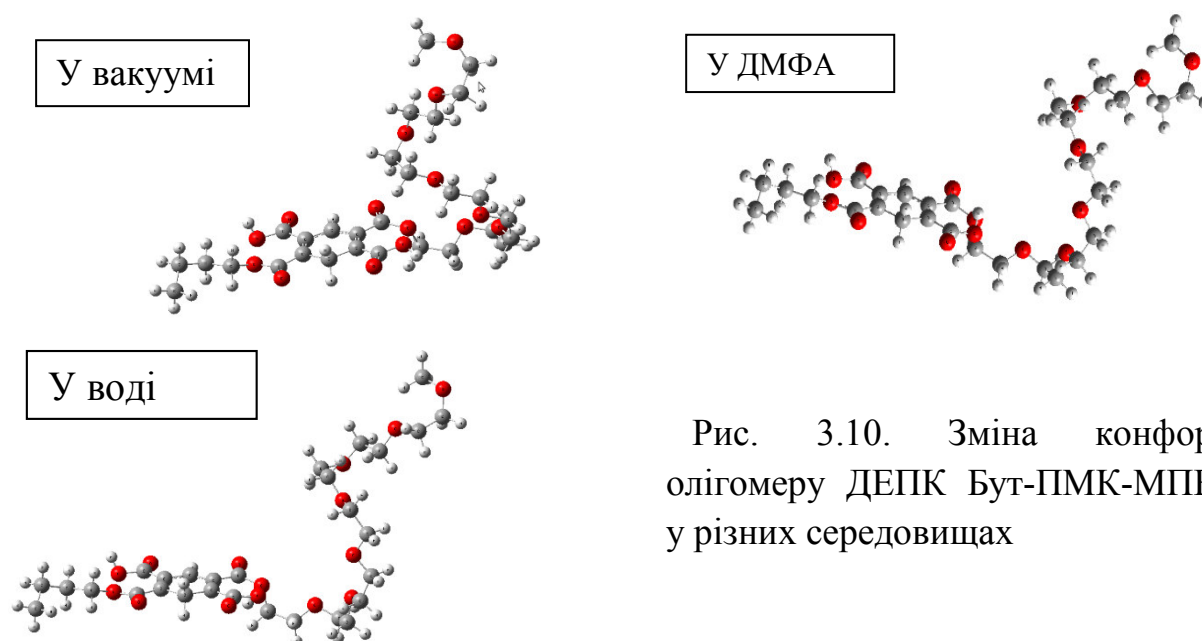


Рис. 3.10. Зміна конформації олігомеру ДЕПК Бут-ПМК-МПЕГ350 у різних середовищах

Таблиця 3.9

Обчислена відстань між кінцями молекули Бут-ПМК-МПЕГ350, Å

Середовище	Метод DFT	Метод UFF
Вакуум	17.96	18.45
ДМФА	22.93	21.74
Вода	25.36	26.85

Таким чином, методи обчислення DFT and UFF структури модельних ДЕПК дозволяють зробити висновок про те, що найбільш енергетично вигідним і вірогідним ізомером ДЕПК при ацилюванні МПЕГ моноангідридом-моноестером моноалкілпіромелітатом є пара-ізомер, коли естерні фрагменти і, відповідно, С(О)ОН групи знаходяться у пара положеннях у ароматичному ядрі піромелітату.

Спираючись на літературні дані, а також на дослідження, проведені раніше на кафедрі органічної хімії НУ «Львівська політехніка» [157] механізм взаємодії ПМДА з спиртами (алканолами і МПЕГ) у відсутності каталізатора ТЕА можна представити схемою на рис. 3.11.

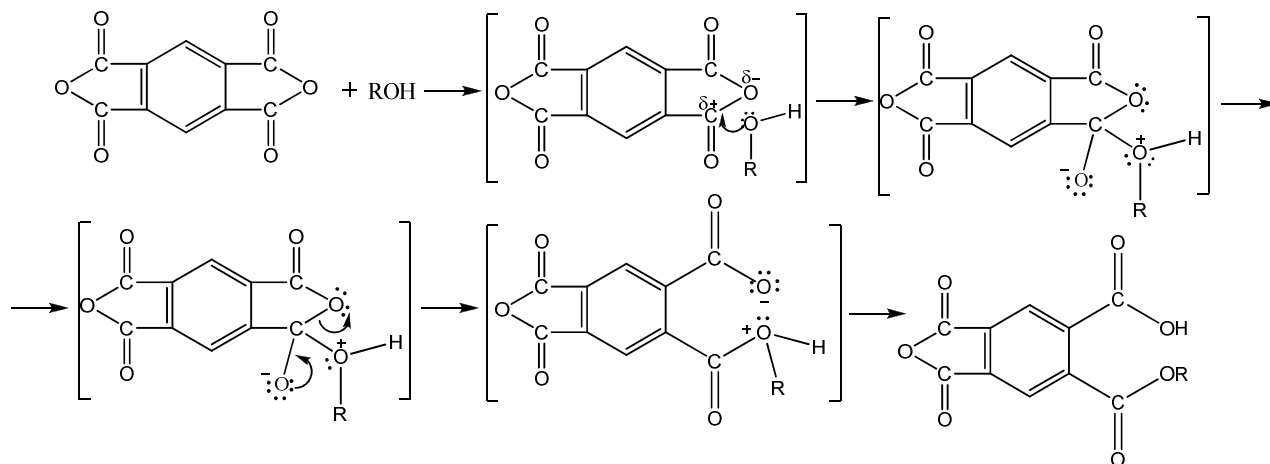


Рис. 3.11. Механізм взаємодії ПМДА з спиртами у відсутності каталізатора ТЕА

Відомо, що при проведенні реакції взаємодії полімерних ангідридів – кополімерів полі(МА-ко- $\alpha$ -олефін) з гідроксилвмісними нуклеофілами МПЕГ або етанолом у присутності ТЕА швидкість реакції збільшується. При цьому ТЕА, як каталізатор, приймає участь у конкуруючих реакціях: взаємодіє з ОН групою спиртів, в результаті чого збільшується їх нуклеофільність та з карбонільною групою ангідридного фрагменту, в результаті чого збільшується електрофільність карбону карбонілу [157].

## 3.2. Синтез ДЕПК триблок олігомерів

### 3.2.1. Синтез ДЕПК ди(метилполіоксіетилен)полі(оксибутилен)дипіромелітату ПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-ПЕГ350

Реакції ацилювання гідроксилвмісних нуклеофільних сполук монометилвих етерів поліетиленгліколів, поліоксибутилену та холестеролу діангідридом піромелітової кислоти було використано для конструювання і синтезу ПАО з структурою триблок олігомерів.

У склад макромолекули як ліпофільний блок було введено ланцюг політетрагідрофурану з молекулярною масою 660 (ПТГФ660), а як два

гідрофільних блока – два фрагменти метоксиполіоксіетилену МПЕГ350 (рис. 3.12. б). Синтез вказаного ПАО проводили в дві стадії. На 1 стадії здійснювали ацилювання ПТГФ660 діангідридом піромелітової кислоти за наведеною методикою (розд. 2.2.4) з утворенням діангідриду діестеру полі(оксибутилен)дипіромелітату ПМА-ПТГФ660-ПМА (рис. 3.12. а).

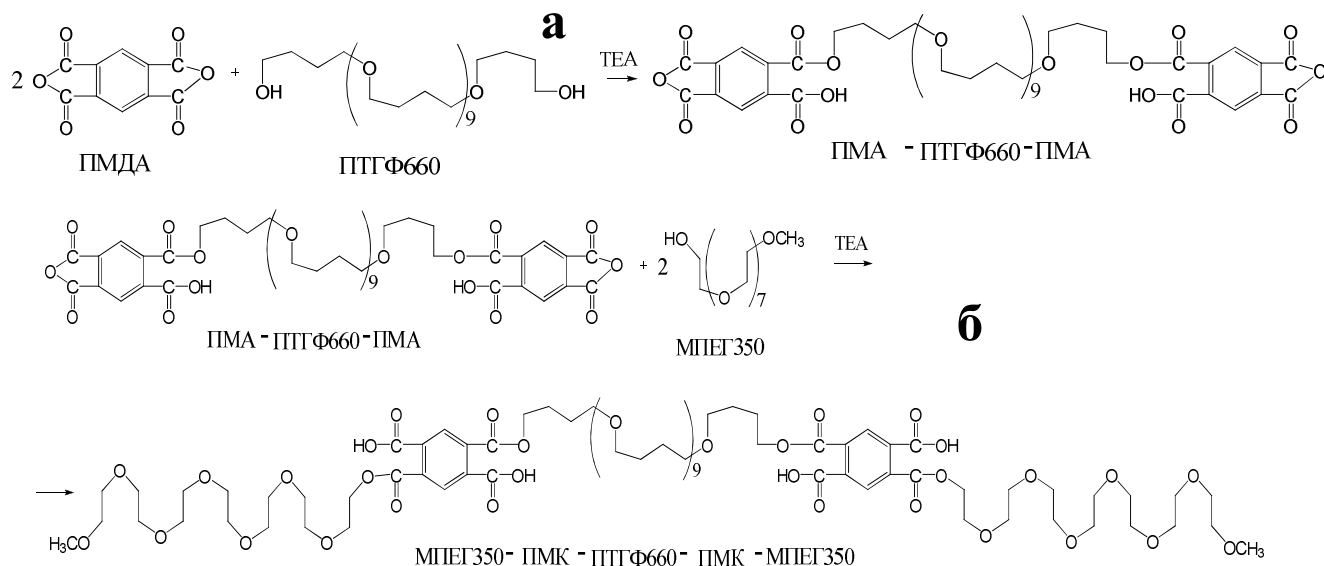


Рис. 3.12. Схема синтезу триблок олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350: а – взаємодія ПТГФ660 з ПМДА з утворенням діангідриду діестеру ПМА-ПТГФ660-ПМА; б - взаємодія ПМА-ПТГФ660-ПМА з МПЕГ350.

На 2 стадії проводили ацилювання гідроксилвмісного МПЕГ350 одержаним діангідридом діестером ПМА-ПТГФ660-ПМА при невеликому надлишку МПЕГ350 (при мольному співвідношенні ангідридних і гідроксильних груп як 1,00 : 1,25) (рис. 3.12. б) з утворенням триблок олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

### 3.2.2. Дослідження структури ДЕПК піромелітової кислоти МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 мас-спектрометрією

Будову ДЕПК триблок олігомерів МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 підтверджували мас-спектрометрією. Мас-спектрометричний аналіз проводили як по закінченні першої стадії - синтезу ПМА-ПТГФ660-ПМА (рис.3.13), так і аналіз олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 по закінченні другої стадії синтезу (рис. 3.14)

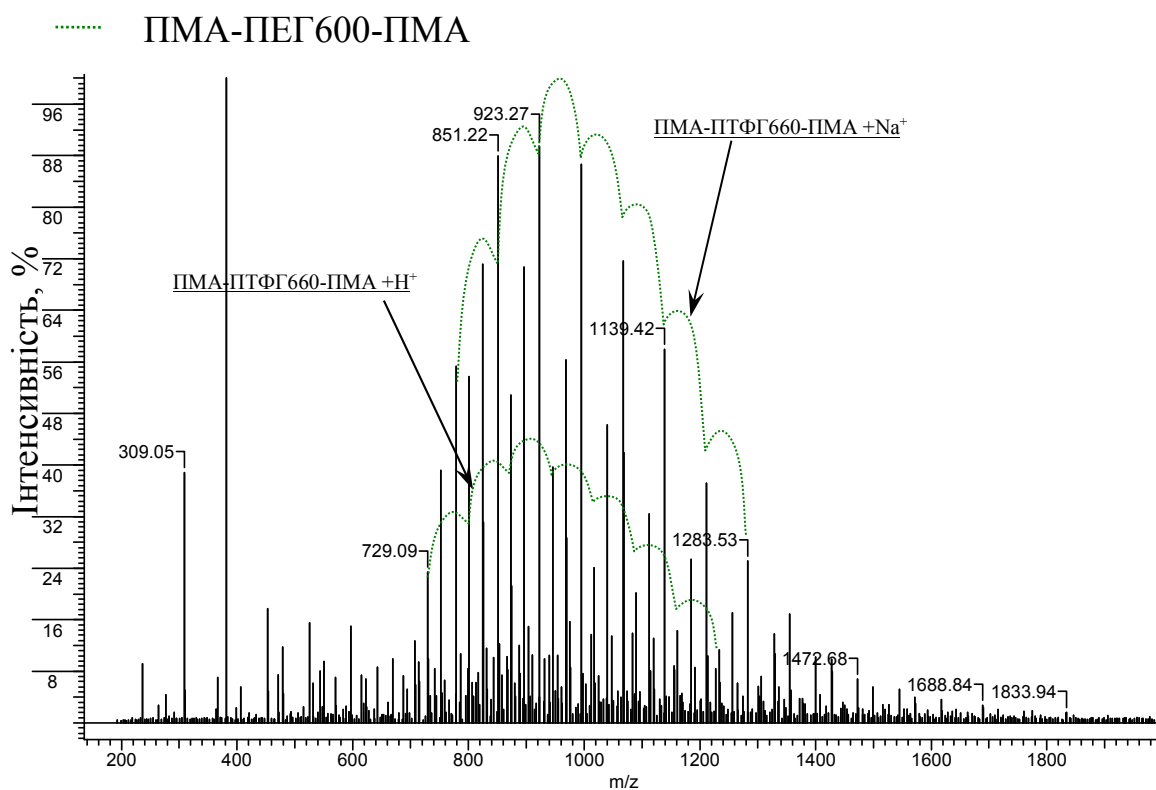


Рис. 3.13. Мас-спектр продуктів реакції взаємодії ПТТФ660 і ПМДА (рис. 3.12, а)

Аналіз значень масових чисел даного мас-спектру свідчить, що основні сигнали відповідають адуктам продукту ацилювання ПМА-ПТТФ660-ПМА (рис. 3.12, а), в якому ангідридні групи гідролізовані до  $C(O)OH$  в процесі підготовки проби до аналізу. Це свідчить про перебіг ацилювання ПТТФ660 ПМДА за схемою на рис. 3.12, а. Разом з тим, в спектрі спостерігаються сигнали низькомолекулярної домішки, яка містить фрагменти політетрагідрофурану без фрагментів піромелітового діангідриду. Факт присутності цих домішок у продуктах реакції після першої стадії синтезу зумовив застосування очищення по закінченню синтезу за наведеною методикою (розд. 2.2.4.1).

По завершенні 2 стадії реакції, а саме, взаємодії МПЕГ350 з ПМА-ПТТФ660-ПМА (рис. 3.12, б.) та очищення основного продукту реакції від домішок, підтверджували його структури мас-спектрометрією і  $^1H$  ЯМР-спектроскопією. На рис. 3.14 наведено мас-спектр продукту реакції після

очищення, у якому присутні сигнали, що відповідають моноізотопній масі кислого ДЕК МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

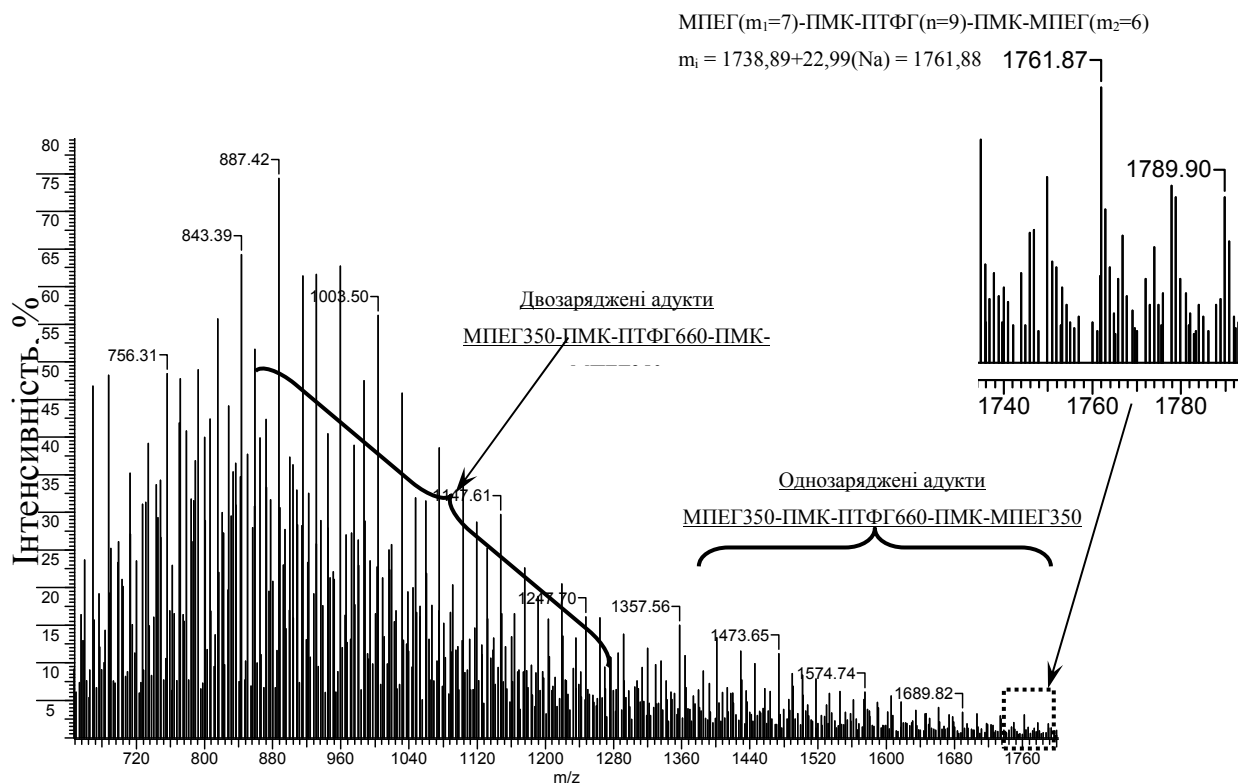


Рис. 3.14. Мас-спектр триблок олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350

Слід відмітити, що у мас-спектрі відсутні сигнали можливих побічних продуктів, таких, як МПЕГ350-ПМА-МПЕГ350 та ПМА-МПЕГ350. Це підтверджує те, що в процесі очищення ці домішки були видалені, оскільки їх сигнали були присутні в мас-спектрі до очищення.

### 3.2.3. Дослідження МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350

#### ІЧ- спектроскопію

Структуру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 підтверджено ІЧ спектроскопією (додаток А. 3.2). На спектрі видно присутність естерних груп, про що свідчать смуги поглинання  $1107 \text{ cm}^{-1}$  етерних С-О-С зв'язків та  $1250 \text{ cm}^{-1}$  в С-О-, а також  $1730 \text{ cm}^{-1}$  (група С=О). Смуга при  $2941 \text{ cm}^{-1}$ , характерна для  $\nu$

$\text{CH}_3$ , а смуга при  $1365 \text{ cm}^{-1}$  для  $\delta \text{CH}_3$  кінцевих ланцюгів МПЕГ. Смуги при  $2800\text{-}2884 \text{ cm}^{-1}$ , а також  $1450 \text{ cm}^{-1}$ , характерні для  $\delta \text{CH}_2$  алкільованого ланцюга ПТГФ. Для позаплощинних коливань С-Н зв'язків бензенового ядра характерні також смуги при  $953 \text{ cm}^{-1}$  та  $848 \text{ cm}^{-1}$ .

### 3.2.4. Дослідження МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350

#### 1Н ЯМР спектроскопію

Будову молекули олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 підтверджує аналіз його 1Н ЯМР-спектру (рис. 3.15). Віднесення сигналів протонів та їх взаємодія очищеного олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 (табл. 3.10) здійснювали також з використанням 2D 1Н ЯМР спектру, отриманому у режимі COSY (рис.3.16).

З таблиці 3.10 видно, що співвідношення інтегралів Н, приведених до одного атома, таких, як - **A** (в ароматичних циклах ПК)  $I_A:4=4,86:4=1,2$ ; **B** (2Н у  $\alpha$  положенні до С(О)О у ланцюгу МПЕГ))  $I_B:4=3,81:4=0,95$ ; **D** і **E** (52 Н у  $\beta$  положенні до С(О)О та протони у оксіетиленових ланках ланцюгів МПЕГ)  $I_{D+E}:52=52,0:52,0=1,0$ ; **H** (3Н кінцевих  $\text{CH}_3$  у ланцюгах МПЕГ)  $I_H:6=6,82:6=1,1$ ; задовільно співпадають і наближені до 1. Це свідчить про те, що склад олігомеру відповідає передбачуваному (рис. 3.12). Слід відмітити дещо більший питомий інтеграл протонів **C** (2Н у  $\alpha$  положенні до С(О)О у ланцюгу ПТГФ):  $I_C:4=5,97:4=1,49$ , а також аналогічні значення протонів **I**, **F** та **J** що можна пояснити тим, що під час першої стадії синтезу утворюється невелика кількість ПМК-ПТГФ660-ПМК-ПТГФ660-ПМК, яка є водонерозчинною і погано видаляється при очищенні. Про це може свідчити і дещо більший за 1,0 питомий інтеграл ароматичних протонів **A** – 1,2, а також похибкою 1Н ЯМР спектроскопії. Разом з тим значення інтегралу, що відповідає одному протону і ланцюгах ПТГФ (протони **G** і **K**) відхиляється від 1 і наближується до 2, що може свідчити про присутність у зразку не видаленого ПТГФ660.



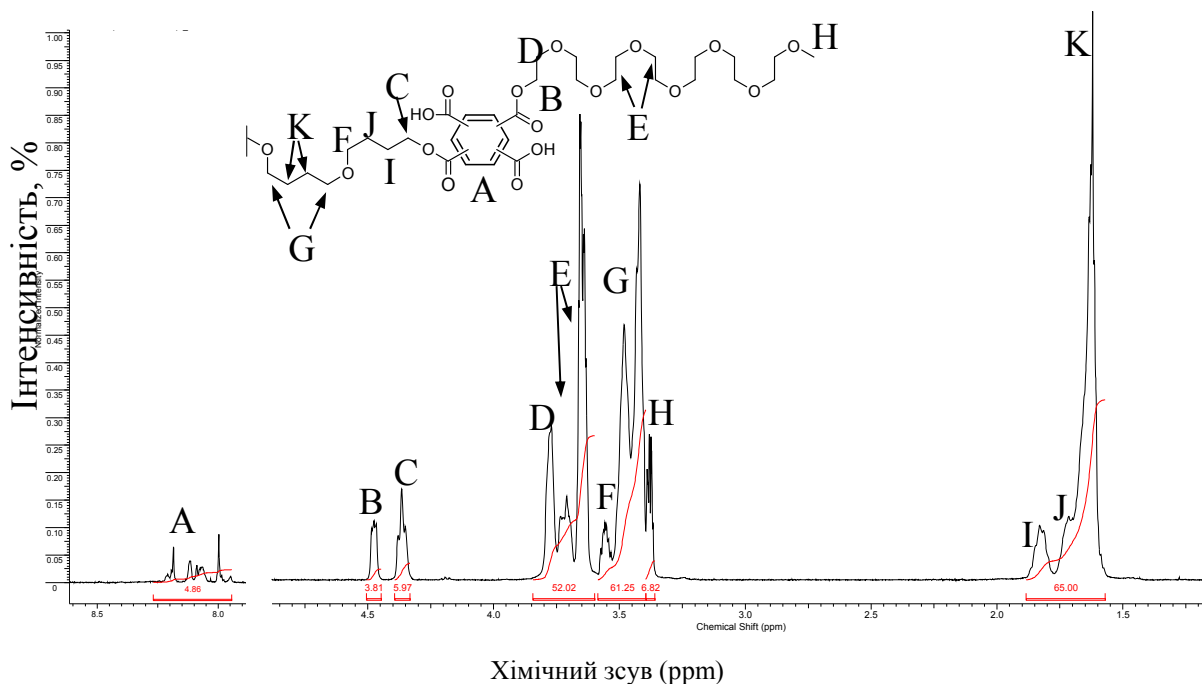


Рис. 3.15.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр триблок олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350

Таблиця 3.10

Віднесення сигналів протонів  $^1\text{H}$  ЯМР спектру олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 ( $\text{CDCl}_3$ )

Прото-ни	$\delta$ , мч	Тип	Віднесення протонів	Фраг-мент	К-сть протонів		Інтеграл
<b>A</b>	8-8,4	мультипл	Ароматичні у пара- положенні $\text{C}_6\text{H}_2$	Аромат. цикл	4		4,86
<b>B</b>	4,47	триплет	У $\alpha$ положенні до $\text{C}(\text{O})\text{O}$ - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$	МПЕГ	4		3,81
<b>C</b>	4,37	триплет	У $\alpha$ положенні до $\text{C}(\text{O})\text{O}$ - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$	ПТГФ	4		5,97
<b>D</b>	3,77	мультипл	У $\beta$ положенні до $\text{C}(\text{O})\text{O}$ - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$	МПЕГ	4		52
<b>E</b>	3,66	мультипл	Серединні оксіетиленові ланки - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$	МПЕГ	48		
<b>F</b>	3,55	мультипл	- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$	ПТГФ	4	32	61,25
<b>G</b>	3,41-3,48	мультипл	У $\alpha$ положенні до етерного - $\text{O}-$ - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$	ПТГФ	28		
<b>H</b>	3,38	мультипл	Метильна група - $\text{O}-\text{CH}_3$	МПЕГ	6		6,82
<b>I</b>	1,83	мультипл	У $\beta$ положенні до $\text{C}(\text{O})\text{O}$ - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$	ПТГФ	4	36	65
<b>J</b>	1,71	мультипл	У $\gamma$ положенні до $\text{C}(\text{O})\text{O}$ - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$	ПТГФ	4		
<b>K</b>	1,64	синглет	У $\beta$ положенні до етерного - $\text{O}-$ - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$	ПТГФ	28		

\* проявляється у вигляді мультиплету

Аналіз 2D  $^1\text{H}$  ЯМР спектру ДЕК триблок олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350, отриманий у режимі COSY (рис. 3.12), підтверджує висновки щодо структури олігомерної молекули і віднесення сигналів певних протонів (зокрема, висновки щодо спін-спінової взаємодії протонів К і G, I і C, D і B, I I J) зроблені на основі  $^1\text{H}$  ЯМР спектру.

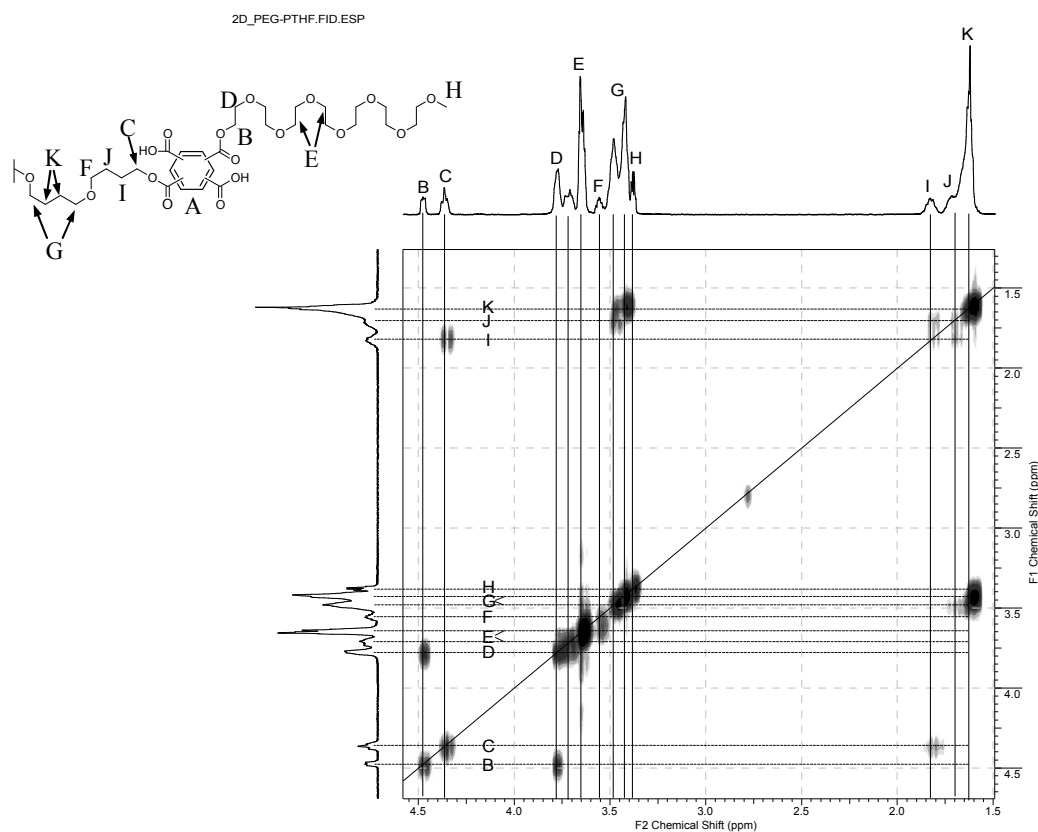


Рис. 3.16. 2D  $^1\text{H}$  ЯМР спектр діестеру триблок олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350, отриманий у режимі COSY

Таким чином, конструювання і синтез амфифільних триблок олігомерів через ацилювання гідроксилвмісних нуклеофілів різної природи, а саме – ПТГФ і МПЕГ піромелітовим діангідридом у дві стадії дозволяє одержати триблок олігомери МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

### 3.3. Синтез триблок олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-ПЕГ2000

Для створення носіїв лікарських препаратів на основі амфифільних блок кополімерів, які є поверхнево-активними і у водному середовищі здатні утворювати міцели використано ідею ацилювання моноестерами

піромелітового моноангідриду гідроксилвмісних амфифільних поверхнево-активних олігомерів з кінцевими гідроксильними групами, які представляють собою амінофункційні N-ацильовані кополіестери глютамінової кислоти та діетиленгліколю. Подібні сполуки отримали назву «псевдополіамінокислоти». Амідні та естерні функційні групи зумовлюють біодеградабельність носіїв, одержаних на основі таких олігомерів, а продукти розкладу не є токсичними. Крім цього, такі похідні  $\alpha$ -амінокислот, на відміну від поліамінокислот, не сприймаються організмом, як фрагменти білку і тому не спричиняють відповідної імунної реакції організму. У [166] показано, що діестер (N-стеароїл)глютамінової кислоти та діетиленгліколю з двома кінцевими гідроксильними групами – ГДГ (рис. 3.17) - у водному середовищі здатний до самоорганізації й утворює міцели і міцелярні агрегати, здатні солубілізувати гідрофобні речовини.

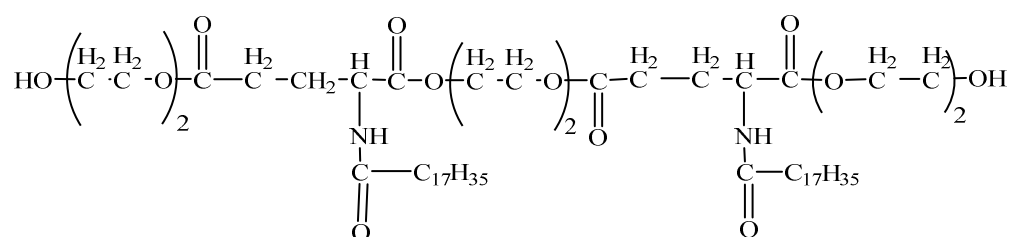


Рис. 3.17. Діестер N-стеароїлглютамінової кислоти і діетиленгліколю – ГДГ

Передбачалось, що моноестер моноангідрид МПЕГ-ПМА для ацилювання ГДГ містить в естерному фрагменті ланцюг гідрофільної природи (МПЕГ) різної довжини.

Слід відмітити, що під час синтезу таких олігомерів існує можливість контролювати і варіювати ГЛБ цільового ПАО через використання кінцевих гідрофільних фрагментів МПЕГ з різною довжиною ланцюга. Синтез амфифільного олігомера МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 – продукту взаємодії моноангідриду-моноестеру ПК метилполіоксіетиленпіромелітату МПЕГ2000-ПМА з ГДГ здійснювали у 2 стадії за наведеною методикою. Під час синтезу загальне мольне співвідношення реагентів - ПМДА:ПЕГ2000:ГДГ становило 1:1:0,5.

На 1 стадії проводили взаємодію ПМДА з МПЕГ2000 (молекулярна маса 2000 Да) з утворенням моноангідриду-моноестеру піромелітової кислоти МПЕГ2000-ПМА (рис. 3.18) за наведеною методикою (розд. 2.2.5). На 2 стадії проводили взаємодію моноангідриду-моноестеру МПЕГ2000-ПМА з олігомером ГДГ (рис. 3.17). Під час реакції кінцеві гідроксильні групи ГДГ взаємодіють з ангідридними фрагментами МПЕГ2000-ПМА (рис. 3.19).

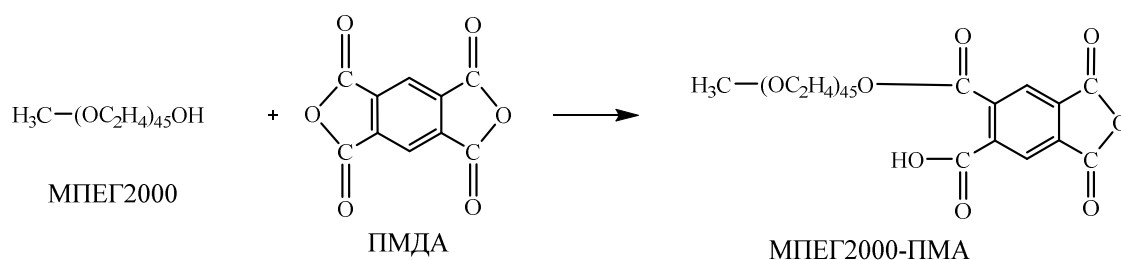


Рис. 3.18. Утворення моноангідриду-моноестеру МПЕГ2000-ПМА

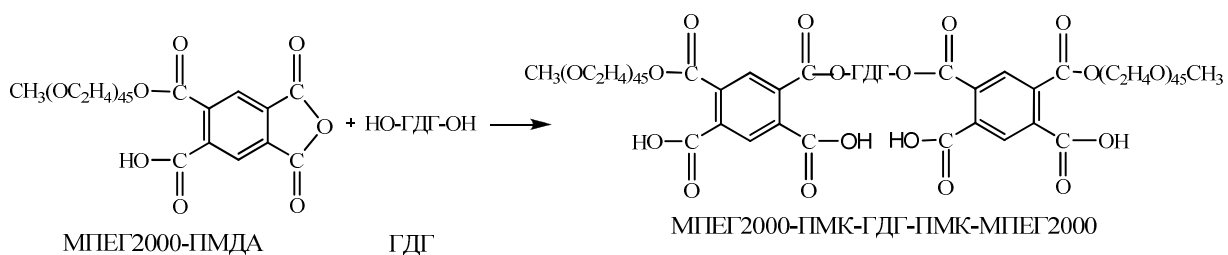


Рис. 3.19. Взаємодія моноестеру моноангідриду МПЕГ2000-ПМА з олігомером ГДГ з утворенням ДЕПК триблок олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000

Під час синтезу конверсію ангідриду контролювали за вмістом вільних С(О)ОН груп у реакційній суміші рН-метричним титруванням 0,1 н розчином NaOH. Будову МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 підтверджували ІЧ та <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопією.

### 3.3.1. Дослідження МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 ІЧ-спектроскопією

Структуру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 підтверджено ІЧ спектроскопією (додаток А. 3.3). Про присутність естерних груп С(О)ОН, свідчать смуги поглинання при 1730 см<sup>-1</sup> (група С=О). Смуга поглинання при 1105 см<sup>-1</sup> характерна для етерних С-О-С зв'язків і належить ланцюгам МПЕГ.

Широка смуга при  $3400\text{ см}^{-1}$  -  $3500\text{ см}^{-1}$  свідчить про карбоксильні групи при ароматичному ядрі ПК. Смуга при  $2915\text{ см}^{-1}$  характерна для  $\nu\text{ CH}_3$ , а смуга при  $1350\text{ см}^{-1}$  для  $\delta\text{ CH}_3$  МПЕГ та ГДГ. Смути при  $2870\text{ см}^{-1}$  та  $1454\text{ см}^{-1}$  характерні для  $\delta\text{ CH}_2$  алкільних ланцюгів ГДГ –  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}$ . Смути при  $951\text{ см}^{-1}$  та  $845\text{ см}^{-1}$  - позаплощинні  $\delta\text{ C-H}$  бензенового ядра ПК. Смуга при  $1250\text{ см}^{-1}$  віднесена до  $\nu\text{ C-N}$  аліфатичного аміну в ГДГ.

### 3.3.2. Дослідження МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000

#### 1Н ЯМР спектроскопію

Будову макромолекули синтезованого олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 підтверджували аналізом його 1Н ЯМР-спектру (рис. 3.20, табл. 3.11).

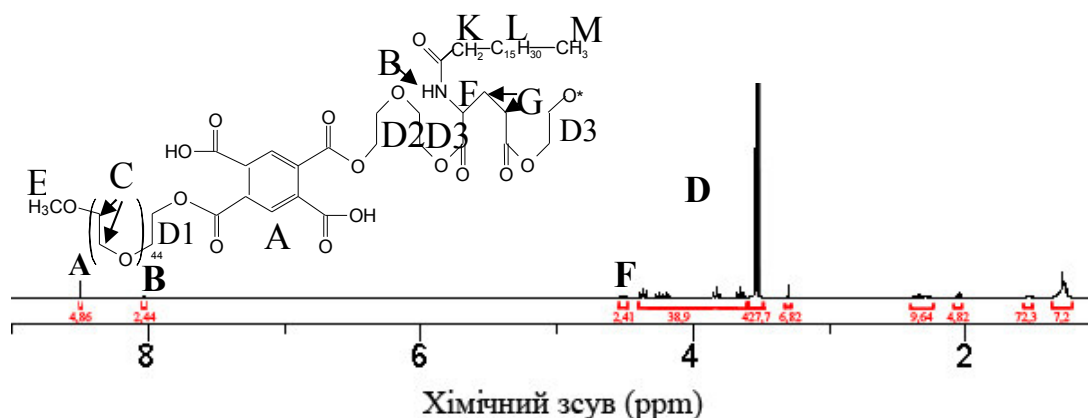


Рис. 3.20. 1Н ЯМР спектр ДЕПК триблок олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000

Таблиця 3.11

Віднесення сигналів протонів 1Н ЯМР спектру олігомеру МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 (у  $\text{CDCl}_3$ )

Позн. протонів	$\delta$ , мч	Віднесення протонів	Фрагмент, ланцюг	К-сть протонів	Інтеграл
<b>A</b>	8,5	2H у пара- положенні $\text{C}_6\text{H}_2$	Аромат. цикл	4	4,84
<b>B</b>	8,03	Вторинні аміно -NH-	ГДГ	2	2,44
<b>C</b>	3,54	Оксіетиленові ланки -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	МПЕГ2000	352	427,7

Продовження табл. 3.11

<b>E</b>	3,30	Метокси група -O-CH <sub>3</sub>	МПЕГ2000	6	6,82
<b>D1</b>	4,37; 3,83	В α та β положенні до -C(O)O- ПК -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	МПЕГ2000	8	38,9
<b>D2</b>	4,37; 3,83		ГДГ	16	
<b>D3</b>	4,25-4,20; 3,65	В α та β положенні до -C(O)-O- Глут.К -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(O)-	ГДГ	8	
<b>F</b>	4,51	У β положенні до -C=O -CH-NH-C=O	ГДГ	2	2,41
<b>G</b>	2,35-2,29	В α та β положенні до -C(O)-O- Глут.К =CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(O)-O-	ГДГ	8	9,64
<b>K</b>	2,05	В α положенні до -C=O -NH-CO-CH <sub>2</sub> -	ГДГ (-C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> )	4	85
<b>L</b>	1,53-1,29	Алкіл -CH <sub>2</sub> -	ГДГ (-C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> )	60	
<b>M</b>	0,88	R-CH <sub>3</sub>	ГДГ (-C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> )	6	

Відношення інтегралів протонів ароматичного циклу ПК і протонів біля атома N у амідно-фрагменті ГДГ дорівнює:  $(I_{HA}:4)/(I_{HB}:2) \approx (4,84/4)/(2,44/2) \approx 1$ . Відношення інтегралів сигналів протонів C у поліоксіетиленовому заміснику ( $I_{HMPEG}$ ) і сигналів протонів K, L, M у заміснику стеароїлі ГДГ - C<sub>17</sub>H<sub>35</sub> ( $I_{HC17H35}$ ) дорівнює:  $(I_{HC}:176)/(I_{HKL}:35) \approx (4232 \cdot 7,7/176)/(85:35) \approx 2,43/2,42 = 1$ , де 176 – кількість протонів у ланцюгу МПЕГ2000, а 35 – у ланцюгу -C<sub>17</sub>H<sub>35</sub> ГДГ

Відношення інтегралів  $I_F/1: I_A/2: I_E/3 = 2,41 : 4,84/2 : 6,82/3 = 1:1:1$ . Це свідчить про те, що склад МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 відповідає запропонованому (рис. 3.19).

### 3.4. Синтез холестерилвмісних блок олігомерів

#### 3.4.1. Синтез ДЕПК метилполіоксіетиленхолестерилпіромелітатів

Останнім часом особливий інтерес при створенні амфіфільних кополімерів для застосування у медицині, зокрема, при створенні носіїв і систем доставки ліків або для іммобілізації токсичних речовин викликають високо- і низькомолекулярні об'єкти, які містять фрагмент холестеролу. Замісник Хол надає таким полімерним і олігомерним молекулам біомімікриних властивостей, сумісності з біологічними мембранами, ліофільності тощо. Тому при конструюванні амфіфільних ПАО через реакції

ацилювання піромелітовим діангідридом застосовано Хол. Послідовною взаємодією ПМДА з МПЕГ та Хол синтезовано ДЕПК холестерил(метилполіоксіетил)піромелітати (МПЕГ-ПМК-Хол) (див. рис. 2.2).

Синтез ДЕПК МПЕГ-ПМК-Хол здійснювали послідовною взаємодією ПМДА з МПЕГ та холестеролом у присутності каталізатора ТЕА за наведеною методикою (розд. 2.2.2). На першій стадії проводили взаємодію ПМДА та МПЕГ при їх мольному співвідношенні 1:1,1. На другій стадії в реакційну суміш вносили Хол при еквімолярному співвідношенні до ПМДА і отримували ДЕПК МПЕГ-ПМК-Хол (рис. 3.21. б).

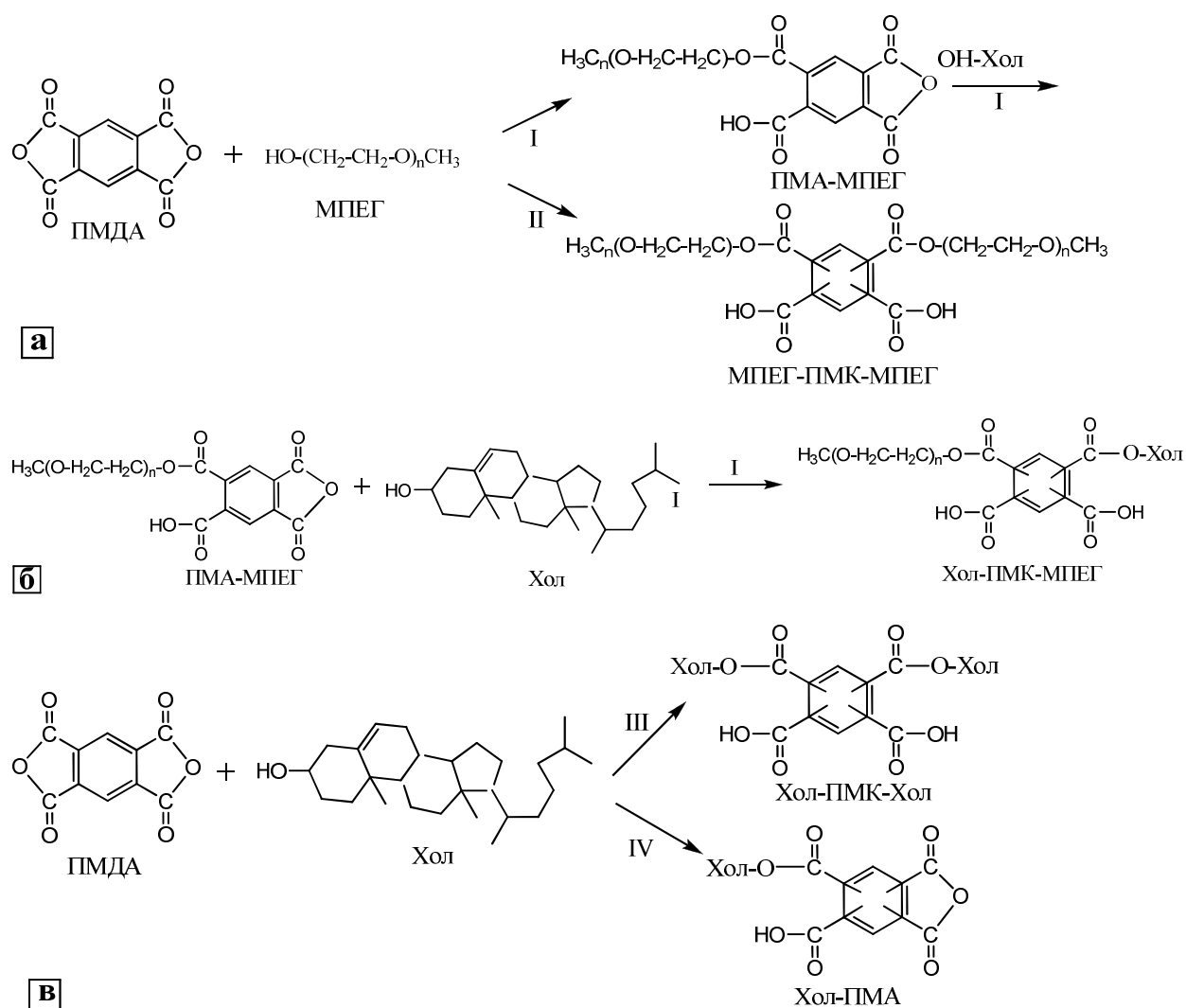
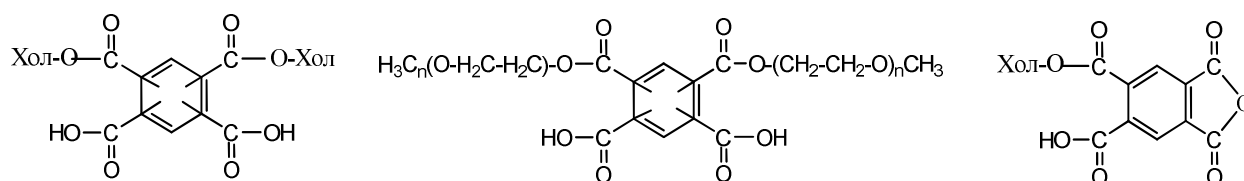


Рис. 3.21. Синтез ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ: а – перша стадія синтезу; б, в – друга стадія синтезу з утворенням побічних продуктів.

Показано, що утворення моноестеру моноангідридиду при взаємодії ПМДА з МПЕГ на першій стадії процесу (рис. 3.21. а, маршрут I) супроводжується утворенням деякої кількості ДЕПК ди(метилполіоксіетил)піромелітату (рис. 3.21. а, маршрут II) та збереженням невеликої кількості ПМДА, унаслідок чого на другій стадії крім основної реакції – утворення МПЕГ-ПМК-Хол (рис. 3.21. б), можливе утворення деякої кількості побічних продуктів, а саме, ПМА та ДЕПК - холестерил- та дихолестерилпіромелітатів (рис. 3.21. в, маршрути III та IV).

Таким чином, під час перебігу реакцій ацилювання можливе утворення невеликої кількості побічних продуктів - дихолестерилпіромелітату та ди(метилполіоксіетил)піромелітату та монохолестерилмоноангідрид піромелітату:



Це вимагало очищення кінцевих продуктів реакції за наведеною методикою (розд. 2.2.2.1.)

### 3.4.2. Дослідження структури Хол-ПМК-МПЕГ мас-спектрометрією

Склад олігомерів по завершенні 1 стадії взаємодії ПМДА з МПЕГ з утворенням ПМА-МПЕГ, по завершенні 2 стадії взаємодії ПМА-МПЕГ з Хол, а також після очищення контролювали титруванням С(О)ОН груп, що давало значення конверсії ангідридних груп. Проведення досліджень мас-спектрометрією давало інформацію про якісний склад продуктів реакції і можливі побічні продукти. Структуру одержаних олігомерів аналізували <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією.

Сигнали мас-спектру порівнювали з моноізопами масами однозаряджених, двозаряджених (або з більшим зарядом) іонів що можуть утворюватись під час мас-спектрометричного дослідження зразку з олігомерів,



які можуть утворюватись під час перебігу реакцій синтезу, для чого використовували програму ACD Labs, ChemSketch.

У продуктах після першої стадії синтезу очікували сполуки складу МПЕГ-ПМА, МПЕГ-ПМК-МПЕГ, а також залишки ПМДА та МПЕГ. У продуктах другої стадії синтезу очікували присутність ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ, залишок дієстеру МПЕГ-ПМК-МПЕГ і моноестеру ПМА-МПЕГ та, теоретично можливого ДЕПК Хол-ПМК-Хол і ПМДА. Зразки, які досліджували мас-спектрометрією виділяли з реакційної суміші наведеним методом (який передбачає взаємодію з водою), в результаті якого можливі похідні ПМДА містили СООН групи (розд. 2.4.4).

#### 3.4.2.1. Дослідження Хол-ПМК-МПЕГ550 мас-спектрометрією

Під час аналізу результатів мас-спектрометричного дослідження синтезу ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ550 приймали до уваги, що МПЕГ550, крім основної фракції з кількістю оксіетиленових ланок  $n=12$ , може містити домішки МПЕГ з  $n=9,10, 11, 13$ . З огляду на це було припущено, що моноізотопна маса МПЕГ-ПМА або ДЕПК, що утворюються на першій стадії буде відрізнятись на величину  $z \times 44,053$ , де  $44,053$  – молекулярна маса ланки ( $\text{OC}_2\text{H}_4$ ).

Сигнали, присутні у мас-спектрі Хол-ПМК-МПЕГ550, одержаного і очищеного після другої стадії синтезу, наведеному на рис. 3.22 порівнювали з моноізотопними масами одно- і двозаряджених іонів, одержаних за допомогою програми ChemSketch. Аналіз сигналу моноізотопної маси іону із значенням  $M/z=1143,76$  на рис. 3.22 свідчить, що він відповідає однозарядному іону, що утворився з ДЕПК Хол-ПМК- $(\text{OC}_2\text{H}_4)_{11}\text{OCH}_3$ :  $M/z=(1121,395 + 22,99)/1 = 1144,38$ . Невелике відхилення в значенні величини  $M/z$ , наведеної в спектрі і розрахованій за ChemSketch зумовлено неточним калібруванням шкали і коефіцієнтів шкали  $k$  і  $b$ : маса сполуки =  $k \cdot (I \text{ сигналу}) + b$ .

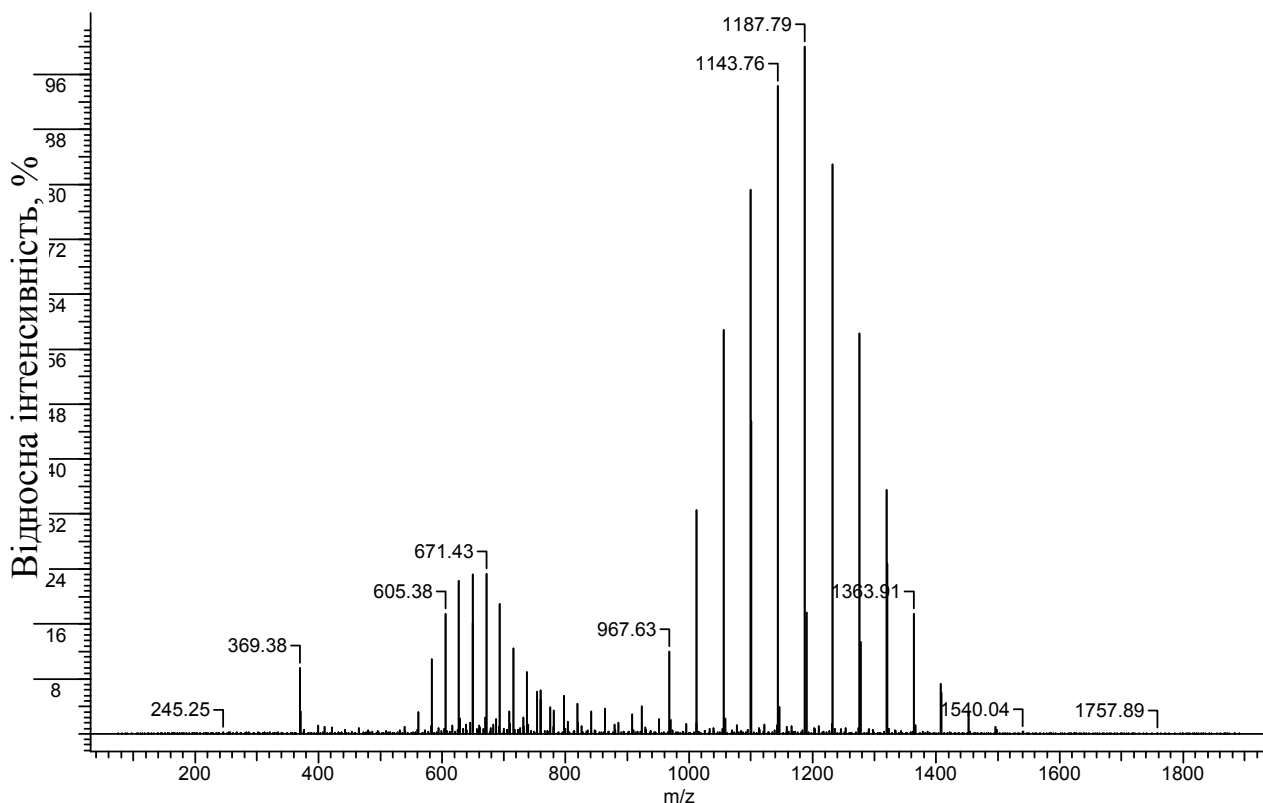


Рис. 3.22. Мас-спектр олігомеру Хол-ПМК-МПЕГ550, одержаного і очищеного після другої стадії синтезу

При аналізі фрагменту мас-спектру Хол-ПМК-МПЕГ550 на рис. 3.22 з сигналом 1143,76, видно, що суміжні сигнали справа зміщені на одну одиницю маси і відповідають такій же сполуці зі збільшеним числом нейтронів - тобто іншим ізотопам (рис. 3.23). Це говорить про те, що дана моноізотопна маса є масою однозарядженої сполуки. А ті сигнали, що справа відповідають такій же сполуці зі збільшеним числом нейтронів (тобто іншим ізотопам). Таким чином, сигнал з 1143,76 дійсно відповідає однозарядному іону з  $\text{Na}^+$ , який утворився з ДЕПК Хол-ПМК- $(\text{OC}_2\text{H}_4)_{11}\text{OCH}_3$  з  $n=11$ .

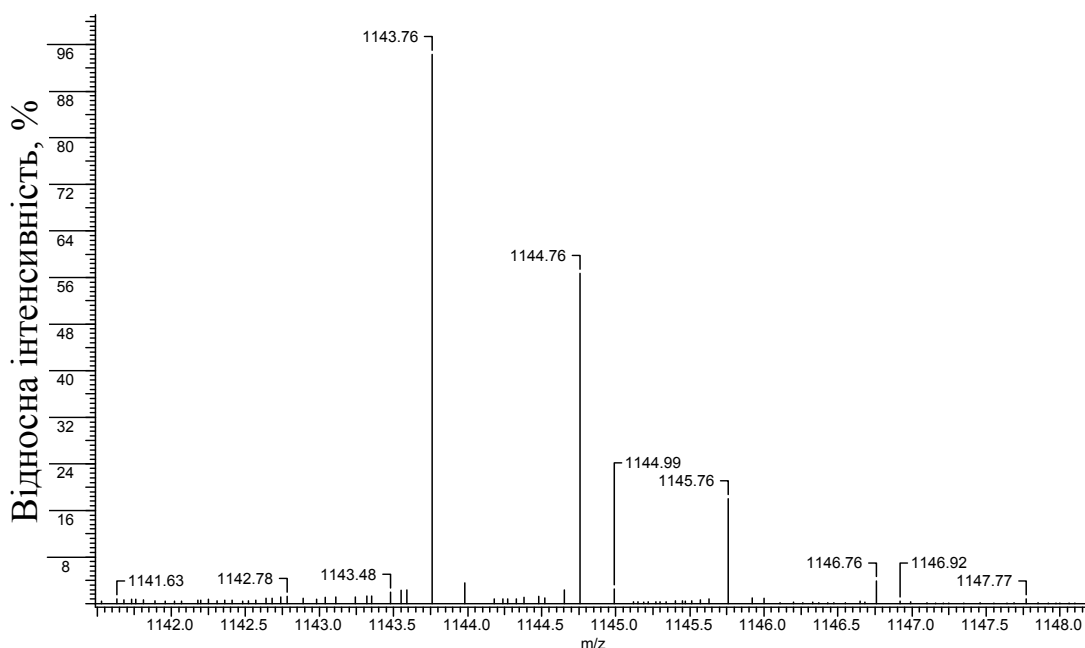


Рис. 3.23. Фрагмент мас-спектра продукту Хол-ПМК-МПЕГ550 в діапазоні  $M/z = 1141 \div 1148$

Наведений аналіз дозволяє відрізнити однозаряджені сполуки від двозаряджених. Зокрема, аналіз групи сигналів в діапазоні шкали  $M/z$  від 550 до 750 (рис. 3.24), приводить до висновку, що вони теж належать продукту Хол-ПМК-МПЕГ550, але вже з двома іонами натрію. Наприклад, моноізотопна маса двозарядженого іону з  $2Na^+$ , який утворився з ДЕПК Хол-ПМК- $(OC_2H_4)_{11}OCH_3$  дорівнює:  $1143,76 + Na^+ = 1143,76 + 22,99 = 1166,75$ , але на шкалі  $M/z$  він відображається як:  $1166,75/2 = 583,37$  (рис. 3.24).

Двозаряджений іон, який утворюється з Хол-ПМК- $(OC_2H_4)_{12}OCH_3$  (з  $n=12$ ) має масу:  $(1166,75 + 44,053) = 1210,803$ , а значення на шкалі  $M/z = 1210,803/2 = 605,4$  (рис. 3.24).

З аналізу фрагменту мас спектру Хол-ПМК-МПЕГ550 в діапазоні  $M/z = 583,37 \div 584,37$  видно, що суміжні сигнали справа зміщені на 0,5 одиниці маси, що однозначно свідчить про двозарядженість іонів, які відповідають цим сигналам і містять два іони  $Na^+$  (рис. 3.25). Сигнал з величиною 583,37 відповідає двозарядженому іону, моноізотопна маса якого дорівнює 1166,633, але оскільки іон двозаряджений, то на шкалі  $M/z$  він буде відображатися з масою  $1166,75/2 = 583,37$  (рис. 3.25).

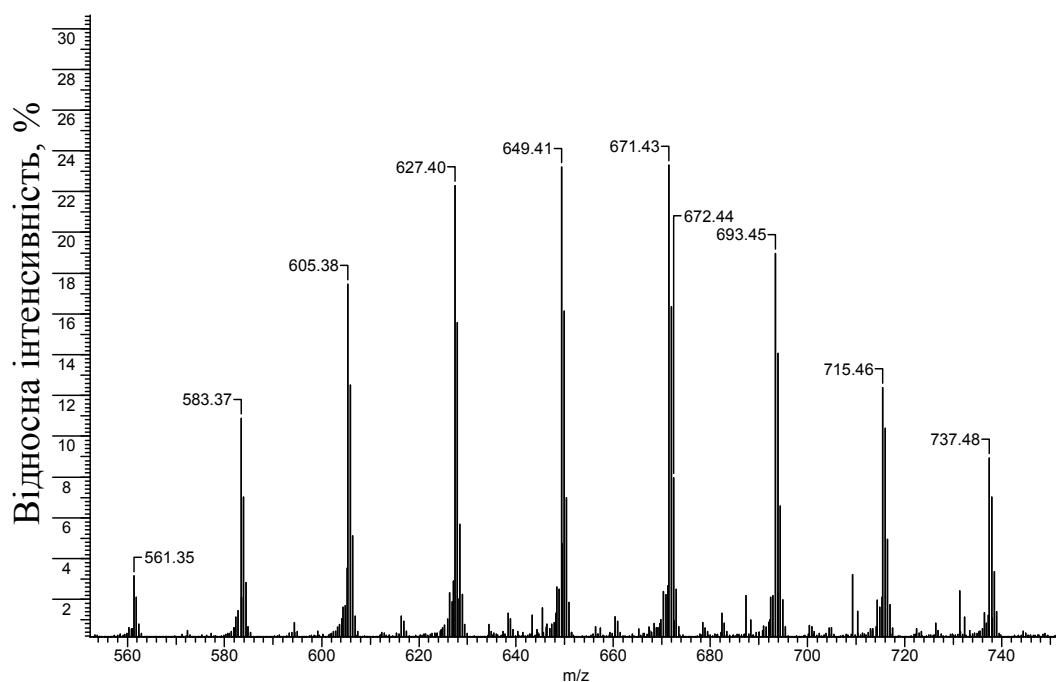


Рис. 3.24. Фрагмент мас-спектра Хол-ПМК-МПЕГ550 в діапазоні  $M/z = 550 \div 750$

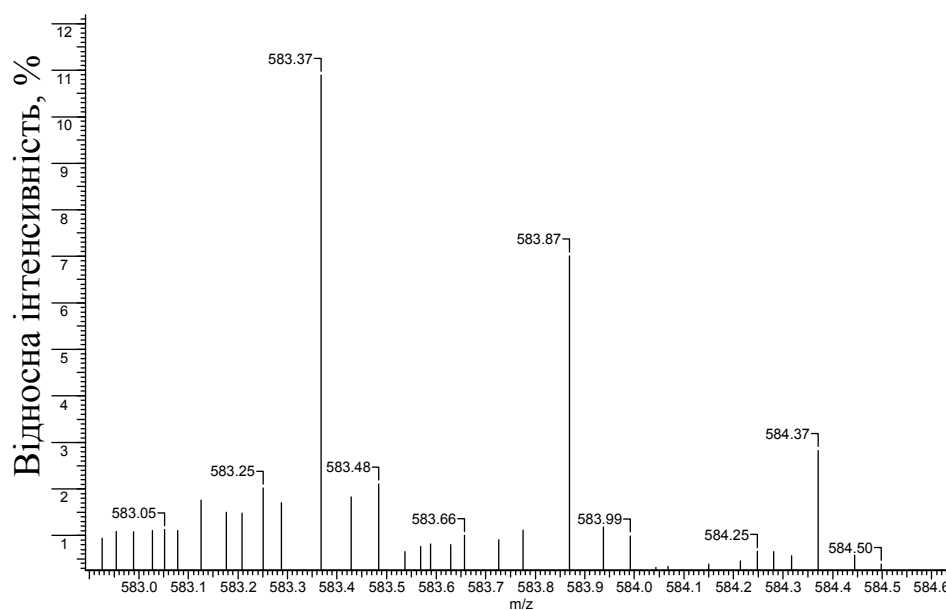


Рис. 3.25. Фрагмент мас-спектра продукту Хол-ПМК-МПЕГ550 в діапазоні  $M/z = 583,37 - 584,37$

Таким чином, проведений вищеописаним способом аналіз мас-спектру олігомеру Хол-ПМК-МПЕГ550 підтверджує його будову ( див. рис. 3.21 б).

### 3.4.2.2. Дослідження Хол-ПМК-МПЕГ350 мас-спектрометриєю

Конверсія ангідридних груп по закінченні реакції взаємодії ПМДА з МПЕГ350 складала 95,7% від теоретичного, що визначали титриметрично.

В мас-спектрі продуктів реакції ПМДА з МПЕГ350 спостерігаються сигнали ПМА-МПЕГ350, з гідролізованими ангідридними фрагментами до карбоксильних груп (рис. 3.26). Також спостерігаються сигнали, які відповідають іонам, що утворюються з діестеру МПЕГ350-ПМК-МПЕГ350. Таким чином визначено, що при взаємодії ПМДА та МПЕГ350 на першій стадії утворюється моноестер моноангідрид ПМА-МПЕГ350 та побічний продукт МПЕГ350-ПМК-МПЕГ350, що дозволило спланувати і провести очищення МПЕГ350-ПМК-Хол після закінчення синтезу.

На 2-й стадії синтезу ПМА-МПЕГ350 використано для проведення ацилювання ним холестеролу (рис. 3.21, б). Конверсія ангідридних груп по закінченні другої стадії складала 97%, що визначено титриметрично.

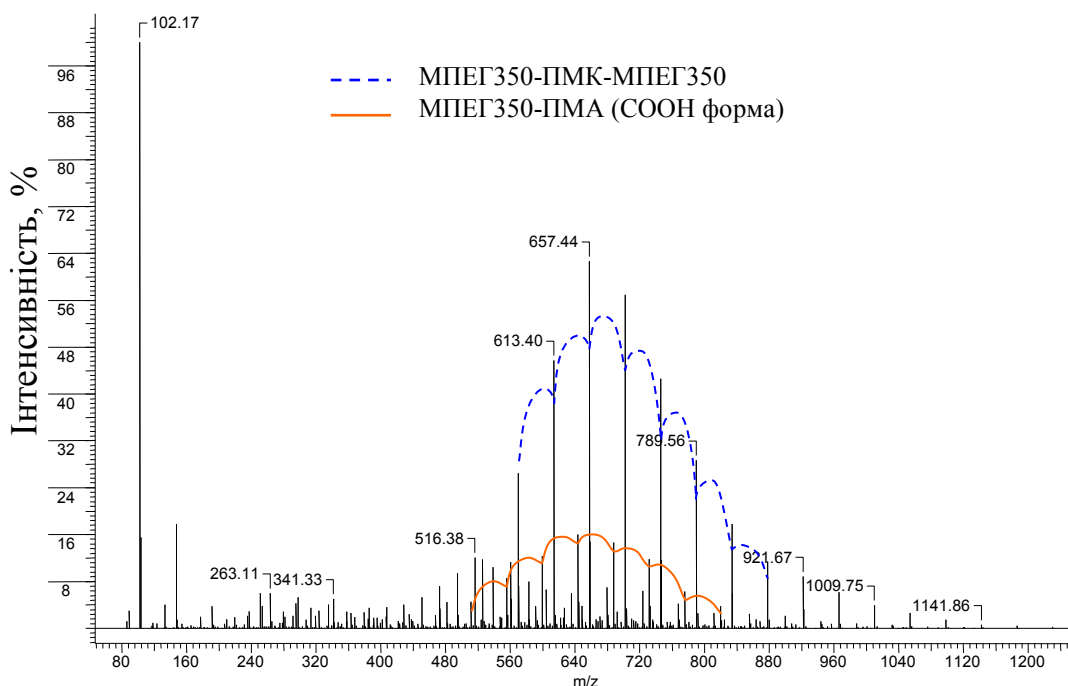


Рис. 3.26. Мас-спектр олігомерів МПЕГ350-ПМА і МПЕГ350-ПМК-МПЕГ350 після 1 стадії синтезу (взаємодії МПЕГ350 та ПМДА)

Мас-спектр продуктів, що були виділені після другої стадії наведено на рис. 3.27. В отриманому мас-спектрі спостерігаються сигнали олігомерів трьох типів: сигнали, що відповідають Хол-ПМК-МПЕГ350 (відмічено зеленим

пунктиром), сигнали, що відповідають дієстеру МПЕГ350-ПМК-МПЕГ350 (синій пунктир), а також сигнали, що належать моноестеру-моноангідриду ПМА-МПЕГ350.

Слід також відмітити, що в мас-спектрі відсутні сигнали вільного Хол та теоретично можливого дієстеру Хол-ПМК-Хол, що пояснюється тим, що по закінченні реакції Хол-ПМК-Хол виділяли у вигляді осаду, не розчинного в ацетоні (методика очищення розд. 2.2.2.1), а Хол екстрагували гексаном. Одержаний мас-спектр дозволив спланувати розроблення методики очищення і виділення цільового олігомеру МПЕГ350-ПМК-Хол. Мас спектр очищеного олігомеру МПЕГ350-ПМК-Хол представлено на рис. 3.28.

Аналіз мас-спектру свідчить, що олігомер МПЕГ350-ПМК-Хол не містить домішок побічних речовин, зокрема, МПЕГ350-ПМК-МПЕГ350 або ПМА-МПЕГ350 (COOH форма).

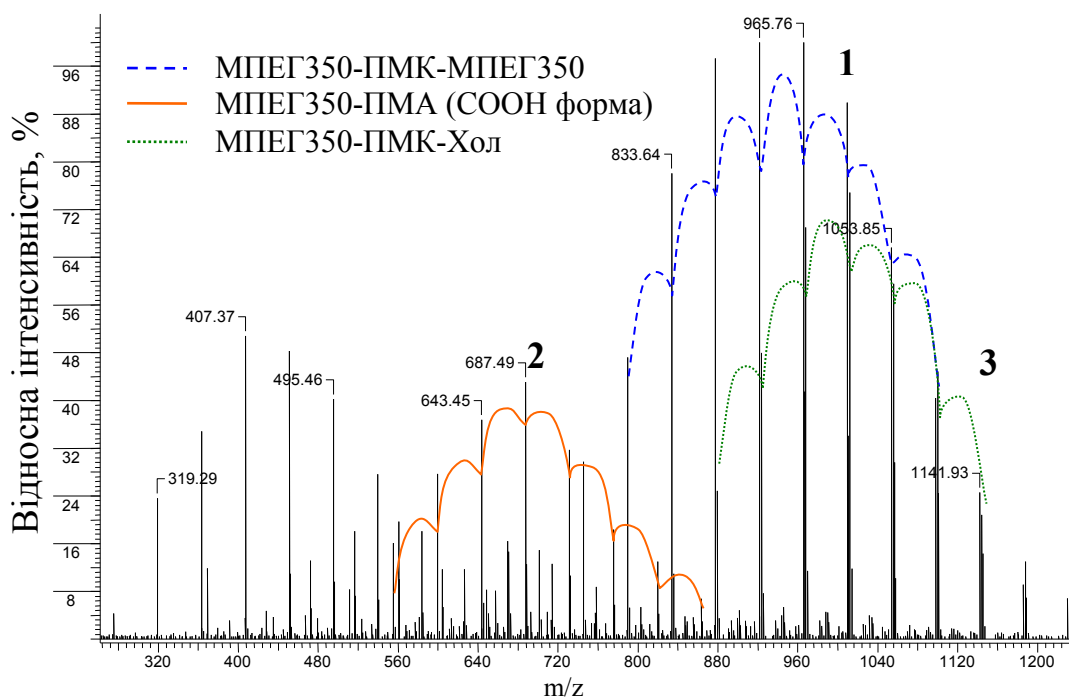


Рис. 3.27. Мас-спектр після стадії взаємодії МПЕГ350-ПМДА з Хол: МПЕГ350-ПМК-МПЕГ350 – відмічено синім пунктиром; 2- МПЕГ350-ПМА (COOH форма) – відмічено оранжевим кольором; 3- МПЕГ350-ПМК-Хол – відмічено зеленим пунктиром.

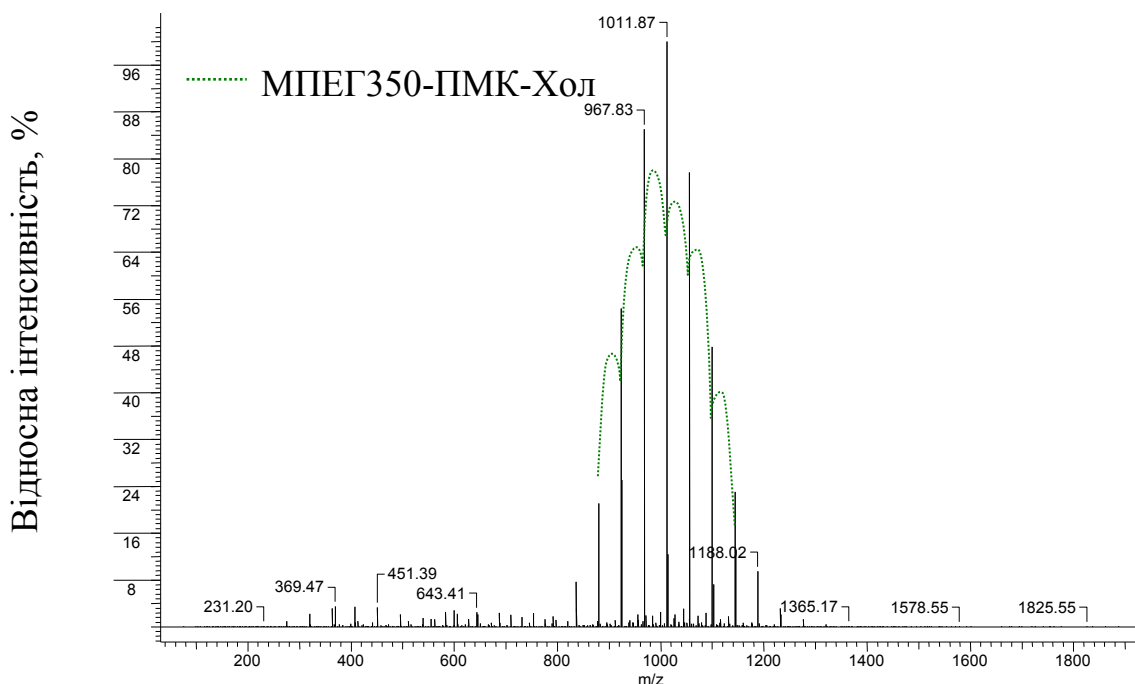


Рис. 3.28. Мас-спектр олігомеру МПЕГ350-ПМК-Хол, очищеного по закінченні синтезу

### 3.4.3. Дослідження Хол-ПМК-МПЕГ ІЧ-спектроскопією

Структуру ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ підтверджували ІЧ-спектроскопією (додаток А 3.4). Наявність смуг поглинання на ІЧ спектрах Хол-МПЕГ-ПМК, які відповідають алкільним групам Хол, ароматичним фрагментам ПК, естерним групам, етерним фрагментам поліоксиетиленових ланцюгів підтверджують їх структуру (додаток А. 3.4, табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Характеристика ІЧ спектрів ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ550

Хвильове число, $\text{cm}^{-1}$	Група	Фрагмент, у який включена група
3400 ÷ 3500	COOH	Групи біля ароматичного циклу
2931	CH <sub>3</sub> (алкіл)	Хол
2870	CH <sub>2</sub> (алкіл)	Хол
1726	C=O (естер)	Естерні групи
1468	CH <sub>2</sub> (алкіл)	Хол
1354	алкіл	метил
1252	OC-O- (естер)	Естерні групи
1107	C-O-C (етер)	ПЕГ
841	C-H (CH позаплощинні)	Ароматичні C-H

ІЧ спектри різних зразків ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ, що містять фрагменти МПЕГ350 або МПЕГ550 ідентичні і відрізняються інтенсивністю смуг поглинання, які віднесені до фрагментів МПЕГ.

Дані табл. 3.12. та додатку А. 3. 4. свідчать, що наявність смуг поглинання на ІЧ спектрах, які відповідають метильним та алкільним фрагментам Хол, ароматичним циклам (фрагменти ПК), естерним групам, етерним фрагментам поліоксиетиленових ланцюгів (МПЕГ) підтверджують структуру синтезованих ДЕПК.

#### 3.4.4. <sup>1</sup>H ЯМР-дослідження олігомерів Хол-ПМК-МПЕГ550

Будову і склад ДЕПК, які одержано проведенням синтезом підтверджує і <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопія. У <sup>1</sup>H ЯМР-спектрі Хол-ПМК-МПЕГ550 спостерігаються сигнали протонів метильних груп алкільного замісника холестерилу у ДЕПК зі зміщенням 0,85-0,86 м.ч. та протонів СН<sub>2</sub> груп цього ж замісника та у циклічних фрагментах холестерилу зі зміщенням у діапазоні 1,02-1,99 м.ч. (рис. 3.29).

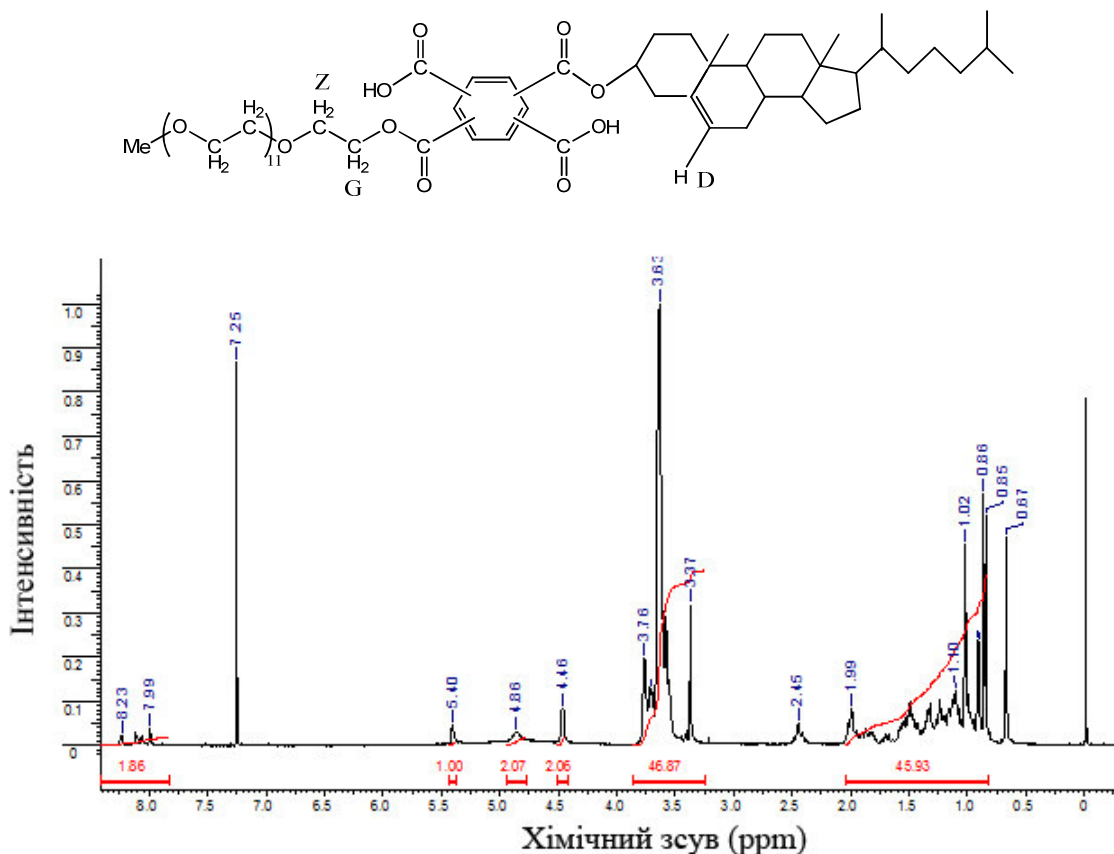


Рис. 3.29. <sup>1</sup>H ЯМР спектр та будова зразка Хол-ПМК-МПЕГ550



Група сигналів зі зміщенням від 3,63 м.ч. до 3,76 м.ч. відповідає сигналам протонів  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  груп у ланцюгу МПЕГ, а сигнали з  $\delta$  3,37 м.ч. – 3H у  $\text{CH}_3$  метоксигрупи МПЕГ. Сигнали із  $\delta$  4,46 м.ч. (протони Z) віднесені до протонів  $-\text{CH}_2-$  групи в  $\beta$  положенні, а  $\delta$  4,86 м.ч. (G) – в  $\alpha$  положенні до  $\text{C}(\text{O})\text{O}$  групи. Сигнал із  $\delta$  5,40 м.ч. (D) належить протону при атомі карбона з подвійним зв'язком у Хол. Група сигналів із  $\delta$  7,99-8,23 м.ч. відповідають 2H ароматичного фрагменту. Слід відмітити, що сигнали із  $\delta$  2,45 м.ч. віднесено до залишків ТЕА,  $\delta$  7,25 м.ч. – хлороформа, а 0,67 м.ч. – петролейного ефіру. Коректність такого аналізу підтверджують співвідношення інтегралів. Відношення інтегралів сигналів протонів у поліоксіетиленовому заміснику ( $I_{\text{H ПЕГ}}$ ) до сигналів протонів у заміснику Хол ( $I_{\text{H Хол}}$ ) дорівнює:  $(I_{\text{H ПЕГ}}:46,8)/(I_{\text{H Хол}}:45) \approx (1)/(45,93:45) \approx 0,98$ , де 46,8 – кількість протонів у ланцюгу МПЕГ550, а 45 – у Хол (в діапазоні 0,85-1,99 м.ч.).

Інтеграл сигналу одного протона D  $I_D=1,0$ , 2H G  $I_G=2,07$ , 2H Z  $I_Z=2,06$ , що добре підтверджує структуру Хол-ПМК-МПЕГ550.

### 3.5. Синтез триблок олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

З метою зміни природи амфіфільного ПАО та регулювання ГЛБ було синтезовано ДЕПК триблок олігомер Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол (рис. 2.3).

Синтез даного продукту здійснювали за наведеною методикою (розд. 2.2.3) в дві стадії. На 1 стадії проводили взаємодію ПМДА з ПЕГ600 з метою одержати діестер діангідрид поліоксіетилендипіромелітат ПМА-ПЕГ600-ПМА, після цього проводили 2 стадію синтезу - взаємодію діестеру-діангідриду ПМА-ПЕГ600-ПМА з холестеролом (див. розд. 2.2.3, рис. 2.3) з утворенням триблок олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол (рис. 3.30).

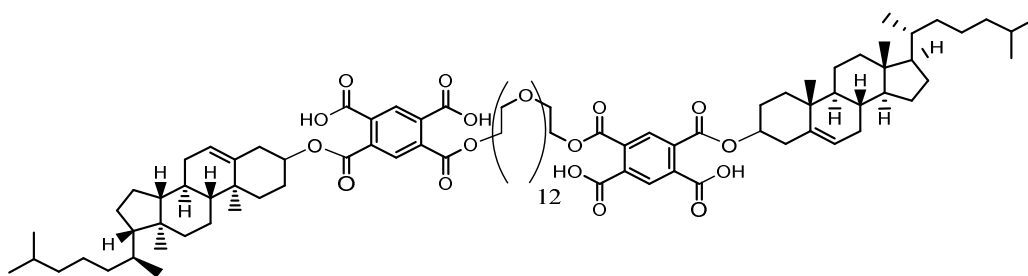


Рис. 3. 30. Структура Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

Будову одержаних цільових олігомерів і можливих побічних продуктів підтверджували мас-спектрометрією, ІЧ та  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопією.

### 3.5.1. Мас-спектрометричні дослідження Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

По завершенні 1 стадії реакції - взаємодії ПМДА з ПЕГ600 проводили мас-спектрометричні дослідження продуктів (їхній мас-спектр наведено на рис. 3. 31). Аналіз значень  $M/z$  спектру і віднесення їх до певних іонів або заряджених адуктів, які відповідають олігомерам, що можуть утворитися під час взаємодії ПМДА з ПЕГ600 проводили за допомогою програми ChemSketch.

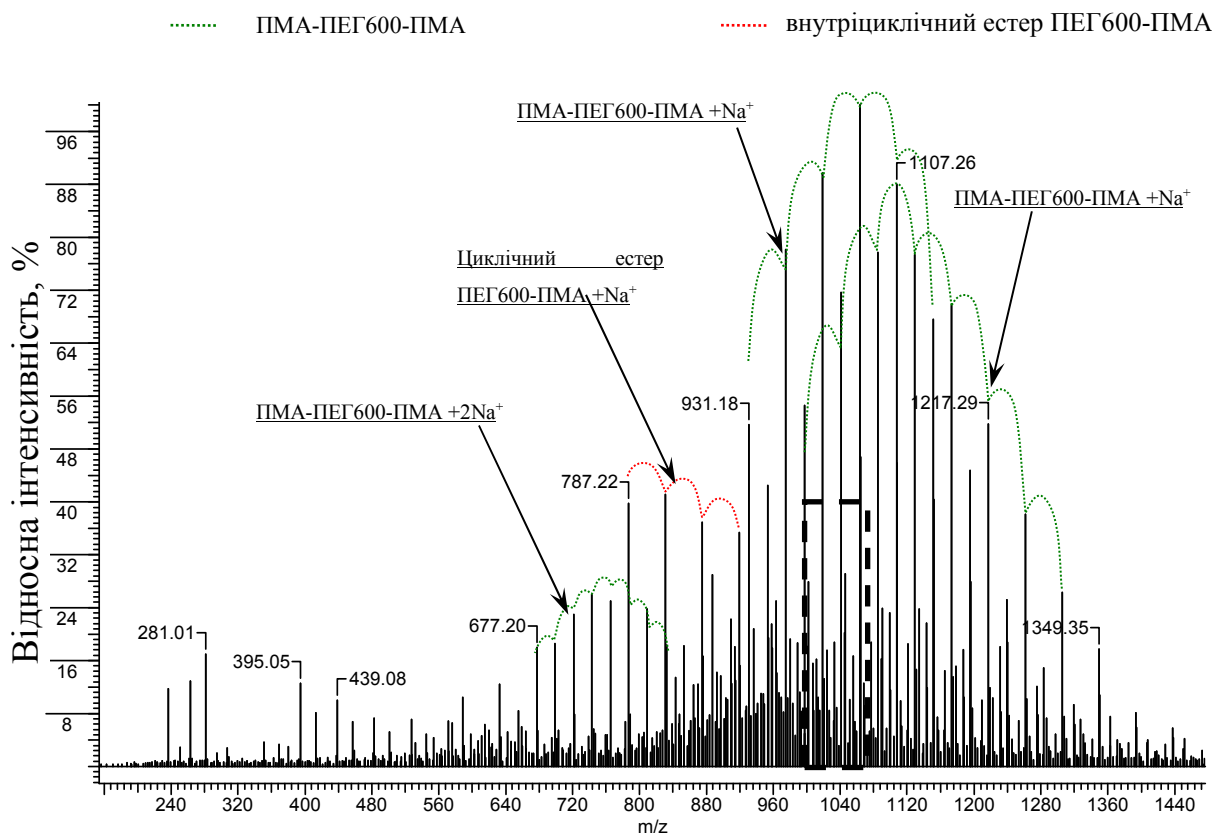
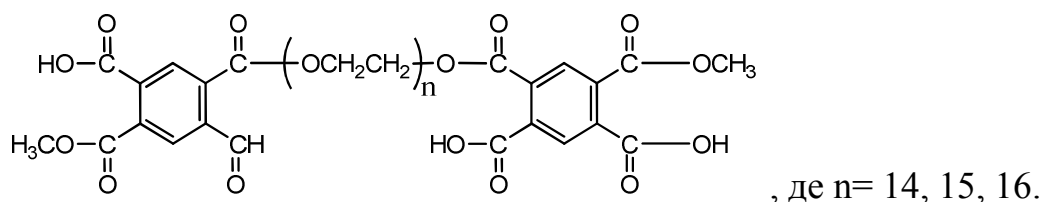


Рис. 3.31. Мас-спектр продуктів взаємодії ПМДА і ПЕГ600 після першої стадії синтезу

З мас-спектру видно, що основні групи сигналів відповідають зарядженим адуктам сполуки ПМА-ПЕГ600-ПМА, у якій ангідридні групи гідролізовані до карбоксильних під час приготування проби для аналізу (розд. 2.4.4). Разом з тим, у спектрі спостерігаються сигнали середньої інтенсивності, які

відповідають адуктам, що утворюються з ДЕПК ПМА-ПЕГ600-ПМК-ПЕГ600-ПМА та циклічного естеру (-ПМК-ПЕГ600-) (рис. 3. 31). Детальний аналіз мас-спектру дозволив отримати інформацію про вплив методу приготування проби для аналізу, а саме, приготування проби для аналізу в метанолі, який використовували як розчинник, приводить до утворення невеликої кількості метилових естерів Ме-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Ме :



Зокрема, у мас-спектрі на рис. 3.32 присутні сигнали однозаряджених іонів – адуктів з  $\text{Na}^+$ , які утворюються з Ме-ПМК-ПЕГ600-ПМК.

Разом з тим, у мас-спектрі відсутні сигнали можливих моноестерів ПМА-ПЕГ600, які би ускладнили очищення через свою структурну подібність.

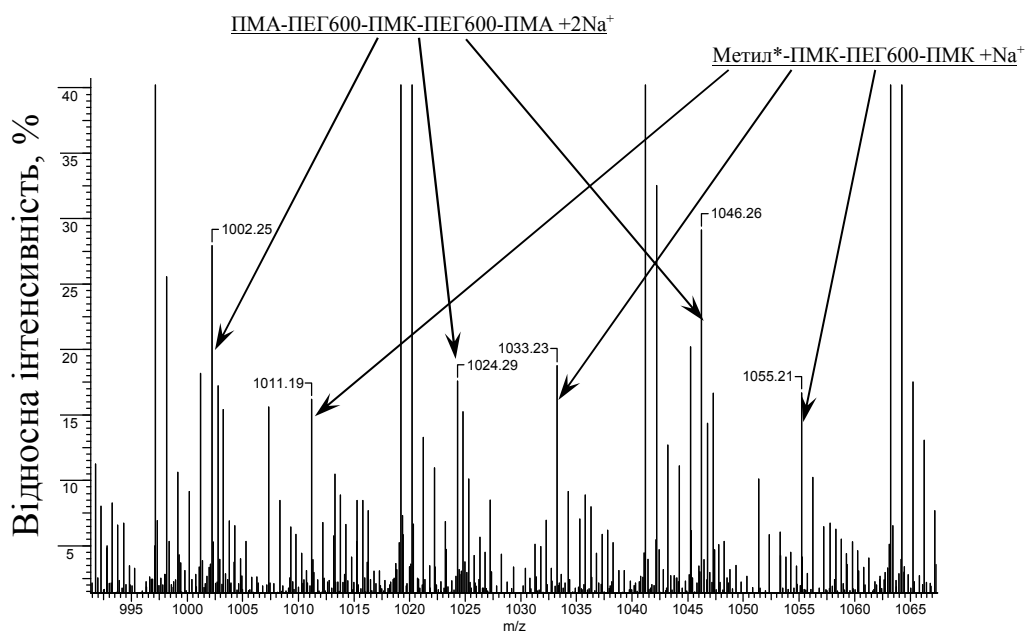


Рис. 3.32. Мас-спектр продуктів взаємодії ПМДА і ПЕГ600 в діапазоні  $M/z$  995÷1065

Проведений аналіз дозволив запланувати методику виділення олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол і очищення його від побічних продуктів вибором відповідних розчинників і осаджувачів.

По завершенні першої стадії синтезу проводили взаємодію Хол з діестером діангідридом ПМА-ПЕГ600-ПМА, після чого виділяли і очищували Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол за наведеними методиками (розд. 2.2.3.1).

В мас-спектрі очищеного Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол (рис. 3.33) присутні сигнали, які відповідають значенням  $M/z$  відповідних адуктів іонів, які утворюються з ДЕПК і містять  $\text{COOH}$  групи, що утворюються в результаті гідролізу фрагментів ангідриду при очищенні. Для порівняння і ідентифікації  $M/z$  використовували програму ChemSketch.

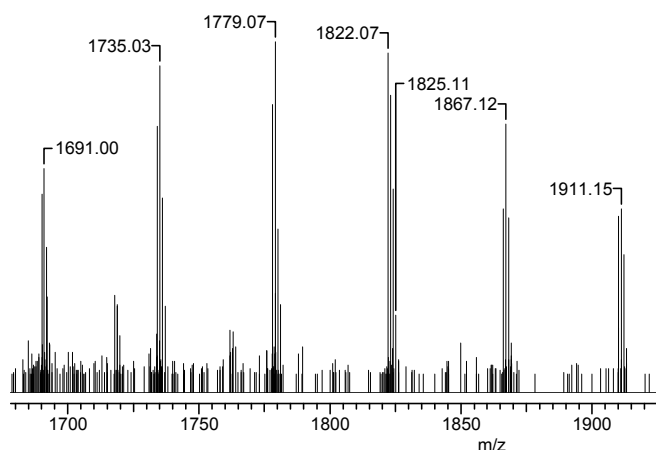
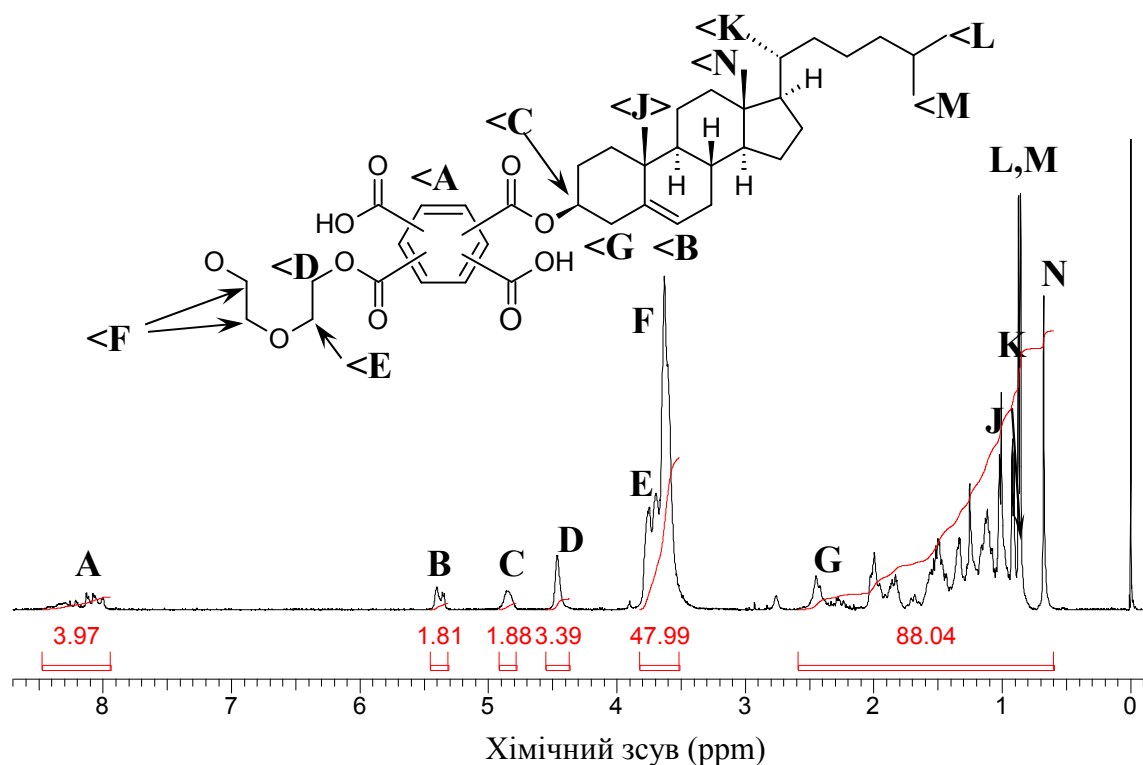


Рис. 3.33. Фрагмент мас-спектру очищеного Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол в діапазоні  $M/z=1675\div 1930$

### 3.5.2. $^1\text{H}$ ЯМР дослідження Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

Будову молекули олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол підтверджували  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопією (рис. 3.34). Віднесення сигналів протонів наведено у табл. 3.13.

З табл. 3.13 видно, що співвідношення інтегралів протонів, приведених до одного атома двох ароматичних циклів піромелітової кислоти становлять:  $I_{\text{H}_A}:4=3,97:4=0,99$ ; всіх протонів двох Хол, що позначені на рис. 3.38 як В,С,Г,І,К,Л,М,Н дорівнюють  $I_{\text{H}_{\text{хол}}}:90=91,7:90=1,02$ ; протонів двох ланцюгів ПЕГ, позначені як D,E,F дорівнюють  $I_{\text{H}_{\text{ПЕГ}}}:52=51,39:52=0,99$ . Вони задовільно співпадають і наближені до 1, що свідчить про хороше узгодження інтегралів і про відповідність складу Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол запропонованій структурі (рис. 3.34).

Рис. 3.34.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

Таблиця 3.13

Віднесення сигналів протонів  $^1\text{H}$  ЯМР спектр олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

Познач протонів	Зсув, мч	Тип	Віднесення	Фрагмент	к-сть протонів	Інтеграл
A	8,0-8,4	мультиплет	$\text{C}_6\text{H}_2$	Аромат	4	3,97
B	5,36	мультиплет	$=\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$	Хол.	2	1,81
C	4,85	мультиплет	$-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$	Хол.	2	1,89
D	4,47	мультиплет	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$	ПЕГ	4	3,39
E,F	3,75	шс	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$	ПЕГ	48	48,0
	3,63 ( $\beta^2$ )	шс	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$			
G	2,45	мультиплет	$-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{CH}_2-\text{C}$	Хол.	4	88,0
J	1,01	синглет	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}$	Хол.	6	
K	0,91	дублет	$=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	Хол.	6	
L,M	0,86	дублет	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	Хол.	12	
N	0,68	синглет	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}$	Хол.	6	
Хол*				Хол.	52	

\* - інші сигнали протонів холестеринного залишку, які не увійшли до переліку.

Таким чином, дані мас-спектрометрії та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії дозволяють стверджувати, що синтезований продукт відповідає структурі

наведений на рис. 3.34, а розроблений спосіб очищення дозволяє позбутися домішок побічних продуктів.

### 3.5.3. ІЧ-дослідження Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

ІЧ спектр олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол наведено на додаток А. 3.5, а скорочене віднесення смуг поглинання – у табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Характеристика ІЧ спектра Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

No	Група	см <sup>-1</sup>	Тип коливань	Фрагмент
1	C-H(аром)	769,798,850	позаплощинні деформаційні	Ароматичний
2	-C-O-C (етер)	1107	валентні	ПЕГ
3	OC-O (естер)	1252	валентні	Естерна група
4	CH <sub>3</sub>	1354, 1392	деформаційні	Холестерол
5	CH <sub>2</sub>	1365, 1468	ножичні, деформаційні	Холестерол
6	C=O (естер)	1726	валентні	естер
7	CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub>	2870, 2931	несиметричні та симетричні, валентні	Холестерол
8	C(O)OH	3410-3500		ПМК

У наведеному спектрі смуга поглинання при 1726 см<sup>-1</sup> зумовлена ν C=O в естері, а також інтенсивна смуга при 1252 см<sup>-1</sup> ν C-O-C естерної групи, що підтверджує присутність естерних груп. Смуги при 2870 см<sup>-1</sup> та 2931 см<sup>-1</sup> характерні для ν CH<sub>3</sub> та ν CH<sub>2</sub>. Разом з 1354 см<sup>-1</sup> та 1468 см<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>) ці смуги свідчать про присутність холестерилу. Смуги 798 см<sup>-1</sup>, 841 см<sup>-1</sup> та 951 см<sup>-1</sup> можуть бути віднесені до позаплощинних коливань ароматичних C-H зв'язків і свідчити про ароматичне ядро піромелітової кислоти. Смуга поглинання при 1107 см<sup>-1</sup> характерна для етерних C-O-C зв'язків і належить ланцюгам ПЕГ. Широка смуга при 3400 см<sup>-1</sup> - 3500 см<sup>-1</sup> свідчить про карбоксильні групи при ароматичному ядрі у залишку піромелітової кислоти.

Проведені дослідження підтверджують будову синтезованих амфифільних олігомерів.

\*\*\*

Таким чином, розроблено метод синтезу амфифільних олігомерів ди- та триблочної будови, які представляють собою ДЕПК, через послідовне ацилювання піромелітовим діангідридом первинних спиртів різної природи. Цей метод дозволяє варіювати довжину та природу ланцюгів первинних спиртів та кількість гідрофільного (гідрофільних) та ліпофільного (ліпофільних) фрагментів (блоків) у макромолекулі. Ліпофільними фрагментами слугують алкільні ланцюги з C4 ÷ C16, оксибутиленові ланцюги, (N-стеароїл)диглутамат діетиленгліколю та фрагменти холестеролу, гідрофільними фрагментами слугують ланцюги поліоксіетилену та карбоксильні групи. Досліджено будову синтезованих блок олігомерів.

## РОЗДІЛ 4

### КОЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АМФІФІЛЬНИХ ДІЕСТЕРІВ ПІРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ

Нові олігомерні дієстери піромелітової кислоти (ДЕПК) є амфифільними поверхнево-активними речовинами і розчиняються як у полярних розчинниках, зокрема, водному середовищі, так і у малополярних органічних розчинниках – бензені, діоксані, тетрагідрофурані, хлороформі, тетрахлорметані. Їх амфифільність зумовлена присутністю у молекулі одного або двох ліпофільних фрагментів (блоків) – алкільного ланцюга (залишку аліфатичного первинного спирту  $C_nH_{2n+1}$ ) або холестерилу і одного або двох гідрофільних фрагментів (блоків) – залишків ланцюга МПЕГ або ПЕГ, а також фрагменту піромелітової кислоти з двома карбоксильними групами, які, в залежності від рН середовища іонізуються і є гідрофільними або, при низьких рН є ліпофільними фрагментами. При розчиненні ДЕПК у водному середовищі або в органічному розчиннику відбувається сольватація кожного з цих фрагментів відповідними, спорідненими за природою розчинниками. Разом з тим, дифільність молекул ДЕПК і присутність ліпофільного і гідрофільного фрагментів зумовлює їх поверхневу активність: здатність адсорбуватись на міжфазній поверхні і знижувати міжфазний натяг та формувати у середовищі – водному або неполярних органічних розчинниках, відповідно, прямі або зворотні міцели та міцелярні агрегати. Як показано вище, під час синтезу ДЕПК існує можливість варіювати і контролювати довжину алкільного ліпофільного фрагменту через використання для ацилювання ПМДА первинних аліфатичних спиртів нормальної будови з різною молекулярною масою, або холестеролу, або політетрагідрофурану, або ГДГ. Також є можливість варіювати і контролювати довжину гідрофільного ланцюга МПЕГ або ПЕГ. Таким чином, на стадії синтезу здійснювали варіювання поверхневої активності ДЕПК та їх ГЛБ.

Присутність двох карбоксильних групи у молекулі ДЕПК передбачає їх іонізацію у лужних водних середовищах, що зумовлює гідрофілізацію ароматичного фрагмента піромелітової кислоти. Разом з тим, відсутність



іонізації С(О)ОН груп у кислому водному середовищі забезпечує ліпофільність ароматичного залишку піромелітової кислоти. Таким чином поверхнева активність, ГЛБ та здатність ДЕПК утворювати міцели та міцелярні агрегати і їх структура у водному середовищі апріорі залежить від рН.

Поверхнева активність і здатність до міцелоутворення у водних середовищах або в органічних розчинниках зумовлюють властивість ДЕПК солюбілізувати у водних середовищах водонерозчинні ліпофільні речовини і водорозчинні - у неполярних органічних розчинниках. Вивчення солюбілізації ліпофільних речовин у водних середовищах досліджуваними амфіфільними ПАО нерозривно пов'язане з визначенням ККМ. Очевидно також, що ККМ буде залежати від хімічної будови ПАО та природи середовища.

#### **4.1. Солюбілізація барвників водними і органічними колоїдними розчинами дієстерів піромелітової кислоти**

Амфіфільна будова ДЕПК і присутність С(О)ОН груп у фрагментах ПК, здатних іонізуватись у воді при  $\text{pH} > 7,0$  зумовлює колоїдну розчинність синтезованих нових ПАО як у водному середовищі, так і у малополярних органічних розчинниках (бензені, толуені, тетрахлоретані, хлороформі). Слід очікувати, що такі ПАО у водном середовищі здатні утворювати прямі міцели та їх агрегати, а у неполярних розчинниках – зворотні міцели або їх агрегати, в залежності від їх ГЛБ. Підтвердженням утворення прямих колоїдних структур у водних середовищах є солюбілізація ліпофільних водонерозчинних барвників (судану III, сольватохромного нільського червоного, куркуміну) (рис. 4.1) або нерозчинних та малорозчинних у воді речовин (бензену, гексану, нонану, олій) у їх водних колоїдних розчинах [202]. Підтвердженням утворення тими ж ПАО зворотних міцел або зворотних колоїдних структур є солюбілізація водорозчинного барвника малахітового зеленого (МЗ) у їх бензенових розчинах (рис. 4.2).

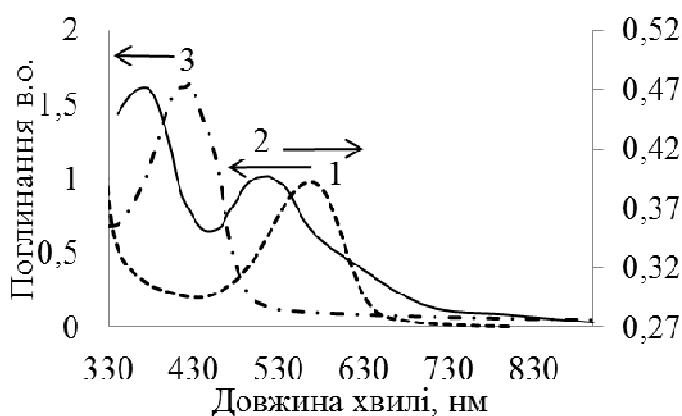


Рис. 4.1. Спектри поглинання водних колоїдних розчинів ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ550 з солюбілізованими ліпофільними барвниками: 1 - нільським червоним; 2 - суданом ІІІ; 3 – куркуміном.

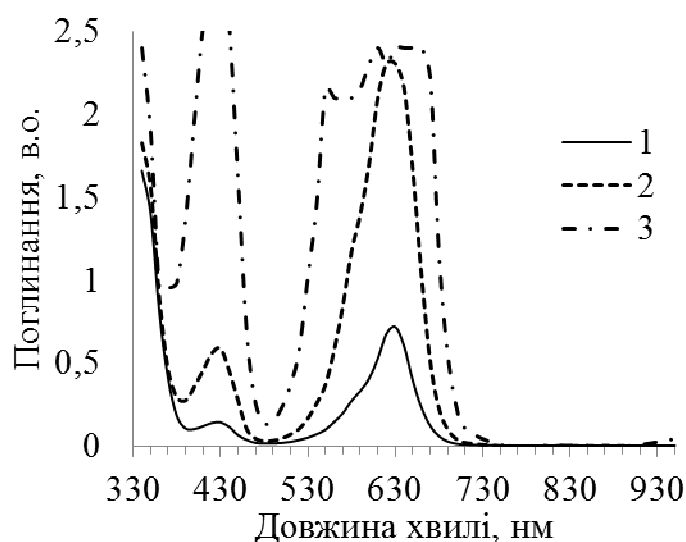


Рис. 4.2. Спектри поглинання бензенових колоїдних розчинів Окт-ПМК-МПЕГ750z солюбілізованим гідрофільним малахітовим зеленим при різних концентраціях ДЕПК: 1-0,004%, 2-0,04%, 3-0,4%.

Солюбілізацію як ліпофільних речовин у водному середовищі, так і гідрофільних речовин у органічних розчинниках досліджували за допомогою спектрів поглинання та рефрактометричним методом (розд.2.3.3). Одержані результати співставляли з результатами дослідження колоїдно-хімічних властивостей – поверхневої активності, дослідженнями колоїдних структур методом МКРН, визначеннями ККМ флуоресцентним методом та відривом кільця. Це дало можливість робити висновки про процеси міцелоутверення, особливості колоїдних структур та прогнозувати їх використання як носіїв ліпофільних лікарських речовин.

Встановлено, що водні колоїдні розчини амфифільних ДЕПК солюбілізують водонерозчинні олеофільні барвники судан ІІІ, нільський червоний та куркумін (рис. 4.1), а бензенові розчини ДЕПК – водорозчинний барвник малахітовий зелений, який не розчиняється у бензені (рис. 4.2).

Вищесказане підтверджується спектрами поглинання водних колоїдних розчинів Хол-ПМК-МПЕГ550 з солюбілізованими олеофільними барвниками (рис. 4.1) та спектрами поглинання бензенових розчинів Окт-ПМК-МПЕГ750 з солюбілізованим водорозчинним барвником МЗ (рис. 4.2).

При цьому кількість солюбілізованого барвника зростає при збільшенні концентрації амфифільного ДЕПК у розчині. На спектрах поглинання водних колоїдних розчинів максимум поглинання при  $\lambda$  568 нм зумовлений олеофільним барвником нільським червоним (НЧ), при  $\lambda$  510 нм – суданом III, та при  $\lambda$  425 нм - куркуміном.

На спектрах поглинання МЗ у бензенових розчинах ПАО спостерігали дві характерні для МЗ смуги при  $\lambda$  430 нм і 640 нм, що співпадає з літературними даними [167]. Одержані дані вказують на здатність молекул ДЕПК утворювати колоїдні структури (прямі та зворотні міцели та їх агрегати) в залежності від природи середовища, тобто характеризують амфифільність ДЕПК.

#### **4.2. Дослідження поверхневої активності та міцелутворення дієстерів піромелітової кислоти у водних середовищах**

Ізотерми поверхневого натягу на межі поділу водний розчин ДЕПК – повітря одержували методом відриву кільця на приладі Дю-Нуї та за точкою перегину кривих визначали ККМ. Отримані ізотерми поверхневого натягу мають характерний для ПАР вигляд з чітко визначеною ККМ ділянкою зниження  $\sigma$  антибатно концентрації (концентрація менше ККМ) і ділянку практично постійного значення  $\sigma$ , незалежного від концентрації ДЕПК. Значення ККМ, одержані з ізотерми відповідають концентрації ПАО, при якій закінчується адсорбування молекул ПАО на межі поділу і формування насиченого адсорбційного шару з молекул ПАР на поверхні. При концентраціях ПАО, більших за ККМ  $\sigma$  вже практично не залежить від його концентрації (рис. 4.3).

З використанням емпіричного рівняння Шишковського, яке при відносно великих концентраціях ПАР описує залежність  $\sigma$  від концентрації ПАР були

визначені гранична адсорбція ПАР  $\Gamma_{\infty}$ , моль/м<sup>2</sup> і площу  $S_0$ , Å<sup>2</sup>, що займає одна молекула ПАР у поверхневому шарі при максимальному його заповненні [142]. Очевидно, що ККМ,  $\Gamma_{\infty}$  та  $S_0$  залежать від довжини та природи ліпофільного та гідрофільного фрагментів та їх співвідношення, а, приймаючи до уваги присутність у молекулі ДЕПК двох карбоксильних груп, також і від ступеня їх іонізації та рН середовища [168]. Зокрема, відомо, що зниження ступеня іонізації до мінімальних величин знижує ККМ полімерних ПАР майже на 2 порядки [142].

Разом з тим, відомо, що для ПАО і полімерів характерним є те, що «унімерні» міцели у колоїдному розчині утворюються при концентраціях, які істотно нижчі за ККМ [69]. У цих випадках ККМ, які визначають за залежністю міжфазної енергії від концентрації і вважаються такими, що відповідають насиченню адсорбційного шару, зумовлені зміною конформаційного стану макромолекул з утворенням колоїдних структур, які і адсорбуються на межі поділу фаз [142].

Величину ККМ ДЕПК визначали також із залежності сольобілізації флуоресцентних зондів - пірену та 1,6-дифенілгексатриєну від концентрації ДЕПК флуоресцентною спектроскопією (розд. 2.3.1.3 та 2.3.1.4) та із залежності сольобілізації НЧ від концентрації ДЕПК UV-Vis спектроскопією.

#### **4.2.1. Дослідження поверхневої активності дієстерів піромелітової кислоти у водних середовищах методом Дю-Нуї**

Досліджувані ДЕПК понижують поверхневий натяг на межі поділу фаз вода-повітря на 19-35 мН/м [169]. Одержані залежності  $\sigma=f(C \text{ ДЕПК})$  мають вигляд, характерний для ізотерм  $\sigma$  низькомолекулярних ПАР (рис. 4.3), що дозволило визначити ККМ ДЕПК за ізотермами поверхневого натягу (рис. 4.3, табл. 4.1).

Визначено, що величини ККМ, одержані з ізотерм поверхневого натягу ДЕПК, корелюють з величиною ГЛБ та довжиною ліпофільного і гідрофільного фрагментів олігомерної молекули ДЕПК. Слід відмітити, що присутність двох

C(O)OH груп у фрагменті ПК в зумовило проведення досліджень залежності  $\sigma$  та інших колоїдно-хімічних характеристик ( $\Gamma_{\infty}$ ,  $S_0$ , ККМ) від структури молекули ПАР і їх порівняння при однаковому рН. Крім цього, присутність C(O)OH груп у ПАО, ступінь іонізації яких залежить від рН, зумовило необхідність вивчення впливу рН середовища на колоїдно-хімічні характеристики [144].

Встановлено, що при збільшенні довжини ліпофільного алкільного замісника (при однаковій довжині гідрофільного ланцюга - МПЕГ550) при однаковому рН значення ККМ зменшується, а  $S_0$  незначно зростає симбатно довжині алкільного замісника (рис.4.3, табл. 4.1). При цьому  $\Gamma_{\infty}$ , моль/м<sup>2</sup>, відповідно, зменшується при зростанні довжини алкільного замісника. ГЛБ, визначене за адитивністю групових чисел (Девіс) зменшується із збільшенням довжини алкілу при інших однакових чинниках. Логічним є те, що зменшення довжини алкільного замісника сприяє кращій розчинності ДЕПК.

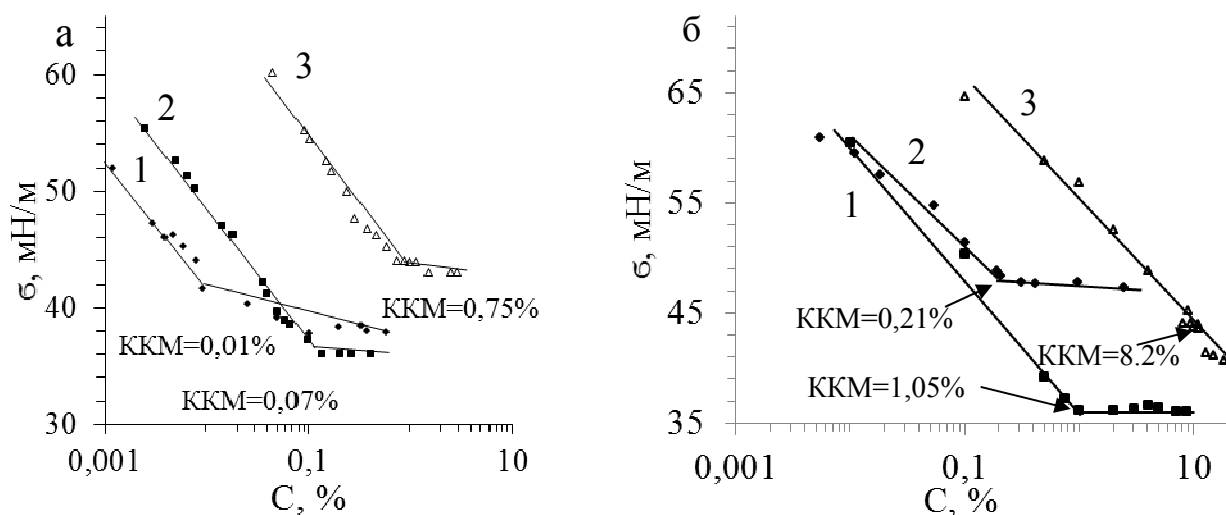


Рис. 4.3. Ізотерми поверхевого натягу ДЕПК у воді: а.- 1. Цет-ПМК-МПЕГ550 (рН 3,5); 2. Окт-ПМК-МПЕГ550 (рН 2,8); 3. Бут-ПМК-МПЕГ550 (рН 2,2). Значення рН наведені для 1% розчинів; б.- ізотерми, одержані при рН 6,5.

Важливим є порівняння з колоїдно-хімічними властивостями ДЕПК, що містить ліпофільний замісник Хол. З таблиці 4.1. та рис. 4.4. видно, що ККМ Хол-ПМК-МПЕГ550 при рН 6,5 утричі менше, ніж ККМ найбільш

ліпофільного Цет-ПМК-МПЕГ550, а  $\Gamma_{\infty}$  - у 1,4 рази більше. ГЛБ ДЕПК за Девісом (табл. 4.1) знаходяться у межах, які відповідають ПАР, що утворюють стійкі емульсії типу олія/вода [169] при всіх наведених значеннях рН, а значить добре солубілізують ліпофільні речовини. Лише у кислому середовищі (табл. 4.1, п.3) ГЛБ ДЕПК відповідає хорошему змочувачу [169].

Таблиця 4.1

Вплив довжини ліпофільного фрагменту на ККМ, визначену за ізотермою поверхневого натягу, максимальну адсорбцію  $\Gamma_{\infty}$ ,  $S_0$  та ГЛБ\*

№	Ліпофільний фрагмент ДЕПК	Гідрофільний фрагмент ДЕПК	рН	ККМ, ммоль/л	ККМ, %мас	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$ моль/м <sup>2</sup>	$S_0$ , нм <sup>2</sup>	ГЛБ за Девісом
1	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	МПЕГ550	2,2	8,90	0,75	2,43	0,68	14,7*
2	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МПЕГ550	2,8	0,78	0,07	2,18	0,76	13,1*
3	-C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	МПЕГ550	3,5	0,10	0,01	2,08	0,80	7,4*
4	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МПЕГ350	6,5	13,60	0,95	3,11	0,53	11,4
5	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	МПЕГ550	6,5	97,36	8,2	2,24	0,74	14,9
6	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МПЕГ550	6,5	11,69	1,05	2,56	0,65	13,0
7	-C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	МПЕГ550	6,5	2,02	0,21	1,43	1,16	9,2
8	-Хол	МПЕГ550	6,5	1,7	0,2	2,01	0,83	10,6
9	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МПЕГ750	6,5	11,11	1,22	2,50	0,67	14,4
10	-C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	МПЕГ750	6,5	2,03	0,25	1,32	1,26	10,6
11	ГДГ***	МПЕГ2000	2,9	0,18	0,1	3,53	0,47	15,2

\*ГЛБ розраховано для випадку неіонізованих карбоксильних груп

\*\* ККМ визначено з ізотерми поверхневого натягу, побудованої методом відривом кільця

\*\*\* триблок олігомер ДЕПК

Встановлено, що зменшення довжини гідрофільного замісника у молекулі ДЕПК (з МПЕГ750 до МПЕГ350) при однаковій довжині ліпофільного алкілу приводить до незначного зростання ККМ і  $\Gamma_{\infty}$  (табл. 4.1, п.п. 9, 6, 4 та п.п. 7,10), що свідчить про суттєвий вплив на ці параметри у водному середовищі довжини лише ліпофільного замісника. Зокрема, зменшення довжини гідрофільного ланцюга МПЕГ у ДЕПК з ліпофільним ланцюгом C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> – від МПЕГ<sub>750</sub> до МПЕГ<sub>550</sub> і МПЕГ<sub>350</sub> не суттєво збільшує ККМ – відповідно, 11,11; 11,69 та 13,60 ммоль/л (табл. 4.1) та у випадку ДЕПК з C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> ліпофільним

ланцюгам та МПЕГ<sub>750</sub> та МПЕГ<sub>550</sub> –відповідно 2,03 та 2,02 ммоль/л (табл. 4.1) при рН 6,5.

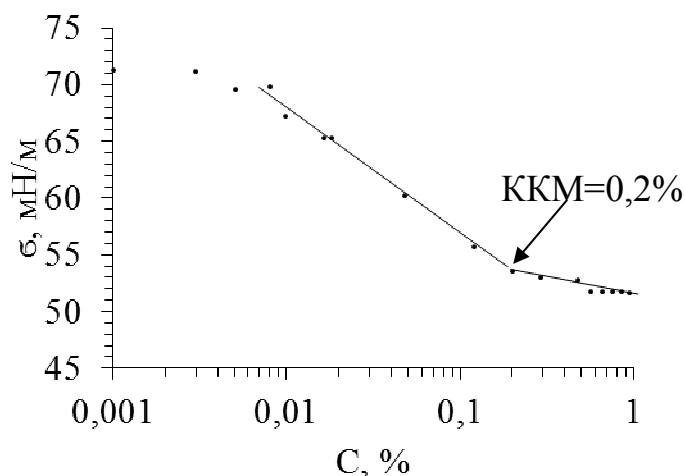


Рис. 4.4. Ізотерма поверхневого натягу водних колоїдних розчинів Хол-ПМК-МПЕГ550 при рН 6,5

Присутність двох С(О)ОН груп у молекулі ДЕПК зумовлює суттєву залежність ККМ,  $\Gamma_{\infty}$  та  $S_0$  від рН колоїдних розчинів. При збільшенні рН збільшується ККМ ДЕПК Окт-ПМК-МПЕГ550 (табл. 4.2, рис. 4.5), що пояснюється збільшенням іонізації карбоксилатних груп та розчинності ДЕПК. Разом з тим, збільшується адсорбція  $\Gamma_{\infty}$  та зменшується  $S_0$  (табл. 4.2), що, очевидно, пов'язано з іонізацією та гідратацією карбоксилатних груп та збільшенням гідрофільності молекули, внаслідок чого відбувається зміна конфігурації і орієнтації молекул або молекул у мицелярних агрегатах ДЕПК у адсорбційному шарі на міжфазному поділі вода-повітря [156].

Таблиця 4.2

Залежність колоїдних властивостей Окт-ПМК-МПЕГ550 від рН

№	рН	ККМ ммоль/л	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$ , моль/м <sup>2</sup>	$S_0$ , нм <sup>2</sup>
1	3,5	1	1,55	1,07
2	5,9	5,57	1,35	1,23
3	6,5	11,69	2,2	0,75
4	9,5	12,28	3,26	0,51
5	11,5	16,7	4,68	0,35

З рис. 4.5 видно, що Окт-ПМК-МПЕГ550 зменшує поверхневий натяг в залежності від рН на 24÷39 мН/м у порівнянні з водою з відповідним рН.

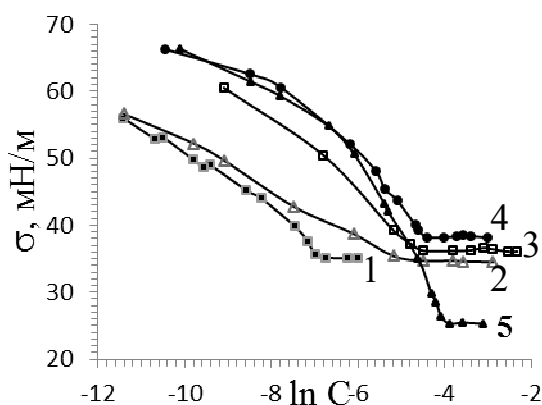


Рис. 4.5. Ізотерми поверхневого натягу колоїдних водних розчинів ДЕПК Окт-ПМК-МПЕГ550 при різних рН: 1 - рН 3,5; 2 - рН 5,9; 3 - рН 6,5; 4 - рН 9,5; 5 - рН 11,5.

Таким чином, присутність двох карбоксильних груп у фрагменті піромелітової кислоти в ДЕПК дозволяє додатково регулювати їх поверхневу активність величиною рН водного середовища.

#### 4.2.2. Дослідження поверхневої активності МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000

Використання ПАО, які містять у структурі біодеградабельні ліпофільні фрагменти псевдополіамінокислот з N-стеароїламідними групами для формування носіїв ліпофільних ліків зумовлює необхідність дослідження їх колоїдно-хімічних властивостей. Ізотерма поверхневого натягу водних колоїдних розчинів МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 при рН 2,9, наведена на рис. 4.6. З рис. 4.6 видно, що при збільшенні концентрації ПАО (в області  $0,0 \div 1,72 \cdot 10^{-5}$  моль/л)  $\sigma$  повільно зменшується, в інтервалі концентрацій  $1,72 \cdot 10^{-5} \div 17,52 \cdot 10^{-5}$  моль/л  $\sigma$  стрімко зменшується до 39,04 мН/м, надалі  $\sigma$  при збільшенні концентрації практично залишається постійним.

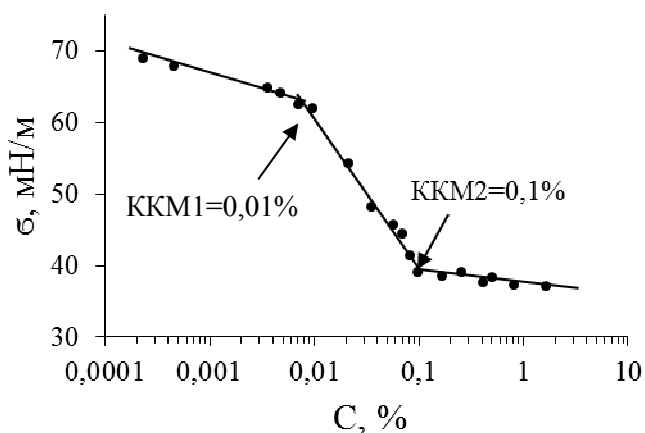


Рис. 4.6. Ізотерма поверхневого натягу колоїдного розчину МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 при рН 2,9



Такий характер ізотерми свідчить про наявність двох ККМ (ККМ1 та ККМ2), які визначені відривом кільця від міжфазної поверхні. Очевидно, що ККМ1 відповідає концентрації, ПАО, при якій відбувається формування міцелярних агрегатів з олігомерних міцел простішої структури і починається поступова їх адсорбція на границі міжфазного поділу. Значення ККМ2 відповідає концентрації ПАО, при якій завершується формування насиченого адсорбційного шару на міжфазній границі, а  $\sigma$  практично не змінюється із збільшенням концентрації МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000.

Слід відмітити, що наявність двох ККМ на ізотермі, одержаній відривом кільця не характерно для ДЕПК диблочної будови Хол-ПМК-МПЕГ та АС-ПМК-МПЕГ. Існування двох ККМ в колоїдних розчинах МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 зумовлено вмістом у складі олігомерної молекули ліпофільного фрагменту ГДГ та структурою даного ПАО. Раніше було показано, що у колоїдних розчинах ряду похідних псевдо(поліамінокіслот) з фрагментом ГДГ мають місце ККМ1 та ККМ2 [139].

З таблиці 4.3. видно, що ККМ2 ДЕПК МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 на порядок менше, ніж ККМ Хол-ПМК-МПЕГ550, що можна пояснити більшою гідрофобністю першого, нижчим ГЛБ та меншою розчинністю при рН 2,9. Крім цього,  $\sigma$  більше знижується у розчинах МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 (до 37 мН/м), ніж Хол-ПМК-МПЕГ550 (до 52 мН/м).

Таблиця 4.3

Порівняння значень ККМ,  $\Gamma_{\infty}$ ,  $S_0$ , поверхневої активності  $G$  та ГЛБ  
Хол-ПМК-МПЕГ550 при рН 6,5 (№ 1) та  
МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 при рН 2,9 (№ 2)

№	ККМ2		a**	b**	G, мДж·м/моль	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^{-6}$ , моль/м <sup>2</sup>	S <sub>0</sub> , нм	ГЛБ*	Мол.маса
	мас%	ммоль/л							
1	0,2	1,73	4,97	1,01	5,0	2,01	0,83	11,2	1160
2	0,1	0,18	8,73	1,01	8,8	3,53	0,47	15,2	5508

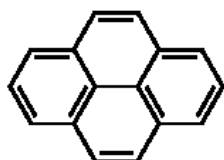
ГЛБ \* – розраховано за Гріффіном

\*\* a і b константи з допомогою яких визначено поверхневу активність  $G$  і граничну адсорбцію  $\Gamma_{\infty}$

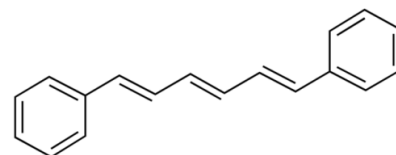
Разом з тим, максимальна адсорбція МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000  $\Gamma_{\infty}$  майже у 2 рази більша (табл. 4.3), що пояснюється більшою щільністю адсорбційного шару, яка зумовлена природою гідрофобних фрагментів ГДГ в макромолекулі ПАО і утворенням «частоколу Ленгмюра» на міжфазі.

#### 4.2.3. Визначення ККМ дієстерів піромелітової кислоти флуоресцентною спектроскопією

ККМ ДЕПК визначали також флуоресцентною спектроскопією з флуоресцентними зондами піреном та 1,6-дифенілгексатриеном (ДФГ):



пірен



1,6-дифенілгексатриен

pH водного середовища підтримували на рівні  $6,5 \pm 0,05$ . Пірен як флуоресцентну пробу використовують для дослідження агрегації та утворення колоїдних структур різної будови амфифільними поверхнево-активними полімерами і олігомерами [146, 145]. У водному колоїдному розчині ПАР за концентрацій, вищих критичної концентрації міцелоутворення, гідрофобний пірен мігрує з гідрофільного водного середовища у гідрофобні області і солюбілізується в неполярному ядрі міцели, що призводить до батохромного зсуву спектральної смуги випромінювання пірену з одночасним зростанням її інтенсивності. Така особливість пірену дозволяє використовувати його як флуоресцентний зонд під час дослідження агрегації макромолекул амфифільних полімерів і визначення критичної концентрації агрегатоутворення, досліджувати асоціацію та самоорганізацію макромолекул за допомогою флуоресцентної спектроскопії. Так як дослідження солюбілізації пірену надає інформацію про утворення гідрофобного ядра міцели у водному колоїдному розчині ПАР (в об'ємі), то використання його у методі флуоресцентної мітки, є прямим методом вивчення процесів міцело- або агрегатоутворення.

Слід відмітити, що вимірювання поверхневого натягу, зокрема методом відриву кільця відображає лише адсорбцію молекул полімерних або олігомерних ПАР, або їх мономолекулярних міцел, або самоорганізованих агрегатів певної будови на поверхні, тобто процеси, які відбуваються на міжфазній границі. При цьому ККМ, визначене за ізотермою поверхневого натягу відображає концентрацію, при якій відбувається насичення адсорбційного шару (табл 4.4).

Для визначення ККМ одержували флуоресцентні спектри колоїдних розчинів з солюбілізованими флуоресцентними зондами (піреном абоДФГ) при різних концентраціях ДЕПК (додаток Б. 4.1, Б 4.2). ККМ визначали: і. із залежностей співвідношення інтенсивностей при довжинах хвиль  $\lambda$  336,5 нм та  $\lambda$  332,5 нм ( $I_{336,5}/I_{332,5}$ ) у флуоресцентних спектрах збудження від концентрації досліджуваного ПАО з солюбілізованим піреном; іі. із залежностей інтенсивності при  $\lambda$  358 нм ( $I_{358}$ ) у флуоресцентних спектрах збудження від концентрації ПАО з солюбілізованим ДФГ (додаток Б. 4.3, Б 4.4).

Таблиця 4.4

ККМ  $\times 10^2$  діестерів ПК, визначені солюбілізацією флуоресцентного зонду (ККМ1) та відривом кільця (ККА) при рН 6,5

Олігомер	MW (ГЛБ)	ККМ1 (пірен),		ККМ1 (ДФГ),		ККА (Відривом кільця)	
		%	Ммоль/л	%	Ммоль/л	%	Ммоль/л
Окт-ПМК-МПЕГ550	898 (13,0)	0,03	0,3341	0,07	0,7795	1,05	11,69
Цет-ПМК-МПЕГ550	1074 (9,2)	0,007	0,0652	0,003	0,0279	0,21	2,02
Хол-ПМК-МПЕГ550	1160 (10,6)	0,001	0,0086	0,02	0,1724	0,2	1,73
Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК- Хол	1806 (8,3*)	0,0007	0,0039	0,0025	0,0138	-	-
МПЕГ350-ПМК- ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350	2200 (11,8*)	0,009	0,0409	0,09	0,4091	-	-

\* - розраховано за Грифіном

З таблиці 4.4. видно, що результати визначення ККМ методом флуоресценції з використанням різних зондів відрізняються один від одного, у

деяких випадках на порядок та ще більше - з використанням методу відриву кільця. Очевидно, що при використанні методу відрива кільця (метод Дю Нуї) перегин кривої ізотерми поверхневого натягу спостерігатиметься при насиченні поверхні водного розчину молекулами ПАР, що адсорбуються на міжфазі розчин-повітря. Метод флуоресцентної проби дозволяє визначити концентрацію ПАР, при якій починається утворення міцел та ліпофільної псевдофази, у якій можлива солубілізація флуоресцентної мітки і при якій не може бути досягнута максимальна адсорбція молекул на міжфазій поверхні (табл. 4.4).

Таким чином показано, що значення ККМ, визначені методами відриву кільця і солубілізації флуоресцентного зонду відрізняються майже на 2 порядки. Очевидно, вони характеризують різні процеси агрегатоутворення у колоїдних системах ПАО: початок солубілізації флуоресцентного зонду (ККМ1) свідчить про утворення «унімерних міцел», які сформували ліпофільну псевдофазу у середовищі розчинника, здатну солубілізувати «флуоресцентну мітку», а ізотерма  $\sigma=f(C_{\text{ПАО}})$ , одержана відривом кільця, характеризує зміну поверхневої енергії на межі розділу фаз вода-повітря. Ізотерма дозволяє визначити концентрацію ПАО, при якій закінчується формування насиченого адсорбційного шару на межі поділу фаз і формування міцелярних агрегатів (ККА). Крім цього, природа і спорідненість флуоресцентного зонду з ліпофільним ядром міцели впливає на величину експериментальні ККМ1.

### **4.3. Вивчення агрегатоутворення ДЕПК через солубілізацію речовин різної природи**

#### **4.3.1. Солубілізація судану III водними розчинами олігоестерів**

Попередню оцінку характеру агрегування олігомерних молекул у розчинах, визначення концентрацій, при яких відбувається утворення міцел, інших наноструктур та їх агрегатів та способів агрегації дає дослідження солубілізації низькомолекулярних речовин, не розчинних у дисперсійному середовищі. [170, 1]. Зокрема, дослідження солубілізації водонерозчинного

гідрофобного барвника судану III у водних колоїдних розчинах ПАО дозволило визначити концентрацію, при якій відбувається утворення колоїдних наноструктур, які сольобілізують даний азобарвник (ККМ) (рис. 4.7, 4.8).

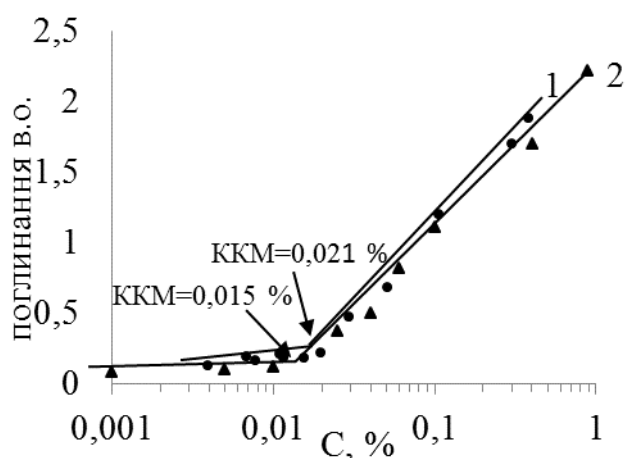


Рис. 4.7. Залежність поглинання ( $\lambda$  480 нм) від концентрації ПАО з різною довжиною ланцюга МПЕГ у водному середовищі з сольобілізованим суданом III : 1 - Цет-ПМК-МПЕГ550; 2 - Цет-ПМК-МПЕГ750.

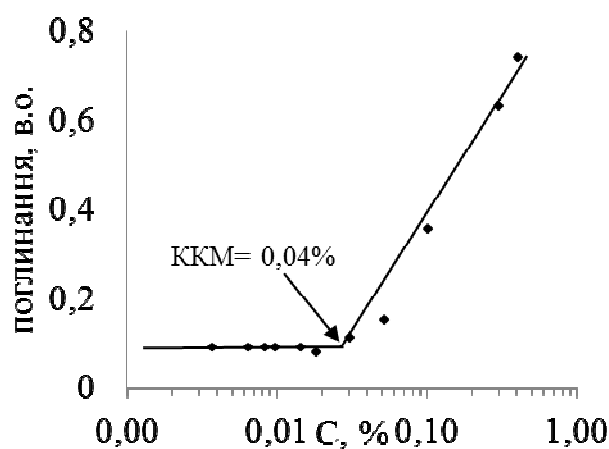
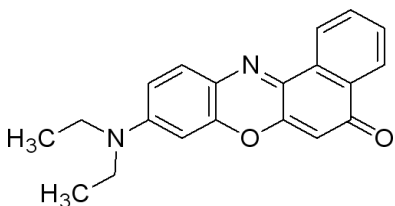


Рис. 4.8. Залежність поглинання (при  $\lambda$  480 нм) від концентрації МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000 з сольобілізованим суданом III у водному середовищі

При концентраціях олігоестерів менших за ККМ спостерігається невелике і практично постійне поглинання, що свідчить про відсутність сольобілізації. При певній концентрації поглинання починає швидко зростати із збільшенням концентрації ПАО, що зумовлено утворенням міцел або міцелярних агрегатів, у яких відбувається сольобілізація судану III у ліпофільній фазі. Інколи [171] таку залежність використовують для визначення ККМ ПАР, де судан III грає роль контрастної проби. Слід відмітити, що ККМ для Цет-ПМК-МПЕГ550, визначене за допомогою флуоресцентного зонду пірену або ДФГ близьке до ККМ, визначеного сольобілізацією судану III (табл.4.4, рис. 4.7) і відрізняється незначно, що зумовлено різницею у хімічній будові і природі сольобілізата, що впливає на спорідненість з ліпофільним ядром міцели ПАО.

### 4.3.2. Солюбілізація Нільського червоного колоїдними водними розчинами олігомерів

Відомо, що нільський червоний – олеофільний сольватохромний барвник, що дозволяє досліджувати зміну полярності середовища, у якому він знаходиться [172]. В залежності від полярності середовища, спостерігається бато- чи гіпсохромний зсув максимумів у спектрі поглинання НЧ, та зміна кольору, що використовують для дослідження солюбілізації.



Барвник нільський  
червоний

Дослідження показали, що кількість солюбілізованого НЧ, а також місце його локалізації у міцелярних структурах при солюбілізації визначається будовою ПАО та природою ліпофільних фрагментів. Спектри поглинання колоїдних розчинів ПАО з солюбілізованим НЧ свідчать, що інтенсивність поглинання зростає симбатно концентрації ПАО. У деяких спектрах спостерігається помітний зсув  $\lambda_{\max}$  (додаток Б. 4.5. б,г,д), а в деяких – не суттєвий (додаток Б. 4.5. а,в). Аналіз напряму зміщення  $\lambda_{\max}$  дозволяє зробити висновки про зміну полярності оточення місць локалізації НЧ, а через це – про зміну структури міцели або міцелярного агрегату в залежності від концентрації ПАО. При збільшенні полярності оточення НЧ (водне середовище) відбувається батохромний зсув  $\lambda_{\max}$ .

Зокрема, з додатку Б. 4.5. б видно, що у колоїдних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 при його концентрації менше ККМ1  $\lambda_{\max}$  НЧ = 557 нм. При концентрації ПАО більше ККМ1 (в межах ККМ1÷ККА = 0,034÷0,13% і більше) має місце гіпсохромний зсув:  $\lambda_{\max}$  НЧ = 547 нм, що свідчить про локалізацію НЧ у ліпофільних ядрах і велику кількість міцел (зростає інтенсивність поглинання). При концентраціях більше ККА (0,32%, 1,06%, 3,03%) відбувається батохромний зсув ( $\lambda_{\max}$  = 567 нм, 568 нм) до певної концентрації ПАО, що свідчить про зростання полярності оточення. Це можна пояснити тим, що при великих концентраціях ПАО ліпофільні ядра, сформовані алкільними залишками  $C_{16}H_{33}$ - ущільнюються та насичуються солюбілізатором і

солюбілізація НЧ зміщується у оболонку міцел або міцелярних агрегатів. Оболонка ж міцел формується переважно полярними ланцюгами МПЕГ550, які містять великий відсоток води. Ілюстрацією зміни довжини хвилі поглинання нільським червоним є рис. 4.9.

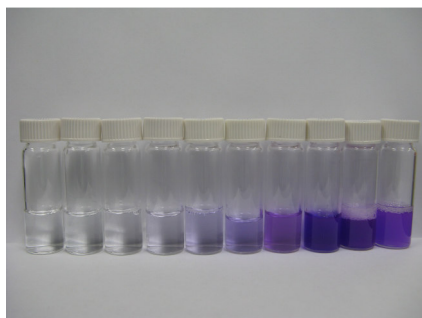


Рис. 4.9. Водні колоїдні розчини Цет-ПМК-МПЕГ550 з солюбілізованим нільським червоним при рН 6,5. Концентрація Цет-ПМК-МПЕГ550 збільшується зліва направо і відповідає значенням на додаток Б 4.5. б

У випадку солюбілізації НЧ у водних колоїдних розчинах МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 (додаток Б 4.5, д) також збільшується інтенсивність поглинання із збільшенням концентрації ПАО (0,01%÷1,00%), але в цьому випадку спостерігається гіпсохромний зсув, що свідчить про зменшення полярності оточення молекул НЧ. Це можна пояснити тим, що МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 утворює міцели з ліпофільним ядром значного об'єму і гідрофільну оболонку невеликої товщини. Ядро міцели утворюється ліпофільним ланцюгом ПТГФ660 з 9 ланками ПТГФ і двома ядрами залишків ПМК. Разом з тим, гідрофільна оболонка такої міцели формується з ланцюгів МПЕГ350. Така будова міцели і природа ядра ланцюгів ПТГФ660 зумовлює переважну іммобілізацію НЧ у ядрах міцел МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350. Аналогічна солюбілізація НЧ спостерігається у Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол (додаток Б 4.5, г). МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 і Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол – сурфактанти «близнюки».

На топологію та величину солюбілізації НЧ (г/г ПАО) впливає будова міцел і природа їх ядра і оболонки, що, зумовлено хімічною будовою, ГЛБ і природою гідрофільних та ліпофільних фрагментів ПАО. З рис. 4.10 видно, що солюбілізація НЧ у колоїдних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 у декілька разів більше, ніж у колоїдних розчинах Окт-ПМК-МПЕГ550. Очевидно, більша довжина ліпофільного фрагменту зумовлює утворення більшої частки

ліпофільних областей, в яких відбувається іммобілізація НЧ у порівнянні з Окт-ПМК-МПЕГ550.

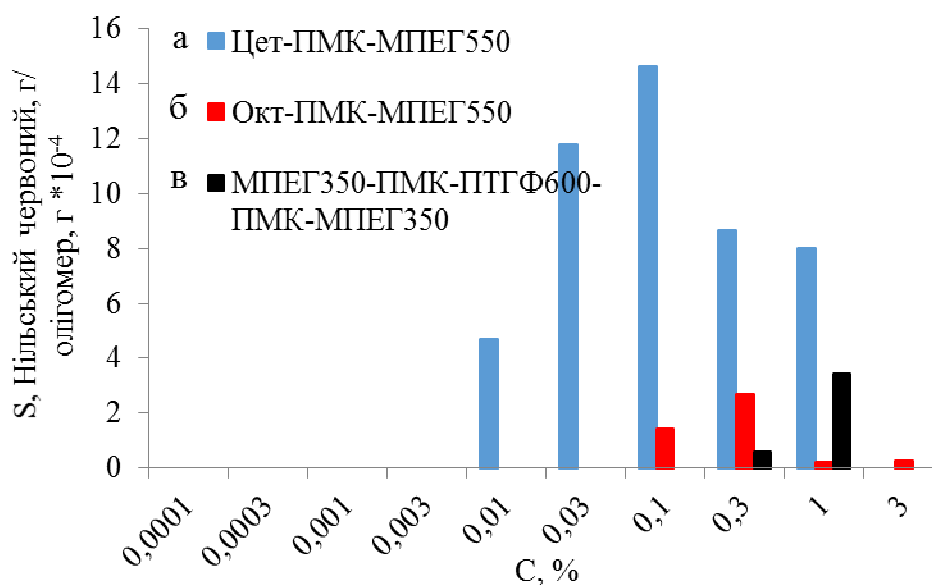


Рис. 4.10. Залежність величини солубілізації НЧ від концентрації ПАО у їх водних колоїдних розчинах: а - Цет-ПМК-МПЕГ550; б - Окт-ПМК-МПЕГ550, в - МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

Присутність у молекулі ПАО ліпофільного фрагменту Хол у декілька разів збільшує солубілізаційну ємність міцел у порівнянні з Цет-ПМК-МПЕГ550 та Окт-ПМК-МПЕГ550 (рис. 4.11). Очевидно, це пояснюється подібністю структури Хол і НЧ і їх спорідненістю [200].

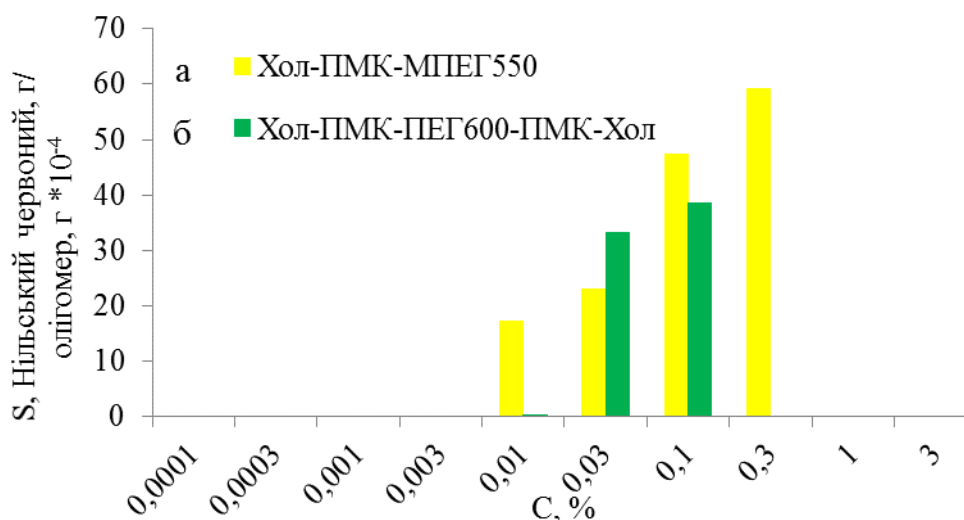


Рис. 4.11. Залежність величини солубілізації нільського червоного від концентрації ПАО у їх водних колоїдних розчинах: а - Хол-ПМК-МПЕГ550; б - Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол.



#### 4.4. Солюбілізація гідрофільного барвника малахітового зеленого у колоїдних бензенових розчинах ДЕПК

Як показано вище, у бензенових розчинах ДЕПК колоїдно розчиняється нерозчинний у бензені барвник МЗ, що було використано для встановлення ККМ у бензенових розчинах ДЕПК (розд. 2.3.3.5). На спектрах поглинання МЗ спостерігали дві характерні для МЗ смуги при  $\lambda$  430 нм і 640 нм (рис. 4.12).

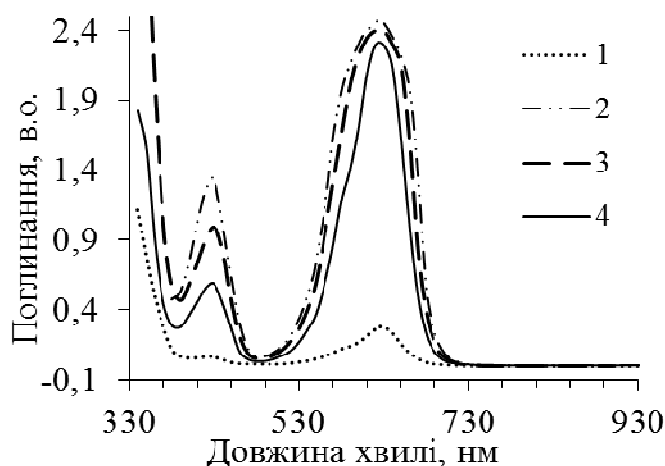


Рис. 4.12. Спектри поглинання 0,04% бензенових розчинів різних ДЕПК з солюбілізованим барвником МЗ: 1. МПЕГ350-ПМА; 2. Окт-ПМК-МПЕГ350; 3. Окт-ПМК-МПЕГ550; 4. Окт-ПМК-МПЕГ750.

Кількість солюбілізованого МЗ зростає симбатно концентрації ДЕПК у бензені (рис. 4.13). Колоїдне розчинення або солюбілізація МЗ у бензенових розчинах відбувається тільки при наявності міцел або міцелярних агрегатів. Про це свідчить той факт, що у бензенових розчинах МПЕГ у широкому діапазоні молекулярних мас солюбілізація МЗ відсутня.

За відсутності ліпофільного алкільного ланцюга у молекулі, наприклад, у ПМА-МПЕГ350, не утворюються колоїдні структури (міцели або їх агрегати) у бензені, про що свідчить відсутність солюбілізації МЗ у розчині ПМА-МПЕГ350, що ілюструє мала інтенсивність поглинання у спектрах їх розчинів з МЗ у порівнянні з амфіфільними ДЕПК (рис. 4.12, крива 1).

##### 4.4.1. Визначення ККМ у бензенових розчинах ДЕПК

Концентрація ДЕПК, при якій починається стрімке збільшення інтенсивності поглинання малахітовим зеленим на спектрах прийнята, як ККМ (табл. 4.5). Очевидно, що при ККМ і більших, солюбілізація МЗ стрімко

збільшується унаслідок утворення зворотних міцел, про що свідчить зростання інтенсивності поглинання при  $\lambda = 480$  нм (рис. 4.13).

Очевидно, що морфологія і розміри міцел, щільність і об'єм внутрішнього «ядра» і зовнішньої сольватованої оболонки, форма і структура міцелярного агрегату визначається природою та співвідношенням довжини ланцюгів гідрофільного та ліпофільного фрагментів ПАО та їх ГЛБ.

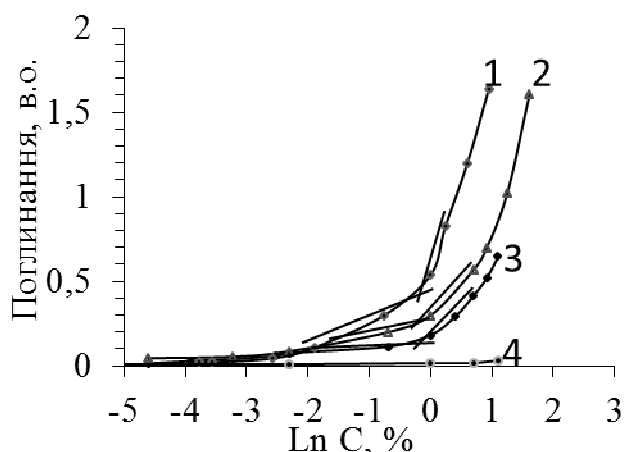


Рис. 4.13. Залежність інтенсивності поглинання бензенових розчинів МЗ при  $\lambda = 480$  нм від концентрації амфіфільних олігомерів: 1. Бут-ПМК-МПЕГ550; 2. Окт-ПМК-МПЕГ550; 3. Цет-ПМК-МПЕГ550; 4. МПЕГ550.

Визначено, що зростання довжини ліпофільного алкільного ланцюга у молекулі ДЕПК з однаковим гідрофільним ланцюгом – МПЕГ<sub>550</sub>, приводить до зменшення ККМ у водному середовищі (див. табл. 4.1), а зростання довжини гідрофільного замісника МПЕГ при однаковій довжині ліпофільного ланцюга суттєво не впливає на величину ККМ (див. табл. 4.1).

Аналогічна залежність впливу довжини ланцюгів, відповідних за природою до середовища спостерігається і у бензенових розчинах ДЕПК. Визначено, що зростання довжини гідрофільного поліоксіетиленового ланцюга МПЕГ від МПЕГ<sub>350</sub> до МПЕГ<sub>550</sub> і МПЕГ<sub>750</sub> у молекулі ДЕПК з ліпофільним ланцюгом однакової довжини – C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, приводить до зменшення ККМ у бензені - 33,5 ммоль/л, 10,6 та 4,9 ммоль/л, відповідно (табл. 4.5, пп. 2, 3, 4) та з -C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> ККМ - 9,2 ммоль/л та 4,8 ммоль/л (табл. 4.5, пп. 5, 6). Разом з тим, помітне зростання довжини ліпофільного алкільного замісника (від C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>- до C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>-) при однаковій довжині гідрофільного ланцюга МПЕГ<sub>550</sub> суттєво не впливає на величину ККМ у бензені (11,9 ммоль/л, 10,6 ммоль/л та 9,2 ммоль/л, відповідно) (табл. 4.5, пп. 1, 3, 5).

## ККМ у бензенових розчинах ДЕПК

№	Ліпо-фільний фрагмент	Гідро-фільний фрагмент	ККМ, ммоль/л	№	Ліпо-фільний фрагмент	Гідро-фільний фрагмент	ККМ, ммоль/л
1	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	МПЕГ <sub>550</sub>	11,9	5	-C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	МПЕГ <sub>550</sub>	9,2
2	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МПЕГ <sub>350</sub>	33,5	6	-C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	МПЕГ <sub>750</sub>	4,8
3	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МПЕГ <sub>550</sub>	10,6	7	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	БЦВ	5,8
4	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МПЕГ <sub>750</sub>	4,9				

У бензені кількість солюбілізованого МЗ зростає симбатно концентрації амфифільного ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ<sub>550</sub> (рис. 4.14 а). При концентраціях ПАО у бензені, які відповідають ККМ і більших, солюбілізація стрімко збільшується, про що свідчить різке зростання інтенсивності поглинання на спектрах (рис. 4.14).

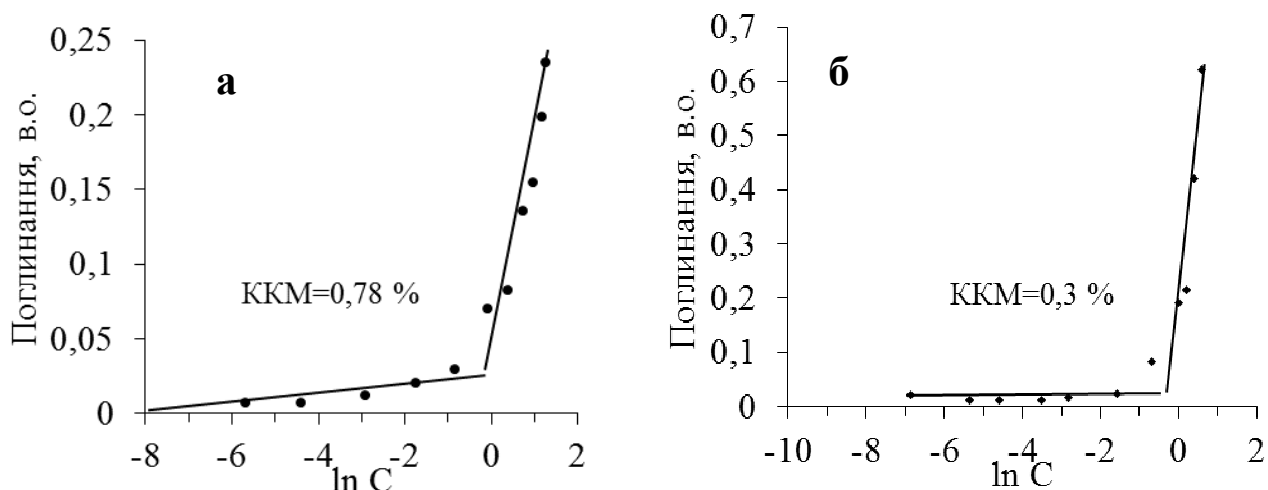


Рис. 4.14. Залежність інтенсивності поглинання МЗ при  $\lambda$  480 нм у бензені від концентрації: а - Хол-ПМК-МПЕГ<sub>550</sub>; б - МПЕГ<sub>2000</sub>-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ<sub>2000</sub>.

Критична концентрація утворення зворотніх міцел у бензені для Хол-ПМК-МПЕГ<sub>550</sub> складає 6,7 ммоль/л, а для МПЕГ<sub>2000</sub>-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ<sub>2000</sub> 0,55 ммоль/л. Очевидно, що збільшення частки (і довжини ланцюга) гідрофільного фрагмента супроводжується зменшенням ККМ у бензені.

#### **4.5. Дослідження солюбілізації ліпофільних речовин у водних колоїдних розчинах ДЕПК**

Одним з завдань роботи було дослідження здатності колоїдних розчинів нових ПАО іммобілізувати (солюбілізувати) ліпофільні нерозчинні у воді речовини у міцелах або міцелярних агрегатах і бути носіями цих речовин у водному середовищі. Було досліджено солюбілізацію ряду ліпофільних речовин, таких, як бензен, гексан, гептан, нонан, апельсинова та лавандова олії, риб'ячий жир у водних колоїдних розчинах ДЕПК. Досліджувані ліпофільні олії мають різну природу, є сумішами багатьох простих речовин різної молекулярної маси і будови [201].

У виробництві косметично-парфумерної продукції, лікарських засобів часто постає завдання створення стійких колоїдних систем, зокрема, емульсій водонерозчинних ліпофільних речовин – олій, масел, вітамінів, вуглеводнів тощо. Для одержання стійких емульсій необхідні ПАР, які здатні забезпечувати ефективну солюбілізацію ліпофільних речовин у водному середовищі, стійкість емульсії, бути нетоксичними, здатними до гідролітичного розкладу.

##### **4.5.1. Дослідження солюбілізації лавандової та апельсинової олій, риб'ячого жиру та вуглеводнів у водних колоїдних розчинах ДЕПК**

Як ПАР, що задовільняють вище перелічені вимоги, нами досліджувались ДЕПК: Цет-ПМК-МПЕГ550, Окт-ПМК-МПЕГ550 та Хол-ПМК-МПЕГ550. Очевидно, що процес солюбілізації буде визначатись, зокрема, природою солюбілізата.

У складі натуральної лавандової олії міститься до 300 різних органічних сполук. Головною складовою є ненасичені і терпенові спирти та їх естери з оцтовою та масляною кислотами та інші терпеноїди. В олії лаванди, в залежності від виду рослини, містяться: *естери* ліналілацетат (33-45%), лавандулілацетат (до 4,5%), гераніолацетат (~0,2%), борнеолацетат (~0,2%); *монотерпеноли*: ліналоол (29-49%), терпінен-4-ол (до 5%), борнеол (~1,5%), лавандулол (~0,8%) тощо; *монотерпени*: терпени: Z- $\beta$ -оцимен (~4,5%), E- $\alpha$ -

оцимен (~3,1%), мірцен (~0,45%) тощо; *терпеноксиди*: 1,8-цинеол (0-26%); *терпенові кетони*: камфора (до 13,0%), 3-октанон (~0,7%) тощо. В цілому ця суміш має ліпофільні властивості. Лавандова олія застосовується у косметичних засобах - милах, шампунях, парфумерних композиціях, при лікуванні опіків, гнійних ран, для інгаляцій при бронхітах, для лікування різних шкірних захворювань (акне, екземи), при безсонні, неврастенії тощо.

До складу апельсинової олії входять: лімонен (91-97%), ліналоол (~0,2%), (~0,2%),  $\alpha$ - і  $\beta$ -пінен (0,6-2,4%), мірцен (0,03-4,3%), дециловий альдегід (~0,1%) тощо. Апельсинова олія має лікувальні властивості, а саме, швидко знімає головний біль, суглобові і м'язові болі, допомагає при невралгії, позитивно впливає на роботу шлунково-кишкового тракту, сприяє виведенню токсинів і шлаків з організму людини, використовується для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, підвищенню імунітету людини, є натуральним антисептиком, використовується в парфумерії та косметичних засобах тощо.

Солюбілізацію ліпофільних речовин, як відношення кількостей солюбілізованої речовини і солюбілізатора (г/г ДЕПК) визначали рефрактометричним методом (розд. 2.3.3.4). Величини максимальної солюбілізації різних речовин у колоїдних водних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 і Окт-ПМК-МПЕГ550 (у г/г ДЕПК), визначені в однакових умовах свідчать що вона визначається будовою ПАО, довжиною і природою вуглеводневого замісника в його молекулі, структурою міцел і міцелярних агрегатів та їх стійкістю (табл. 4.6). З огляду на це очевидним є вплив рН середовища на процес солюбілізації.

Таблиця 4.6

Солюбілізація лавандової та апельсинової олій та риб'ячого жиру у водних колоїдних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 і Окт-ПМК-МПЕГ550 при рН 8,4

ДЕПК	Лавандова олія, г/г ПАО, рН 8,2	Апельсинова олія, г/г ПАО рН 8,4	Риб'ячий жир, г/г ПАО рН 8,4
Цет-ПМК-МПЕГ550	2,386	0,016	0,008
Окт-ПМК-МПЕГ550	1,430	0,021	0,011

Видно, що солюбілізація лавандової олії на два порядки більша, ніж солюбілізація гептану, нонану та апельсинової олії та на три порядки – ніж риб'ячого жиру (табл. 4.6, 4.7). Очевидно, що це зумовлено природою і складом лавандової олії.

У склад лавандової олії входять переважно оксигеновмісні речовини - естери, спирти, терпенооксиди, кетони, які можуть частково імобілізуватись у периферійній області міцели, яка сформована фрагментами МПЕГ550. Ліпофільні ж компоненти лавандової олії - монотерпени, камфора тощо солюбілізуються ліпофільним ядром міцели. Це пояснює набагато більші значення солюбілізації лавандової олії.

Основні компоненти апельсинової олії – ліпофільні речовини, зокрема, лімонен (1-метил-5-ізопропеніл-1-циклогексен) складає - 91-97%. Очевидно, що він солюбілізується ліпофільним ядром міцел. Риб'ячий жир, гептан і нонан за своєю природою несумісні з оксіетиленовими ланцюгами, тому будуть солюбілізуватись переважно у ліпофільних ядрах міцел і міцелярних агрегатів.

Таблиця 4.7

Солюбілізація гептану і нонану у водних колоїдних розчинах  
Цет-ПМК-МПЕГ550 і Окт-ПМК-МПЕГ550 при різних рН

ДЕПК	Гептан				Нонан	
	рН	Солюб-я, г/г ПАО	рН	Солюб-я, г/г ПАО	рН	Солюб-я, г/г ПАО
Цет-ПМК-МПЕГ550	7,1	0,018	9,6	0,044	7,1	0,014
Окт-ПМК-МПЕГ550	7,2	0,027	9,7	0,053	7,2	0,019

Очевидно, що солюбілізаційна ємність міцел або міцелярних агрегатів ДЕПК щодо ліпофільних, розгалуженої будови молекул триацилгліцеролів риб'ячого жиру на порядок менша, ніж вуглеводнів. Разом з тим з табл. 4.6 і 4.7 видно, що у випадках апельсинової олії, риб'ячого жиру гептану і нонану, коли імобілізації солюбілізату може відбуватись переважно у гідрофобних ядрах міцелярних агрегатів солюбілізація більша у міцелярних розчинах Окт-ПМК-МПЕГ550. Ці дані добре пояснюються результатами досліджень МКРН, згідно

яким молекули Окт-ПМК-МПЕГ550, які утворюють міцелярні агрегати сферичної форми знаходяться у більш розгорнутій конформації, ніж Цет-ПМК-МПЕГ550. Можна також припустити, що завдяки цьому Окт-ПМК-МПЕГ550 при концентраціях, більших ККА формує міцелярні агрегати більшої ємності, ніж Цет-ПМК-МПЕГ550.

З табл. 4.7 видно також, що солюбілізація гептану має більші значення, ніж його гомологу нонану при всіх рН. Очевидно, що навіть невелике зростання молекулярної маси солюбілізату зменшує солюбілізаційну ємність колоїдних структур ДЕПК.

Встановлено також, що збільшення рН колоїдних розчинів від рН 7,1 до рН 9,6 супроводжується збільшенням солюбілізації (табл. 4.7), що зумовлено іонізацією карбоксильних груп у складі ДЕПК, їх більшою гідратацією та збільшенням стабільності міцел і міцелярних агрегатів.

#### **4.5.2. Особливості кривих залежності солюбілізації від концентрації ДЕПК**

Були проведені дослідження солюбілізації різних вуглеводнів з використанням ДЕПК з різним ліпофільним замісником. Солюбілізація гексану і бензену (моль солюбілізату / моль ДЕПК) у розчинах Хол-ПМК-МПЕГ550 і Окт-ПМК-МПЕГ550 (рН 6,5) при концентраціях ДЕПК, менших за ККМ1 (рис. 4.21) не відбувається. Очевидно, що міцели, здатні солюбілізувати гексан або бензен при цих концентраціях ще не сформувались. При концентраціях ПАО, більших за ККМ1 солюбілізація стрімко зростає до певного значення. У випадку солюбілізації міцелами Хол-ПМК-МПЕГ550 бензену – до 8,15 моль/моль (0,55г/г), гексану – до 7,11 моль/моль (0,53 г/г). У випадку солюбілізації міцелами Окт-ПМК-МПЕГ550 бензену – до 3,37 моль/моль (0,29 г/г), гексану – до 3,01 моль/моль (0,29 г/г). Таке збільшення солюбілізації пояснюється формуванням міцел або міцелярних агрегатів певної солюбілізаційної ємності. З ростом концентрації ДЕПК кількість міцел збільшується, але співвідношення кількостей солюбілізата і солюбілізатора

може залишатися постійним. На рис. 4.15 а, у випадку Окт-ПМК-МПЕГ550, спостерігається деяке зменшення солубілізації, очевидно, унаслідок утворення міцелярних агрегатів з меншою солубілізаційною ємністю ( $S_m$ ).

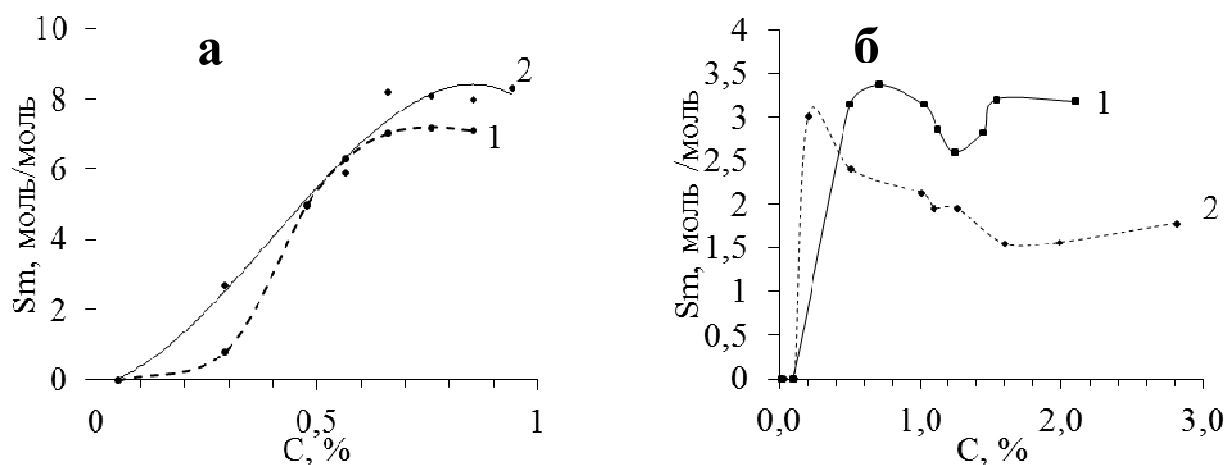


Рис. 4.15. Залежність солубілізації  $S_m$  гексану та бензену при рН 6,5 у водних колоїдних розчинах від концентрації: А - Окт-ПМК-МПЕГ550: 1 – гексан; 2 – бензен; Б - Хол-ПМК-МПЕГ550: 1 – гексан; 2 – бензен.

Встановлено, що природа і довжина ліпофільного фрагмента ДЕПК визначає здатність міцел солубілізувати ліпофільні речовини. З табл. 4.8 видно, що збільшення довжини алкільного ланцюга в ряду Бут < Окт < Цет супроводжується збільшенням солубілізації гексану, визначеній при однаковому рН 6,5.

Таблиця 4.8

Залежність максимальної солубілізації ( $S_m$ , г/г ДЕПК) від довжини ліпофільного фрагменту ДЕПК та рН

ДЕПК	рН	$S_m$ , г/г	$S_m$ , г/г	рН	$S_m$ , г/г	$S_m$ , г/г
		гексан	бензен		гептан	нонан
Бут-ПМК-МПЕГ550	6,5	0,037	-	-	-	-
Окт-ПМК-МПЕГ550	6,5	0,29	0,292	9,7	0,053	-
				7,1	0,027	0,019
Цет-ПМК-МПЕГ550	6,5	1,016	0,45	9,6	0,044	-
	3,5	0,839	0,185	7,2	0,018	0,014
Хол-ПМК-МПЕГ550	6,5	0,53	0,55	-	-	-



З таблиці 4.8 також видно, що збільшення довжини солюбілізату – алкану в ряду гексан < гептан < нонан супроводжується зменшенням солюбілізації при однаковому рН, що, очевидно пов'язано з стеричними утрудненням.

рН водного середовища також суттєво впливає на величину солюбілізації. З табл. 4.8 видно, що  $S_m$  гексану у міцелах Цет-ПМК-МПЕГ550 при рН 6,5 на 20 % більша, ніж при рН 3,5. Солюбілізація гептану у міцелах Цет-ПМК-МПЕГ550 при рН 9,6 у 2,5 раза більша, ніж при рН 7,1, а у міцелах Окт-ПМК-МПЕГ550 при рН 9,7 у 2 рази більша, ніж при рН 7,2. Очевидно, що при більших рН зростає ступень іонізації С(О)ОН груп у фрагменті піромелітової кислоти. Унаслідок цього збільшується їх гідратація і стабільність міцел.

Аналіз ізотерм солюбілізації дозволяє зробити висновки про особливості процесу солюбілізації ліпофільних речовин, таких, як апельсинова олія, риб'ячий жир, гептан.

З рис. 4.16, 4.17 видно, що при концентраціях ДЕПК, менших за ККМ1 солюбілізація не відбувається унаслідок відсутності міцел.

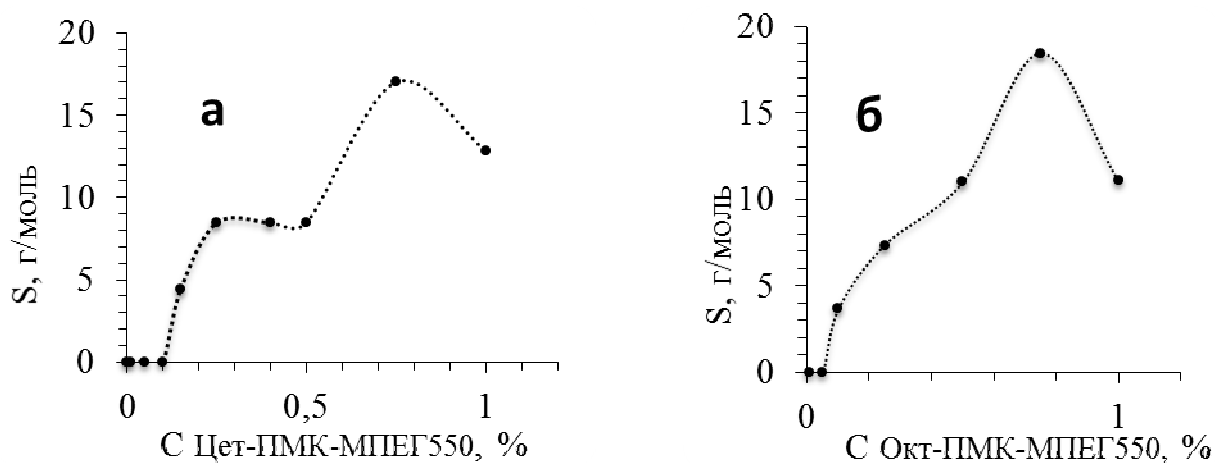


Рис. 4.16. Залежність солюбілізації апельсинової олії у водних колоїдних розчинах при рН 8,4 від концентрації ПАО: а - Цет-ПМК-МПЕГ550; б - Окт-ПМК-МПЕГ550.

При концентраціях ДЕПК більше ККМ1  $S_m$  зростає унаслідок формування міцел до певного значення. Протягом інтервалу концентрації Цет-ПМК-МПЕГ550 0,25÷0,5%  $S_m$  апельсинової олії залишається сталою ( $\approx 8,5$

моль/г) (рис. 4.16 а). У межах концентрації 0,50÷0,75 % Sm знову зростає до екстремального значення, що характерно для колоїдних систем, в яких відбувається перебудова міцел (сферичні у сфероциліндричні тощо) або утворення міцелярних агрегатів, солубілізаційна ємність яких більша. В чисельних джерелах вказується, що концентрація ПАР, при яких відбувається другий скачок солубілізації може свідчити про існування ККМ2 [173]. Видно, що концентрація ДЕПК, при якій відбувається другий скачок солубілізації близька до ККА (визначеної методом відриву кільця).

Аналогічні міркування справедливі для ізотерми солубілізації апельсинової олії у розчині Окт-ПМК-МПЕГ550 (рис. 4.16 б). Залежність Sm апельсинової олії розчинами Окт-ПМК-МПЕГ550 має більш монотонний характер, що можна пояснити більшою розчинністю ДЕПК та його меншою поверхневою активністю (рис. 4.16 б).

Ізотерми солубілізації риб'ячого жиру міцелами Цет-ПМК-МПЕГ550 та Окт-ПМК-МПЕГ550 при рН 8,4 мають подібний характер. При концентраціях до 0,05 % (ККМ1) солубілізація не спостерігається. При концентраціях обох ДЕПК у водному розчині в межах 0,05 ÷ 0,5 % солубілізація риб'ячого жиру має постійне значення (рис. 4.17, а і б):  $\approx 3,94$  г/моль Цет-ПМК-МПЕГ550 та  $\approx 3,40$  г/моль Окт-ПМК-МПЕГ550.

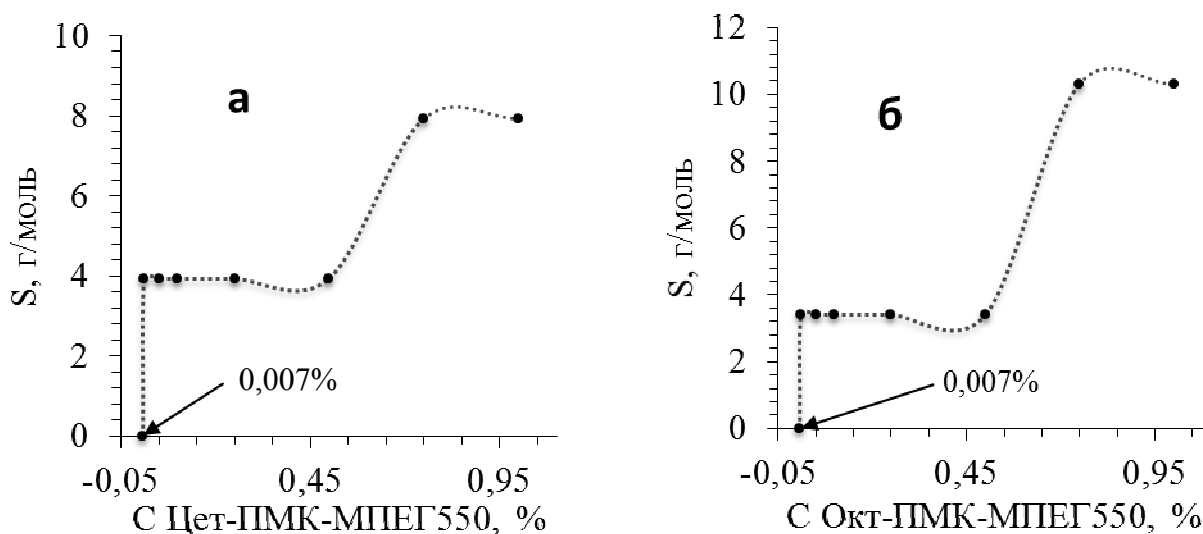


Рис. 4.17. Залежність солубілізації риб'ячого жиру у водних колоїдних розчинах при рН 8,4 від концентрації ПАО: а - Цет-ПМК-МПЕГ550; б - Окт-ПМК-МПЕГ550.

За концентрації обох ДЕПК, більшій за 0,5 % солюбілізація стрімко збільшується, що свідчить про зміни у будові міцелярних структур і збільшенні їх солюбілізаційної ємності щодо ліпофільних триацилгліцеролів (риб'ячий жир). Максимальна солюбілізація: 7,93 г/моль Цет-ПМК-МПЕГ550 та 10,28 г/моль Окт-ПМК-МПЕГ550.

#### 4.6. Дослідження МКРН структури міцел та міцелярних агрегатів

Дослідження структури міцел та міцелярних агрегатів, які утворюють досліджувані ДЕПК у водних розчинах проводили методом малокутового розсіювання нейтронів (МКРН). МКРН дозволяє одержати уявлення про радіус інерції структур у розчині, пов'язаний з їх істинною формою та розмірами, що дає можливість зробити висновки про тонку структуру міцелярних агрегатів у розчинах.

Дослідження МКРН дають можливість виявити зміни диференційного перерізу розсіяного променя нейтронів, розподіл ядерної та магнітної довжин розсіювання в залежності від параметрів неоднорідностей, з якими зустрічається пучок нейтронного променя. Диференційний переріз пучка нейтронів описується вектором розсіювання  $q$  і для нього справедливе рівняння:

$q = (4\pi/\lambda) \cdot (\sin \theta/2)$ , де  $\lambda$  – довжина хвилі нейтронів, нм;  $\theta$  – кут розсіювання.

Для аналізу розсіювання нейтронів, дифрактограми розсіювання за допомогою відповідного програмного забезпечення були перетворені в криві малокутового розсіювання нейтронів у вигляді графіків залежності  $I(Q) = f(Q)$  (рис. 4.18).

Надалі, використовуючи криві розсіювання проводили первинну обробку даних, а також підбір моделей для описання одержаних кривих і моделювання за допомогою пакету аналізу WaveMetric на основі моделей, описаних в роботах [174,175] та відповідного програмного забезпечення з метою

встановити характер структур, що утворюють досліджувані олігомерні ДЕПК у розчинах.

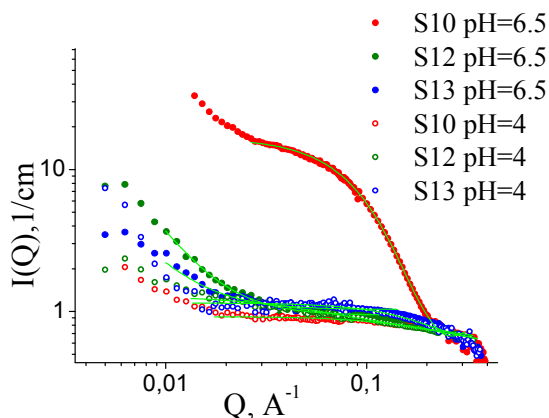


Рис. 4.18. Малокутове розсіювання нейтронів для досліджуваних зразків при концентрації 1%, різних рН та 298К та відповідні моделі: S10 - Цет-ПМК-МПЕГ550; S12 - Окт-ПМК-МПЕГ550; S13 - Бут-ПМК-МПЕГ550.

Криві розсіювання в області  $Q > 0,06 \text{ \AA}^{-1}$  добре описуються моделлю «ядро-оболонка», в області  $0,004 < Q < 0,08$  описуються моделями, що відповідають поверхневим фракталам. Моделювання показало, що у водних розчинах ДЕПК утворюють сферичні структури, які при досліджуваній концентрації олігомерів у дейтерованій воді  $D_2O$  (1,0 %) та рН 4,0 та 6,5 утворюють фрактальні структури (табл. 4.9 та 4.10).

Таблиця 4.9

Параметри фрактальних структур ДЕПК при рН 4,0 та рН 6,5 у 1,0 % розчинах у  $D_2O$  при 298К\*

Параметр	Цет-ПМК-МПЕГ550	Окт-ПМК-МПЕГ550	Окт-ПМК-МПЕГ550	Бут-ПМК-МПЕГ550
	рН 4.0	рН 4.0	рН 6.5	рН 6.5
Радіус сферичного блоку, $\text{\AA}$	5.00	5.00	4.99	4.99
Полідисперсність блоку	0.099	0.099	0.100	0.099
Розмірність фракталу	2.12	1.00	2.36	2.24
Кореляційна довжина фрактальної структури, $\text{\AA}$	5.4	32.5	221.3	222.4

\*Розраховані на основі моделі.

Таблиця 4.10

Параметри сферичних структур типу «ядро-оболонка» ДЕПК при рН 4,0 та рН 6,5 у 1,0 % розчинах у  $D_2O$  при 298К\*

Параметр	Цет-ПМК-МПЕГ550 рН 6,5	Окт-ПМК-МПЕГ550 рН 6,5	Бут-ПМК-МПЕГ550 рН 4**
Радіус ядра, $\text{\AA}$	17.4	5.1	11.8
Товщина оболонки, $\text{\AA}$	17.4	91.4	-

*\* Розраховані на основі моделі.*

*\*\*Для Бут-ПМК-МПЕГ550 при рН 6,4 контраст між ядром та оболонкою встановити не вдалось, тому було використано просту модель для сферичних структур.*

З одержаних даних видно, що досліджувані олігомери утворюють первинні сферичні структури приблизно одного радіусу - 5Å (табл. 4.9), які згодом агрегують у фрактальні структури. Полідисперсність для всіх моделей не перевищувала 0,1. Корреляційний розмір фрактальних структур (кореляційна довжина) зростає зі збільшенням рН, зокрема, для Окт-ПМК-МПЕГ550 з 32,5Å при рН 4,0 до 221,4 Å при рН 6,5 (табл. 4.9).

Отримана кореляційна довжина фрактальних структур при низьких рН (рН 4,0) зростає зі зменшенням довжини гідрофобного компонента у молекулі ДЕПК: 5,4 Å для Цет-ПМК-МПЕГ550 та 32,5 Å для Окт-ПМК-МПЕГ550 (табл. 4.9).

При рН 6,5 фрактальні розміри практично не залежать від складу олігомерів: 221,4 Å для Цет-ПМК-МПЕГ550 та 222,4 Å для Окт-ПМК-МПЕГ550 (табл. 4.9).

Фрактальна розмірність  $\sim 2,1-2,3$  для більшості зразків вказує на формування фракталів з структурою, близькою до компактних Гаусівських ланцюгів [176, 174].

Таким чином, можна стверджувати, що ДЕПК Цет-ПМК-МПЕГ550 та Окт-ПМК-МПЕГ550 у водному середовищі формують сферичні частинки типу «ядро-оболонка», які об'єднуючись, утворюють фрактальні структури з розмірами  $\approx 220$  Å.

Утворення міцелярних агрегатів амфифільними ДЕПК Окт-ПМК-МПЕГ550 у воді підтверджено дослідженнями ТЕМ (рис. 4.19). Отримані зображення дозволяють зробити висновок про утворення колоїдних структур округлої форми з середнім розміром  $\approx 230$  Å, що добре узгоджується з даними МКРН (табл. 4.9).

Одержані за допомогою ТЕМ та МКРН досліджень характеристики міцелярних структур ДЕПК добре узгоджуються з проведеними дослідженнями солюбілізації ліпофільних водонерозчинних речовин у водних колоїдних розчинах Окт-ПМК-МПЕГ550 та Цет-ПМК-МПЕГ550

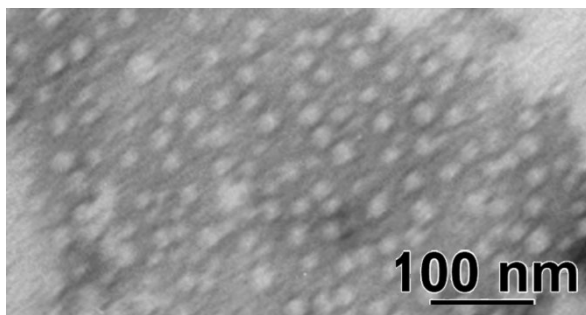


Рис. 4.19. ТЕМ-мікрофотографія міцелярних структур ДЕПК, одержаних з водного розчину Окт-ПМК-МПЕГ550 концентрації 0,2 % та рН 6,5

Таким чином, в результаті співставлення результатів аналізу ізотерм солюбілізації, визначення ККМ різними методами та висновки досліджень методом МКРН про структуру міцел і міцелярних утворень ДЕПК Цет-ПМК-МПЕГ550 та Окт-ПМК-МПЕГ550 можна зробити висновок, що метод флуоресцентного зонду дозволяє визначити концентрацію ДЕПК, при якій починають утворюються унімерні міцели сферичної форми і визначити цю концентрацію як ККМ1.

Метод відриву кільця дозволяє визначити концентрацію ДЕПК, при якій міцели агрегують з утворенням колоїдних структур - агрегатів – ККА, вище якої солюбілізаційна ємність цих агрегатів зменшується.

В інтервалі концентрацій ДЕПК між ККМ1 і ККА колоїдні структури існують у вигляді міцел.

#### **4.7. Дослідження розмірів колоїдних структур у воді динамічним світлорозсіюванням**

Методом динамічного світлорозсіювання за температури 298К та рН  $6,5 \pm 0,3$  досліджували геометричні розміри міцел та їх агрегатів у водних колоїдних розчинах ДЕПК. При концентраціях, нижчих за ККМ1 (визначених з

флуоресцентним зондом) увсіх випадках спостерігається дисперсна фаза з розміром біля 2 -10 нм (порівняння табл. 4.4 і додаток Б. 4.6). При ККМ1 у розчинах дієстерів утворюються міцели біля 100 нм, а у розчинах ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ550 та Цет-ПМК-МПЕГ550 при збільшенні концентрації геометричні розміри міцел поступово збільшуються до 70 -100 нм з досить вузьким розподілом. При наближенні концентрацій до ККА розміри колоїдних структур збільшуються: Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол до 100 нм; Хол-ПМК-МПЕГ550 до 70-100 нм; МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 до 200 нм; Цет-ПМК-МПЕГ550 до 300 нм (рис. 4.20). При цьому розподіл за розмірами стає широким, що свідчить про агрегатоутворення.

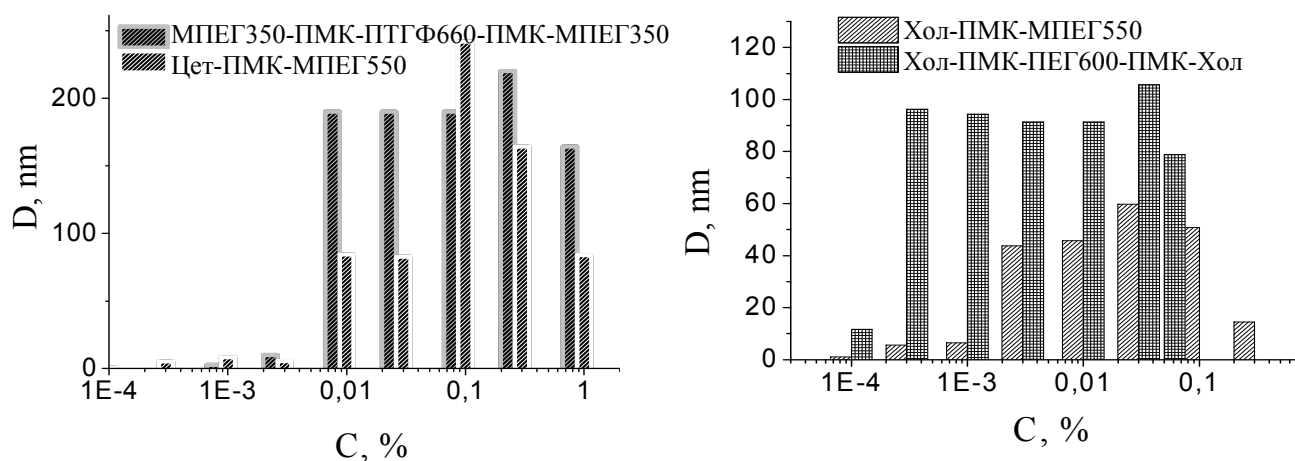


Рис. 4.20. Порівняння розмірів частинок різних ДЕПК у воді при рН 6,5: а – Цет-ПМК-МПЕГ550 та МПЕГ550-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ550; б – Хол-ПМК-МПЕГ550 та Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол.

Видно, холестеролвмісні диблок та триблок олігомери при ККА утворюють більш компактні міцелярні структури, ніж ДЕПК з алкільним і ПТГФ ліпофільними фрагментами.

#### 4.8. Зета-потенціал олігомерів

Вимірювання зета потенціалу поводити поєднанням електрофорезу та лазерної Допплер велосиметрії, при 25 °С та рН 6,5 ±0,2. З рис. 4.21 видно, що

міцели і міцелярні агрегати як частинки дисперсної фази мають негативний  $\zeta$  потенціал в межах  $-20 \div -70$  мВ.

Негативний  $\zeta$  потенціал зумовлено присутністю іонізованих С(О)ОН груп на поверхні міцел. Заряд міцел різних ДЕПК відрізняється незначно, але на рис. 4.26 видно, що в середньому -  $\zeta$  менший у випадку триблок олігомерів ніж диблок олігомерів:  $-50 \div -60$  мВ у випадку Хол-ПМК-МПЕГ600-ПМК-Хол і  $-40 \div -70$  мВ у випадку МПЕГ350-ПМК-ПТГФ-ПМК-МПЕГ350. Це можна пояснити присутністю 4-х С(О)ОН груп у молекулі ПАО триблочної будови, на відміну від диблочних ДЕПК, які містять дві С(О)ОН групи. В середньому заряд міцел: у випадку Хол-ПМК-МПЕГ550  $-10 \div -55$  мВ; у випадку Цет-ПМК-МПЕГ550  $-20 \div -40$  мВ; у випадку Окт-ПМК-МПЕГ550  $-22 \div -60$  мВ.

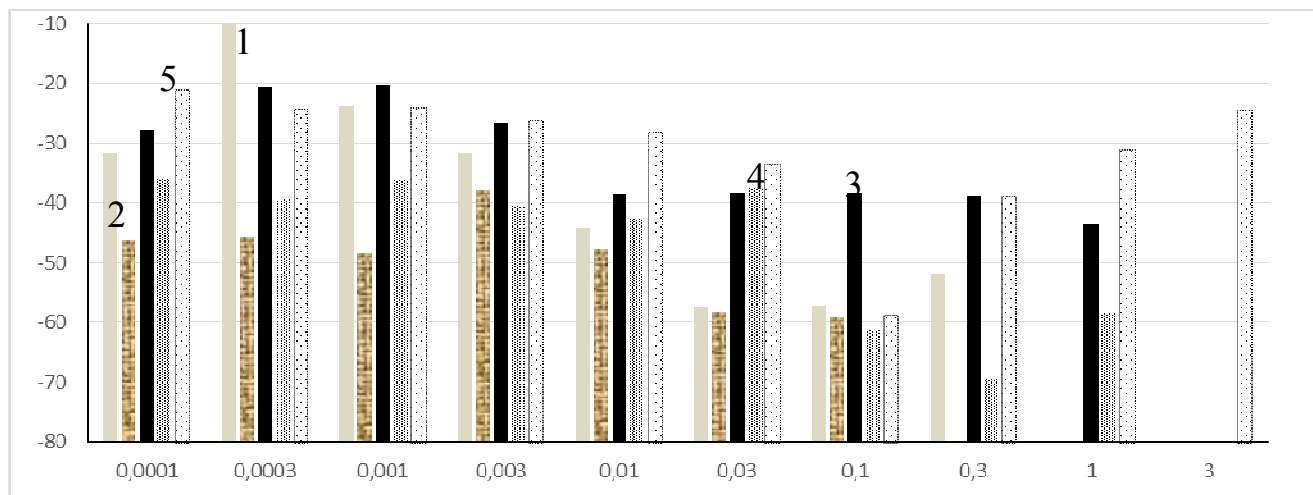


Рис. 4.21. Зета потенціал ПАО: 1 - Хол-ПМК-МПЕГ550; 2 - Хол-ПМК-МПЕГ600-ПМК-Хол; 3 - Цет-ПМК-МПЕГ550; 4 - МПЕГ350-ПМК-ПТГФ-ПМК-МПЕГ350; 5 - Окт-ПМК-МПЕГ550.

З рис. 4.21 також видно, що для всіх ДЕПК частинки дисперсної фази у вигляді міцел, які існують близько ККМ1 мають найбільший заряд, тому є найменш електростатично стабілізованою.

При збільшенні концентрації і агрегуванні міцелярних структур і утворенні міцелярних агрегатів заряд дисперсної фази зменшується, а значить, збільшується електростатична стабілізованість.



\*\*\*

Таким чином, показано, що синтезовані дієстери піромелітової кислоти є поверхнево-активними сполуками та знижують поверхневий натяг на 27-37 мН/м. У водному середовищі вони формують ієрархію міцелярних структур, що зумовлює існування ККМ1 і ККА. Колоїдно-хімічні властивості (поверхнева активність, ККМ, ГЛБ, здатність солубілізувати ліпофільні речовини) залежить від довжини і природи ліпофільних та гідрофільних блоків та їх кількості, що контролюється на стадії синтезу та від рН. Збільшення довжини ліпофільного фрагменту зменшує ККМ у воді, а збільшення довжини гідрофільного фрагменту зменшує ККМ у неполярному розчиннику.

Показано, що міцели і міцелярні агрегати солубілізують у водному середовищі ліпофільні речовини (барвники, вуглеводні, олії), а у неполярному середовищі гідрофільний МЗ. Показано, що локалізація ліпофільних речовин у міцелах залежить від структури і розміру міцелярних утворень, що, у свою чергу, визначається концентрацією ПАО. Величина солубілізації визначається як структурою міцелярного агрегату, так і природою солубілізату і узгоджується з даними МКРН та ДСР.

## РОЗДІЛ 5

## ШЛЯХИ ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АМФІФІЛЬНИХ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ОЛІГОМЕРНИХ ДІЕСТЕРІВ ПРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ

### 5.1. Використання ДЕПК як наноконтейнерів для доставки куркуміну

Куркумін (харчова добавка E100) - біологічно активна речовина, поліфенольна сполука, що міститься в корінні рослини Куркуми (*Curcuma Longa*), має протизапальну, антиоксидантну, антибактеріальну та протиракову дію, рекомендована для лікування широкого кола онкологічних, серцево-судинних та запальних захворювань.

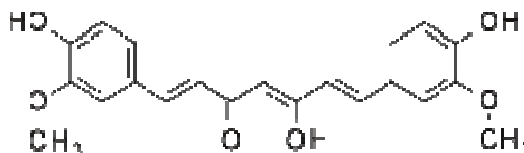


Рис. 5.1. Куркумін 1,7-Біс(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-1,6-гептадієн-3,5-діон

Куркумін практично не розчиняється у водному середовищі, що обмежує його біодоступність і лікувальний потенціал. Підвищення розчинності і стабільності у воді куркуміну дозволить використовувати його у лікуванні багатьох захворювань, зокрема онкологічних [177].

#### 5.1.1. Солюбілізація куркуміну водними розчинами ДЕПК

Міцелярні структури ДЕПК можуть слугувати наноконтейнерами ліпофільних речовин, у водних середовищах, що робить їх перспективними для створення нових систем доставки ліків. В попередніх розділах показана здатність міцелярних розчинів ДЕПК колоїдно розчиняти нерозчинні у воді речовини. На основі цих досліджень, була проведена солюбілізація протиракового препарату куркуміну у водних колоїдних розчинах ПАО при фізіологічному рН 6,86 (у фосфатному буфері) [199]. У дослідженнях солюбілізації куркуміну (Кур) використовували: диблок олігомери Окт-ПМК-

МПЕГ750, Цет-ПМК-МПЕГ750, Цет-ПМК-МПЕГ550, Хол-ПМК-МПЕГ550 та триблок олігомер МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000, які мають різну поверхневу активність. Залежність концентрації солюбілізованого Кур від концентрації ПАО є різною при різних ДЕПК (рис. 5.2). Видно, що найкращу солюбілізаційну здатність проявляє Хол-ПМК-МПЕГ550.

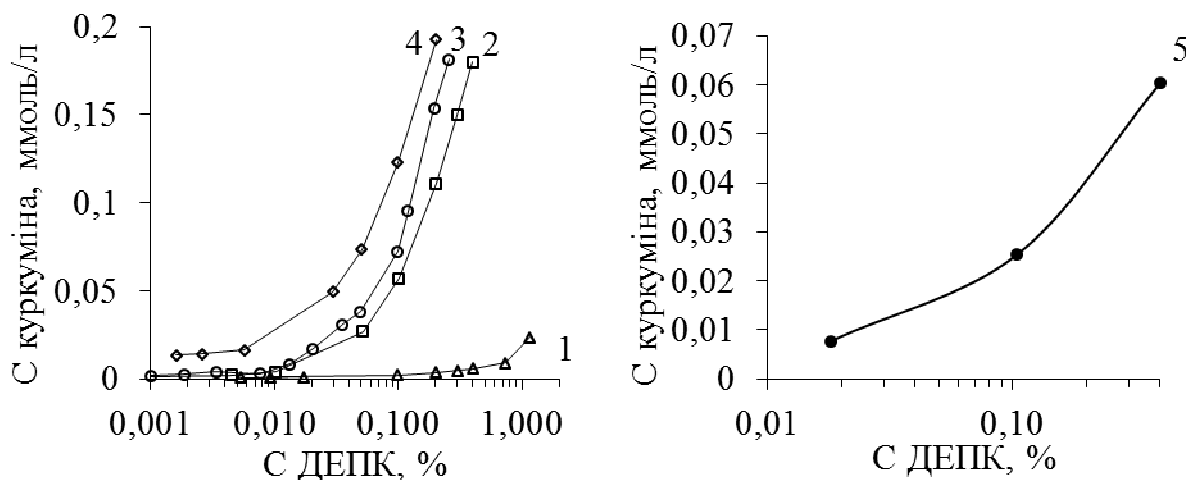


Рис. 5.2. Солюбілізація куркуміну у водних колоїдних розчинах ДЕПК при рН 6,86: 1 – Окт-ПМК-МПЕГ750; 2 – Цет-ПМК-МПЕГ750; 3 – Цет-ПМК-МПЕГ550; 4 – Хол-ПМК-МПЕГ550; 5 – МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000.

З рис. 5.2 видно, що солюбілізаційна здатність досліджуваних ПАО збільшується із збільшенням довжини ліпофільного алкільного ланцюга, а найефективнішим є Хол-ПМК-МПЕГ550. З рис. 5.2 також видно, що концентрація солюбілізованого Кур різко зростає при концентраціях ДЕПК, більших за ККМ1.

Разом з тим показано, що відносна солюбілізаційна ємність ДЕПК (моль Кур/моль ПАО) зменшується антибатно їх концентрації при концентраціях ДЕПК, більших, ніж ККА (подібне спостерігалось при дослідження солюбілізації НЧ та вуглеводнів). З рис. 5.3 видно, що довжина гідрофільного фрагменту у ДЕПК з однаковим гідрофобним фрагментом практично не впливає на солюбілізацію Кур.

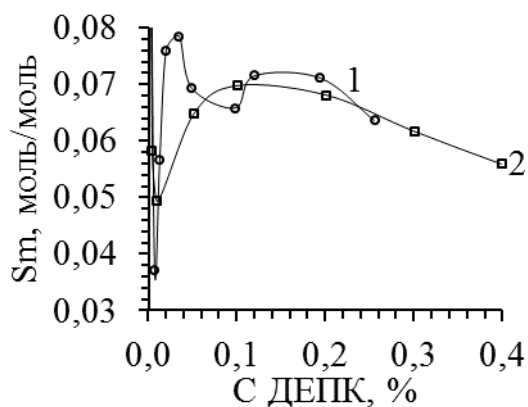


Рис. 5.3. Залежність солюбілізації куркуміну (у моль Кур/моль ДЕПК) від концентрації ДЕПК при різній довжині фрагментів MPEG: 1 – Цет-ПМК-МPEG550, 2 – Цет-ПМК-МPEG750.

Встановлено, що солюбілізація Кур відбувається набагато ефективніше у розчинах Хол-ПМК-МPEG550, ніж додецилсульфатом натрію (ДСН), який широко використовується (рис. 5.4. крива 2). Відсутність солюбілізації Кур вільним MPEG500 (рис. 5.4. крива 3) підтверджує локалізацію солюбілізату в ядрі міцели.

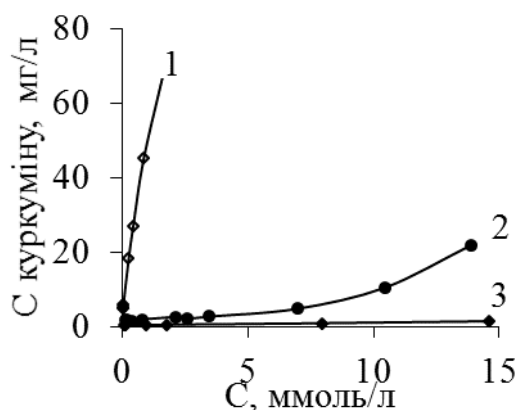


Рис. 5.4. Солюбілізація курку міну у водних колоїдних розчинах ПАО при рН 6,86:

1 - Хол-ПМК-МPEG550;

2 - ДСН;

3 - MPEG550.

### 5.1.2. Стабільність куркуміну в міцелах ДЕПК Цет-ПМК-МPEG550

Міцели та міцелярні агрегати представляють собою наноконтейнери з ліпофільним «ядром» та стабілізуючою гідрофільною сольватованою «оболонкою». Важливим фактором є здатність міцел капсулювати куркумін у ядрі і тим самим ізолювати його від водного середовища, запобігати розкладу і стабілізувати молекули куркуміну у воді. Відомо, що Кур у водному середовищі зазнає таутомерію та гідроліз, що приводить до розкладу його молекули та утворення різних продуктів: (4-гідрокси-3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-5-гексаналью, ферулової кислоти та метанферулоїлу з подальшим його розпадом до ваніліну та ацетону (рис. 5.5).

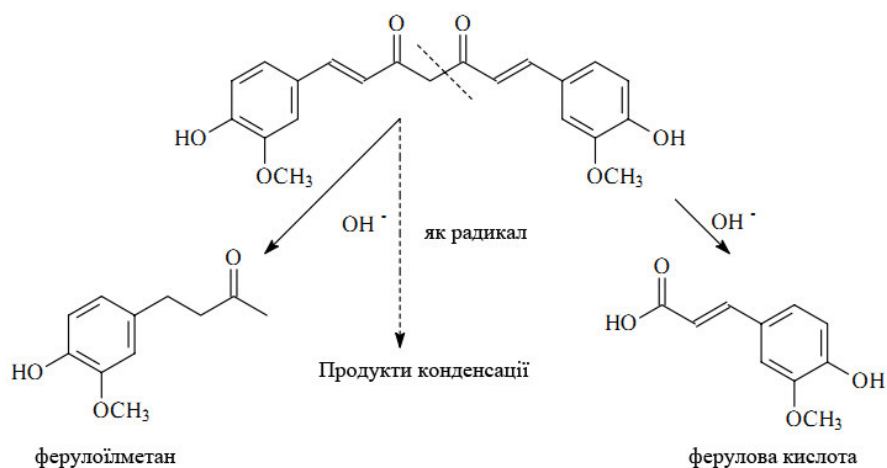


Рис. 5.5. Схема розпаду куркуміну в лужному середовищі

В [100] показано, що більш ніж 90% куркуміну розкладається протягом 30 хв після внесення в натрієво-фосфатний буфер з рН 7,2, з утворенням продуктів конденсації і невеликої кількості ваніліну, ферулової кислоти та ферулоїлметану.

Показано, що іммобілізація куркуміну у міцелах, як у наноконтейнерах запобігає розкладу куркуміну. Дослідженнями стабільності Кур у 0,2 % міцелярних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 спектроскопією у видимій області встановлено, що зниження інтенсивності  $\lambda_{\max}$  поглинання Кур впродовж 560 годин незначне (рис. 5.6).

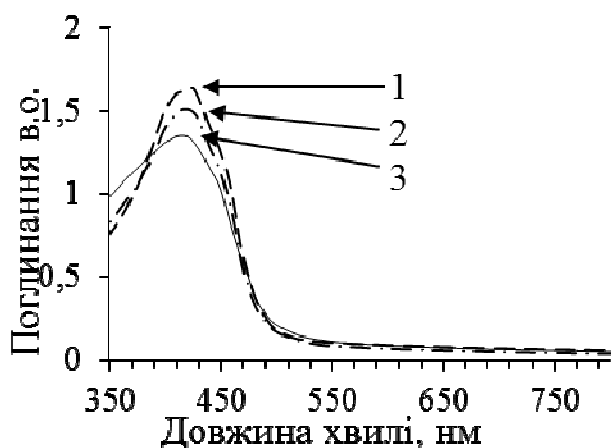


Рис. 5.6. Спектри поглинання куркуміну, солюбілізованого в 0,2% колоїдних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 (рН 6.5, 293К) протягом: 1 – 2 дні, 2 – 14 днів, 3 – 23 дня.

Незначне зменшення інтенсивності поглинання Кур протягом 23 днів підтверджує забезпечення стабільності куркуміну іммобілізацією у міцелах ДЕПК.

### 5.1.3. Вивільнення куркуміну з водного розчину ДЕПК

Будова амфифільних молекул забезпечує їх розчинність як у воді, так і в органічному розчиннику. Співвідношення розмірів ліпофільної і гідрофільної частин та їх природи визначає конформацію амфифільної молекули на межі розділу двох фаз з різною полярністю та перерозподіл речовини між фазами. Так, амфифільна ПАР з солубілізованими гідрофобними ліками на цій межі може забезпечити перехід ліків в споріднене з ними полярне середовище зі зміною конформації молекули носія. Це є моделлю транспортування ліків в клітину. Мірою взаємодії, яка забезпечує доставку ліків в клітину, прийнято вважати ліпофільність полімерного носія. Вона визначає можливість молекули взаємодіяти з ліпідними шарами клітинних мембран і, як наслідок, їх здатність проникати в клітини [178].

Ліпідну розчинність найчастіше визначають в 1-октанолі, який добре імітує шар фосфоліпідів, що складають клітинну мембрану [179]. З огляду на це поверхню розділу фаз вода/октанол використано, як модель поверхні мембрани клітин [100]. Було проведено дослідження переходу солубілізованого у міцелах Хол-ПМК-МПЕГ550 та Цет-ПМК-МПЕГ550 куркуміну, з водного розчину з рН 6,5 в олеофазу нашарованого 1-октанолу на межі розділу двох фаз, що не змішуються (рис. 5.7).

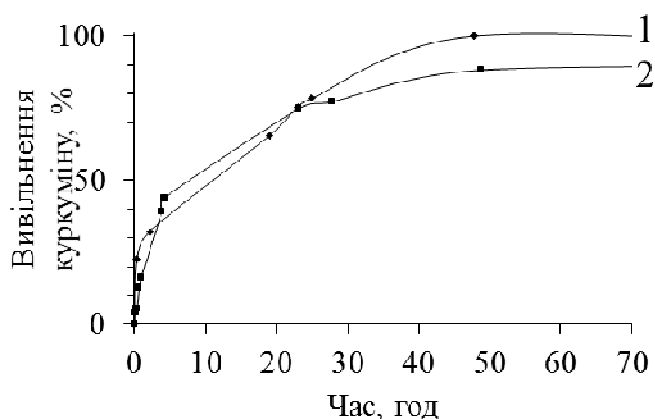


Рис. 5.7. Вивільнення куркуміну з міцелярного водного розчину (рН 6,5) в олеофазу 1-октанолу: 1 - Цет-ПМК-МПЕГ550; 2 - Хол-ПМК-МПЕГ<sub>550</sub>.

Показано, що куркумін поступово переходить в олеофазу через 48 годин з водного міцелярного розчину Хол-ПМК-МПЕГ550 на ~90% та з міцелярного розчину Цет-ПМК-МПЕГ550 на ~100% (розд. 2.3.4).

Таким чином показано, що міцелярні структури ДЕПК можуть слугувати наноконтейнерами куркуміну у водних середовищах, забезпечувати його хімічну стійкість протягом 23 діб та вивільняти куркумін на межі водна фаза – олео фаза, що робить їх перспективними для створення нових систем доставки ліпофільних ліків, зокрема куркуміну.

## **5.2. Використання ДЕПК для солюбілізації холестеролу**

На сьогодні для лікування пацієнтів з гиперхолестеринемією широко використовуються різні препарати, що понижують концентрацію холестеролу (Хол) за різними механізмами [180], але побічна дія таких препаратів обмежує їх терапевтичне використання [181]. Тому пошук і створення нових препаратів, здатних знижувати рівень Хол в живому організмі залишається актуальним і сьогодні [182]. Відомо, що Хол здатен закупорювати артерії, що збільшує ризик інфарктів і серцевих нападів. За встановленими нормами нормальний вміст Хол у крові складає 2 мг/мл, але в загальному не повинен перебільшувати 1 мг/мл [183].

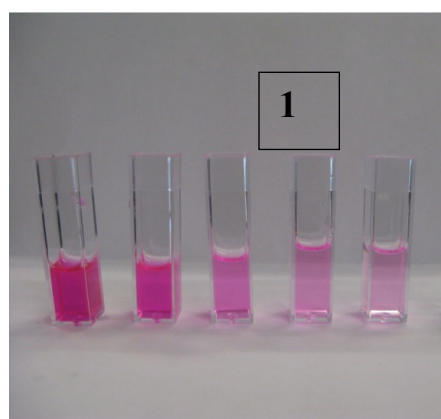
Введення Хол у склад ДЕПК забезпечить нетоксичність і біосумісність носіїв на їхній основі, оскільки Хол є складовою частиною плазматичних мембран. А ланцюги ПЕГу, які утворюють гідрофільну оболонку міцелярних структур, забезпечать стеричний і гідродинамічний бар'єр, що запобігає агрегації цих структур, адсорбції протеїнів плазми крові і взаємодії з поверхнею клітини. З огляду на це передбачається стабільна і пролонгована циркуляція міцелярної структури в крові. Таким чином, синтезовані холестеролвмісні ДЕПК можна віднести до біосумісних речовин, які придатні до використання у біологічних рідинах. Завдяки наявності естерних груп у молекулах вони здатні до біодеградації, а продукти розкладу можуть бути виведені з організму.

Синтезовані ди- та триблок олігомери Хол-ПМК-МПЕГ550 та Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол були досліджені як солюбілізатори Хол у водному середовищі.

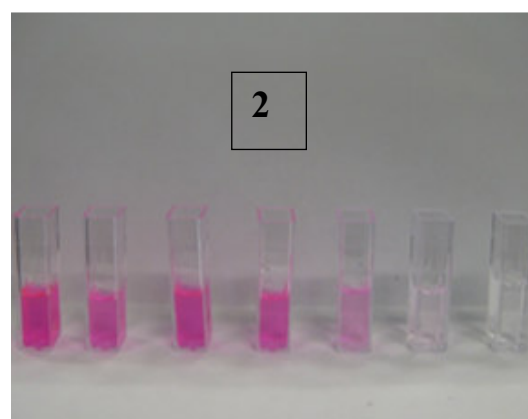
Для визначення концентрації Хол, солюбілізованого у водній фазі була використана методика Amplex® Red Cholesterol Assay Kit, яка ґрунтується на окисненні Хол холестеролоксидазою. Вона дозволяє визначати  $H_2O_2$  з використанням 10-ацетил-3,7-дигідроксифеноксазину (Amplex Red reagent) за допомогою флуоресцентної спектроскопії (рис. 5.8) (розд. 2.3.3.3).

Імобілізація Хол у мицелярних агрегатах забезпечує мікрооточення макромолекулами ПАО, яке ізолює молекули Хол у воді.

Показано, що мицели ДЕПК Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол забезпечують хорошу солюбілізаційну ємність: максимальна солюбілізація –  $59 \pm 2,2$  % мас холестеролу відносно ПАО, або 0,61 г/г кополімеру при концентрації ПАО  $1,0 \cdot 10^{-4}$  % (рис. 5.9).



Хол-ПМК-МПЕГ550



Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

Рис. 5.8. Зразки водних колоїдних розчинів ПАО різної концентрації з солюбілізованим холестеринем: 1- Хол-ПМК-МПЕГ550; 2 - Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол. Концентрація відповідає значенням на рис. 5.9.

Імобілізація Хол у мицелярних агрегатах забезпечує мікрооточення макромолекулами ПАО, яке ізолює молекули Хол у воді.

Показано, що мицели Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол забезпечують хорошу солюбілізаційну ємність: максимальна солюбілізація –  $59 \pm 2,2$  % мас холестеролу відносно ДЕПК, або 0,61 г/г кополімеру при концентрації ПАО  $1,0 \cdot 10^{-4}$  % (рис. 5.9).



Меншу сольобілізаційну здатність ілюструє більш гідрофільний ДЕПК Хол-ПМК-МПЕГ550: максимальна сольобілізація Хол –  $15 \pm 0,3$  % мас. відносно ваги ДЕПК, або 0,15 г/г кополімеру при концентрації ПАО  $3,0 \cdot 10^{-2}$  % (рис. 5.9).

Очевидно, що кращу сольобілізацію Хол у міцелах і міцелярних агрегатах триблок олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол зумовлює наявність двох фрагментів Хол.

З рис. 5.9 видно, що сольобілізація Хол, виражена у г/г Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол зменшується із збільшенням концентрації ДЕПК. При цьому при концентраціях Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол, більших за ККМ1 (визначеної з флуоресцентними зондами піреном - 0,0007 % і ДФГ - 0,0025%), сольобілізація у г/г ДЕПК набуває порівняно невеликого значення. Але при концентраціях, менших за ККМ1 і наближенні до 0,0 вона суттєво збільшується. Такий характер залежності сольобілізації Хол від концентрації Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол дозволяє зробити висновок про те, що при концентраціях ПАО, менших за ККМ1 та близьких до неї, молекули Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол перебувають у стані «унімерних» міцел.

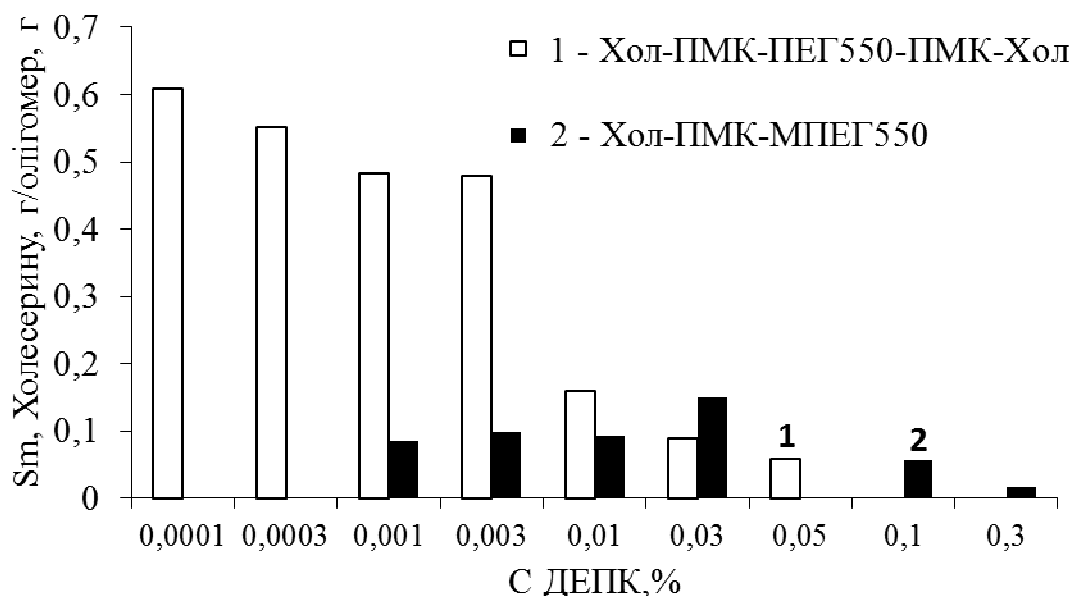


Рис. 5.9. Сольобілізація холестеролу в залежності від концентрації ДЕПК: 1 - Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол; 2 - Хол-ПМК-МПЕГ550.

Це можливо завдяки присутності у молекулі двох фрагментів Хол і ароматичних ядер піромелітової кислоти, які формують завдяки гідрофобній взаємодії ліпофільні псевдофази або «ядра», здатні солюбілізувати холестерол. Ці ліпофільні ядра стабілізуються у водному середовищі електростатично, завдяки присутності іонізованих С(О)ОН груп у двох фрагментах ПК і структурно-механично гідратованою петлею фрагменту ПЕГ600.

При збільшенні концентрації Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол більше ККМ1, коли відбувається формування міцел з впорядкованою щільною структурою, відмінною від «унімерних» міцел, відносна солюбілізація Хол дещо зменшується. На відміну від «ПАР-близнюка», триблок олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол, диблок-олігомер Хол-ПМК-МПЕГ550 ілюструє найбільшу відносну солюбілізацію у межах концентрацій між ККМ1 і ККА.

Важливою характеристикою солюбілізатора є здатність при солюбілізації ліпофільних речовин, зокрема лікарських, створювати їхню високу концентрацію у водному середовищі. На рис. 5.10 і 5.11 наведені залежності концентрації солюбілізованого Хол (мкг/мл) від концентрації ДЕПК. Видно, що абсолютна концентрація солюбілізованого Хол у водному середовищі збільшується симбатно концентрації Хол-ПМК-МПЕГ550 або Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол. Слід відмітити, що характер залежності концентрації Хол від концентрації ДЕПК у випадку Хол-ПМК-МПЕГ550 відрізняється від Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол.

Найбільш суттєво концентрація Хол збільшується при концентрації Хол-ПМК-МПЕГ550, більшій за ККМ1. Це пояснюється утворенням міцел, які здатні солюбілізувати Хол. При концентраціях, менших за ККМ1 молекули Хол-ПМК-МПЕГ550, на відміну від Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол існують у вигляді неасоційованих окремих молекул, не здатних солюбілізувати Хол.

Встановлено, що міцели більш гідрофобного Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол демонструють більшу здатність до агрегації з утворенням міцелярних агрегатів з більшою солюбілізаційною здатністю стосовно молекул Хол, ніж Хол-ПМК-МПЕГ550 (рис. 5.12).

Здатність до гідролітичного розщеплення естерного фрагменту у складі ДЕПК та біодеградабельність є важливими факторами для їх використання у біомедичних дослідженнях і застосуваннях [184, 185]. У [186] показано, що макромолекули поліестерів здатні гідролітично розкладатися *in vivo*.

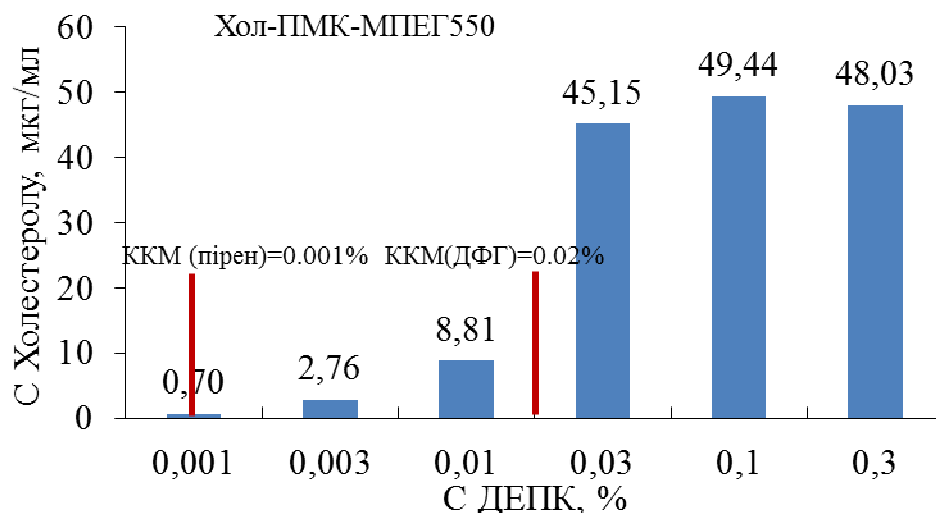


Рис. 5.10. Залежність концентрації солюбілізованого холестеролу (мкг/мл) від концентрації Хол-ПМК-МПЕГ550

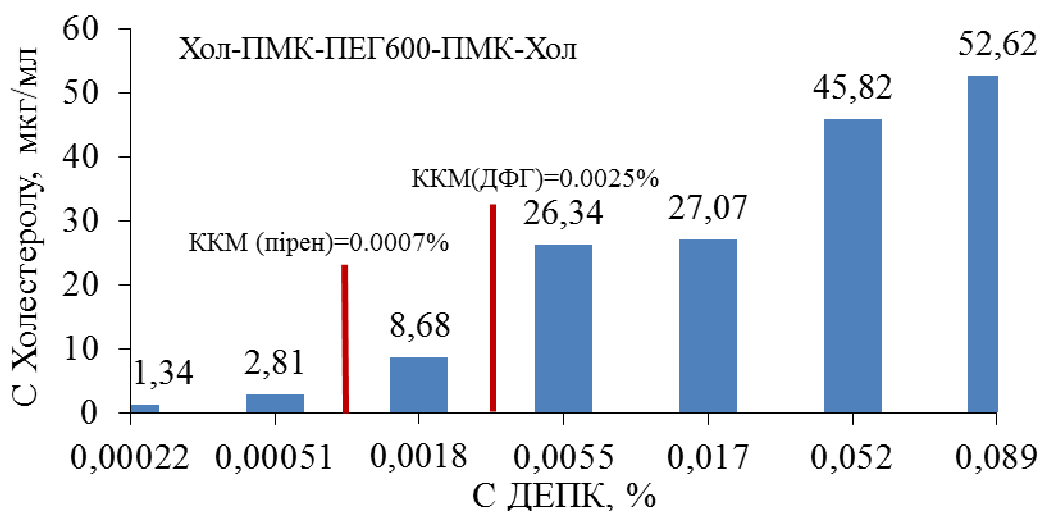


Рис. 5.11. Залежність концентрації солюбілізованого холестеролу (мкг/мл) від концентрації Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

Гідролітичний розклад естерних фрагментів Хол-ПМК-МПЕГ550 та Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол досліджували у фосфатному буфері (рН 7,0) через контролювання збільшення кількості С(О)ОН груп рН метричним титруванням. Хол-ПМК-МПЕГ550 та Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол демонстрували різну швидкість гідролітичного розкладу( рис. 5.13).

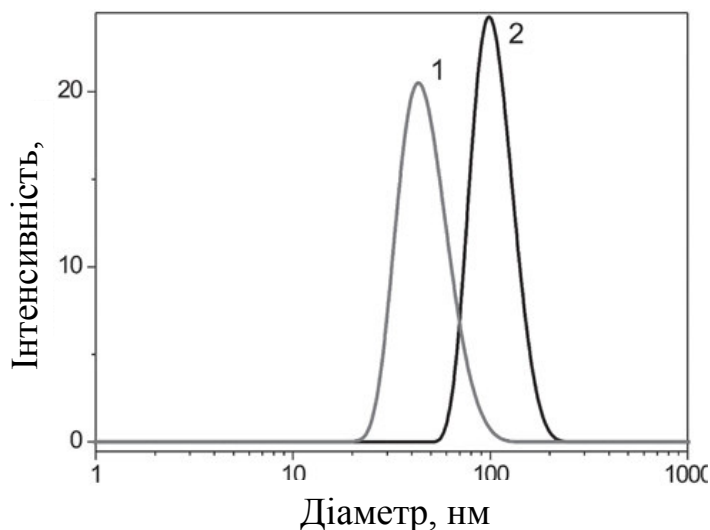


Рис. 5.12. Розподіл по розмірах міцелярних агрегатів ДЕПК, визначені методом ДРС для Хол-ПМК-МПЕГ550 (1) та Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол (2) при концентрації у водному середовищі 0,003 % мас.

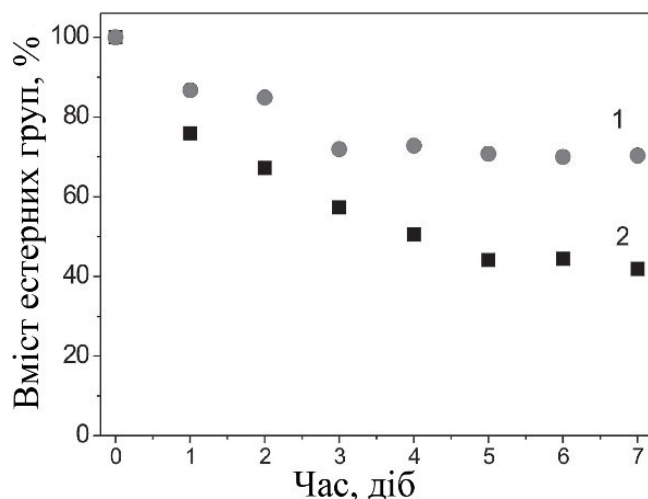


Рис. 5.13. Кінетика гідролітичного розкладу Хол-ПМК-МПЕГ550 (1) та Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол (2) у фосфатному буфері (рН 7.01).

Встановлено, що ДЕПК Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол демонструє більшу швидкість гідролізу. Конверсія естерних груп протягом 7 діб у молекулах Хол-ПМК-МПЕГ550 -  $37 \pm 4\%$ , а у молекулах Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол -  $62 \pm 3\%$ . Одержані результати узгоджуються з відомими даними стосовно поліестерів [187, 188, 189].

Таким чином, показано, що синтезовані холестерилвмісні ПАО у водному середовищі формують міцели і міцелярні агрегати, які здатні солюбілізувати холестерол. Показано, що суттєва концентрація солюбілізованого холестеролу

спостерігається при ККМ1 обох ПАО і збільшується симбатно концентрації як Хол-ПМК-МПЕГ550, так і Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол. Це пояснюється утворенням міцел і міцелярних агрегатів, здатних солубілізувати Хол.

Показано, що відношення кількості солубілізованого Хол у міцелах і міцелярних агрегатах до Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол суттєво зростає при концентраціях ДЕПК, менших ККМ1, що може бути пояснено присутністю двох фрагментів Хол у молекулі і формуванням «унімерних» міцел при малих концентраціях.

### 5.3. Емульсійна полімеризація стирену в присутності ДЕПК

Поверхнева активність одержаних диблок олігомерів ДЕПК, їхня здатність утворювати у воді прямі міцели, які солубілізують ліпофільні речовини дозволили використати їх як емульгатори в емульсійній радикальній полімеризації стирену [190]. Як ініціатор використано ПСА.

Кінетичні криві емульсійної полімеризації стирену (рис. 5.14 і 5.15), свідчать, що емульсійна полімеризація відбувається до високих конверсій з високими швидкостями, які збільшуються симбатно концентрації емульгатора Окт-ПМК-МПЕГ550.

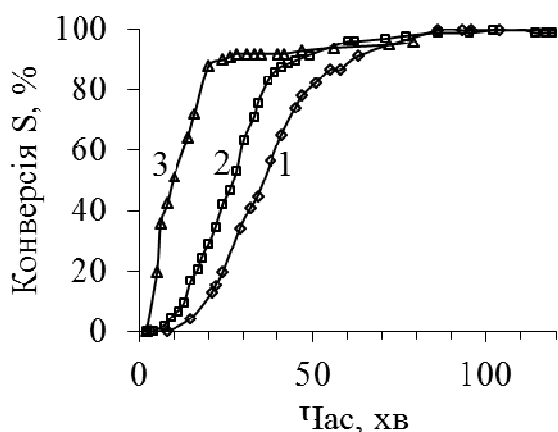


Рис. 5.14. Кінетичні криві емульсійної полімеризації стирену за концентрації Окт-ПМК-МПЕГ550 3,5%, співвідношення водної і олео фаз як 9:1, 343К та різної концентрації ініціатора ПСА: 1 – 0,008 кмоль/м<sup>3</sup>; 2 – 0,012 кмоль/м<sup>3</sup>; 3 – 0,016 кмоль/м<sup>3</sup>.

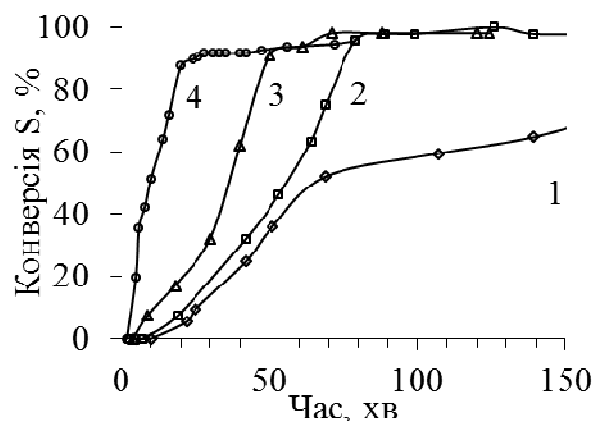


Рис. 5.16. Кінетичні криві емульсійної полімеризації стирену за концентрації ініціатора ПСА 0,016 кмоль/м<sup>3</sup>, співвідношення водної і олео фаз як 9:1, 343К, рН 6 та різної концентрації емульгатора Окт-ПМК-МПЕГ550: 1 – 1,0%; 2 – 2,0%; 3 – 3,0%; 4 – 3,5%.

Визначено, що порядок емульсійної полімеризації за ініціатором близький до 0,5 (рис. 5.16), що узгоджується з теорією Шейнкера-Медведева, згідно якої швидкість емульсійної полімеризації підпорядковується рівнянню:  $V_{EP} \sim [I]^{0,5}$  [191, 192]. Згідно теорії Сміта-Еварта порядок емульсійної полімеризації за ініціатором складає  $n \approx 0,4$  [192]. Таку невелику розбіжність порядків деякі дослідники пояснюють тим, що теорія Сміта-Еварта не враховує: зміни числа і розміру полімерно-мономерних частинок (ПМЧ) при зміні концентрації ініціатора і співвідношення фаз; визначального впливу поверхневого натягу на дифузію; розчинність мономера; можливість існування в одній ПМЧ одночасно декількох вільних радикалів, коли вона досягає певного розміру; можливість міжфазного обміну в адсорбційних шарах ПМЧ; можливість полімеризації тільки у поверхневих шарах ПМЧ тощо [191, 193]. Можна припустити, що використання Окт-ПМК-МПЕГ550 зумовлює формування адсорбційного шару, який сприятиме існуванню в одній ПМЧ одночасно декількох вільних радикалів і залежність цієї кількості від концентрації ініціатора ПСА.

Також показано, що порядок за емульгатором Окт-ПМК-МПЕГ550 близький до 1,0 (рис. 5.17), що суттєво не узгоджується з теорією Сміта-Еварта [191, 193], згідно якої порядок за емульгатором складає 0,6, а зародження ПМЧ відбувається за міцелярним механізмом. Суттєве збільшення порядку за емульгатором спостерігають у випадку неіоногенних емульгаторів, коли можлива деяка розчинність емульгатора у мономері. У цьому випадку в утворенні ПМЧ приймає участь тільки частка емульгатора, яка розчинена у водній фазі. При збільшенні концентрації емульгатора ця частка зростає, що приводить до більшої залежності числа ПМЧ і швидкості полімеризації від концентрації емульгатора порівняно з відповідними закономірностями для іоногенних емульгаторів [193].

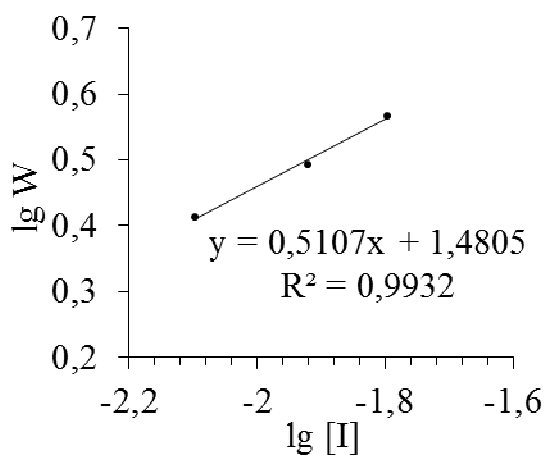


Рис. 5.16. Залежність

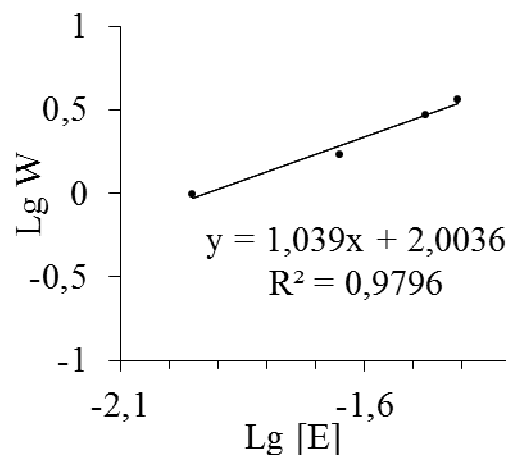


Рис. 5.17. Залежність логарифму

логарифму швидкості емульсійної полімеризації стирену від логарифму концентрації ПСА при концентрації Окт-ПМК-МПЕГ550 3,5%, співвідношенні водної і олео фаз 9:1, 343К та рН 6,5

швидкості емульсійної полімеризації стирену від логарифму концентрації емульгатора Окт-ПМК-МПЕГ550 при концентрації ПСА 0,016 моль/л, співвідношенні водної і олео фаз 9:1, 343К та рН 6,5

Крім того, як показано дослідженнями ДСР, при збільшенні концентрації Окт-ПМК-МПЕГ550 (1,0 % і більше) міцели утворюють міцелярні агрегати. При солюбілізації стирену під час полімеризації такі агрегати можуть бути джерелом нових міцел, що ускладнює залежність швидкості полімеризації від концентрації емульгатора і збільшує порядок за емульгатором.

Встановлено, що збільшення концентрації Окт-ПМК-МПЕГ550 під час емульсійної полімеризації супроводжується зменшенням розміру частинок латексу і збільшенням його агрегативної стійкості (табл. 5.1).

Зменшення концентрації емульгатора знижує швидкість полімеризації (збільшується тривалість процесу).

З результатів експериментів видно, що використання ДЕПК Окт-ПМК-МПЕГ550 як емульгатора дозволяє проводити емульсійну полімеризацію стирену в присутності ініціатора ПСА до конверсій 96 – 99 %. Збільшення концентрації Окт-ПМК-МПЕГ550 приводить до зростання швидкості

полімеризації і агрегативної стійкості латексів та зменшенню розміру латексних частинок. Розмір частинок стійкого латексу – 170 нм.

Таблиця 5.1

Залежність розміру частинок, конверсії та стійкості полістиренового латексу від концентрації емульгатора Окт-ПМК-МПЕГ550 та ініціатора ПСА (рН 6,5)

Конц-ія у воді Окт-ПМК-МПЕГ550, %	Конц-ія ПСА, моль/л	Конверсія , %	Розмір частинок латексу, нм	Коагуляція
1,0	0,008	36,6	228 ± 37	коагулюю
	0,016	76,0		коагулюю
	0,024	-		-
2,0	0,008	58,0	211 ± 12	коагулюю
	0,016	99,9		-
3,0	0,008	68,0	190 ± 10	коагулюю
	0,016	99,1		-
3,5	0,008	99,6	170 ± 3	-
	0,012	98,1		-
	0,016	96,4		-

Порядок реакції радикальної полімеризації в присутності Окт-ПМК-МПЕГ550 за ініціатором ПСА ~ 0,5, що узгоджується з теорією Шейнкера-Медведева. Порядок полімеризації за емульгатором ДЕПК ~ 1,0, що не узгоджується з теорією Сміта-Еварта та Шейнкера-Медведева і може бути пояснено частково неіоногенною природою Окт-ПМК-МПЕГ550 і особливістю утворення міцелярних агрегатів.

#### 5.4. Використання колоїдних структур ДЕПК як нанореакторів для синтезу колоїдного срібла

Міцелярні структури, які утворюють амфіфільні ДЕПК у розчинах були використані як нанореактори для окисно-відновних процесів і формування наночастинок Ag<sup>0</sup> в різних за природою розчинниках. Відомо, що у розведених розчинах амфіфільні полімерні ПАР утворюють мономолекулярні міцели, але з підвищенням концентрації формують агрегати, які можуть бути використані як нанореактори для одержання наночастинок металів [134, 194]. Очевидно, що



наночастинки  $\text{Ag}^0$  формуються в результаті окисно-відновних процесів за участю катіонів срібла  $\text{Ag}^+$  і фрагментів поліетиленоксиду, які можна представити рядом послідовних реакцій з одноелектронним переносом [134]. Цей процес відбувається у міцелярних агрегатах - нанореакторах, сформованих у розчинах органічних розчинників або водному середовищі.

У даній роботі наночастинки срібла одержували з використанням прекурсор  $\text{Ag}[(\text{NH}_3)_2\text{OH}]$ , у 10% розчинах амфифільних ДЕПК (Окт-ПМК-МПЕГ350, Окт-ПМК-МПЕГ550 та Бут-ПМК-МПЕГ550) в органічних розчинниках - бензені, хлороформі та у воді. Як нанореактори для окисно-відновних процесів і формування нанорозмірних частинок  $\text{Ag}^0$  у розчинах ДЕПК слугували міцелярні структури (міцелярні агрегати) ДЕПК. Формування нанорозмірного  $\text{Ag}^0$  у присутності ДЕПК, що містять ланцюги поліоксіетилену, відбувається унаслідок окисно-відновних реакцій за участю оксіетиленових ланок [195].

Утворення наночастинок  $\text{Ag}^0$  підтверджували СЕМ мікрофотографіями (рис. 5.19) та спектрами поглинання нанорозмірного  $\text{Ag}^0$ , одержаного у колоїдних розчинах бензену, хлороформу та води (рис. 5.19).

На рис. 5.19. спостерігається інтенсивне поглинання у спектрах при  $\lambda$  400нм, що свідчить про утворення нанорозмірного  $\text{Ag}^0$  [196]. Помітно, що спектр поглинання біля  $\lambda$  420-430 нм уширюється у вигляді плеча, що свідчить про деяке агрегування наночастинок [197].

У [136] відмічено, що зміщення смуги поглинання в область довших хвиль при формуванні частинок  $\text{Ag}^0$  у розчині поліакрилової кислоти свідчить про укрупнення неферичних частинок до об'єму, що відповідає діаметру 60 нм. У випадку існування на спектрах поглинання двох смуг із зміщенням одної з них в область довших хвиль можна стверджувати про анізотропну симетрію наночастинок, а дві смуги відповідають продольному та поперечному плазмонам [198], а також перехід від сфероїдних до еліпсоїдних або стержнеподібних частинок (наностержнів), що пояснюється накладанням

низькочастотних складових смуг поглинання наностержнів різної довжини [136].

Слід відмітити, що на мікрофотографіях СЕМ спостерігаються частинки  $Ag^0$  сферичної форми з діаметром менше 100 нм, однак значна їх частка агрегується при приготуванні зразка на алюмінієвій підкладинці, унаслідок тривалого випаровування розчинника (впродовж 24 год).

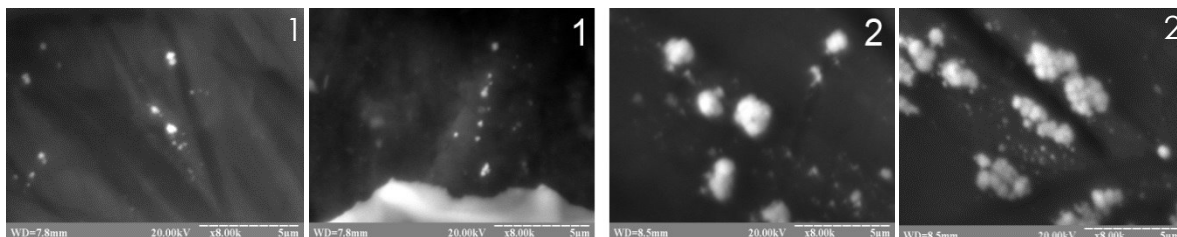


Рис. 5.18. СЕМ зображення колоїдного срібла синтезованого у 10% розчинах ДЕПК у хлороформі : Окт-ПМК-МПЕГ350 (1) і Бут-ПМК-МПЕГ550 (2).

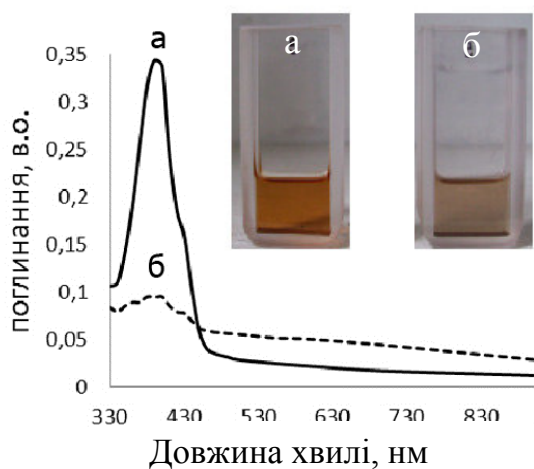


Рис. 5.19. Спектри поглинання зразків наночастинок  $Ag^0$  у колоїдних 10% розчинах амфіфільних ДЕПК в бензені: а) Окт-ПМК-МПЕГ550, б) Окт-ПМК-МПЕГ350.

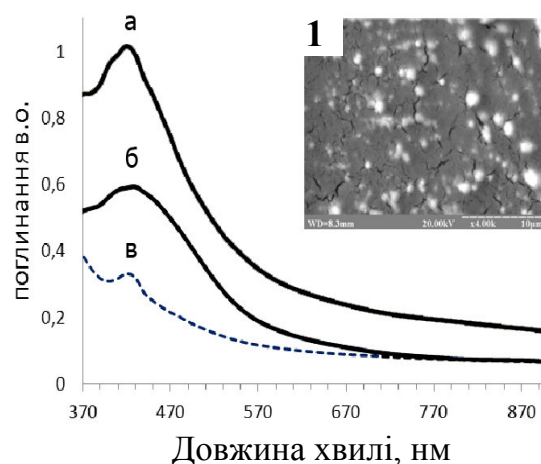


Рис. 5.20. Спектри поглинання зразків наночастинок  $Ag^0$  у колоїдних 10% розчинах амфіфільних ДЕПК у воді: а) Окт-ПМК-МПЕГ550, б) Окт-ПМК-МПЕГ350, в) Бут-ПМК-МПЕГ550; 1 – СЕМ зображення частинок срібла, синтезованих в присутності Окт-ПМК-МПЕГ550 у воді.

З рис. 5.19 видно, що інтенсивність поглинання при  $\lambda$  400 нм колоїдним  $Ag^0$ , одержаним у бензенових розчинах Окт-ПМК-МПЕГ550 суттєво більша,

ніж у розчині Окт-ПМК-МПЕГ350 (при однаковій концентрації ДЕПК і прекурсор), що свідчить про утворення більшої кількості  $\text{Ag}^0$ . Очевидно, це зумовлено більшим загальним об'ємом гідрофільної частини, яку формують довші гідрофільні ланцюги МПЕГ550. За умови більшого загального об'єму гідрофільних «нанореакторів» кількість солюбілізованого водного розчину прекурсор  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  зростає. Це пояснює зростання концентрації наносрібла симбатно до кількості оксіетиленових ланок у міцелярному агрегаті як у нанореакторі, що утворює ДЕПК з довгими поліоксіетиленовими ланцюгами МПЕГ550 (рис. 5.19).

Цікавою особливістю ДЕПК є те, що колоїдні структури (міцелярні агрегати), які формуються у водному середовищі також можуть бути нанореакторами для одержання колоїдного  $\text{Ag}^0$ . Наночастинки  $\text{Ag}^0$  були одержані також у водних колоїдних розчинах амфифільних ДЕПК (рис. 5.20). У розділі 4 показано, що у водному середовищі ДЕПК присутні міцели і міцелярні агрегати, які складаються з ліпофільного ядра (ядер) і гідрофільної корони, яку формують поліоксіетиленові ланцюги МПЕГ. Унаслідок того, що окисно-відновні реакції, в результаті яких утворюються наночастинки металічного  $\text{Ag}^0$  відбуваються за участю ланок поліоксіетиленових ланцюгів, саме у гідрофільній короні у міцелярних агрегатах зароджуються металічні наночастинки. Одночасно відбувається стабілізація цих частинок у коронах самовпорядкованих міцелярних агрегатів (рис. 5.21).

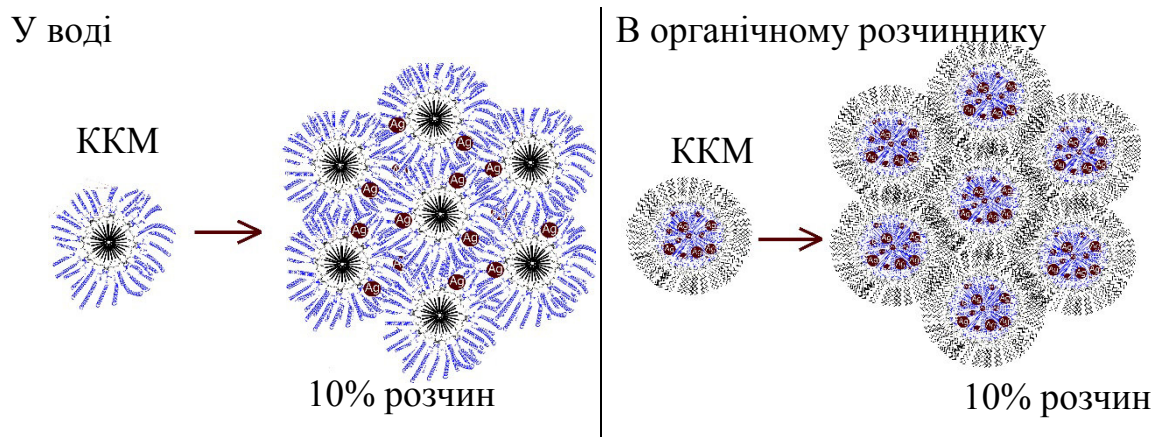


Рис. 5.21. Схема утворення частинок  $\text{Ag}^0$  в міцелярних агрегатах у воді та в органічному розчиннику, де  $\text{Ag}^0$  - колоїдне срібло;  $\sim$  - алкіл;  $\text{---}$  - МПЕГ.

Таким чином, можна стверджувати, що нанореакторами синтезу частинок  $\text{Ag}^0$  у водному середовищі являються саме самовпорядковані міцелярні агрегати, (рис. 5.21). Показано, що у водних колоїдних розчинах ДЕПК, коли їхня концентрація не перевищує концентрацію 1,5 %, колодне срібло не утворюється. Очевидно, для зародження наночастинок  $\text{Ag}^0$  необхідною умовою є утворення самовпорядкованих колоїдних структур - міцелярних агрегатів, а концентрація ДЕПК, відповідно, повинна бути більшою за ККА.

Зі спектрів поглинання (рис. 5.20) водних колоїдних розчинів амфифільних ДЕПК з наночастинками  $\text{Ag}^0$  видно, що максимум інтенсивності поглинання при  $\lambda$  400 нм збільшується в ряду: Бут-ПМК-МПЕГ550 > Окт-ПМК-МПЕГ350 > Окт-ПМК-МПЕГ550. Очевидно, що об'ємна частка гідрофільної оболонки у міцелярних агрегатах, яка сформована з МПЕГ550 (більшої довжини ланцюга) є найбільшою, тому кількість колоїдного  $\text{Ag}^0$  у таких міцелярних агрегатах буде також найбільшою. Зменшення довжини гідрофільного ланцюга до МПЕГ350 приводить до меншої об'ємної частки корони, і, відповідно, до меншої кількості наночастинок  $\text{Ag}^0$ , що і пояснює меншу інтенсивність поглинання при  $\lambda$  400 нм у випадку використання Окт-ПМК-МПЕГ350 (рис. 5.20, б). Кількість наночастинок  $\text{Ag}^0$  у колоїдних розчинах Бут-ПМК-МПЕГ550 є найменшою (рис. 5.20, в).

Одержані залежності кількості колоїдного  $\text{Ag}^0$  і розмірів його частинок від будови і складу ДЕПК не протирічають результатам досліджень розмірів і структури міцелярних агрегатів ДЕПК у водному середовищі (глава 4). Дослідження, проведені за допомогою методу МКРН свідчать, що Окт-ПМК-МПЕГ550 у водному середовищі при концентрації 1,0% утворюють первинні сферичні структури з товщиною оболонки біля 90 Å і кореляційною довжиною фракталу  $\approx 221\text{Å}$  (при рН 6,5 і концентрації Окт-ПМК-МПЕГ550 1%). Очевидно, цей розмір (221Å) відповідає міцелам, які самоорганізуються у міцелярні агрегати.

Методом ДСР показано, що розмір міцелярних агрегатів у колоїдних розчинах ДЕПК збільшується із збільшенням їхньої концентрації і є

бімодальним. При концентрації Окт-ПМК-МПЕГ550 у воді 3,0% і рН 6,5 середній діаметр колоїдних наночастинок досягає 400 нм. Мікрофотографії СЕМ взірців срібла, одержані у водному середовищі свідчать, що найменші частинки мають розмір 50 - 100 нм. Очевидно, що наночастинок  $Ag^0$ , які утворюються у цих міцелярних агрегатах при концентрації 10,0% стабілізуються в так званій “короні” міцелярного агрегату.

Дослідженнями МКРН також показано, що для водних розчинів Бут-ПМК-МПЕГ550 при рН 6,4 контраст між ядром і оболонкою встановити не вдалось, що свідчить про більш розгорнуту конформацію молекули цього ДЕПК, його малу щільність і відсутність чіткого розмежування між гідрофобним ядром і гідрофільною короною у міцелярних агрегатах. Очевидно, це пов’язано з малою довжиною гідрофобного фрагменту Бут. Така «розмита» будова колоїдного міцелярного утворення не забезпечує перебігу окисно-відновних реакцій ланок оксіетилену з прекурсором, його необхідної концентрації у міцелярному агрегаті та стійкості наночастинок срібла, що і зумовлює невелику кількість колоїдного срібла, яке утворюється у водних колоїдних розчинах Бут-ПМК-МПЕГ550 (рис. 5.20, в).

З використанням методу мікророзондового аналізу за допомогою растрового електронного мікроскопа РЕМ-106И отримано мікрофотографії наночастинок срібла, одержаних у 10% розчині Окт-ПМК-МПЕГ350 в хлороформі та спектр характеристичного рентгенівського випромінювання з частинок нанорозмірного срібла, нанесених на алюмінієву підкладку (в точці А на рис. 5.22. б), який складається із спектрів двох елементів: Al і Ag. Елемент Al представлений лінією  $K_{\alpha}=1,486$  кеВ, та елемент Ag лініями  $L_{\alpha 1}=2,984$  кеВ,  $L_{\beta 1}=3,151$  кеВ та  $L_{\beta 2}=3,348$  кеВ. Спектр алюмінію зумовлений наявністю підкладки, а спектр срібла - присутністю наночастинок срібла у досліджуваному зразку.

Наведені дані свідчать про утворення нанорозмірного  $Ag^0$  у розчинах амфіфільних ДЕПК, міцелярні структури яких використано як нанореактори.

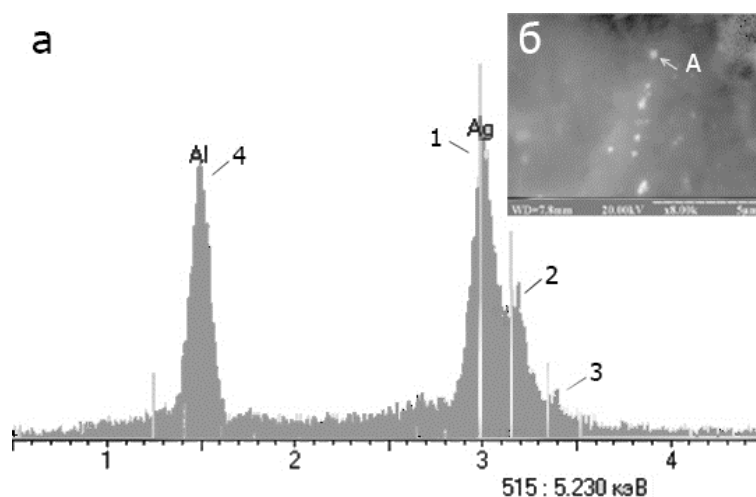


Рис. 5.22. Результати мікрозондового аналізу наночастинок  $\text{Ag}^0$ , одержані за допомогою РЕМ-106И: а - рентгенівський характеристичний спектр наночастинок  $\text{Ag}^0$ , одержаних у 10% розчині Окт-ПМК-МПЕГ350 в хлороформі (лінії 1,2,3), розміщених на алюмінієвій підкладці (лінія 4); б – мікрофотографія наночастинок  $\text{Ag}^0$ .

Так, з використанням міцелярних агрегатів обернених міцел ДЕПК Окт-ПМК-МПЕГ550 або Окт-ПМК-МПЕГ350 в малополярних органічних розчинниках (бензені або хлороформі) або міцелярних агрегатів прямих міцел ДЕПК у водному середовищі як нанореакторів одержано нанорозмірне срібло.

\* \* \*

Пошук шляхів використання свідчить, що міцелярні структури нових амфифільних ДЕПК можуть слугувати наноконтейнерами куркуміну у водних середовищах, забезпечувати його хімічну стійкість протягом 23 діб та вивільняти на межі водна фаза – олео фаза. Синтезовані холестерилвмісні біодегралабельні ПАО у водному середовищі формують міцели і міцелярні агрегати, які ефективно солюбілізують холестерол і можуть використовуватись як наноконтейнери для його іммобілізації у водному середовищі. Показано, що концентрація солюбілізованого холестеролу збільшується симбатно концентрації Хол-ПМК-МПЕГ550 та Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол. Нові ДЕПК диблочної будови використано як емульгатори в емульсійній полімеризації стирену в присутності ініціатора ПСА та як нанореактори синтезу колоїдного срібла у неполярних розчинниках та водному середовищі.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наступні науково-практичні завдання та розроблено метод синтезу амфіфільних поверхнево-активних олігомерів з заданою кількістю і природою блоків через ацилювання піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук, досліджені їх колоїдно-хімічні властивості та запропоновані шляхи їх застосування:

1. Синтезовано нові карбоксилвмісні олігомерні поверхнево-активні діестери піромелітової кислоти диблочної та триблочної будови з гідрофільними поліоксіетиленовими та ліпофільними поліметиленовими, оксибутиленовими і холестерильним фрагментами з регульованим ГЛБ.

2. Нові олігомерні поверхнево-активні діестери піромелітової кислоти утворюють у водному середовищі ієрархію міцелярних структур, а їх колоїдно-хімічні властивості (поверхнева активність, ККМ, здатність солубілізувати ліпофільні речовини) визначаються будовою ліпофільних та гідрофільних фрагментів, ГЛБ та рН.

3. Міцелярні структури нових дієстерів піромелітової кислоти блочної будови солубілізують ліпофільні речовини: водонерозчинні барвники (судан III та нільський червоний), запашні олії та рибачий жир у міцелярних структурах у водних середовищах. Їх солубілізаційна ємність визначається хімічною будовою дієстерів, солубілізата та рН. Це дозволило запропонувати міцелярні структури як наноконтейнери для іmobілізації ліків та олій.

4. Використання холестеролу як ліпофільного реагенту у синтезі дозволило одержати біодеградабельні діестери піромелітової кислоти блочної будови, здатні солубілізувати холестерол. Нові холестеролвмісні поверхнево-активні діестери піромелітової кислоти можуть слугувати наноконтейнерами для іmobілізації ліпофільних речовин, в тому числі холестеролу.

5. У міцелах дієстерів піромелітової кислоти, які містять ліпофільний фрагмент холестерил, або цетил, або октил солубілізується водонерозчинний протираковий препарат куркумін. Це забезпечує стабільність куркуміну у

водних колоїдних розчинах (наноконтейнерах) протягом 23 днів та вивільнення на межі поділу фаз у неполярне середовище.

6. Використання міцелярних структур дієстерів піромелітової кислоти як нанореакторів у неполярних розчинниках і у водному середовищі дозволило синтезувати наночастинки срібла.

7. Синтезовані дієстери піромелітової кислоти можуть слугувати емульгаторами в емульсійній полімеризації стирену з одержанням стабільних латексів.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zana R. Dynamics of surfactant self-assemblies: micelles, microemulsions, vesicles and lyotropic phases./ R. Zana - B. Surf. science series, 2005.- V. 125. – 536 p.
2. Kohut A. Hierarchical Micellar Structures from Amphiphilic Invertible Polyesters: <sup>1</sup>H NMR Spectroscopic Study / A. Kohut, A. Voronov. // Langmuir. - 2009. - V. 25 (8). – P. 4356–4360.
3. Invertible Architectures from Amphiphilic Polyesters / A.Voronov, A.Kohut, W. Peukert. [et al.] // Langmuir. – 2006. - V. 22. – P. 1946-1948.
4. Invertible Amphiphilic Homopolymers / S. Basu, D. R.Vutukuri, S. Shyamroy. [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126. – P. 9890-9891.
5. Ciferri A. Supramolecular polymers / Alberto Ciferri. - Taylor & Francis Group. - 2005. - 761 p.
6. Jones M.N. Surfactants in membrane solubilisation / M.N. Jones // Int. J. Pharm. – 1999. - V. 177(2). – P. 137-159.
7. Koley D. Triton X-100 concentration effects on membrane permeability of a single HeLa cell by scanning electrochemical microscopy (SECM) / Dipankar Koley and Allen J.Bard // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2010. - V. 107, N. 39. - P. 16783-16787.
8. Pat. US 8263754 B2. Amphiphiles for protein solubilization and stabilization. / S. Gellman. et. al. Wisconsin Alumni Research Foundation, Uchicago Argonne, Llc. US 12/420,701 – 11.09.2012
9. J. Benoit. Comparative effects of four surfactants on growth, contraction and adhesion of cultured human fibroblasts / J. Benoit, M. Cornier, J. Wepierre // Cell Biology and Toxicology. - 1988. - V. 4. - №. 1. - P. 111-122.
10. Pat US 4996277 A. Novel oligoethylene oxide-containing alkenes, alkoxy silanes, and polysiloxanes / J.S. Bradshaw, K.E. Markides. US 07/153,369. - 26.02.1991
11. I. Dronj. Amphiphilic polyperoxide based on an alternating copolymer of 1-octene and maleic anhydride for interface modification / I. Dronj, A. Voronov,

---

O.Budishevska. et al. // *Reactive and Functional Polymers*. - 2009. –V. 69.- № 10. - P. 785-791.

12. Кудіна О.О. Амфифільні гребінчасті кополімери малеїнового ангідриду для одержання самовпорядкованих міцелярних структур та наночастинок срібла: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук: спец. 02.00.06 “Хімія високомолекулярних сполук” / О.О. Кудіна. – Львів, 2010. – 22 с.

13. Pat US 20110184194 A1. Surfactant Compositions and Synthesis / Volker Berl // US 13/007,810. - 28.07.2011.

14. Lipshutz B.H. Catalysis in the Service of Green Chemistry: Nobel Prize-Winning Palladium-Catalysed Cross-Couplings Run in Water at Room Temperature. / Bruce H. Lipshutz, Benjamin R. Taft and Alexander R. Abela // *Platinum Metals Rev.* – 2012. - V. 56 (2). - P. 62-74

15. Sahu A. Synthesis of novel biodegradable and self-assembling methoxy poly(ethylene glycol)-palmitate nanocarrier for curcumin delivery to cancer cells. / Sahu A, Bora U, Kasoju N, Goswami P. // *Acta Biomater.* – 2008. – V. 4(6). – P. 1752-1761.

16. Schmolka I.R. A review of block polymer surfactants / Irving R. Schmolka // *J. Am. Oil Chem. Soc.* - 1977. - V. 54. - P. 110-116.

17. Alexandridis P. Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling/ Alexandridis P., Hatton A. // *Colloid Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects.* – 1995. –V. 96 (1). – P.1-46.

18. Smart Polymers and Their Applications as Biomaterials // M. Aguilar, C. Elvira, A. Gallardo. et al. // *Biomaterials*, chapter 6.-Topics in Tissue Engineering. - 2007. - V. 3. - P.27.

19. Micellar nanocontainers based on PAAm-b-PEO-b-PAAm triblock copolymers for poorly soluble drugs/ T. Zheltonozhskaya, S. Partsevskaya, S. Fedorchuk [et al.] // *Europ. Polym. J.* – 2013. – V.49. – No 2. – P.405-418.

- 
20. Effect of Surfactants on Association Characteristics of Di- and Triblock Copolymers of Oxyethylene and Oxybutylene in Aqueous Solutions: Dilute Solution Phase Diagrams, SANS, and Viscosity Measurements at Different Temperatures / S.H. Punjabi, N.V. Sastry, V.K. Aswal [et al.] // *Int. J. of Polymer Science.* - 2011. - V. 2011. – 13 p.
21. Polymersomes: Tough Vesicles Made from Diblock Copolymers Polymersomes / Bohdana M. Discher, You-Yeon Won, David S. Ege [et al.] // *J Science.* - 1999. - V. 284. – № 5417. - P. 1143-1146.
22. Gursel Y.H. Synthesis of ABA Type Block Copolymers of Poly(Ethylene Glycol) and Poly(Dodecyl Vinyl Ether) and Its Using as Surfactant in Emulsion Polymerization. / Y.H. Gursel, A. Sarac, B.F. Senkal // *Am. J. of Analytical Chemistry.* – 2014. – V. 5. – P. 39-44.
23. Deimede V. Kallitsis Synthesis of Alternating Polystyrene/Poly(ethyleneoxide) Branched Polymacromonomers Chemistry / V. Deimede and J.K. Kallitsis // *A European Journal.*- 2002. - V. 8 (2). - P. 467–473.
24. Строение и свойства комплексов полиамфолитов с анионными липосомами / Т.А. Ситникова, А.А. Рахнянская, Е.Г. Ярославова [и др.] // *Высокомолекулярные соединения.*- 2009.- Серия А.- том 51.- № 6.- С. 954–961.
25. Pat. CN 102600063 B. Method for preparing curcumin micelle with high medicine loading / Wang Zheng, Yang Rulei // CN 201210013139. – 23.10.2013.

- 
26. Polyelectrolyte Poly(tert-butyl acrylate)-block-poly(2-vinylpyridine) Micelles in Aqueous Media / Prochazka K., Martin T.J., Munk P. [et al.] // *Macromolecules*. – 1996. – V. 29 (20). – P. 6518–6525.
27. Won Y.-Y. Molecular Exchange in PEO–PB Micelles in Water / Won Y.-Y., Davis H.T., Bates F.S. // *Macromolecules*. – 2003. – V. 36 (3). – P. 953–955.
28. Dynamics of Poly((dimethylamino)alkyl methacrylate-block-sodium methacrylate) Micelles. Influence of Hydrophobicity and Molecular Architecture on the Exchange Rate of Copolymer Molecules / Creutz S., Stam J., Schryver F. [et al.] // *Macromolecules*. – 1998. – V. 31 (3). - P. 681–689.
29. Polyethylene glycol. US National library of medicine Toxnet Toxicity / [режим доступу] <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/89-05-4>.
30. Gangolli S. The Dictionary of Substances and Their Effects / S. Gangolli - Royal Society of Chemistry, 1999. - 916 p.
31. Deichman W.B. Toxicology of Drugs and Chemicals / Deichman W.B. - Academic Press, Inc. New York, 1969. - 747 p.
32. Siperstein M.D. Cholesterol, Cholesterolgenesis and cancer. Nutrition and biotechnology in heart disease and cancer / Ed. by Longenecker [et al.] // – New York: Plenum Press. - 1995. – P. 155–166.
33. Низький рівень холестеролу крові як маркер діагностики та критерій лікування внутрішньої патології / Ю.М. Панчишин, З.О. Гук-Лешневська, О.Й. Комариця [ та ін. ] // *Практична медицина*. - 2010. - Т.16. - N 2. - С. 81-89.
34. Self-assembled drug delivery systems: 2. Cholesteryl derivatives of antiviral nucleoside analogues: Synthesis, properties and the vesicle formation / Y. Jin, R. Xin, P. Ai. [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2008. –V. 350 (1-2). –P. 330–337.
35. Self-aggregation behavior of amphiphilic polyaspartamide derivatives containing cholesterol moieties / Q. V. Bach, J. R. Moon, Y. S. Jeon, [et al.] // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2011. – V. 120 (3). – P. 1685–1693.
36. Self-Assembled Nanogels of Cholesteryl-Modified Polysaccharides: Effect of the Polysaccharide Structure on Their Association Characteristics in the Dilute and

---

Semidilute Regimes / E. Akiyama, N. Morimoto, P. Kujawa [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2007. – V. 8 (8). – P. 2366–2373.

37. Polymeric nanoparticles of cholesterol-modified glycol chitosan for doxorubicin delivery: preparation and in-vitro and in-vivo characterization / J. Yu, Y. Li, L. Qiu [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2009. – V. 61 (6). – P. 713–719.

38. Synthesis and application of poly(ethylene glycol)–cholesterol (Chol–PEG $m$ ) conjugates in physicochemical characterization of nonionic surfactant vesicles / D. Yang, J. Zhu, Z. Huang [et al.] // *Colloids Surf., B*. – 2008. – V. 63 (2). – P. 192–199.

39. Self-assembly of amphiphilic liquid crystal block copolymers containing a cholesteryl mesogen: Effects of block ratio and solvent / L. Jia, P.-A. Albouy, A. Di Cicco [et al.] // *Polymer*. – 2011. – V. 52 (12). – P. 2565–2575.

40. The use of Cholesterol-containing biodegradable block copolymers to exploit hydrophobic interactions for the delivery of anticancer drugs / A. Lee, S. Venkataraman, S. Sirat [et al.] // *Biomaterials*. – 2012. – V. 33 (6). – P. 1921–1928.

41. The Self Assembly of Biodegradable Cationic Polymer Micelles as Vectors for Gene Transfection / Y. Wang, C.-Y. Ke, C. W. Beh [et al.] // *Biomaterials*. – 2007. – V. 28 (35). – P. 5358–5368.

42. Bergstrand N. Liposomes for Drug Delivery: Dissert. in Phys. Chem. from Physico-chemical Studies to Applications for the Degree of Doctor of Philosophy./ Bergstrand N. Swedish Uppsala University, 2003. – 187 p.

43. Polymers Comprising Cholesterol: Synthesis, Self-Assembly and Applications / Y. Zhou, V. Briand, N. Sharma [et al.] // *Materials*. – 2009. – V. 2. – P. 636–660.

44. Cholesteryl-(L-lactic acid) $n$  building blocks for selfassembling biomaterials. Klok, H., Hwang, J.; Iyer, S.; Stupp, S. [et al.] // *Macromolecules*. – 2002. – V. 35. – P. 746–759.

45. Liu X.M. Thermally responsive polymeric micellar nanoparticles self-assembled from Cholesteryl end-capped random poly(N-isopropylacrylamide-co-N,Ndimethylacrylamide): Synthesis, temperature-sensitivity, and morphologies / Liu

- 
- X.M., Yang Y.Y., Leong K.W. // *J. Colloid Interface Sci.* - 2003. - V. 266. - P. 295-303.
46. Novel Biomimetic Surfactant: Synthesis and Micellar Characteristics / J. Xu, J. Ji, W. Chen, [et al.] // *Macromol. Biosci.* - 2005. - V. 5. - N 2. - P. 164–171.
47. Novel biomimetic polymersomes as polymer therapeutics for drug delivery / J. Xu, J. Ji, W. Chen [et al.] // *Journal of Controlled Release.* - 2005. - V. 107. - P. 502–512.
48. Гаргай Х.І. Гетерофункціональні олігоперокси́ди на основі піромелітової кислоти: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук: спец. 02.00.06 “Хімія високомолекулярних сполук” / Х.І. Гаргай – Львів, 2012. – 20 с.
49. Пат. 2183657 Российская Федерация, МПК C10L1/18. Депрессатор для нефтепродуктов. / Тюменский государственный нефтегазовый университет заявитель и патентообладатель. – № 2000127612/04; заявл. 02.11.2000; опупл. 20.06.2002. Бюл. № 24.
50. Веролайнен Н.В. Синтез и свойства маслорастворимых поверхностно-активных веществ на основе пиромеллитового диангидрида. Н.В. Веролайнен, Л.И. Ворончихина // *Вестник ТвГУ. Серия "Химия".* - 2012. - Выпуск 13. - С. 81-88.
51. Khatry A. Self-Etching, Polymerization-Initiating Primers for Dental Adhesion / A. Khatry, J. Antounocci, G. Schumacher // CRC Press. - 2001. - P. 21.
52. Pat. US 20140097375 A1, US 09/197,530 Polymer and applications thereof / Mitsui Chemicals, Inc, Hiroshi Itoh. 23.11.1998, 03.07.2001
53. Arslanov Sh. Modification of microcrystalline cellulose by a binary mixture of pyromellitic dianhydride and phosphoric acid / Sh. Arslanov, G. Rakhmanberdiev // *Chemistry of Natural Compounds.* - 1996.- V. 32 (4). - P. 566-569.

- 
54. Solanki K. A chemically modified lipase preparation for catalyzing the transesterification reaction in even highly polar organic solvents / K. Solanki, M. Gupta // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21 (10). – P. 2934–2936.
55. Сарымсаков Ш. С. Химия меллитовой кислоты и ее производных / Ш.С. Сарымсаков, Р.П. Королева – М.: Фрунзе Илим., - 1984. - 104 с.
56. High production volume (HPV) chemical challenge program. Test plan for the trimellitate category. // Eastman Chemical Company Exxon Mobil Chemical Company Sunoco Chemicals Teknor Apex Company. - 2006. – 21 p.
57. Piromellitic acid, US National library of medicine Toxnet Toxicity. / [режим доступа] <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/89-05-4>.
58. Lewis R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. V. 1-3. / Lewis, R.J. - NY: Van Nostrand Reinhold, 1996. - p. 2843.
59. Ланге К.Р. Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение / под науч. ред. Л.П. Зайченко. - СПб.: Профессия. -2004. - 240 с.
60. Mittal K. L. Surfactants in Solution / Mittal K. L., Lindman B. - New York: Plenum Press V. 1–3., 1991. - 703 p.
61. Torchilin V. P. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs / V.P. Torchilin // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2004. - V61 (19). - P. 2549-2559.
62. Torchilin V. P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems / V. P. Torchilin // *J. Control Release.* 2001. – V. 73. – P. 137–172.
63. Zhang L. Multiple morphologies of ‘crew-cut’ aggregates of polystyrene-b-poly(acrylic acid) block copolymers/ Zhang L., Eisenberg A // *Science.* – 1995. – V. 268. – P. 1728–1731.
64. Gao Z. A model of micellization for block copolymers in solutions / Gao Z., Eisenberg A. // *Macromolecules.* - 1993. – V. 26. - P. 7353–7360
65. Marques C. M. Bunchy micelles / C. M. Marques // *Langmuir.* – 1997. – V. 13 (6). – P. 1430–1433.

- 
66. Alexandridis P. Amphiphilic Block Copolymers: Self-Assembly and Applications / Alexandridis P., Lindman B. – Amsterdam: Elsevier, 2000. - 448p.
67. Israelachvili J. Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers / Israelachvili J., Mitchell D. J., Ninham B.W. J. // Chem. Soc. Faraday Trans. – 1976. - V. 72 (2). - P. 1525-1568.
68. Temperature Dependences of the Critical Micelle Concentrations of Diblock Oxyethylene/Oxybutylene Copolymers. A Case of Athermal Micellization / Kalarakis A., Havredaki V., Yu G. [et al.] // Macromolecules. – 1998. – V. 31 (3). - P. 944–946.
69. Polymer Micelle Formation without Gibbs Monolayer Formation -Synthesis and Characteristics of Amphiphilic Diblock Copolymer having Sulfonic Acid Groups / H. Matsuoka, M. Matsutani, E.Mouri [ et al.] // Macromolecules. - 2003.-V. 36 (14). - P. 5321 – 5330.
70. Pharmaceutical micelles: combining longevity, stability, and stimuli sensitivity / M.G. Carstens, C.J. Rijcken, C.F. Nostrum [et al.] // Multifunctional Pharmaceutical Nanocarriers. – 2008. - V. 4. - P. 263–308.
71. Kataoka K. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance / K. Kataoka, A. Harada, Y. Nagasaki // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. – V. 47. – P. 113–131.
72. Benahmed A. Novel polymeric micelles based on the amphiphilic diblock copolymer poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)-block-poly(D,L-lactide) / A. Benahmed, M. Ranger, J.-C. Leroux // Pharmaceutical Research. – 2001. - V. 18. – N. 3. – P. 323–328.
73. Inoue T. An AB block copolymer of oligo(methyl methacrylate) and poly(acrylic acid) for micellar delivery of hydrophobic drugs / T. Inoue, G. Chen, K. Nakamae // Journal of Controlled Release. – 1998. – V. 51. - N. 2-3. – P. 221–229.
74. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery / R. Sinha, G. Kim, S. Nie [ et al.] // Mol Cancer Ther. - 2006. – V. 5 (8). - P. 1909-1917.



- 
75. Müller R. H. Colloidal Carriers for Controlled Drug Delivery and Targeting: Modification, Characterization and in Vivo Distribution / Müller R. H. – Stuttgart, Germany: Taylor & Francis, 1991. –379 p.
76. Cohen S. Microparticulate Systems for the Delivery of Proteins and Vaccines / Cohen S., Bernstein H. – New York: CRC Press, 1996. – 552 p.
77. Yalkowsky S. H. Techniques of Solubilization of Drugs / S. H. Yalkowsky. - New York: Marcel Dekker, 1981. – 14 p.
- 78.) Handbook of Pharmaceutical Excipients / [ Ray R., Kibbe H., Rowe R., et al.]; APhA Publications – Washington DC, 2003. – 918 p.
79. Lasic D.D. Medical Applications of Liposomes / D. Lasic, D. Papahadjopoulos – New York: Elsevier, 1998 – p. 779.
80. Thompson D. Cyclodextrins (CDS) – excipients by definition, drug delivery systems by function (part I: injectable applications) / Thompson D., Chaubal M. V // Drug Deliv. Technol. – 2000. – V. 2. – P. 34–38.
81. A new class of drug carriers; micelles poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers as microcontainers for drug targeting from blood to brain / Kabanov A. V., Batrakova E. V., Melik-Nubarov N. S. [et al.] // J. Control. Release. – 1992. – V. 22. – P. 141–158.
82. Mandy H. M. Encapsulation of Curcumin in Cationic Micelles Suppresses Alkaline Hydrolysis / H. M. Mandy, L.H. Colangelo, T.W. Kee / Langmuir. - 2008. – V. 24. - P. 5672-5675.
83. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy / S. Bisht, G. Feldmann, S. Soni [et al.] // J. Nanobiotechnology. - 2007. – V. 5 (3). – 18 p.
84. Characterization and Cytotoxicity of Self-Organized Assemblies of Curcumin and Amphiphatic Poly(ethylene glycol) / K. Sou, B.O. Oyajobi, B. Goins, [et al.] // J. Biomed. Nanotech. - 2009. - V. 5 (2). - P. 202-208.
85. La B. Preparation and characterization of the micelle-forming polymeric drug indomethacin-incorporated poly(ethylene oxide)-poly(beta-benzyl L-aspartate) block

- 
- copolymer micelles / La B., Okano T., Kataoka K // *J. Pharm. Sci.* - 1996. - V. 85. - P. 85– 90.
86. Kwon G. S. Polymeric micelles as new drug carriers / Kwon G. S., Okano T. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1996. – V. 21. – P. 107–116.
87. Polycaprolactone-b-poly(ethylene oxide) copolymer micelles as a delivery vehicle for dihydrotestosterone / Allen C., Han J., Yu Y. [et al.] // *J. Control. Release.* – 2000. – V. 63. - P. 275–286.
88. Diacyl-polymer micelles as nanocarriers for poorly soluble anticancer drugs / Gao Z., Lukyanov A. N., Singhal A. [et al.] // *Nano Letters.* – 2002. – V. 2. – P. 979–982.
89. Preparation and in vitro synergistic anticancer effect of Vitamin K3 and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene in poly(ethylene glycol)-diacyllipid micelles/ Wang J., Mongayt D. A., Lukyanov A. N. [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2004. – V. 272. - P. 129–135.
90. Wang J. Polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs: preparation and anticancer activity in vitro of paclitaxel incorporated into mixed micelles based on poly(ethylene glycol)-lipid conjugate and positively charged lipids / Wang J., Mongayt D., Torchilin V. P. // *J. Drug Targ.* – 2005. – V. 13. – P. 73-80.
91. Enhanced tumor accumulation and prolonged circulation times of micelles-forming poly(ethyleneoxide-aspartate) block copolymers-adriamycin conjugates / Kwon G. S., Suwa S., Yokoyama M. [et. al.] // *J. Control. Release.* – 1994. – V. 29. – P. 17–23.
92. Incorporation of water-insoluble anticancer drug into polymeric micelles and control of their particle size / Yokoyama M., Satoh A., Sakurai Y. [et al.] // *J. Control. Release.* - 1998. – V. 55. – P. 219–229.
93. Anthracycline antibiotics non-covalently incorporated into the block copolymer micelles: in vivo evaluation of anti cancer activity/ Batrakova E. V., Dorodnych T. Y., Klinskii E. Y. [et al.] // *Brit. J. Cancer.* - 1996. – V. 74. – P. 1545–1552.

- 
94. Micelle formation and solubilization of fluorescence probes in poly(oxyethylene-b-oxypropylene-b-oxyethylene) solutions / Kabanov A. V., Nazarova I. R., Astafieva I. R. [et al.] // *Macromolecules*. - 1995. – V. 28. – P. 2303–2314.
95. Alakhov V. Yu. Block copolymeric biotransport carriers as versatile vehicles for drug delivery / Alakhov V. Yu., Kabanov A. V. // *Expert. Op. Invest. Drugs*. – 1998. – V. 7. – P. 1453–1473.
96. Reduction of the side effects of an antitumor agent, KRN5500, by incorporation of the drug into polymeric micelles / Matsumura Y., Yokoyama M., Kataoka K. [et al.] // *Jpn. J. Cancer Res*. – 1999. – V. 90. – P. 122–128.
97. Yadav V.R. Curcumin: A component of the golden spice, targets multiple angiogenic pathways / Yadav V.R, Aggarwal B.B // *Cancer Biol Ther*. – 2011. – V. 11(2). – P. 236-241.
98. Enhanced bioavailability and bioefficacy of an amorphous solid dispersion of curcumin / A. Chuaha, B. Jacoba, Z. Jiea [et al.] // *Food Chemistry*. – 2014. – V. 156 (1). - P. 227–233.
99. The effect of the water on the curcumin tautomerism: A quantitative approach / Y. Manolova, V. Deneva, L. Antonova [et al.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. - 2014. - V. 132 (11). - P. 815–820.
100. Conundrum and Therapeutic Potential of Curcumin in Drug Delivery / Kumar A, Ahuja A, Ali J. [et al.] // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst*. - 2010. - V. 27. - P. 279 – 312.
101. Tonnesen H.H. Solubility, chemical and photochemical stability of curcumin in surfactant solutions. Studies of curcumin and curcuminoids, XXVIII / H.H. Tonnesen // *Pharmazie*. – 2002. – V. 57(12). - P.820-824.
102. Tiyaboonchai W. Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles / Tiyaboonchai W, Tungpradit W, Plianbangchang P. // *Int J Pharm*. – 2007. – V. 337(1-2). – P. 299-306.

- 
103. Das R.K. Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells / Das R.K, Kasoju N, Bora U. // *Nanomedicine*. – 2010. – V. 6(1). – P. 153—160.
104. Curcumin loaded poly(epsilon-caprolactone) nanofibers: diabetic wound dressing with antioxidant and anti-inflammatory properties / Merrell J.G, Mc Laughlin S.W, Tie L. [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2009. – V. 36(12). – P. 1149-1156.
105. Polyethylene glycosylated curcumin conjugate inhibits pancreatic cancer cell growth through inactivation of Jab1 / Li J, Wang Y, Yang C, [et al.] // *Mol Pharmacol*. – 2009. – V. 76(1). – P. 81-90.
106. Design of curcumin-loaded PLGA nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and increased bioactivity in vitro and superior bioavailability in vivo / Anand P, Nair B, Sung B, [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 2010. – V. 79(3). – P. 330-338.
107. Mukerjee A. Formulation, characterization and evaluation of curcumin-loaded PLGA nanospheres for cancer therapy/ Mukerjee A., Vishwanatha K. // *Anticancer Res*. - 2009. - V. 29(10). – P. 3867-3875.
108. Formulation design and photochemical studies on nanocrystal solid dispersion of curcumin with improved oral bioavailability/ Onoue S, Takahashi H, Kawabata Y. [et al.] // *J Pharm Sci*. – 2010. – V. 99(4). - P. 1871-1881.
109. Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells / Yallapu MM, Gupta BK, Jaggi M [et al.] // *J Colloid Interface Sci*. – 2010. – V. 351(1). – P. 19-29.
110. Curcumin induces chemo/radiosensitization in ovarian cancer cells and curcumin nanoparticles inhibit ovarian cancer cell growth / Yallapu MM, Maher DM, Sundram V [et al.] // *J Ovarian Res*. – 2010. – V. 3. – P 11.
111. Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer / Shaikh J, Ankola D, Beniwal V [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci*. – 2009. – V. 37(3-4). – P. 223-230.

- 
112. Evaluation of a nanotechnology-based carrier for delivery of curcumin in prostate cancer cells / Thangapazham R, Puri A, Tele S [et al.] // *Int J Oncol.* - 2008. – V. 32(5). - P. 1119–1123.
113. Помогайло А. Д. Наночастицы металлов в полимерах / Помогайло А. Д., Розенберг А. С., Уфлянд И. Е. – М.: Химия, 2000. – 671 с.
114. Trindade T. Nanocrystalline Semiconductors: Synthesis, Properties, and Perspectives / T. Trindade, P. O'Brien, N. L. Pickett // *Chem. Mater.* - 2001. – V. 13 (11). – P. 3843–3858.
115. Chou K.-S. Synthesis of nanosized silver particles by chemical reduction method / K.-S. Chou, C.-Y. Ren // *Materials Chemistry and Physics.*–2000. – V. 64 (3). – P. 241-246.
116. Silvert P.-Y. Preparation of colloidal silver dispersions by the polyol process Part 2. Mechanism of particle formation / P.-Y. Silvert, R. Herrera-Urbina, K. Tekaia-Elhsissena // *J. Mater. Chem.* - 1997. - 7(2). – P. 293–299.
117. Гідрозолі реакційно-здатних наночастинок міді з функціоналізованою олігопероксидною оболонкою / Заїченко О.С., Шевчук О.М., Мітіна Н.Є. [та ін.] // *Вісник Національного університету «Львівська політехніка», серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування».* - 2008. - № 622. - С. 136-141.
118. Review on Polymer, Hydrogel and Microgel Metal Nanocomposites: A Facile Nanotechnological Approach / V. Thomas, M. Namdeo, Y. M. Mohan [et al.] // *J. of Macromolecular Science, Part A Pure and Applied Chemistry.* -2008. – V. 45 (1).- P. 107 – 119.
119. Napper D. H. *Polymeric. Stabilization of Colloidal Dispersions* / D. H. Napper. London: Academic Press, 1983. – 428 p.
120. Chou K.-S. Effect of polyvinyl pyrrolidone molecular weights on the formation of nanosized silver colloids / K.-S. Chou, Y.-S. Lai // *Chemistry and Physics.* – 2004. –V. 83 (1). –P. 82-88.

- 
121. Songpinga W. Preparation of ultrafine silver powder using ascorbic acid as reducing agent and its application in MLCI / W. Songpinga, M. Shuyuan //Materials Chemistry and Physics. - 2005. – V. 89 (2-3).- P. 423-427.
122. The role of poly(ethylene glycol) in the formation of silver nanoparticles / C. Luo, Y. Zhang, X.Zeng [et al.] //J. Colloid Interface Sci. -2005. – V. 288. – P. 444.
123. Альтернатні кополімери для одержання нанорозмірних частинок срібла / О.О. Кудіна, О.О. Будішевська, С.А. Воронов [та ін.]// Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. Теорія та практика.- 2009.-№ 644. - С. 319-324.
124. Амфіфільні гребінчаті кополімери малеїнового ангідриду як нанореактори синтезу наночастинок срібла / О.О. Кудіна, О.Г. Будішевська, С.А. Воронов [та ін.]// Доповіді НАН України.-2010.-№7.-С. 120-125.
125. Arabinogalactan from the Western larch tree: A new, purified and highly water-soluble polysaccharide-based protecting agent for maintaining precious metal nanoparticles in colloidal suspension / M. R. Mucalo, C. R.Bullen, M.Maley-Harris [ et al. ] //J. Mater. Sci. -2002. – 37 (3). – P.493-504.
126. Yu F. A novel method for the preparation of core-shell nanoparticles and hollow polymer nanospheres / F.Yu, Y.Liu, R.Zhuo // J. Appl. Polym. Sci.- 2004. - V. 91. – P.2594-2600.
127. Preparation of Silver Nanoparticles in Cellulose Acetate Polymer and the Reaction Chemistry of Silver Complexes in the Polymer/ J.-W. Kwon, S. H. Yoon, S. S.Lee, [et al.] // Bull. Korean Chem. Soc.-2005. – V. 26 (5). – P. 837-840.
128. Production of gold nanoparticles-polymer composite by quite simple method/ M. Iwamoto, K. Kuroba, V. Zaporozhchenko [et al.] // Eur. Phys. J. D. - 2003. – V. 24. – P. 365-367.
129. One-Step Synthesis and Size Control of Dendrimer-Protected Gold Nanoparticles: A Heat-Treatment-Based Strategy / X. Sun, X. Jiang, S. Dong, [et al.] //Macromol. Rapid Commun. - 2003. – V. 24(17). – P. 1024-1028.

- 
130. Preparation of Functionally PEGylated Gold Nanoparticles with Narrow Distribution through Autoreduction of Auric Cation by  $\alpha$ -Biotinyl-PEG-block-[poly(2-(N,N-dimethylamino)ethyl methacrylate)] / T. Ishii, H. Otsuka, K. Kataoka [et al.] // *Langmuir*. - 2004. – V. 20 (3). – P. 561-564.
131. Sakai T. Size- and Shape-Controlled Synthesis of Colloidal Gold through Autoreduction of Auric Cation by Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide) Block Copolymers in Aqueous Solutions at Ambient Conditions / T. Sakai, P. Alexandridis // *Nanotechnology*. - 2005. - V.16, N 7. - P. S344-S353.
132. Sakai T. Mechanism of Gold Metal Ion Reduction, Nanoparticle Growth and Size Control in Aqueous Amphiphilic Block Copolymer Solutions at Ambient Conditions/ T.Sakai, P. Alexandridis // *J. Phys. Chem. B* – 2005. – V. 109. –P. 7766-7777.
133. Tomalino L. Study of amphiphilic polyester micelles by hyper-rayleigh scattering: Invertibility and phase transfer / L.M. Tomalino, A. Kohut, A.Voronov, W.Peukert // *J. Phys. Chem. B*. - 2008. – V. 112 (20). – P. 6338- 6343.
134. Mechanism of Silver Ion Reduction in Concentrated Solutions of Amphiphilic Invertible Polyesters in Nonpolar Solvent at Room Temperature/ A. Voronov, A. Kohut, S. Vasylyev [et al.] // *Langmuir*. - 2008. - V 24 (21). – P. 12587–12594
135. Pileni M.P. Nanocrystals: Size and Shape control. Self-Assemble / M.P. Pileni. – Amsterdam: Springer, 2003. – 316 p.
136. Сергеев Б.М. Получение наночастиц серебра в водных растворах полиакриловой кислоты/ Сергеев Б.М., Кирюхин М.В., Пруссов А.Н. [та ін.] // *Вестник Моск. ун-та. Химия*. - 1999. – Сер.2. – Т.40. - №2. – С. 129-133.
137. Borshenko V.P. Piromellitoviy dianhidryd, polucenie i primenenie / Borshenko V.P., Mahijanov H.F. – Moskva, 1974.
138. Органические растворители / Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддис Д. и др.- М.: Иностранная литература, 1976. -541с.

- 
139. Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature / S. Varvarenko, I. Tarnavchyk, A. Voronov [et al.] // *Chemistry and Chemical Technology*. - 2013. - V. 7, N. 2. - P. 164-168.
140. Гордон А. Дж. Спутник химика / А. Гордон, Э. Форд. [Справочник] – М.: Мир, 1976. – 541 с.
141. Вплив будови макромолекули на поверхнево-активні властивості амінофункційних полієстерів –псевдополіамінокислот / Дронь І.А., Варваренко С.М., Тарнавчик І.Т. [та ін.] // *Вісник НУЛП. Хімія та хімічні технології*. – 2013. - № 761. - С. 355-359.
142. Практикум по коллоидной химии / Баранова В.И., Бибик Е.Е., Кожевникова М.М. [и др.]-М.: Высшая школа. - 1983. - 215с.
143. Зимон А.Д. Коллоидная химия / Зимон А.Д., Лещенко М.Ф — М.: Химия, 2001. – 336 с.
144. Бабак В. Г. Высококонцентрированные эмульсии. Физико-химические принципы получения и устойчивость / В. Г. Бабак // *Успехи химии*. – 2008. - № 77 (8). - С. 729-756.
145. Poly(styrene-ethylenoxide) Block Copolymer Micelle Formation in water: A Fluorescence Probe Study / Wilhelm M., Zhao C. L., Wang Y. [et al.] // *Macromolecules*. - 1991. - V. 24 (5). - P. 1033-1044.
146. Synthesis and association behavior of linear block copolymers with different microstructures but the same composition / Schmitz C., Mourran A., Keul H. [et al.] // *Macromolecular Chemistry and Physics*. - 2008.-V. 209 (18). - P. 1859-1871.
147. MAN 0002086 Invitrogen. Molecular probe/ Revised: 05–May–2010 / MP 12216
148. Нейман Р.Э. Практикум по коллоидной химии латексов и поверхностно-активных веществ / Нейман Р.Э., Вережников В.Н., Кирдеева А.П. - М.: Высшая школа, 1972. - 176 с.



- 
149. Торопцева А.М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений / Торопцева А.М., Белгородская К.В., Бондаренко В.М. – Л.: Химия, 1978. – 416 с.
150. Сиггиа С. Количественный анализ по функциональным группам / Сиггиа С., Ханна Дж. Г.; Пер. с англ. – М: Химия, 1983. – 672 с.
151. Белами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Белами Л.; пер. с англ. Акимова В. М., Пентина Ю. А., Тетерина Ю. Г. Под. ред. Пентина Ю. А. - М.: Издательство иностранной литературы, 1963 – 590 с.
152. Workman J. Handbook of Organic Compounds. Ni, Ir, Raman, and Uv-Vis Spectra Featuring Polymers and Surfcants / J. Workman. - San Diego: Buckram Publisher. Academic Press, 2001 – 428 p.
153. Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК, ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская. - М.: Высшая школа, 1971. – 264 с.
154. Zhao J.K. The extended Q-range small-angle neutron scattering diffractometer at the SNS / J.K. Zhao, C. Y. Gao, D. Liu. // J. Appl. Crystallogr. - 2010. – V. 43. – P. 1068-1077.
155. Pedersen J.S. Analysis of Small-angle Scattering Data from Polymeric and Colloidal Systems: Modelling and Least-squares Fitting / J. S. Pedersen // Advances in Colloid and Interface Science. – 1997. – V. 70. - P. 171-201.
156. Pedersen J.S. Modelling of Small-Angle Scattering Data from Colloids and Polymer Systems / J. S. Pedersen // Neutrons, X-Rays and Light. Elsevier. - 2002. – P. 391-420.
157. Будішевська О.Г. Полімераналогічні перетворення поліангідридів та хітозану для створення самовпорядкованих полімерних систем: дис. на здобуття наук. ступеня докт. хим. наук: спец. 02.00.06 «Хімія високомолекулярних сполук» / О.Г.Будішевська . – Львів, 2010. –306 с.
158. Беллами Л. Инфракарасные спектры сложных молекул / Л. Беллами / – М.: Изд. иностранной литературы, 1963.-590 с.

- 
159. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков / [Воловенко Ю.М., Карцев В.Г., Комаров И.В. и др.]. – М: МБФНП, 2011. - 704 с.
160. Сергеев Н.М. Спектроскопия ЯМР / Сергеев М. – Изд-во Моск. ун-та. - 1981.- 279 с.
161. Gregory R. Cook NMR Spin Coupling Proton Equivalency, Spin Notation and Coupling Constants Chem 744/754. – Organic Spectroscopy and Lab Spring 2013. [режим доступа] [http://cook.chem.ndsu.nodak.edu/?page\\_id=70](http://cook.chem.ndsu.nodak.edu/?page_id=70)
162. Application of global variable structure control method in aeroengine control system / Zhao X. B., Zhang X. P.,Zheng J. [et al.] // Journal of Propulsion Technology. – 2002. – V. 233. – 7 p.
163. Noda I. Two-dimensional infrared spectroscopy / I. Noda // J. Am. Chem. Soc. - 1989.- V. 111 ( 21). – P. 8116–8118.
164. Bart H. Kinetics of esterification of acetic acid with propyl alcohol by heterogeneous catalysis / H. J. Bart, W. Kaltenbrunner // Int. J. of Chemical Kinetics. - 1996. - V. 28 (9).-P. 649–656.
165. Tetrabutylammonium tribromide mediated condensation of carboxylic acids with alcohols / Sarala Naik, Veerababurao Kavala, Rangam Gopinath [et al.] // ARKIVOC. - 2006. - P. 119-127.
166. Варваренко С. М. Поліестери N-стеарил глютамінової кислоти та діолів для створення самостабілізованих дисперсних систем / С. М. Варваренко, Н. Г. Носова, Р. С. Тарас [та ін] / Вісник НУ "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2013. - № 761. - С. 392-397.
167. Перевощикова Н.Б. Количественное определение поверхностно-активных веществ различной природы в водных растворах / Н.Б. Перевощикова, Ю.А. Азиатцева // Вестник Удмуртского университета. Физика. Химия. - 2010. - Вып. 2. - С. 54-65.
168. Воронов С.А. Пероксидовмісні макромолекули на межі розділу фаз / С.А. Воронов, С.М. Варваренко. – Львів: - Вид-во Львівської політехніки. - 2011. – 310 с.

- 
169. Пат. № 26096/ЗА/13 України, МПК C08F 224/00, C08F 220/00 - C08F 222/00 Спосіб одержання амфифільних естерів піромелітової кислоти / О.І. Хоменко, С.М. Варваренко, О.Г. Будішевська [та ін] (Україна) Заявл. 06.03.2012, опубл. 25.12.2013, Бюл. № 24.
170. Ishizu K. Multicomponent Copolymer Brushes: Architecture / K. Ishizu // *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*. - 2006. - V. 1. - P. 4190 — 4198.
171. Тугай А. Солюбілізація судану III в водних системах поліметакрилова кислота-ПАР різної природи. / А. Тугай, В. Закардонський, Т. Голод // *Вісник Львів. Ун-ту., Серія хім.* - 2007. - Вип. 48 ( 2). - С. 157-165.
172. Самсонова Л.Г. Спектральні властивості нильського червоного в розчинах і тонких плівках / Л.Г. Самсонова, Н.И. Селиванов, Т.Н. Копылова // *Оптика и спектроскопия*. - 2014. - Т. 116. - № 1. - С. 79–84.
173. Щукин Е.Л. Коллоидная химия / Е.Л. Щукин, А.В. Перцов, Е.А. Амелина. - М.: Изд. Высшая школа, 2005. - 445 с.
174. Teixeira J. Small-Angle Scattering by Fractal Systems / Teixeira J. // *J. Appl. Cryst.* - 1988. - V. 21. - P. 781-785.
175. Sears V.F. Neutron scattering lengths and cross sections / V.F. Sears // *Neutron News*. - 1992. - V. 3. - No. 3. - P. 26-37.
176. Bale H.D. Small-Angle X-Ray-Scattering Investigation of Submicroscopic Porosity with Fractal Properties/ H.D. Bale, P.W. Schmidt // *Phys. Rev. Lett.* - 1984.- № 53. - P. 596-599.
177. Anand P. American Chemical Society Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises / Anand P., Ajaikumar B., Kunnumakkara R. // *Mol. Pharmaceutics*. - 2007. - V. 4 (6). - P. 807–818.
178. Plisca Ed.V. Lipophilicity in Drug Action and Toxicology / Plisca Ed.V., Testa B., Waterbeemd H. - VCH: Weinheim, 1996. - 438 p.
179. Difunctional Pluronic copolymer micelles for paclitaxel delivery: synergistic effect of folate-mediated targeting and Pluronic-mediated overcoming multidrug

- 
- resistance in tumor cell lines /Wang Y., Yu L., Han L. [et al.] // *Int J Pharm.* – 2007. – V. 337 (1-2). – P. 63-73.
180. Cholesterol lowering and bile acid excretion in the hamster with cholestyramine treatment / K.E. Suckling, G.M., Benson B Bond [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1991. – V 89 (2–3). – P. 183-190.
181. Simvastatin (МК-733): a potent cholesterol synthesis inhibitor in heterozygous familial hypercholesterolaemia / M. Mol, D. Erkelens, J. Leuven [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1988. – V. 69,(2–3). – P. 131–137.
182. Розробка моделі експериментальної гіперхолестеринемії у мишей / С.А. Старовойтова, Л.П. Бабенко, Л.Н. Шинкаренко [и др.] // *Науковий вісник Чернівецького університету. Біологія (Біологічні системи).* – 2011. – Т.3. – Вип. 2. – С. 129 – 131.
183. Воронов С.А. Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів / С.А. Воронов, Ю.Б. Стецишин, Ю.В. Панченко, В.П. Васильєв – Львів: ЛП, 2010. – 316 с.
184. Okada H. Biodegradable Microspheres in Drug Delivery / H. Okada, H. Toguchi // *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys.* – 1995. – V. 12 (1). – P. 1-99.
185. Scott G. Degradable Polymers, Principles and Applications / Scott G., Gilead D. – Eds. Chapman & Hall: London, 1995. - 169 p.
186. Anderson J. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres / J. Anderson, M. Shive // *Adv. Drug Delivery Rev.* – 2002. – V. 64. - P. 72-82.
187. Hydrolytic degradation of devices based on poly(dl-lactic acid) size-dependence / I. Grizzi, H. Garreau, S. M. Li [et al.] // *Biomaterials.* – 1995. – V. 16 (4). – P. 305-311.
188. Vert M. Attempts to map the structure and degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids / M. Vert , S. M. Li , H. Garreau // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* – 1995. – V. 6 (7). – P. 639-649.

- 
189. Vert M. Recent advances in the field of lactic acid/glycolic acid polymer-based therapeutic systems / M. Vert , S. M. Li , H. Garreau // *Macromol. Symp.* – 1995. – V. 98 (1). – P. 633-642.
190. Амфіфільні поверхнево-активні речовини на основі піромелітового діангідриду як емульгатори емульсійної полімеризації / **О.І. Хоменко**, О.Г. Будішевська, С.М. Варваренко [та ін.] // *Ж. Вопросы химии и химической технологи.* – 2012. – № 4. – С. 40-46.
191. Хэм Д. Полимеризация виниловых мономеров / Хэм Д.-М.: Химия, 1973. - 311 с.
192. Оудиан Дж. Основы химии полимеров / Оудиан Дж.-М.: Изд. Мир, 1974. - 614 с.
193. Иванчев С.С. Радикальная полимеризация / Иванчев С.С.-Л.:Химия, 1985. - 481 с.
194. Кисленко В.Н. Кинетика и механизм окисления органических веществ пероксидом водорода / В Н Кисленко, А А Берлин // *Успехи химии* – 1991. - Том 60. - № 5. – С. 949-981.
195. Міцелярні структури амфіфільних дієстерів піромелітової кислоти для синтезу наночастинок срібла / **О.І. Хоменко**, О.Г. Будішевська, С.М. Варваренко [та ін] // *Ж. Вісник НУ “Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2012. – № 726. – С. 322-340.
196. Нелинейно-оптические параметры коллоидного серебра на различных этапах его агрегации / А. Ганеев, А.И. Ряснянский, Ш.Р. Камалов [и др.] // *Журнал технической физики.* - 2002. - Т. 72. - Вып.7. - С. 95-99.
197. Карпов С.В. Оптические и нелинейно-оптические свойства ансамблей металлических наночастиц и органических молекул с делокализованными электронами: дис. доктора фіз.-мат. наук: 01.04.05. / Карпов С.В. – Красноярск, 2003. - 286 с.

- 
198. Лозовский В.Н. Нанотехнологии в электронике. Введение в специальность / Лозовский В.Н., Лозовский С.В., Константинова Г.С. – Санкт-Петербург: Лань, 2008. - 336 с.
199. Amphiphilic oligomers based on diesters of pyromellitic acid for the solubilization of lipophilic agents / **O. Khomenko**, O. Budishevskaya, A. Voronov [et al.] // International Journal of Theoretical and Applied Nanotechnology. – 2013. – V. 1, 2. – P. 17-25.
200. PEG and Cholesterol-Containing piromellitates: Synthesis and Self-Assembly / O. Kudina, I. Tarnavchuk, **O. Khomenko** [et al.] // J. Macromolecular Chemistry and Physics – 2013. – V. 214 (23). – P. 2761-2767.
201. Амфіфільні дієстри піромелітової кислоти з фрагментами холестеролу для солюбілізації ліпофільних речовин / **О.І. Хоменко**, О.Г. Будішевська, А.С.Воронов [та ін.] // Доповіді академії наук України. – 2013. –№7. – С. 123-129.
202. Амфіфільні дієстри піромелітової кислоти для солюбілізації ліпофільних речовин у воді/ **Хоменко О.І.**, Кудіна О.О., Бубен Р.Г [та ін.] // Вісник НУ “Львівська полі-техніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787 – С. 374-382.

# ДОДАТКИ

ДОДАТКИ  
Додаток А  
ІЧ-спектри

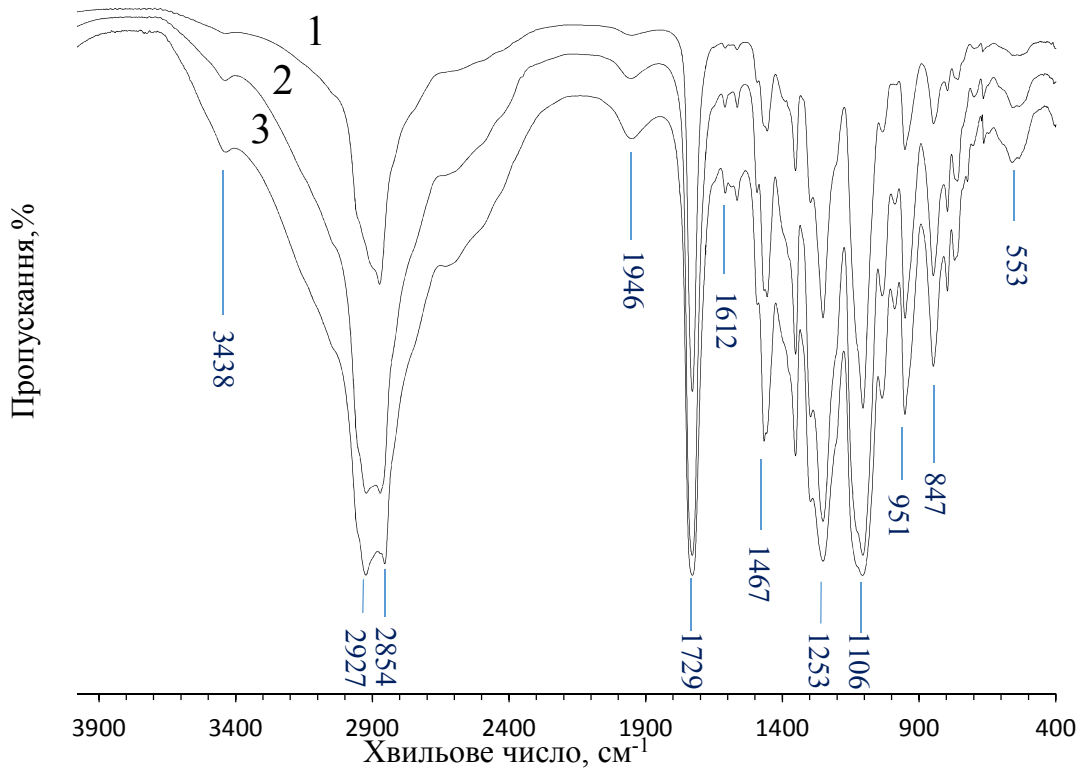


Рис. А 3.1. ІЧ спектри ДЕПК АС-ПМК-МПЕГ550 з різною довжиною алкільних ланцюгів: 1 - бутил-метил(додекаоксіетилен)піромелітат (Бут-ПМК-МПЕГ550), 2 - октил-метил(додекаоксіетилен)піромелітат (Окт-ПМК-МПЕГ550), 3 - цетил- метил(додекаоксіетилен)піромелітат (Цет-ПМК-МПЕГ550).

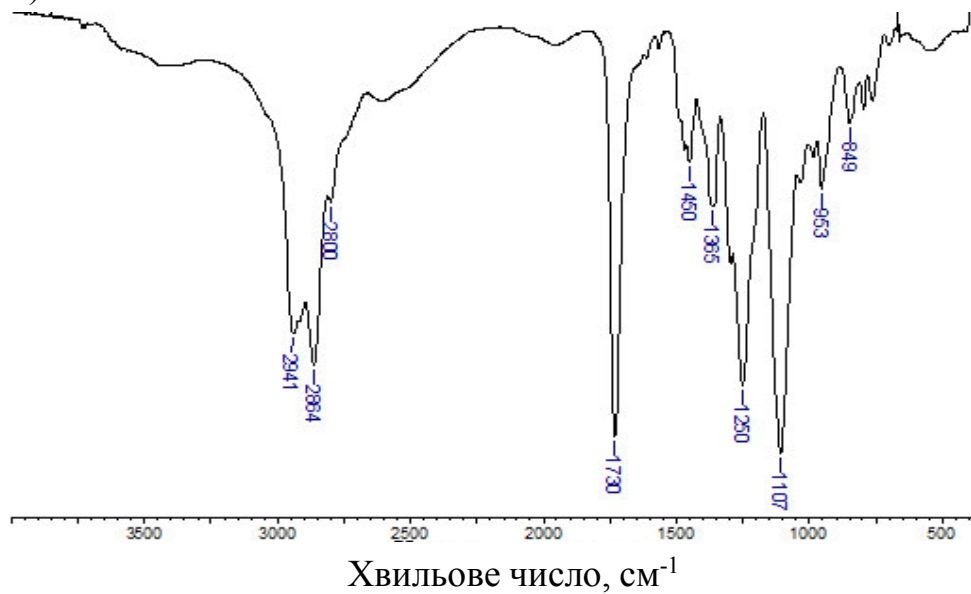


Рис. А 3.2. ІЧ-спектр МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350



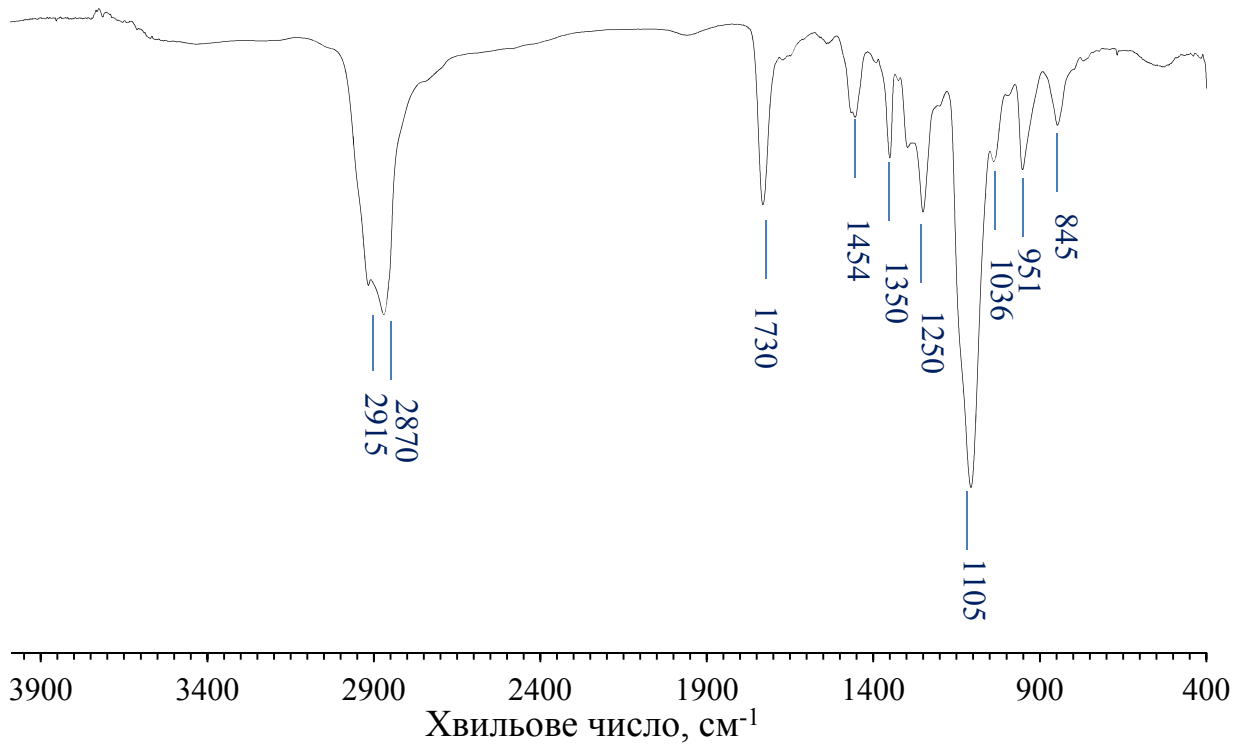


Рис. А 3.3. ІЧ-спектр МПЕГ2000-ПМК-ГДГ-ПМК-МПЕГ2000

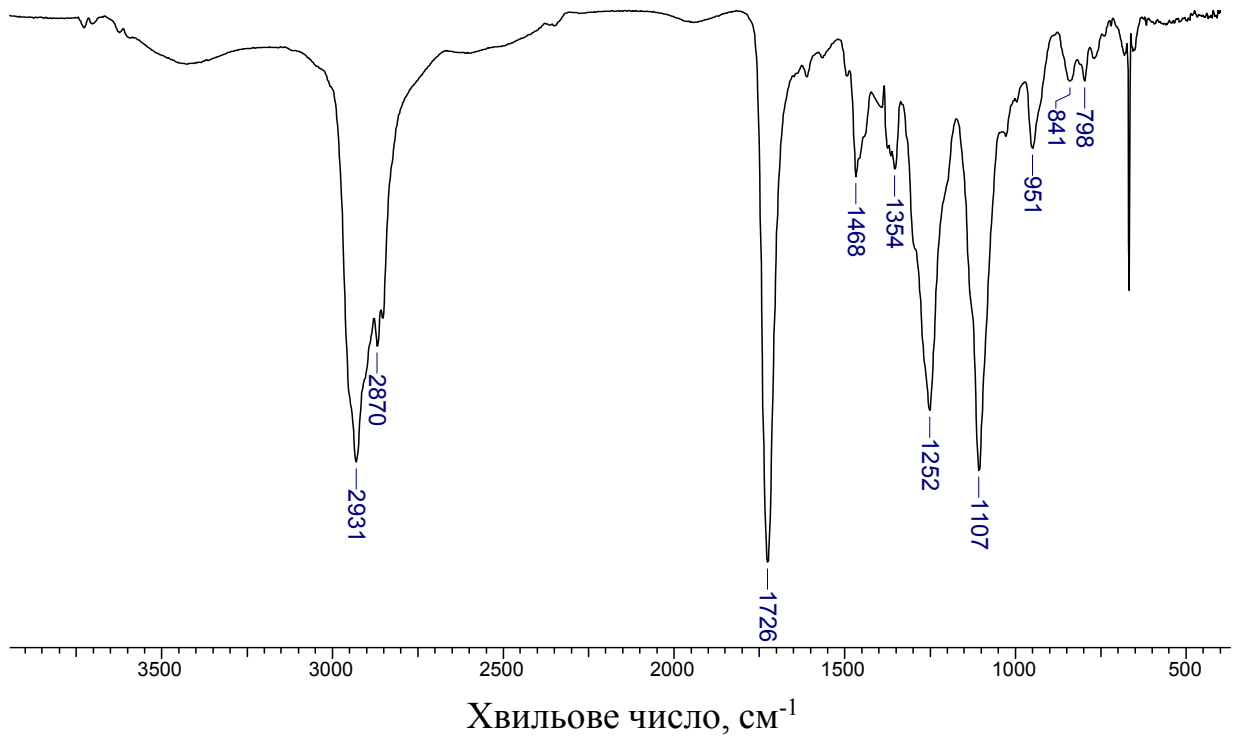


Рис. А 3. 4. ІЧ-спектр Хол-ПМК-МПЕГ550

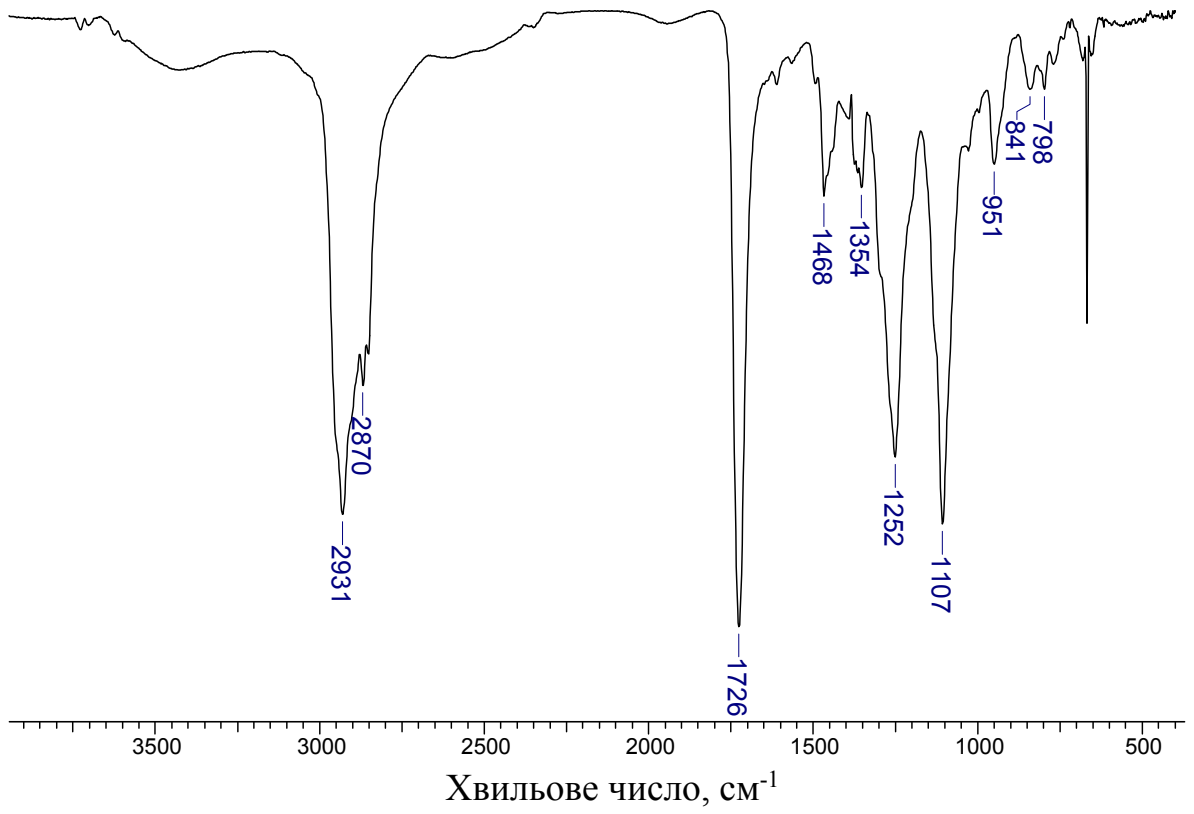


Рис. А 3.5. ІЧ-спектр Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

## Додаток Б.

## Спектральні дослідження

Флуоресцентні спектри з флуоресцентними пробами піреном та ДФГ

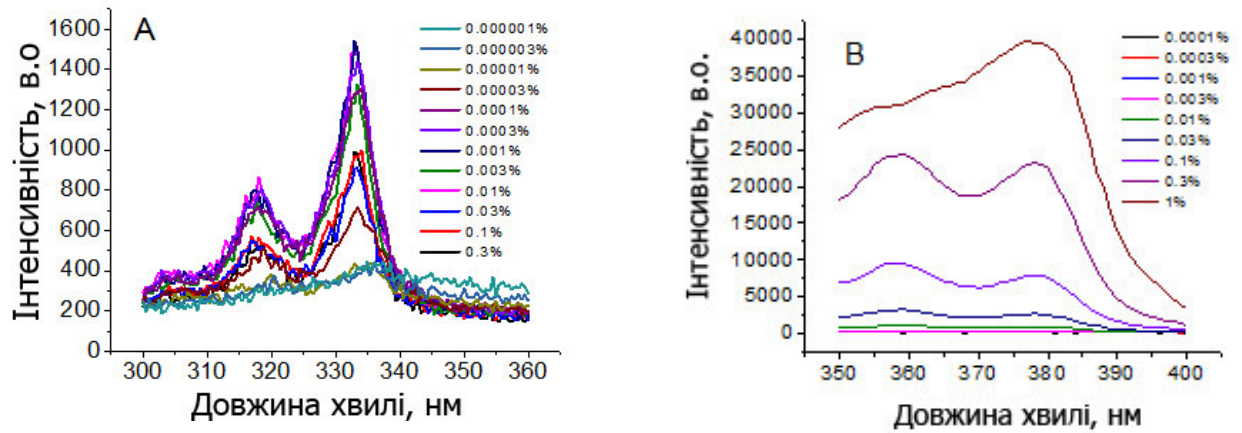


Рис. Б 4.1. Флуоресцентні спектри Хол-ПМК-МПЕГ550 при різних концентраціях при рН 6,5 з флуоресцентними пробами: а – пірену, б – ДФГ.

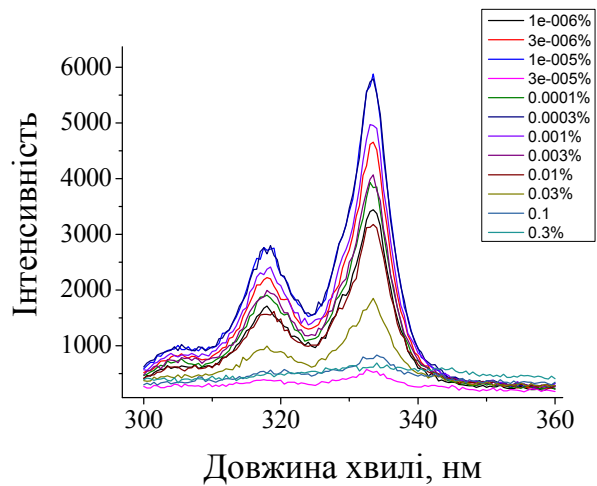


Рис. Б 4.2. Флуоресцентні спектри Цет-ПМК-МПЕГ550 з флуоресцентною пробою піреном при різних концентраціях при рН 6,5

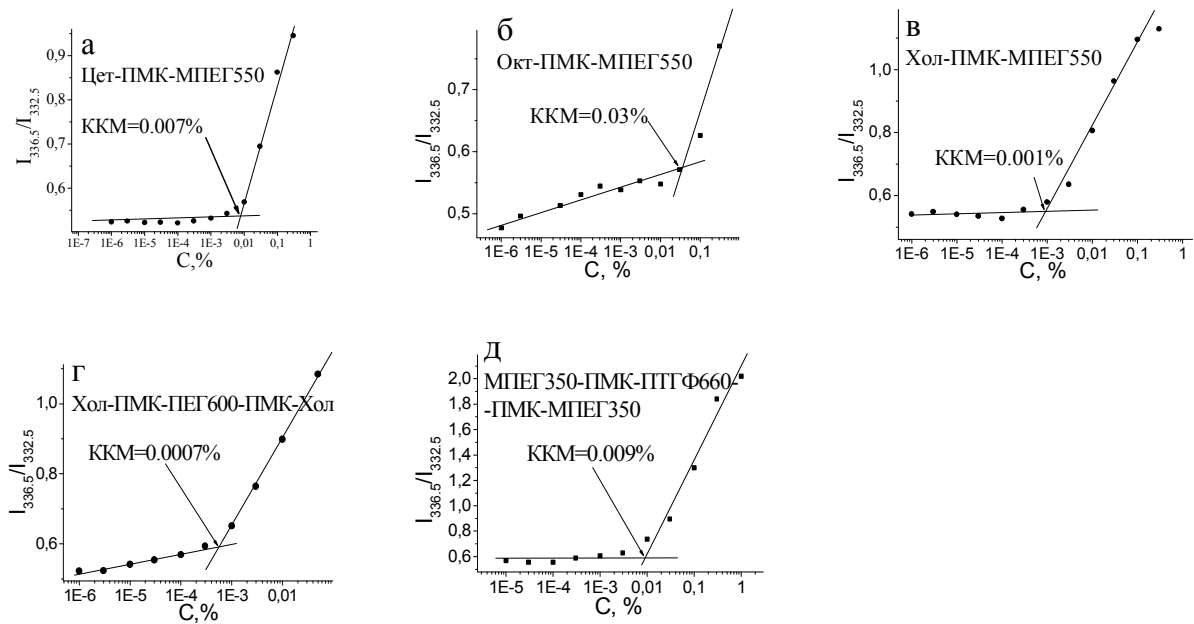


Рис. Б 4.3. Визначення ККМ із залежності співвідношення інтенсивностей при  $\lambda 336,5$  нм та  $\lambda 332,5$  нм ( $I_{336,5}/I_{332,5}$ ) у флуоресцентних спектрах збудження від концентрації досліджуваного ПАО з солюбілізованим піреном: а - Цет-ПМК-МПЕГ550; б - Окт-ПМК-МПЕГ550; в - Хол-ПМК-МПЕГ550; г - Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол; д – МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

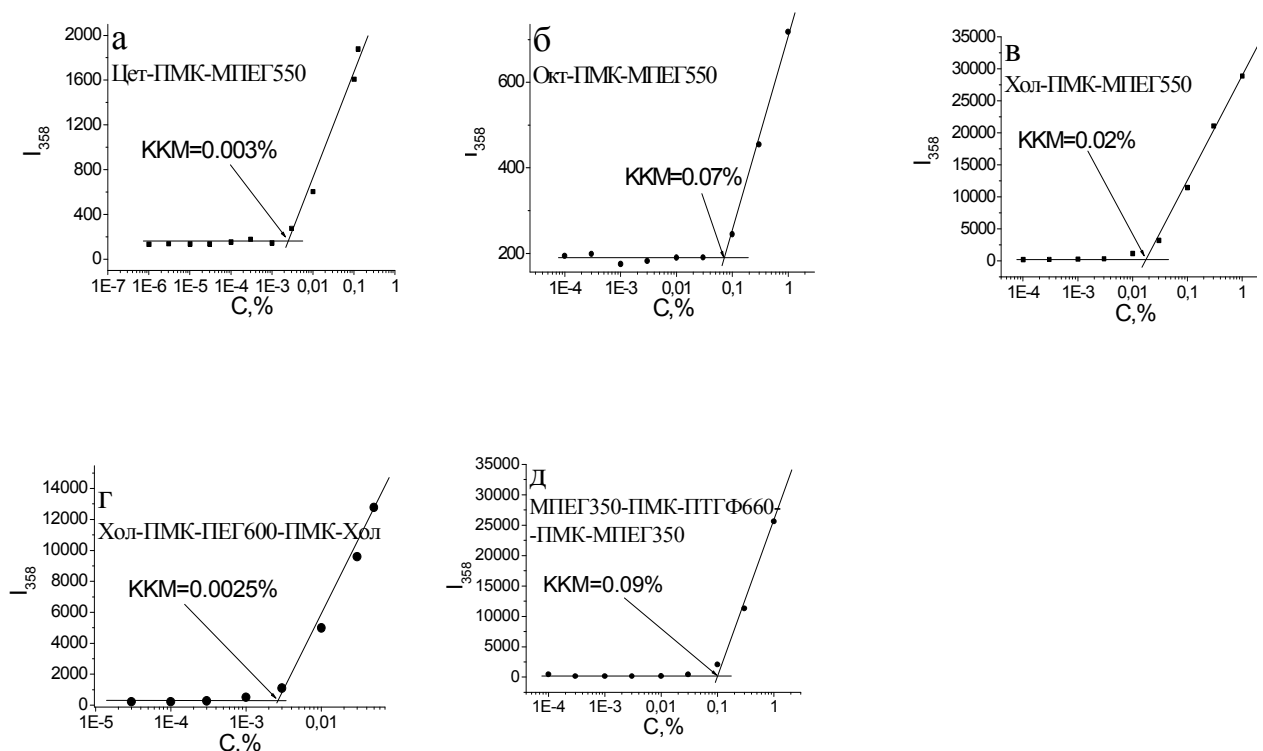


Рис. Б 4.4. Визначення ККМ із залежності інтенсивності при  $\lambda 358$  нм ( $I_{358}$ ) у флуоресцентних спектрах збудження від концентрації досліджуваного ПАО з солюбілізованим ДФГ: а - Цет-ПМК-МПЕГ550; б - Окт-ПМК-МПЕГ550; в - Хол-ПМК-МПЕГ550; г - Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол; д – МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

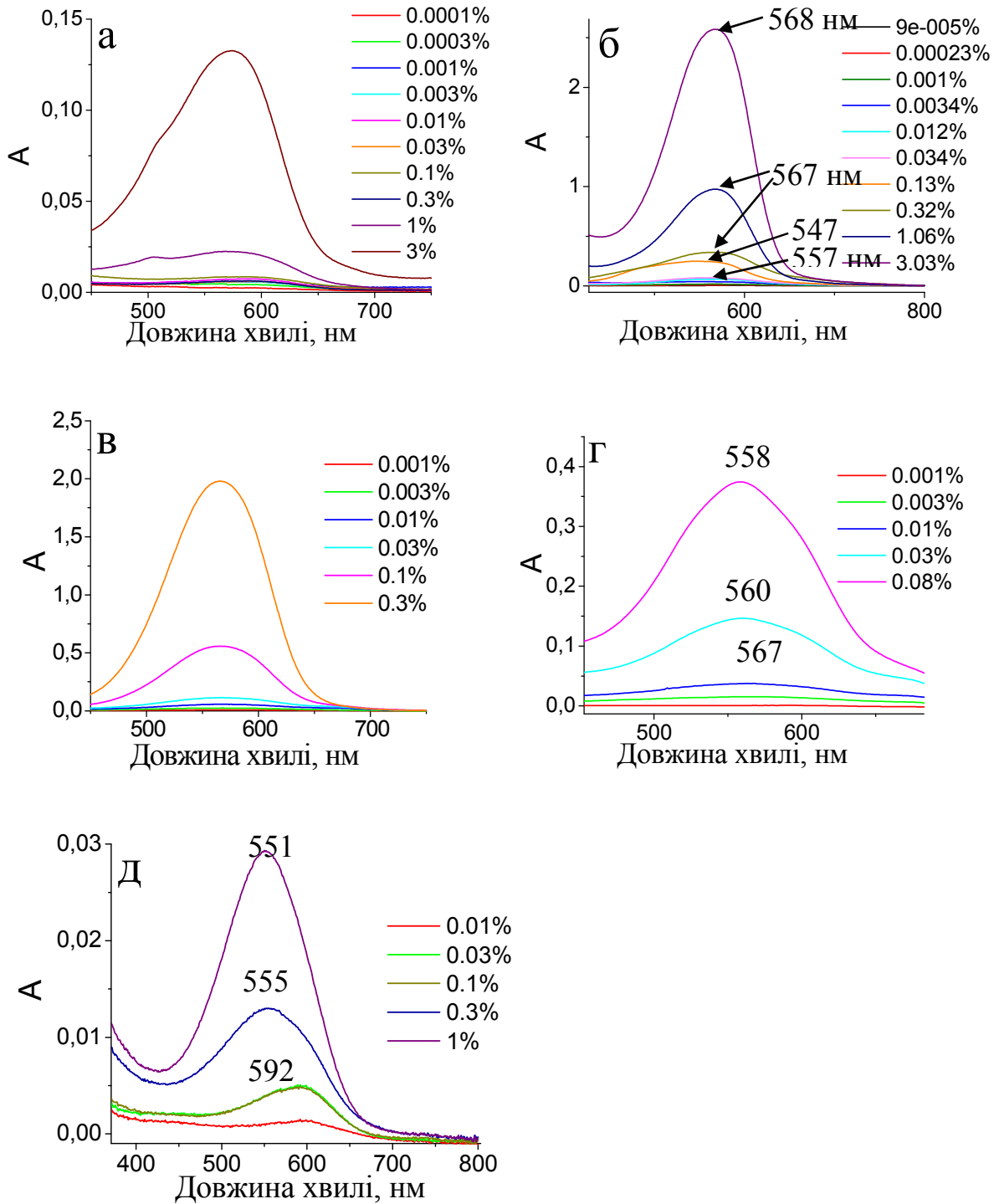


Рис. Б 4.5. Спектри поглинання водних колоїдних розчинів ПАО різної концентрації з солюбілізованим нільським червоним :а – Окт-ПМК-МПЕГ550, б – Цет-ПМК-МПЕГ550; в - Хол-ПМК-МПЕГ550; г – Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол; д – МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

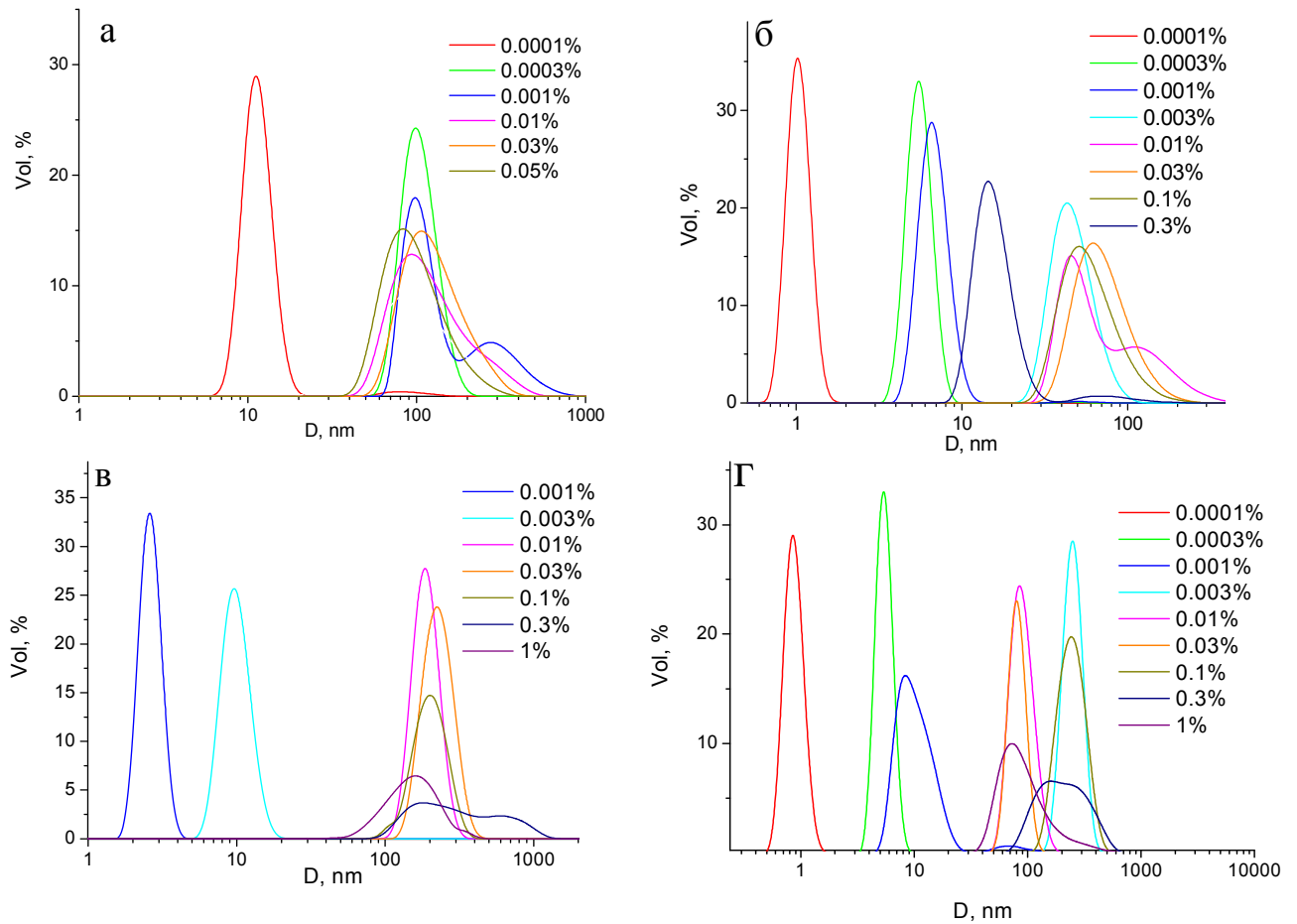


Рис. Б 4.6. Гістограми розподілу розмірів колоїдних структур ПАО у воді при різних концентраціях і рН 6,5:

а – Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол;

б – Хол-ПМК-МПЕГ550;

в – МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350;

г – Цет-ПМК-МПЕГ550