

**Міністерство освіти і науки України
Національний університет "Львівська політехніка"**

ЖОЛОБКО ОКСАНА ЮРІВНА

УДК 577.114.4, 54-148

**СИНТЕЗ ГІДРОГЕЛІВ ТА ПОЛІМЕРНИХ ЧАСТИНОК НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ ТА
РЕАКЦІЙНОЗДАТНИХ ОЛІГОМЕРІВ**

02.00.06 - хімія високомолекулярних сполук

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів-2014

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному університеті "Львівська політехніка"
Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник - доктор хімічних наук, професор
Воронов Станіслав Андрійович,
Національний університет "Львівська політехніка",
завідувач кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти - доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Рябов Сергій Володимирович
Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН
України,
завідувач відділу модифікації полімерів

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Аксіментьєва Олена Ігорівна
Львівський національний університет імені І.Франка
МОН України,
головний науковий співробітник кафедри фізичної та
колоїдної хімії.

Захист відбудеться 22 вересня 2014 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" (79013, м. Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету "Львівська політехніка" (79013, Львів-13, вул. Професорська, 1)

Автореферат розісланий _____ серпня 2014 року

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01*

Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність досліджень. Сучасні гідрогелі на основі хітозану, такі, як гідрогелеві нано- та мікрочастинки, планарні гідрогелі, широко використовують в процесах пролонгованої доставки ліків, як матриці для контрольованого вивільнення біоактивних молекул, фармацевтичних протеїнів, для інкапсуляції клітин живих тканин та конструювання біосумісних імплантатів, та тканин організму, а також як медичні пов'язки для лікування ран і опіків та поверхневих пошкоджень шкіри. Хітозан – природний гідрофільний біополімер полі- β -1,4-(2-аміно-2-дезоксид-глюкопіраноза) з певною часткою ланок 2-ацетиламіно-2-дезоксид-глюкопіранози, який отримують за допомогою лужного деацетилювання хітину. Він є біодеградабельним, нетоксичним, біосумісним і біоадгезивним полімером, має протимікробну, протівірусну і протипухлинну активність. Полімерні частинки на основі хітозану мають бактерицидні властивості і використовуються для очищення води.

Серед відомих гідрогелів на основі хітозану лише ковалентно зшитий гідрогель є єдиною системою, яка має стабільний полімерний каркас (тривимірну сітку). Формування такої полімерної сітки переважно досягається через утворення міжмолекулярних ковалентних зв'язків у каркасі гідрогелю за радикальним або конденсаційним механізмом, що потребує відповідних зшиваючих агентів. Відомі методи формування полімерного каркасу з використанням, як зшивачів, олігомерів з кінцевими карбоксильними групами та їх активаторів. Проте, при їх застосуванні утворюються токсичні побічні продукти. Для здійснення ковалентного зшивання макромолекул хітозану широко використовують діальдегіди - глутаровий альдегід, гліоксаль, а також діізоціанати або 1,6-гександибромід. Однак, головним недоліком діізоціанатів та діальдегідів, як зшиваючих агентів, є наявність токсичних властивостей. Залишкові кількості реакційноздатних зшиваючих агентів повинні обов'язково бути видалені з гідрогелів перед використанням, оскільки вони можуть давати небажані реакції з біологічно-активними субстратами організму. Разом з тим, відомо формування ковалентно зшитих гідрогелів за радикальним механізмом в присутності олігопероксидів, але воно досліджено недостатньо.

Таким чином, формування ковалентно зшитих гідрогелів та полімерних частинок через взаємодію хітозану та реакційноздатних олігомерів, без введення додаткових зшивачів, каталізаторів і активаторів функційних груп реагентів, є актуальною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами кафедри. Дисертаційну роботу виконано за планом науково-дослідних робіт Національного університету «Львівська політехніка» згідно з держбюджетними темами «Полімерні гідрогелеві біоматеріали для конструювання дисперсних та планарних систем доставки ліків та інженерії тканин (2010-2012) № держреєстрації 0113U003183. Автор дисертаційної роботи є одним з виконавців теми. Автор висловлює подяку Міністерству освіти і науки України (бюджетна програма № 2201250) за можливість виконання частини дисертаційної роботи у North Dakota State University, USA.

Мета та завдання досліджень. Основною метою роботи є розроблення методів синтезу ковалентно зшитих гідрогелів та полімерних частинок на основі хітозану та реакційноздатних олігомерів.

Для досягнення поставленої мети було необхідно вирішити наступні завдання:

- Дослідити особливості формування полімерного каркасу гідрогелів при термообробленні через взаємодію хітозану та поліоксіетилендисукцинатів без введення додаткових зшивачів, каталізаторів і активаторів функційних груп.

Для цього: і. Синтезувати 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозид, як модель мономерної ланки макромолекули хітозану; ii. Синтезувати реакційноздатні олігомери – поліоксіетилендисукцинати з різною молекулярною масою; iii. З застосуванням модельного моносахариду дослідити хімізм взаємодії хітозану і зшивачів при термообробленні для того, щоб встановити, які реакційні центри моносахариду беруть участь у формуванні міжмолекулярних ковалентних зв'язків полімерного каркасу гідрогелю.

- Синтезувати ковалентно зшиті гідрогелі через термооброблення суміші хітозану і поліоксіетилендисукцинатів.

Для цього: і. Дослідити процес утворення солей хітозаній-поліоксіетилендисукцинатів (Хіт-2СК-ПЕГ) через взаємодію хітозану і поліоксіетилендисукцинатів у водному середовищі; ii. Дослідити хімізм формування ковалентних зв'язків між карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинату та аміногрупами хітозану, при термообробленні плівок з водних розчинів солей хітозаній-поліоксіетилендисукцинатів та запропонувати схему формування тривимірного полімерного каркасу гідрогелю.

- Дослідити властивості гідрогелів на основі плівок Хіт-2СК-ПЕГ та Хіт-2СК-ПЕГ з полівініловим спиртом (Хіт-2СК-ПЕГ-ПВС).

Для цього дослідити: і. Залежність ступеня набрякання гідрогелів від молекулярної маси макромолекул зшивачів; ii. Залежність ступеня набрякання гідрогелів від часу термооброблення; iii. Дослідити здатність гідрогелів до сорбування та вивільнення барвника малахітового зеленого; iiiii. Антибактеріальну активність гідрогелів відносно бактеріальних культур *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*.

- Дослідити особливості послідовного формування йонно- і ковалентно зшитих полімерних частинок на основі хітозану та олігопероксида (ОП), який містить фрагменти ПЕГ та піромелітової кислоти (Хіт-ОП).

Для цього: і. Розробити метод одержання самоорганізованих субмікронних гідрогелевих йонно зшитих частинок через міжмолекулярну електростатичну взаємодію хітозану та олігопероксида; ii. Визначити вплив мольного співвідношення карбоксильних груп ОП та аміногруп хітозану на розміри частинок, величину ξ -потенціалу частинок і оцінити вплив рН-середовища на стабільність дисперсії самоорганізованих частинок Хіт-ОП; iii. Визначити умови формування та одержати ковалентно зшиті частинки Хіт-ОП через радикальні реакції полімеризації, ініційовані пероксидними фрагментами ОП; iv. Оцінити ефективність сорбції йонів металів ковалентно зшитими полімерними частинками на основі хітозану.

- Здійснити формування гідрогелів хітозану прищеплених до поверхні скла.

Для цього: і. Послідовно провести амінування і пероксидацію поверхні скла та сформуванню шару гідрогелю на основі хітозану, прищеплений до поверхні; ii.

Порівняти властивості прищепленого шару хітозану за радикальним механізмом з властивостями шару, сформованого за конденсаційним механізмом.

Об'єкт досліджень. Процеси синтезу ковалентно зшитих гідрогелів та полімерних частинок на основі хітозану та реакційноздатних олігомерів - поліоксіетилендисукцинатів або олігопероксиду (тридекаоксиетилен-біс(монотрет-бутилпероксипіромелітат)) без введення додаткових зшивачів, каталізаторів і активаторів функційних груп.

Предмет досліджень. Синтез ковалентно зшитих гідрогелів через термооброблення суміші хітозану і поліоксіетилендисукцинатів та їх властивості. Особливості формування полімерного каркасу гідрогелів через взаємодію ПЕГ-дисукцинатів та 1-О-бензилглюкозаміну при термообробленні. Послідовне формування йонно- і ковалентно зшитих полімерних частинок на основі хітозану та олігопероксиду, який містить фрагменти ПЕГ та піромелітової кислоти та їх властивості. Формування гідрогелів хітозану, прищеплених до поверхні скла.

Методи дослідження. ^1H ЯМР-спектроскопія, ІЧ-спектроскопія з перетворенням Фур'є, мас-спектрометрія, скануюча електронна мікроскопія, атомно-силова мікроскопія, термогравіметрія, динамічне світлорозсіювання (DLS), потенціометричне титрування, фотоколориметрія, еліпсометрія, визначення енергетичних характеристик поверхні методом двох рідин, визначення набрякання.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше синтезовано ковалентно зшиті гідрогелі та полімерні частинки на основі хітозану та реакційноздатних олігомерів – поліоксіетилендисукцинатів або олігопероксиду (тридекаоксиетилен-біс(монотрет-бутилпероксипіромелітат)) без введення додаткових зшивачів, каталізаторів і активаторів функційних груп. Вперше досліджено формування ковалентних зв'язків між карбоксильними групами поліоксіетилендисукцинатів та аміногрупами 1-О-бензилглюкозаміну, як моделі мономерної ланки хітозану. Вперше отримано самоорганізовані реакційноздатні субмікронні гідрогелеві йонно зшиті частинки Хіт-ОП міжмолекулярною електростатичною взаємодією між протилежно зарядженими макроланцюгами хітозану та олігомерними молекулами олігопероксиду ОП у водному середовищі. Подальшою радикальною полімеризацією вперше одержано ковалентно зшиті полімерні частинки Хіт-ОП.

Практичне значення отриманих результатів. Синтезовані гідрогелі, гідрогелеві частинки та полімерні частинки представляють інтерес як системи пролонгованої доставки ліків, матриці для контрольованого вивільнення біоактивних молекул, для конструювання біосумісних імплантатів та тканин організму, а також як медичні пов'язки для лікування ран і опіків. Одержані полімерні частинки на основі хітозану мають бактерицидні властивості, здатні до сорбції йонів металів, наприклад, Cu^{2+} , та можуть використовуватися для очищення води. Розроблений метод формування гідрогелів хітозану, ковалентно прищеплених до поверхні скла, може знайти застосування для виготовлення біосумісних імплантатів.

Особистий внесок співшукача. Пошук та аналіз літературних джерел з наукової проблеми, проведення синтезів та спектральних досліджень, обробка експериментальних даних виконані автором особисто. Обґрунтування мети та завдань досліджень, обговорення експериментального матеріалу та формулювання висновків проведені разом з проф. Вороновим С.А. Частина експериментального

матеріалу отримана та обговорена разом з д.х.н., доц. Будішевською О.Г., к.х.н., н.с. Соломко Н.Ю., к.х.н., доц. Стецишином Ю.Б. та спільно з проф. Вороновим А.С. і к.х.н., н.с. Тарнавчиком І.Т. (North Dakota State University, USA).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 16th JCF-Frühjahrssymposium (spring symposium) (Jena, 2014), Міжнародній конференції молодих вчених «Хімія та хімічні технології» (Львів, 2013), XIII Українській конференції з хімії високомолекулярних сполук «ВМС-2013» (Київ, 2013), «Хімія, Біо- і Нанотехнології, Екологія та Економіка в Харчовій та Косметичній Промисловості» (Щелкіно, 2013), П'ятій Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразинські читання-2013" (Харків, 2013), VII Відкритій українській конференції молодих вчених з високомолекулярних сполук ВМС-2012 (Київ, 2012), Polychar 20 World Forum on Advanced Material (Dubrovnik, 2012), VI науково-технічній конференції «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Львів, 2012), IV міжнародної конференції-школи по хімії і фізикохімії олигомерів "Олигомери-2011" (Казань, 2011), Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology (Beregove, 2010), International Symposium devoted to the 80th anniversary of Academician O.O.Chuiko «Modern problems of surface chemistry and physics» (Kyiv, 2010), Всеукраїнській науковій конференції Тернопільського державного університету ім. І. Пулюя (Тернопіль, 2009), V науково-технічній конференції «Поступ у нафтогазопереробній промисловості» (Львів, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 статей у фахових наукових журналах та 15 тез доповідей на наукових конференціях.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація викладена на 134 стор. друкованого тексту та складається зі вступу, 5-ти розділів, що включають 63 рисунки та 7 таблиць, висновків і списку використаних літературних джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі проведено огляд літературних джерел, присвячених формуванню гідрогелів та полімерних частинок на основі хітозану та їх властивостям. Другий розділ присвячений методикам синтезу моносахариду та реакційноздатних олигомерів, формування гідрогелів та полімерних частинок, методикам проведення аналізів. У третьому розділі наведені результати досліджень з одержання гідрогелевих структур на основі хітозану та поліоксіетилендисукцинатів. Четвертий розділ присвячений дослідженню формування йонно- та ковалентно зшитих полімерних частинок на основі хітозану та пероксидовмісних поліетиленгліколів. Описано формування йонно- та ковалентно зшитих полімерних частинок на основі хітозану та пероксидовмісних поліетиленгліколів та наведені їх властивості. У п'ятому розділі наведені результати формування гідрогелів хітозану ковалентно закріплених на поверхні скла. Показана можливість формування прищепленого до поверхні скла шару гідрогелю на основі хітозану як за радикальним механізмом, так і за конденсаційним механізмом.

СИНТЕЗ ГІДРОГЕЛЕВИХ СТРУКТУР НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ ТА ПОЛІОКСІЕТИЛЕНДИСУКЦИНАТІВ

Хітозан – полі-β-1,4-(2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіраноза) має деяку частку ланок 2-ацетиламіно-2-дезоксид-Д-глюкопіранози. Як зшиваючі агенти макромолекул хітозану, для формування полімерного каркасу гідрогелю, було

обрано карбоксилівмісні діестери на основі бурштинової кислоти та поліетиленгліколів (ПЕГ) різної молекулярної маси. Взаємодію реагентів проводили в умовах термооброблення (393 К), без використання додаткових каталізаторів або активаторів карбоксильних груп. Поліоксіетилендисукцинати (2СК-ПЕГ) були синтезовані при взаємодії ПЕГів з різною молекулярною масою з дворазовим мольним надлишком бурштинового ангідриду.

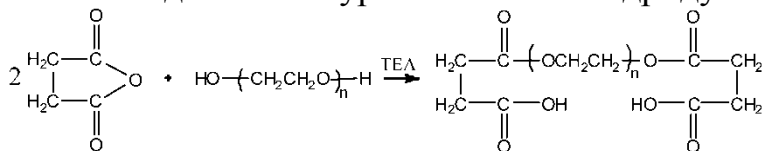


Рис. 1. Схема утворення 2СК-ПЕГ, де $n = 6 \div 45$

Будову синтезованих 2СК-ПЕГ підтверджували за допомогою ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії і функціонального аналізу (визначення груп COOH).

Відомо, що хітозан і його похідні обмежено розчинні в дейтерованих розчинниках, які використовуються для зняття ^1H ЯМР-спектрів. Це унеможливило дослідження утворення ковалентних зв'язків за участю хітозану за допомогою ^1H ЯМР-спектроскопії.

Використання 2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранози (тобто глюкозаміну у вільній формі) зазвичай приводить до утворення основи Шиффа в умовах термостатування. Тому з метою дослідження утворення ковалентного зв'язку між аміногрупами хітозану та карбоксильними групами зшивача поліоксіетилендисукцинату, як модель мономерної ланки хітозану було застосовано 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозид, який одержували за схемою:

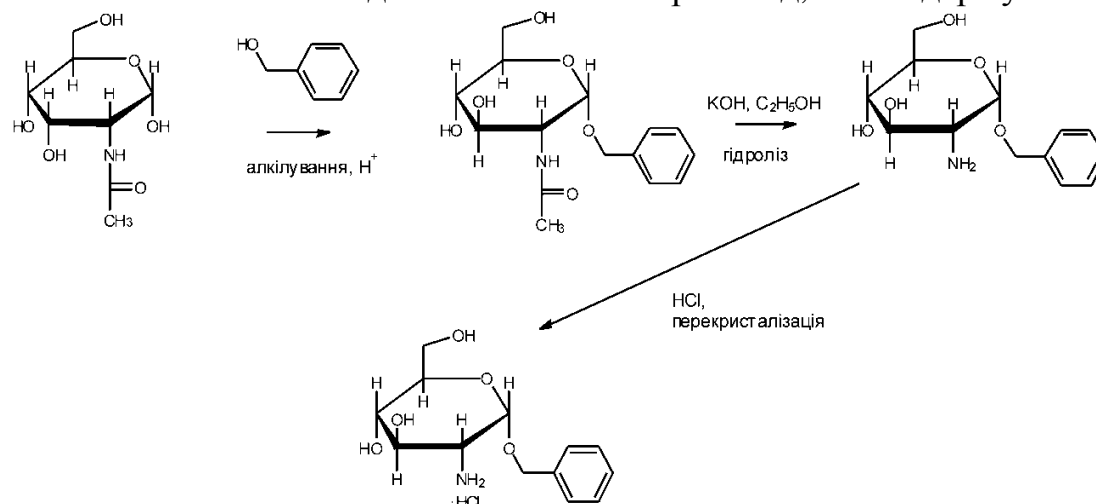


Рис. 2. Схема синтезу гідрохлориду 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду.

Оскільки ця речовина нестабільна при зберіганні, її переводили у форму солі – гідрохлориду. Для дослідження перебігу взаємодії 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду з поліоксіетилендисукцинатами, гідрохлорид 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду обробляли карбонатом калію, після чого продукт з вільними аміногрупами (1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозид) відразу змішували з 2СК-ПЕГ₃₀₀ і проводили реакцію в масі в умовах термооброблення.

З метою визначення функційних груп модельного 1-О-бензилглюкозаміну, які вступають у реакцію ацилювання поліоксіетилендисукцинатом, суміш 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ₃₀₀ було ацетильовано оцтовим ангідридом у присутності триетиламіну до термооброблення і після термооброблення при температурі 393 К протягом 3 годин і досліджено ^1H ЯМР-

спектроскопією. Інтегральні інтенсивності сигналів протонів ацетильних груп, введених у склад модельного глюкозаміну, дозволили зробити якісні та кількісні висновки про перебіг реакції ацилування 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду дисукцинатом ПЕГу при термообробленні.

На Рис. 3а наведено ділянку ^1H ЯМР-спектру непрогрітої суміші 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду та 2СК-ПЕГ₃₀₀, ацетильованої за допомогою оцтового ангідриду.

На Рис. 3б наведено ділянку ^1H ЯМР-спектру попередньо термостатованої суміші 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду та 2СК-ПЕГ₃₀₀, ацетильованої оцтовим ангідридом.

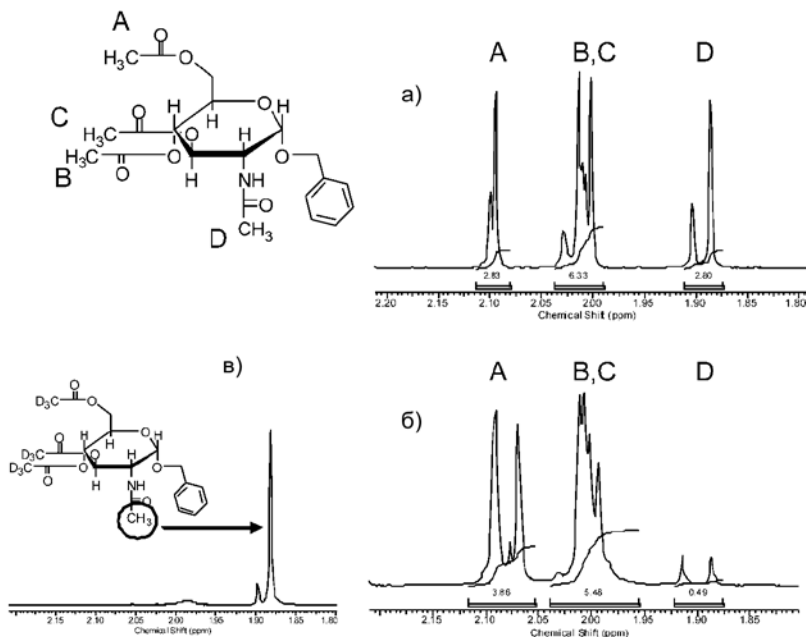


Рис. 3. Ділянки ^1H ЯМР-спектрів ацетильованих продуктів до (а) та після (б) термооброблення суміші 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ₃₀₀, та 1-О-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-глюкопіранозиду, ацетильованого дейтерованим оцтовим ангідридом (в).

З порівняння наведених спектрів видно, що після ацилування продукту взаємодії 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ₃₀₀, який був одержаний в умовах термооброблення, помітне суттєве зменшення (порівняно зі спектром непрогрітої суміші) протонів з хімічним зсувом 1,88 м. ч., які, очевидно, відповідають протонам ацетильних груп біля атома азоту (тобто $\text{CH}_3\text{-C(O)-NH-}$).

Оскільки величина хімічного зсуву протонів ацетильної групи, введеної в склад молекули 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду, слабо залежить від того, через який атом утворено зв'язок між ацетильною групою і залишком моносахариду, для визначення положення хімічного зсуву N-ацетамідних протонів було здійснено ацилування 1-О-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-глюкопіранозиду дейтерованим оцтовим ангідридом і одержано ^1H ЯМР-спектр продукту реакції (Рис. 3в). Оскільки відомо, що дейтеровані ацетильні групи не дають сигналів в ^1H ЯМР-спектрі, то безсумнівно, що пік з хімічним зсувом 1,88 м. ч. відповідає протонам ацетамідної групи.

Таким чином, при термічній обробці 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду і ПЕГ-дисукцинату за рахунок взаємодії аміногрупи з карбоксильною групою відбувається утворення амідного зв'язку за схемою:

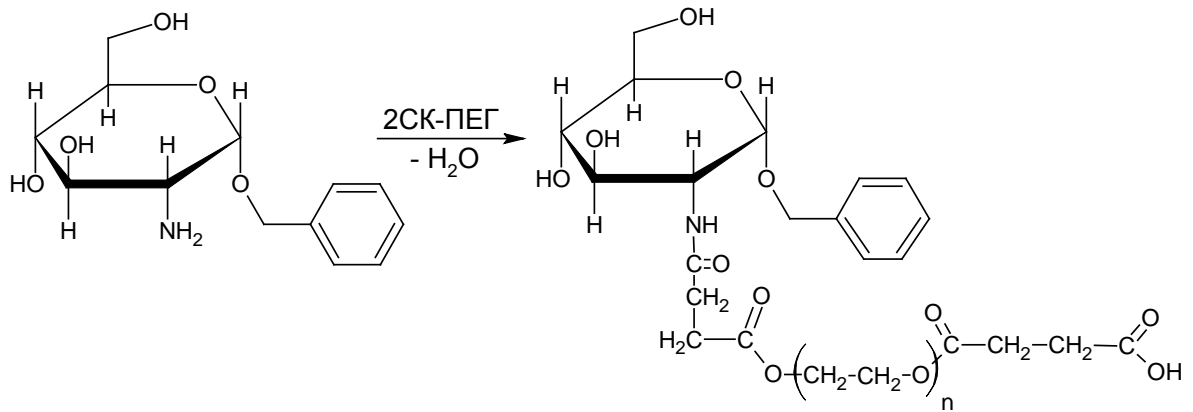


Рис. 4. Схема утворення амідного зв'язку через взаємодію карбоксильної групи поліоксіетилендисукцинату з аміногрупою 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду.

Таким чином, за допомогою ^1H ЯМР-спектроскопії встановлено, що за 393 К, без введення додаткових активаторів функційних груп і каталізаторів, відбувається взаємодія аміногрупи 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду, який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану, з карбоксильною групою 2СК-ПЕГ, що призводить до утворення ковалентного амідного зв'язку.

Встановлений хімізм взаємодії 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду з поліоксіетилендисукцинатами надає можливість конструювання полімерного каркасу гідрогелів на основі хітозану. Процес формування гідрогелю передбачає наступні стадії: 1) утворення солей хітозаній-поліоксіетилендисукцинату (Хіт-2СК-ПЕГ) при взаємодії макромолекул хітозану і поліоксіетилендисукцинатів у водному середовищі; 2) формування ковалентних зв'язків при термообробленні через взаємодію між карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинату та аміногрупами хітозану.

Синтезовані поліоксіетилендисукцинати (2СК-ПЕГ) добре розчиняються у воді, і при їх взаємодії у водному середовищі з макромолекулами хітозану утворюються водорозчинні солі Хіт-2СК-ПЕГ. При цьому відбувається протонування первинних аміногруп у глюкозамінних фрагментах макромолекул хітозану і утворення міжмолекулярних йонних зв'язків (Рис. 5).

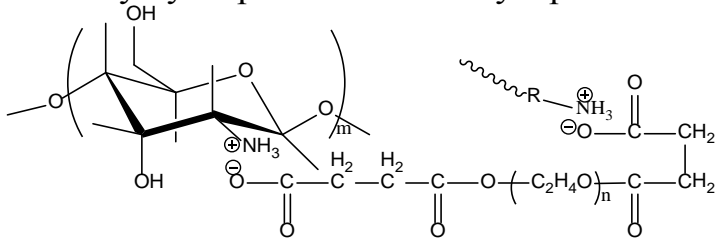


Рис. 5. Схема фрагменту водорозчинної солі хітозаній-поліоксіетилендисукцинату (Хіт-2СК-ПЕГ), де R – залишок макромолекули хітозану.

З водних розчинів Хіт-2СК-ПЕГ формували плівки на інертних полімерних підкладках і висушували при кімнатній температурі. Оскільки було показано, що при взаємодії аміногрупи 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду, який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану, з карбоксильними групами 2СК-ПЕГ

відбувається утворення ковалентного амідного зв'язку без введення додаткових активаторів функційних груп або каталізаторів, то формування тривимірної сітки гідрогелю на основі хітозану також здійснювали без використання додаткового зшиваючого агента. Зшивання полімерних молекул і утворення тривимірної структури плівок проводили через термостатування за 393 К протягом 3 годин.

Після термостатування плівки втрачають здатність розчинятись у воді, але набрякають і утворюють гідрогелі, що, очевидно, пов'язано з формуванням ковалентно зшитого тривимірного полімерного каркасу.

Підтвердженням цього є характер кривих комплексного термогравіметричного (ТГА) та диференційного термічного (ДТА) аналізів зразка Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀.

В інтервалі температур 170-195°C на кривій ДТА спостерігається чіткий екзо-ефект, поява якого зумовлена утворенням амідних зв'язків між ланцюгами хітозану та олігомерними макромолекулами діестерів – поліоксіетилendisукцинатів (Рис. 6).

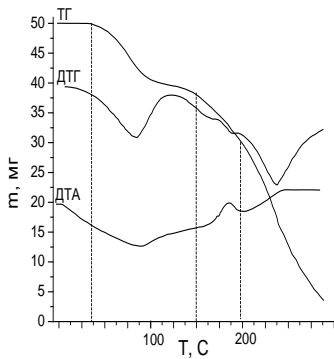


Рис. 6. Криві комплексного термогравіметричного аналізу Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀.

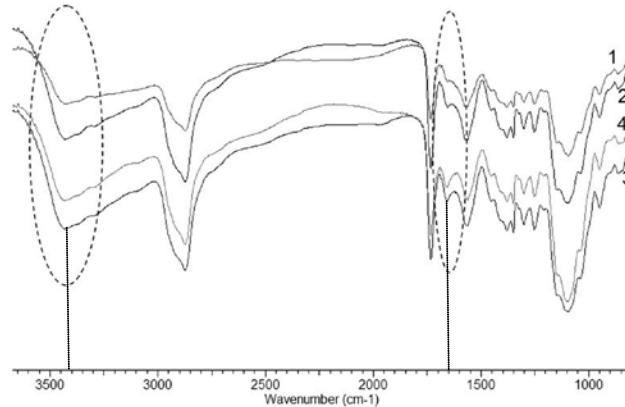


Рис. 7. ІЧ-спектр плівок 2СК-ПЕГ₆₀₀-Хіт в залежності від часу термооброблення за температури 393 К: 1) 5 хв., 2) 30 хв., 3) 1 год., 4) 2 год.

Для підтвердження утворення амідних зв'язків плівки Хіт-2СК-ПЕГ витримували за 393 К протягом різних проміжків часу, після чого одержували їх ІЧ-спектри (Рис. 7). Видно, що із збільшенням часу термооброблення спостерігається зростання інтенсивності смуг поглинання при 3300 см⁻¹ (ν_{s,a}NH) і 1651 см⁻¹ (ν, C=O). Це підтверджує утворення амідних зв'язків при формуванні полімерного каркасу гідрогелю і збільшення їх кількості з часом термооброблення.

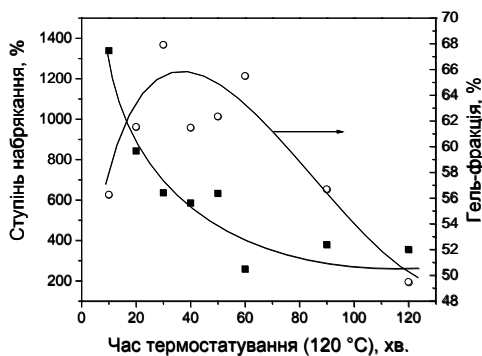


Рис. 8. Залежність ступеня набрякання та гель-фракції плівок складу Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀₀ від часу термостатування за 393 К.

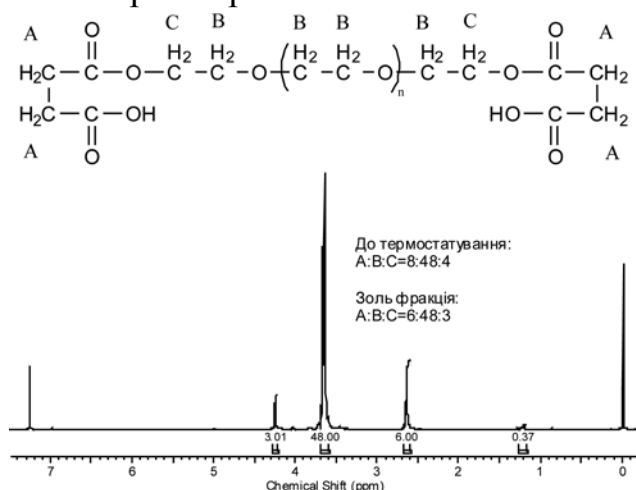


Рис. 9. ¹H ЯМР-спектр золь-фракції плівки Хіт-2СК-ПЕГ₆₀₀, термостатованої протягом 60 хвилин за 393 К.

Особливістю процесу утворення тривимірної сітки є те, що вміст гель-фракції в плівках збільшується до певного часу термостатування, після якого починає зростати вміст золь-фракції.

^1H ЯМР-спектр золь-фракції плівки містить сигнали з хімічними зсувами, характерними для сигналів 2СК-ПЕГ₆₀₀. Однак, співвідношення сигналів вказує на відхилення складу золь-фракції від складу 2СК-ПЕГ₆₀₀ у бік меншого вмісту сукцинатних груп і, відповідно, більшого вмісту ланцюгів ПЕГ. Це вказує на те, що утворення золь-фракції відбувається за рахунок амінолізу естерних зв'язків поліоксіетилендисукцинатів під дією аміногруп хітозану з утворенням ПЕГ-моносукцинату і ПЕГ.

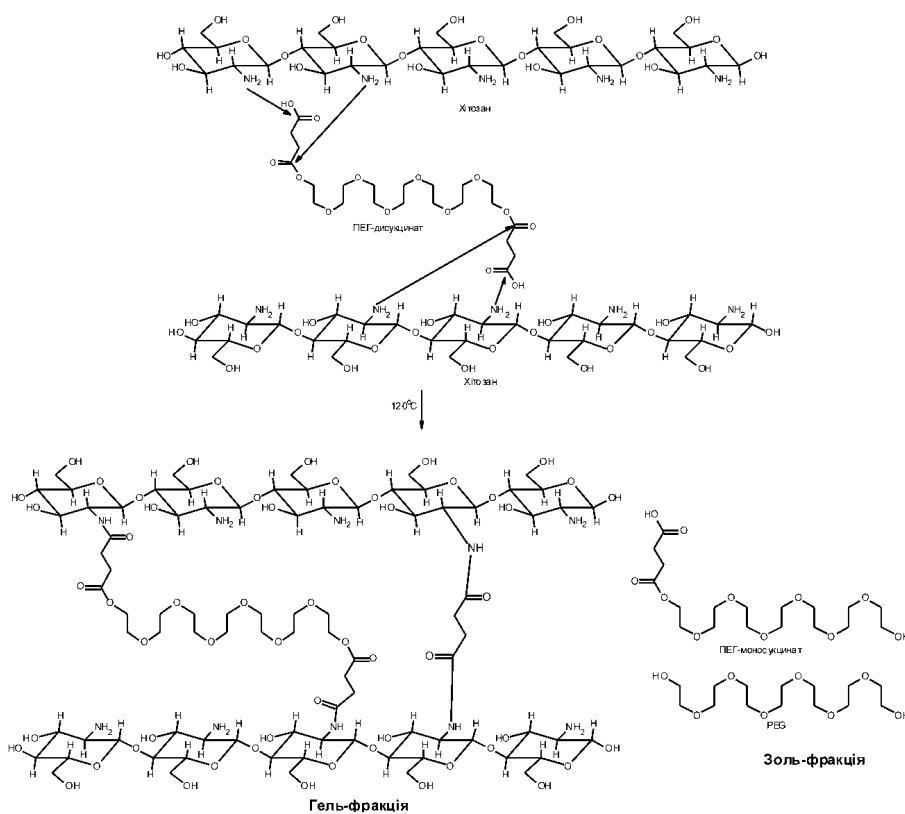


Рис. 10. Схема утворення тривимірної полімерної каркасу гідрогелю через взаємодію карбоксильних і естерних груп поліоксіетилендисукцинату з аміногрупами хітозану.

Показано, що ступінь набрякання гідрогелів Хіт-2СК-ПЕГ залежить від часу термооброблення плівок. (Рис. 11.) Встановлено, що швидкість набрякання плівок зменшується при збільшенні часу термооброблення, що пов'язано зі зростанням щільності полімерної сітки гідрогелю. (Рис. 12.)

Відомо, що введення в структуру полімерного каркасу гідрогелів на основі хітозану фрагментів ПВС підвищує їх сорбційну здатність. З цією метою отримували плівки, які містили ПВС (Хіт-2СК-ПЕГ-ПВС). Встановлено, що гідрогелеві плівки Хіт-2СК-ПЕГ-ПВС здатні сорбувати барвник малахітовий зелений (МЗ) та вивільняти його у водне середовище.

Таким чином, з урахуванням одержаних експериментальних даних можна стверджувати, що формування тривимірного полімерного каркасу гідрогелю відбувається через реакцію аміногруп хітозану з карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинатів та одночасну взаємодію аміногруп з естерними групами ПЕГ-дисукцинатів за схемою: (Рис. 10) Плівки Хіт-2СК-ПЕГ, які утворюються через взаємодію карбоксильних і естерних груп поліоксіетилендисукцинату з аміногрупами хітозану при термообробленні, не розчиняються у водному середовищі, але набрякають у ньому з утворенням гідрогелів.

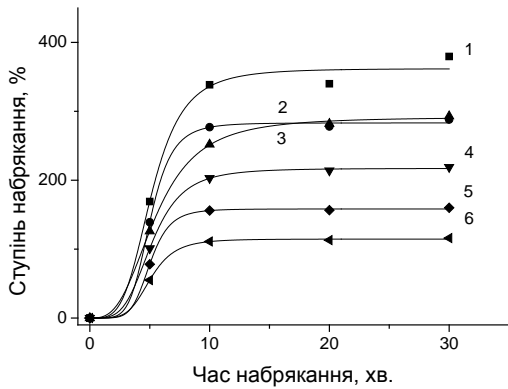


Рис. 11. Залежність ступеня набрякання від часу у водному середовищі з рН 6,5 плівок Хіт-2СК-ПЕГ₆₀₀, термостатованих за 393 К протягом різного часу: 1 – 20 хв.; 2 – 30 хв.; 3 – 40 хв.; 4 – 50 хв.; 5 – 60 хв.; 6 – 120 хв.

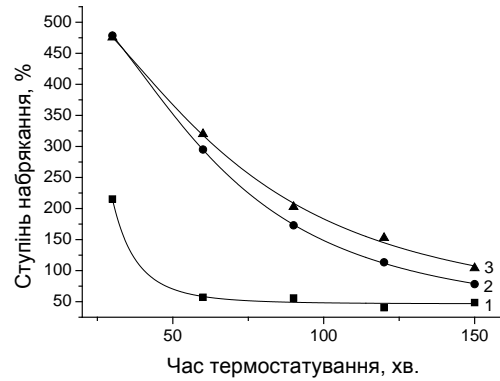


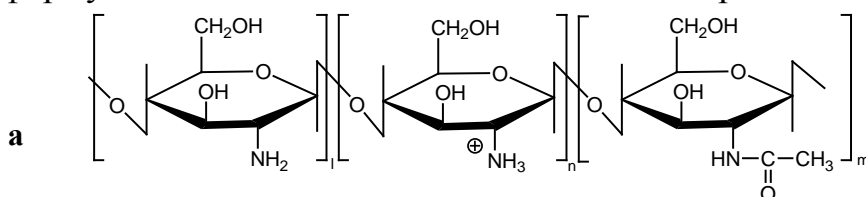
Рис. 12. Залежність ступеня набрякання (протягом 30 хвилин у водному середовищі з рН 6,5) плівок Хіт-2СК-ПЕГ_{ММ} з різною молекулярною масою фрагменту ПЕГ (ММ) від часу термостатування плівок за 393 К: 1 – ММ 106; 2 – ММ 300; 3 – ММ 1000.

Сорбування МЗ у водному середовищі при рН 3,1 плівкою Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС (термооброблення за 393 К протягом 60 хвилин) складає 1,44·мг/г полімеру. Ефективне пролонговане вивільнення МЗ у водне середовище відбувається за 120 хвилин і становить 0,735 мг/г полімеру. Після 120 хвилин вивільнення МЗ, концентрація МЗ у розчині практично не збільшується. Можна зробити висновок що, відбувається вивільнення 51 % сорбованого барвника МЗ.

Результати дослідження антибактеріальної активності гідрогелів, які отримані з використанням Хіт-2СК-ПЕГ, показали, що ріст бактеріальних культур *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* не відбувається. Це вказує на бактерицидні властивості одержаних гідрогелів.

ФОРМУВАННЯ ЙОННО- ТА КОВАЛЕНТНО ЗШИТИХ ПОЛІМЕРНИХ ЧАСТИНОК НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ ТА ПЕРОКСИДОВМІСНИХ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ

В даному розділі наведені результати досліджень розроблення методу одержання самоорганізованих субмікронних гідрогелевих йонно зшитих частинок через міжмолекулярну електростатичну взаємодію макромолекул хітозану та олігопероксиду (ОП) на основі ПЕГу, який містить залишки піромелітової кислоти (тридекаоксиетилен-біс(монотрет-бутилпероксипіромелітату)). Передбачалося використання пероксидних фрагментів ОП, які містяться у гідрогелевих йонно зшитих частинках, для генерації вільних радикалів, що надасть можливість формування ковалентно зшитих частинок за радикальним механізмом.



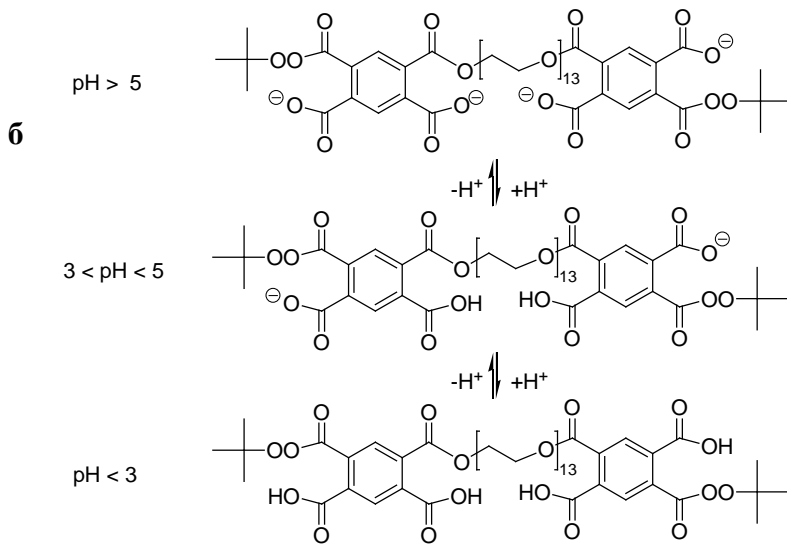


Рис. 13. Структура хітозану (а) та ОП (б) в залежності від рН.

При цьому в залежності від значень рН, фрагменти ОП мають різну кількість від'ємних зарядів (Рис. 13б).

Встановлено, що формування міжмолекулярних агрегатів та їх самоорганізація у субмікронні частинки відбувається в результаті взаємодії аміногруп хітозану та карбоксильних груп ОП (після змішування розчинів хітозану і ОП) з утворенням інтермолекулярних структур, обмежено розчинних при певних рН.

Ступінь іонізації карбоксильних груп ОП також визначається величиною рН. (Рис. 13б) Внаслідок цього, утворення інтермолекулярних структур при взаємодії хітозану та ОП залежить від рН (Рис. 14). Формування частинок Хіт-ОП відбувається у водному середовищі при рН 4,1-4,25, коли можлива тільки часткова дисоціація карбоксильних груп ОП і часткова протонізація аміногруп хітозану.

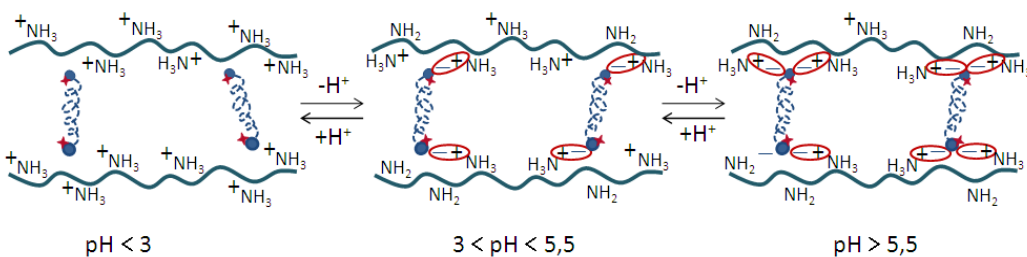


Рис. 14. Схема міжмолекулярної взаємодії між хітозаном і ОП при різних значеннях рН.

Формування частинок Хіт-ОП проводили при різних співвідношеннях ОП та Хіт, які розраховували як мольне співвідношення карбоксильних груп ОП та первинних аміногруп хітозану у межах, наведених у Табл. 1.

Таблиця 1. Умови формування самоорганізованих частинок Хіт-ОП

Мольне співвідношення COOH та NH ₂ груп	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
Маса 0,1%-го розчину Хіт, г	11,3	10,1	9,4	8,7	8,0	7,5	7,1	6,5
Маса 0,1%-го розчину ОП, г	4,7	5,9	6,6	7,3	8,0	8,5	8,9	9,5

У кислому середовищі хітозан є поліелектролітом, оскільки макромолекули протонуються (Рис. 13а). Величина сумарного заряду макромолекул, а також їх конформація в значній мірі залежать від рН середовища. Разом з тим, ОП проявляє амфіфільні властивості, які зумовлені наявністю в його структурі гідрофільних ланцюгів поліетиленоксиду і ліпофільних ароматичних та аліфатичних фрагментів.

При цьому утворюється колоїдна система, дисперсною фазою якої є частинки Хіт-ОП.



Рис. 15. ІЧ-спектри з перетворенням Фур'є хітозану (1) і частинок Хіт-ОП, одержаних при рН 4,3 і співвідношеннях $\text{COOH}:\text{NH}_2$ 0,4 (2) або 0,9 (3).

при 1412 cm^{-1} . Це дозволяє стверджувати, що формування частинок Хіт-ОП відбувається за рахунок утворення йонних зв'язків між аміногрупами хітозану та карбоксильними групами ОП.

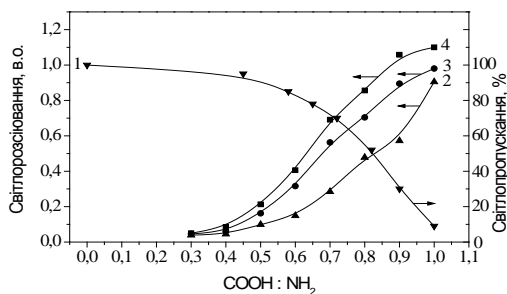


Рис. 16. Залежність світлопропускання (1) та світлорозсіювання (2-4) дисперсій Хіт-ОП від співвідношення COOH та NH_2 груп при формуванні дисперсій, при різних рН: рН 4,25 (1, 3), рН 3,1 (2); рН 4,9 (4).

Дослідження величини ζ -потенціалу частинок показало, що одночасно зі зростанням співвідношення карбоксильних та аміногруп з 0,3 до 1,0 зменшується величина ζ -потенціалу частинок з $+35,0 \text{ мВ}$ до $+17,4 \text{ мВ}$. Очевидно, що збільшення вмісту карбоксильних груп сприяє утворенню більшої кількості йонних зв'язків між хітозаном та ОП і, відповідно, зменшенню концентрації незв'язаних протонуваних аміногруп в об'ємі частинки. При цьому, електростатичні сили відштовхування між позитивно зарядженими макроланцюгами хітозану послаблюються, що призводить до ущільнення структури частинок Хіт-ОП і зменшення їх розмірів.

Агрегативна стабільність дисперсії самоорганізованих частинок Хіт-ОП забезпечується наявністю на поверхні частинок протонуваних аміногруп хітозану, які створюють поверхневий позитивний заряд, що перешкоджає їх агрегації. Це

Для визначення природи зв'язку між макромолекулами хітозану та ОП були одержані ІЧ-спектри з перетворенням Фур'є хітозану та частинок Хіт-ОП (Рис. 15). У спектрі частинок Хіт-ОП (крива 2) в порівнянні з хітозаном (крива 1) зменшується інтенсивність смуги поглинання при 1630 cm^{-1} (група NH_2) і при подальшому зростанні вмісту груп COOH у частинках (крива 3) зникає. Порівняно зі спектром хітозану, в спектрі частинок Хіт-ОП з'являються нові смуги поглинання, які відповідають наявності карбоксилат-аніону COO^- : перша смуга при 1570 cm^{-1} , на яку накладається інша смуга поглинання при $1600\text{-}1575 \text{ cm}^{-1}$ (катіон NH_3^+) та друга смуга

Встановлено, що на розміри частинок значний вплив має мольне співвідношення карбоксильних груп ОП та аміногруп хітозану. Так, зростання в системі вмісту COOH груп веде до збільшення кількості частинок і зменшення їх розміру, про що свідчать результати вимірювання світлопропускання та світлорозсіювання водних дисперсій частинок Хіт-ОП (Рис. 16). Гідродинамічний діаметр частинок Хіт-ОП зменшується з 550 нм до 334 нм при збільшенні співвідношення карбоксильних груп ОП до аміногруп хітозану з 0,7 до 1,0 при рН 4,25.

пояснює те, що зразки, які містили надлишок аміногруп за $3,0 < \text{pH} < 5,0$ були агрегативно стабільними, а розмір частинок не змінювався протягом 10-14 днів.

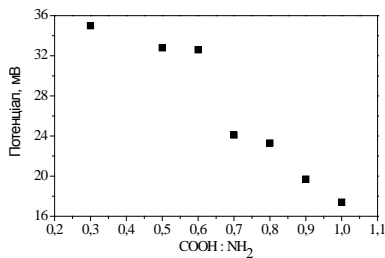


Рис. 17. Залежність ζ -потенціалу частинок Хіт-ОП при рН 5,0 від співвідношення груп COOH і NH₂.

На розміри частинок дисперсної фази впливає також рН середовища. Як видно з Рис. 18, гідродинамічний діаметр вже сформованих частинок Хіт-ОП зменшується у 2-2,5 рази при зростанні рН з 3,0 до 5,0. Така зміна зумовлена зростанням ступеня дисоціації карбоксильних груп ОП, що призводить до зростання електростатичної взаємодії та ущільнення упаковки між макромолекулами хітозану та ОП (Рис. 14). У свою чергу, при зниженні рН від 5,0 до 3,0 аміногрупи хітозану протонуються, що веде до зростання інтенсивності електростатичного відштовхування між однойменно зарядженими ланками макромолекул хітозану та покращення їх гідратації. Все це призводить до збільшення розміру частинок Хіт-ОП (Рис. 18, криві 1-3) та зростання їх ζ -потенціалу (Рис. 18, крива 4).

При рН < 2,8, карбоксильні групи ОП практично не дисоціюють і втрачають здатність утворювати йонні зв'язки, що унеможлиблює електростатичну взаємодію між хітозаном та ОП, і частинки розчиняються. При зростанні рН розчину, знову спостерігається утворення дисперсної системи. Таким чином, самоорганізація частинок Хіт-ОП носить зворотний характер. Можна стверджувати, що частинки проявляють властивості йонно зшитого гідрогелю і є рН-чутливими.

Особливістю одержаних нами йонно зшитих частинок Хіт-ОП є наявність у їх структурі реакційноздатних пероксидних груп, які здатні генерувати вільні радикали при підвищених температурах. Відомо, що в присутності радикальних ініціаторів макромолекули хітозану та ПЕГ здатні вступати в реакції передачі ланцюга з утворенням макрорадикалів та їх подальшої рекомбінації. Перебіг таких радикальних процесів призводить до формування перехресних міжмолекулярних зв'язків, що супроводжується утворенням ковалентно зшитих частинок Хіт-ОП.

Разом з тим, при еквімолярному співвідношенні карбоксильних та аміногруп, за рН 4,25 – 5,0, дисперсія втрачає стабільність і відбувається агрегація частинок. При такому співвідношенні хітозану та ОП всі протоновані аміногрупи зв'язані з іонізованими карбоксильними групами. Це спричиняє зниження заряду поверхні Хіт-ОП (Рис. 17) та приводить до зменшення електростатичної стабільності дисперсії частинок. Таким чином, для забезпечення стабільності дисперсій необхідно підтримувати надлишок вільних аміногруп, тобто співвідношення COOH : NH₂ < 1,0.

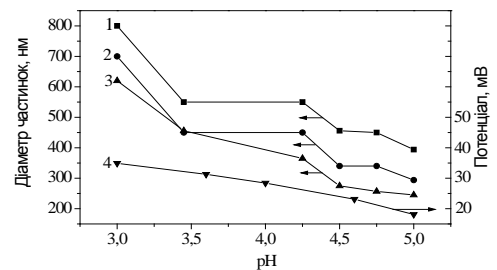


Рис. 18. Залежність гідродинамічного діаметру (1-3) і ζ -потенціалу дисперсій частинок Хіт-ОП від рН при різних співвідношеннях COOH і NH₂ груп: 1 – 0.7; 2 – 0.8; 3, 4 – 0.9.

Так, після прогрівання за 333 К протягом 3 год частинок Хіт-ОП, сформованих при рН 3,5, і співвідношенні COOH та NH₂ груп 0,9, спостерігається зменшення їх гідродинамічного діаметру з 420 до 240 нм, очевидно, за рахунок ущільнення, що є наслідком утворення ковалентних зв'язків між фрагментами хітозану та ОП.

Слід відмітити, що в результаті термооброблення частинки втрачають здатність розчинятись в сильно кислих середовищах (рН < 2,8), що підтверджує наявність у них ковалентно зшиті тривимірної сітки. На відміну від йонно зшитих частинок, які в кислому середовищі розчиняються, ковалентно зшиті частинки лише набрякають і збільшуються у розмірах.

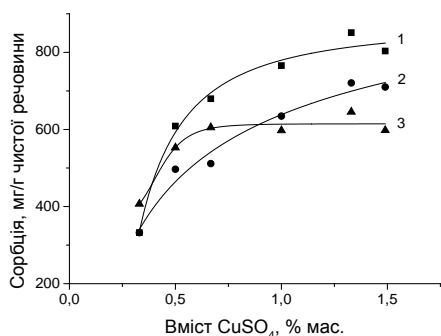


Рис. 19. Залежність сорбції Cu²⁺ полімерними частинками Хіт-ОП від концентрації CuSO₄ у розчині та різного співвідношення COOH та NH₂ груп: 1 – 0,8; 2 – 0,9; 3 – 1. Збільшення кількості аміногруп, тобто хітозану, також призводить до збільшення сорбції йонів міді.

ФОРМУВАННЯ ГІДРОГЕЛІВ ХІТОЗАНУ КОВАЛЕНТНО ЗАКРІПЛЕНИХ ДО ПОВЕРХНІ СКЛА

Ефективність та довговічність експлуатації медичних імплантатів і пристроїв в організмі людини, в першу чергу, залежить від біосумісності міжфазної області між тканиною і матеріалом імплантату. Полімерні гелі є привабливими матеріалами для використання як біосумісних поверхневих покриттів для металевих імплантатів (сплави титану, хрому, кобальту тощо). Прищеплення гідрогелю до поверхні імплантованих матеріалів поліпшує біосумісність і загальну продуктивність цих пристроїв.

В останні роки запропоновано трибохімічну стратегію для прищеплення гідрогелевих сіток до поверхні титану або інших металевих об'єктів. Вона передбачає формування шару SiO₂ на поверхні титанової пластини (керамізація поверхні титану), що дозволяє приєднати фотореактивні групи і фотоініціювати прищеплення полімерного гідрогелю до поверхні титану.

В роботі здійснено прищеплення до поверхні скла гідрогелю на основі хітозану та фрагментів ПЕГ. Попередньо, як модельне дослідження, було здійснено прищеплення до поверхні скла термочутливого наночастинок N-ізопропілакриламід. Формування наночастинок здійснювали у три етапи: 1. Модифікація поверхні скла γ-амінопропіл(триетокси)силаном (APTES); 2. Прищеплення пероксидовмісного олігоестеру; 3. Формування термочутливого наночастинок N-ізопропілакриламід.

При модифікації поверхні скла γ -амінопропіл(триетокси)силаном досягається іммобілізація на поверхні первинних аміногруп. За участю цих аміногруп, до поверхні модифікованого скла прищеплювали пероксидовмісний олігоестерний модифікатор. Максимальна товщина наночару при проведенні модифікації протягом 180 хв. становить близько 1-1,5 нм.

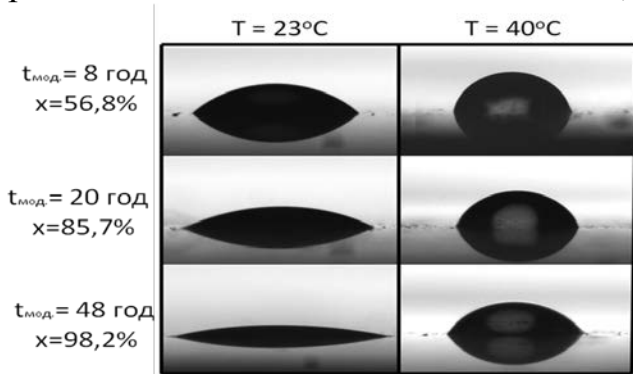


Рис. 20. Динаміка змочування водою поверхонь з різним ступенем модифікації (x) полі(*N*-ізопропілакриламідом)

Термочутливі властивості модифікованої поверхні (завдяки наявності фрагментів макромолекули поліетиленгліколю), проявляються при більш як 50% модифікації поверхні. При цьому збільшення контактного кута змочування, що означає зміну властивостей гідрофільної поверхні до гідрофобної, при зміні температури зростало з часом модифікації, тобто її ступенем. (Рис. 20)

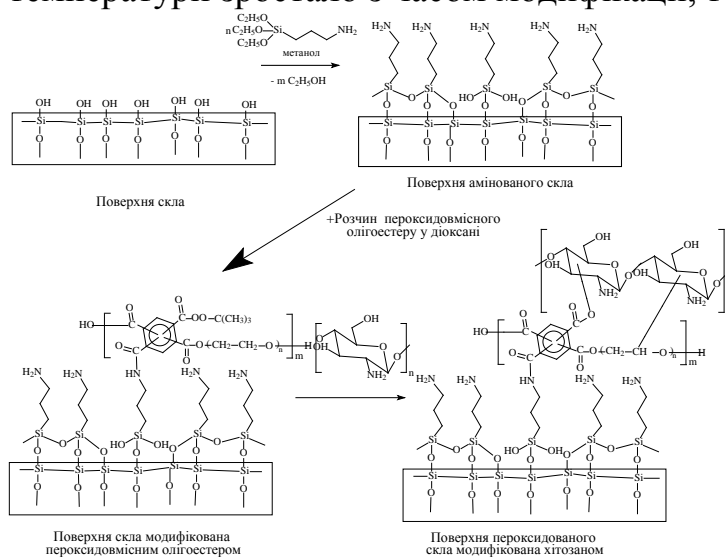


Рис. 21. Схема формування гідрогелів хітозану ковалентно закріплених до поверхні скла.

іммобілізували на ній первинні аміногрупи. В подальшому, за участю аміногруп, поверхню модифікованого скла пероксидували прищепленням до неї пероксидовмісного олігоестерного модифікатора. Нарешті, до пероксидованої поверхні прищеплювали макромолекули хітозану за радикальним механізмом. За другим методом, на оброблену γ -амінопропіл(триетокси)силаном поверхню скла прищеплювали макромолекули хітозану за допомогою глутарового альдегіду за конденсаційним механізмом.

Формування модельних термочутливих шарів на поверхні скла, прищеплених за радикальним механізмом, здійснювали методом ініціювання "від пероксидованої поверхні". До поверхні скла при термообробленні прищеплювали термочутливі "щітки" полі(*N*-ізопропілакриламід). Змінюючи умови прищеплення *N*-ізопропілакриламід (час та температуру термооброблення), контролювали ступінь модифікації поверхні.

На підставі результатів попередніх досліджень, в роботі запропоновано новий метод модифікації поверхні скла. Використання функціоналізованих похідних силану та олігопероксиду дозволило створити прищеплені до поверхні гідрогелі на основі хітозану (Рис. 21).

З використанням розробленої методики модифікації поверхні скла, прищеплення хітозану до поверхні здійснювали двома методами. За першим методом поверхню скла обробляли γ -амінопропіл(триетокси)силаном та

Підтвердженням ковалентного зв'язування олігопероксиду з поверхнею амінованого скла є зміна значень контактних кутів змочування та складових вільної поверхневої енергії немодифікованої та модифікованої скляної поверхні.

Таблиця 2. Значення контактних кутів змочування та величин вільної поверхневої енергії модифікованих скляних поверхонь

Поверхня	$\Theta_{\text{Вода}}, ^\circ$	$\Theta_{\text{Дийодметан}}, ^\circ$	Складові поверхневої енергії		
			λ_s^d , дин/см	λ_s^h , дин/см	λ_s , дин/см
Скло	48,50±3	51,61±3	22,49	28,88	51,37
ОП-CS	63,80±3	51,68±3	25,24	16,51	41,75
GA-CS	62,77±3	53,67±3	23,87	17,93	41,80

Так, видно, що, як при модифікації поверхні скла за радикальним механізмом (Табл. 2, ряд 2.), так і при модифікації з використанням реакцій конденсації глутаровий альдегід – хітозан (Табл. 2, ряд 3.), величини вільної поверхневої енергії λ_s практично співпадають. Це підтверджує можливість модифікації поверхні скла за обома методами через прищеплення макромолекули хітозану.

Таблиця 3. Зміна товщини шару гідрогелю, прищепленого до поверхні скла

Поверхня	Зміна товщини шару, %	Ступінь набрякання
GA-CS, рН 6	0,9±0,3	1,03
ОП-CS, рН 6	18±0,4	1,64
ОП-CS, рН 3,1	39±0,4	2,69

Разом з тим, якщо поверхневий шар прищепленого шару хітозан – олігопероксид набрякає у воді (Табл. 3), з утворенням видимого гідрогелевого покриття, то прищеплений шар хітозан – глутаровий альдегід такого покриття не утворює. Це пояснюється різною природою ковалентних міжмолекулярних зв'язків та утворенням 3D структур за радикальним механізмом.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені методи синтезу ковалентно зшитих гідрогелів та полімерних частинок на основі хітозану та реакційноздатних олігомерів – поліоксіетилендисукцинатів або олігопероксиду (тридекаоксиетилен-біс(монотрет-бутилпероксипіромелітат)) без введення додаткових зшивачів, каталізаторів і активаторів функційних груп.

2. Синтезовано і охарактеризовано 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозид (1-О-бензилглюкозамін) як модель мономерної ланки макромолекули хітозану. Досліджено його взаємодію з поліоксіетилендисукцинатами при термічній обробці. Встановлено, що при взаємодії відбувається утворення ковалентних амідних зв'язків між аміногрупами 1-О-бензилглюкозаміну і карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинатів.

3. За результатами ІЧ-, ^1H ЯМР- спектроскопії та термогравіметричного аналізу встановлено, що при термічній обробці макромолекул хітозану та поліоксіетилендисукцинатів відбувається формування тривимірного полімерного каркасу гідрогелю, як і при взаємодії модельного Д-глюкозаміну, через реакцію аміногруп хітозану з карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинатів. При цьому відбувається одночасна взаємодія аміногруп хітозану з естерними групами ПЕГ-дисукцинатів.

4. Розроблено метод одержання самоорганізованих реакційноздатних субмікронних гідрогелевих йонно зшитих частинок Хіт-ОП через міжмолекулярну

електростатичну взаємодію між протилежно зарядженими макроланцюгами хітозану та олігомерними молекулами олігопероксиду у водному середовищі. Розмір частинок залежить від рН середовища та мольного співвідношення карбоксильних груп ОП та аміногруп хітозану під час їх формування. Одержані частинки проявляють рН-чутливі властивості, оскільки вони здатні змінювати розміри або розчиняються у відповідь на зміну рН середовища.

5. Встановлено, що наявність пероксидних груп у складі гідрогелевих йонно зшитих частинок Хіт-ОП надає можливість формувати ковалентно зшиті полімерні частинки Хіт-ОП через радикальні реакції полімеризації ініційовані радикалами, які генеруються пероксидними фрагментами ОП. Зшиті частинки втрачають здатність розчиняються у воді, але набрякають і зберігають рН-чутливі властивості. Такі полімерні частинки здатні сорбувати йони металів, а ефективність сорбції визначається кількістю фрагментів хітозану на поверхні частинок.

6. Одержані гідрогелі на основі хітозану та реакційноздатних олігомерів здатні до абсорбції та вивільнення барвників та проявляють антибактеріальну активність відносно бактеріальних культур *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*.

7. Встановлено, що через послідовне амінування та пероксидацію поверхні скла олігопероксидом та подальшу взаємодію макромолекул хітозану з пероксидованою поверхнею досягається формування тривимірного шару гідрогелю на основі хітозану та олігопероксиду, що містить фрагменти макромолекул ПЕГу, прищепленого до поверхні. Одержані прищеплені гідрогелі представляють інтерес для використання як біосумісні гідрогелеві покриття металевих імплантатів (титанові сплави).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ:

1. Nadiya Popadyuk Ionically and covalently crosslinked hydrogel particles based on chitosan and poly(ethylene glycol) / Nadiya Popadyuk, Oksana Zholobko, Volodymyr Donchak, Khrystyna Harhay, Olha Budishevskaya, Andriy Voronov, Ananiy Kohut, Stanislav Voronov // Chemistry and chemical technology. - Volume 8, №2. - 2014. - P.171-176
(*Особистий внесок здобувача полягає у формуванні йонно та ковалентно зшитих частинок на основі хітозану, дослідженні їх властивостей*)
2. Жолобка О.Ю. Особливості формування гідрогелів на основі хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів шляхом термообробки / Жолобка О.Ю., Тарнавчик І.Т., Воронов А.С., Будішевська О. Г., Когут А.М., Воронов С.А. // Доповіді НАН України. - № 5. - 2014. - С.128-137
(*Особистий внесок здобувача полягає у формуванні гідрогелів, проведенні експериментів та обговоренні одержаних результатів*)
3. О.Ю. Жолобка Формування гідрогелів на основі хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів / О.Ю. Жолобка, І.Т. Тарнавчик, А.С. Воронов, З.І., Демчук, О.Г. Будішевська, А.М. Когут, С.А. Воронов // Полімерний журнал. - Т.36, № 1. – 2014.- С.78-84.
(*Особистий внесок здобувача полягає у синтезі гідрогелів на основі хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів та обговоренні одержаних результатів*).
4. О.Ю.Жолобка Особливості взаємодії глюкозаміну як моделі мономерної ланки макромолекули хітозану і поліетиленглікольдисукцинатів / О.Ю.Жолобка, І.Т.Тарнавчик, А.С.Воронов, З.І.Демчук, О.Г.Будішевська, А.М.Когут, С.А.Воронов // Полімерний журнал. - Т.36, № 2. – 2014.- С.162-175.
(*Особистий внесок здобувача полягає у дослідженні взаємодії глюкозаміну та поліетиленглікольдисукцинатів та обговоренні одержаних результатів*).

5. Н.Ю. Соломко рН-чутливі самоорганізовані реакційноздатні субмікронні частинки на основі хітозану та олігопероксиду / Н.Ю. Соломко, О.Ю. Жолобко, В.А. Дончак, Х.І. Гаргай, О.Г. Будішевська, С.А. Воронов // Вопросы химии и химической технологии. – 2013. – №3. – С.38-42.
(Особистий внесок здобувача полягає у дослідженні властивостей субмікронних частинок на основі хітозану та олігопероксиду та обговоренні результатів).
6. Stetsyshyn Yu.B. Temperature sensitive “non-fouling” nanolayers based on poly(w-ethyltriethylenglycol-a-methacrylate) / Stetsyshyn Yu.B., Zholobko O.Yu., Kostruba A.M., Donchak V.A., Hargay Kh.I., Ripak L.M., Voronov S.A. // Ukrainian Chemistry Journal. - Volume 79, №8. – 2013. - P.123-129
(Особистий внесок здобувача полягає у формуванні температурочутливих наношарів, прищеплених на поверхню скла).
7. Yu. Stetsyshyn Temperature and pH dual-responsive coating of oligoperoxide-graft-poly(N-isopropylacrylamide). Wettability, morphology, and protein adsorption / Yu. Stetsyshyn, J. Zemła, O. Zolobko, K. Fornal, A. Budkowski, A. Kostruba, V. Donchak, H. Harhay, K. Awsiuk, J. Rysz, A. Bernasik, S. Voronov // Journal of Colloid and Interface Science. – 2012.- 387(1). – P.95-105
(Особистий внесок здобувача полягає у формуванні прищепленого шару N-ізопропілакриламід).
8. Жолобко О. Формування, структура та властивості рН- та термочутливого наношару олігопероксид-графт-полі(п-ізопропілакриламід), прищепленого до поверхні пероксидованого скла / Жолобко О., Стецишин Ю., Гаргай Х., Ріпак Л., Дончак В. // Вісник НУ “Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2012. – №726. – С.357-362.
(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні аналізу та узагальненні результатів).
9. Стецишин Ю. Структура та властивості олігоестерного термочутливого наношару, прищепленого до поверхні скла / Стецишин Ю., Жолобко О., Коструба А., Земла Ю., Форнал К., Дончак В., Гаргай Х., Будковські А., Воронов С. // Доповіді НАН України. – 2011. – №10. – С.125-130.
(Особистий внесок здобувача полягає у підготовці зразків до аналізу, обговоренні отриманих результатів).
10. Стецишин Ю. Структура та властивості поверхні пероксидованого скла, модифікованого полі(моноетилованим триетиленглікольметакрилатом) / Стецишин Ю., Жолобко О., Бегей І., Дончак В., Гаргай Х., Ріпак Л. // Вісник НУ “Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2011.- №700. – С.387-391.
(Особистий внесок здобувача полягає у підготовці зразків та модифікації поверхні скла).
11. Ю. Стецишин Модифікація поверхні скла гетерофункціональними пероксидними олігоестерами / Ю. Стецишин, О. Жолобко, В. Дончак, Х. Гаргай // Вісник НУ “Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2010. – №667.- С.351-356.
(Особистий внесок здобувача полягає у модифікації поверхні скла пероксидовмісними олігоестерами).
12. Oksana Zholobko Crosslinked Hydrogel Particles Based on Chitosan and Poly (ethylene glycol) / Oksana Zholobko, Nadiya Popadyuk, Volodymyr Donchak, Andriy Voronov // 16th JCF-Frühjahrssymposium, Jena, Germany, March 26-29, 2014. - P. 172.
13. Zoriana Demchuk Hydrogels based on chitosan and polyethylene glycol succinates interactions / Zoriana Demchuk, Oksana Zholobko, Igor Tarnavchuk, Andriy Voronov, Ananiy Kohut // 16th JCF-Frühjahrssymposium, Jena, Germany, March 26-29, 2014. - P. 174.
14. Oksana Zholobko Polyoxyethylene containing chitosan derivatives for the development of hydrogels / Oksana Zholobko, Igor Tarnavchuk, Zoriana Demchuk, Andriy Voronov, Olha Budishevskaya, Stanislav Voronov // Міжнародна конференція молодих вчених «Хімія та хімічні технології». Львів, Україна, 21-23 листопада, 2013.
15. О.Ю. Жолобко Самоорганізовані реакційноздатні субмікронні частинки на основі хітозану та олігопероксиду / О.Ю. Жолобко, О.Г. Будішевська, Н.Ю. Соломко, В.А.Дончак, Х.І. Гаргай, С.А. Воронов // Тези доповідей XIII Української конференції з хімії високомолекулярних сполук «ВМС-2013». Київ, Україна, 7-10 жовтня, 2013. – С.435-437.

16. Будішевська О.Г. Гідрогелі на основі кополімерів хітозан-пр-полівінілпіролідон для транспортування лікарських засобів / Будішевська О.Г., Панченко Ю.В., Соломко Н.Ю., Жолобок О.Ю., Демчук З.І., Воронов С.А. // «Хімія, Біо- і Нанотехнології, Екологія та Економіка в Харчовій та Косметичній Промисловості». Щелкіно, Крим, Україна. 10-13 червня, 2013. - С. 90-95.
17. Жолобок О.Ю. Похідні хітозану та поліетиленгліколів для створення гідрогелів / Жолобок О.Ю., Будішевська О.Г., Демчук З.І., Вострес В.Б., Воронов С.А. // «Хімія, Біо- і Нанотехнології, Екологія та Економіка в Харчовій та Косметичній Промисловості». Щелкіно, Крим, Україна, 10-13 червня, 2013. - С. 38-39.
18. Демчук З.І. Гідрогелі на основі хітозану і дисукцинатів поліетиленгліколів як носії лікарських препаратів / Демчук З.І., Жолобок О.Ю., Будішевська О.Г. Воронов С.А. // Тези доповідей П'ятої Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразинські читання-2013", Харків, Україна, 22-25 квітня, 2013. - С.175-176.
19. Жолобок О.Ю. Формування субмікронних частинок хітозану через інtermолекулярне комплексоутворення / Жолобок О.Ю., Соломко Н.Ю., Будішевська О.Г. Гаргай Х.І, Дончак В.А., Попадюк А.І., Воронов С.А. // VII Відкрита українська конференція молодих вчених з високомолекулярних сполук ВМС-2012, Київ, Україна, 15-18 жовтня, 2012. – С.123.
20. Yuriy Stetsyshyn «Smart» biomimetic surfaces – novel trend in biomaterials / Yuriy Stetsyshyn, Katarzyna Fornal, Oksana Zolobko, Joanna Zemla, Andrzej Budkowski, Andriy Kostruba, Volodymyr Donchak, Kristina Harhay, Kamil Awsuik, Stanislav Voronov // Book of Abstracts Polychar 20 World Forum on Advanced Material. Dubrovnik, Croatia, March 26-30, 2012. - P.226
21. Ю. Стецишин Гетерофункциональные пероксидсодержащие олигоэферы на основании пиромеллитовой кислоты – эффективные прекурсоры формирования привитых полимерных нанослоев / Ю. Стецишин, О. Жолобок, И. Бегей, В. Дончак, Х. Гаргай, С. Воронов // Тезы докладов IV международной конференции-школы по химии и физикохимии олигомеров “Олигомеры-2011”. Казань, 30 мая - 4 июня, 2011, Т.2, 153.
22. O. Zolobko The structure and properties of oligoester thermoresponsible nanolayers grafted to the glass surface / O. Zolobko, J. Zemła, K. Fornal, A. Kostruba, V. Donchak, H. Harhay, Yu. Stetsyshyn, A. Budkowski, S. Voronov // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, Beregove, Україна, 6 – 10 вересня, 2010, С.97
23. Yu. Stetsyshyn The formation and properties of dextran-albumine nanostructure on the glass surface / Yu. Stetsyshyn, A. Kostruba, O. Zolobko, T. Kurysko, V. Donchak, H. Harhay, L. Ripak, S. Voronov // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology. Beregove, Україна, 6 – 10 вересня, 2010. – С.31
24. O.Zolobko Kinetics of the adsorptive nanolayers forming from fluorinated oligoperoxides.Ellipsometric study / O.Zolobko, A.Kostruba, Yu.Stetsyshyn, A.Zaichenko, N.Mitina, S.Mayevska // International Symposium devoted to the 80th anniversary of Academician O.O.Chuiko «Modern problems of surface chemistry and physics», Kyiv, Україна, May 18 – 21, 2010. – P.278-279.
25. Ю. Стецишин Дослідження поверхні скла модифікованого адсорбційними наночастинами олигопероксидів методом атомно-силової мікроскопії / Ю. Стецишин, О. Жолобок // Матеріали всеукраїнської наукової конференції Тернопільського державного університету ім. І. Пулюя. Тернопіль, Україна, 13-14 травня, 2009. – С.261.
26. V. Donchak Poly(ethylene terephthalate) surface modification by peroxide oligomers and dextran / V. Donchak, Yu. Stetsyshyn, Kh. Harhay, S. Voronov, Oх. Zholobko // V науково-технічна конференція «Поступ у нафтогазопереробній промисловості». Львів, Україна, 9-12 червня, 2009, С.77-78.

АНОТАЦІЯ

Жолобок О.Ю. Синтез гідрогелів та полімерних частинок на основі хітозану та реакційноздатних олігомерів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук. – Національний університет „Львівська політехніка”, Львів, 2014.

Дисертація присвячена синтезу гідрогелів та полімерних частинок на основі хітозану та реакційноздатних олігомерів – поліоксіетиленглікольдисукцинатів або олігопероксиду (тридекаоксиетилен-біс(монотрет-бутилпероксипіромелітат)) без додаткових каталізаторів, зшивачів та активаторів функційних груп. Вперше досліджено формування ковалентних зв'язків між карбоксильними групами поліоксіетиленглікольдисукцинатів та аміногрупами 1-О-бензилглюкозаміну, як моделі мономерної ланки хітозану. Одержані гідрогелі здатні до сорбції та вивільнення барвників та проявляють антибактеріальну активність відносно бактеріальних культур *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. Одержано самоорганізовані реакційноздатні субмікронні гідрогелеві йонно зшиті частинки Хіт-ОП міжмолекулярною електростатичною взаємодією між протилежно зарядженими макроланцюгами хітозану та олігомерними молекулами олігопероксиду у водному середовищі та, подальшою радикальною полімеризацією, ковалентно зшиті полімерні частинки Хіт-ОП. Одержані полімерні частинки на основі хітозану мають бактерицидні властивості і можуть використовуватися для сорбції йонів Cu^{2+} та для очищення води. Розроблено метод формування гідрогелів хітозану, ковалентно прищеплених до поверхні скла, який може знайти застосування для виготовлення імплантатів.

Ключові слова: хітозан, гідрогель, глюкозамін, поліоксіетиленгліколь, олігопероксид, ацилування, аміноліз, мономерна ланка макромолекули хітозану, рН-чутливі частинки; самоорганізація.

АННОТАЦІЯ

Жолобко О.Ю. Синтез гидрогелей и полимерных частиц на основе хитозана и реакционноспособных олигомеров. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений. Национальный университет «Львовская политехника», Львов, 2014.

Диссертация посвящена синтезу гидрогелей и полимерных частиц на основе хитозана и реакционноспособных олигомеров - полиэтиленгликольдисукцинатов или олигопероксида (тридекаоксиэтилен-бис(монотрет-бутилпероксипіромелітат)) без дополнительных катализаторов, сшивающих агентов и активаторов функциональных групп. Впервые исследовано формирование ковалентных связей между карбоксильными группами полиэтиленгликольдисукцинатов и аминогруппами 1-О-бензилглюкозамина, как модели мономерного звена хитозана. Полученные гидрогели способны к сорбции и высвобождению красителей и проявляют антибактериальную активность в отношении бактериальных культур *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Получены самоорганизующиеся реакционноспособные субмикронные гидрогелевые ионно сшитые частицы Хит -ОП межмолекулярным электростатическим взаимодействием между противоположно заряженными макроцепями хитозана и олигомерными молекулами олигопероксида в водной среде. Последующей радикальной полимеризацией, при термообработке, ковалентно сшитые частицы Хит -ОП. Полимерные частицы на основе хитозана

обладают бактерицидными свойствами и могут использоваться для сорбции ионов Cu^{2+} и для очистки воды. Разработан метод формирования гидрогелей хитозана, ковалентно привитых на поверхность стекла, может найти применение для изготовления имплантатов.

Ключевые слова: хитозан, гидрогель, глюкозамин, полиэтиленгликоль, олигопероксид, ацилирование, аминолит, мономерное звено макромолекулы хитозана, рН-чувствительные частицы; самоорганизация.

SUMMARY

Zholobko O.Yu. Synthesis of hydrogels and polymeric particles based on chitosan and reactive oligomers. – Manuscript.

Thesis for a PhD degree in Chemical Sciences, speciality 02.00.06 – Chemistry of macromolecular compounds. – Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2014.

The thesis is devoted to the synthesis of hydrogels and polymer particles based on chitosan and reactive oligomers – polyethylene glycol disuccinates or oligoperoxide without additional catalysts and activators of the functional groups. Formation of covalent bonds between carboxylic groups of polyethylene glycol disuccinates and amino groups of 1- O- benzylglucosamine as a model of monomer unit of chitosan was studied. The hydrogel films, filled with a dye, are capable of prolonged releasing it into an aqueous medium. It was shown that 2SA-PEG-CS films possess antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Self-assembled pH-sensitive reactive submicron-sized particles were developed *via* intermolecular electrostatic interactions between chitosan and an oligomeric macromolecules of the oligoperoxides in an aqueous medium and, further radical polymerization to form covalently crosslinked particles CS-OP. The obtained polymer particles based on chitosan possess antibacterial properties and can be used in water purification and for sorption of Cu^{2+} . The method of hydrogels formation from chitosan covalently grafted to the surface of the glass can be used for the implants manufacture.

Keywords: chitosan, hydrogel, D-glucosamine, polyethylene glycol, oligoperoxide, acylation, aminolysis, monomer unit of chitosan, pH-responsive particles, self-assembly.