

АМФІФІЛЬНІ ДІЕСТЕРИ ПІРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ СОЛЮБІЛІЗАЦІЇ ЛІПОФІЛЬНИХ РЕЧОВИН У ВОДІ

© Хоменко О.І., Кудіна О.О., Бубен Р.Г., Будішевська О.Г., Воронов А.С., Воронов С.А., 2014

Амфіфільні ПАР – діестери піромелітової кислоти з ліпофільними та гідрофільними фрагментами використано для колоїдного розчинення ряду ліпофільних речовин. Амфіфільні ПАР у водному середовищі утворюють сферичні міцели та міцелярні агрегати, які солюбілізують водонерозчинні речовини залежно від їх природи та будови ПАР.

Ключові слова: амфіфільні діестери піромелітової кислоти, солюбілізація, ліпофільні речовини.

Amphiphilic surfactants, diesters of pyromellitic acid with lipophilic and hydrophilic fragments, were used for colloidal solubilization of lipophilic agents. In aqueous solution amphiphilic surfactants form spherical micelles and micellar aggregates which solubilize water-insoluble agents, depending on their nature and surfactant structure.

Key words: amphiphilic diesters of pyromellitic acid, solubilization, lipophilic agents.

Вступ. В останні роки спостерігається значний інтерес до синтезу нових поверхнево-активних речовин (ПАР) та формування за їх участю прямих та зворотних міцел та міцелярних структур [1]. Такі міцелярні структури можуть слугувати як нанореакторами та наноконтейнерами, зокрема для доставки лікарських засобів, синтезу наночастинок металів та їх оксидів тощо [2–4].

Відомо, що лікувальний потенціал великої кількості протипухлинних препаратів та інших терапевтичних засобів, рекомендованих для лікування багатьох онкологічних, серцево-судинних та запальних захворювань, обмежується їх фізико-хімічними властивостями, зокрема малою розчинністю у водних середовищах. Це зумовлює розвиток досліджень нанотерапевтичної доставки ліків з використанням асоціатів ПАР молекулярного розміру.

Крім того, ПАР почали широко використовувати в біотехнології для екстракції протеїнів з клітинних мембран, як стабілізуючі і денатуруючі агенти [5]. Міцелярні структури на їх основі використовуються і як носії, що проникають через клітинну мембрану [6]. Зокрема, амфіфільна ПАР Тритон Х-100 (4-октилфенолполіетоксилат) використовується для лізису клітин з метою екстракції білків чи інших клітинних мембран, для проведення трансфекції [7].

Отже, актуальною проблемою є створення наноносіїв (наноконтейнерів) на основі міцел та міцелярних агрегатів для іммобілізації ліпофільних водонерозчинних речовин з метою збільшення їх колоїдної розчинності у водному середовищі, що може бути використано для застосування [8, 9]. Гідрофобні взаємодії молекул речовин дифільного характеру у водних розчинах приводять до утворення компактних структур, якими є міцели і міцелярні агрегати, що забезпечують найменший контакт неполярних груп з водою [10]. Вивчення структури і властивостей таких асоціатів є необхідним для ефективної іммобілізації ліпофільних водонерозчинних речовин, зберігання і доставки їх у наноконтейнерах і розуміння процесу солюбілізації.

З огляду на це, синтез нових амфіфільних ПАР на основі піромелітового діангідриду та дослідження міцелярних систем, які утворюються у водних середовищах, є актуальною проблемою.

Мета роботи – синтезувати нові амфифільні ПАР-діестери піромелітової кислоти та дослідити властивості і характеристики міцел і міцелярних агрегатів, які утворюють ці амфифільні ПАР у водному середовищі, а також дослідити залежності іммобілізації (солубілізації) ліпофільних водонерозчинних речовин різної природи колоїдними розчинами нових амфифільних ПАР.

Експериментальна частина. Матеріали. Піромелітовий діангідрид (ПМДА) (Aldrich). Монометилловий етер поліетилегліколю з молекулярною масою M_r 550 (МПЕГ₅₅₀), вміст основної речовини > 98 % (Aldrich) очищали відгонкою азеотропної суміші води з бензолом. Триетиламін (ТЕА) (Aldrich) очищали вакуумною перегонкою. Аліфатичний спирт (АС) 1-октанол (Окт) очищали за методикою [11], цетиловий спирт (Цет) (Aldrich) використовували без очищення. Диметилформаїд (ДМФА) (Aldrich) очищали висушуванням над КОН протягом 24 год, потім над СаО – 48 год і подальшою вакуумною перегонкою.

Синтез дієстерів піромелітової кислоти (ДЕПК) здійснювали двостадійно послідовною взаємодією ПМДА з АС та МПЕГ₅₅₀ у ДМФА за еквімолярного співвідношення реагентів, їх концентрації 2,0 моль/л у присутності ТЕА (0,02 моль/л) за температури 353 К до конверсії, близької до 99 % [12]. Конверсію реагентів контролювали за вмістом СООН груп у продуктах реакції. Після утворення ДЕПК з реакційної суміші відганяли розчинник ДМФА за зниженого тиску. Склад і структуру одержаних ДЕПК підтвержували ІЧ- та ПМР- спектроскопією [12].

Критичну концентрацію міцелоутворення ККМ ДЕПК у водних розчинах визначали за ізотермою поверхневого натягу. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів ДЕПК одержували за допомогою тензіометра Дю-Нуї за 293 К [13].

Визначення ККМ з використанням флуоресцентної проби

Для визначення ККМ ДЕПК використана флуоресцентна спектроскопія з застосуванням пірену як флуоресцентної проби. Для цього готували розчин пірену в ацетоні концентрації 5×10^{-4} моль/л та по 20 мл цього розчину додавали у порожні пробірки та випаровували ацетон протягом 2 год за кімнатної температури, після чого туди ж додавали по 20 мл водних розчинів ДЕПК різної концентрації з рН $6,50 \pm 0,05$, який встановлювали 15 %-м розчином натрій карбонату. Розчини перемішували протягом наступних 24 год для встановлення рівноваги і солубілізації флуоресцентної проби. Для вимірювання флуоресценції 3 мл розчину ДЕПК з солубілізованим піреном вносили у флуоресцентну кювету 1.0×1.0 см². Усі спектри одержували з використанням Fluoromax-3 Fluorescence Spectrometer (Jobin Yvon Horiba) з геометрією 90° та щілиною 0,5 мм. Для збудження використали λ_{em} 390 nm.

Значення ГЛБ розраховували за Девісом [14].

Трансмісійну електронну мікроскопію (ТЕМ) здійснювали за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа TEM JEOL JEM 100CX II. Для одержання мікрофотографій зразок ДЕПК з концентрацією 0,2 % мас і рН=6,5 витримували 1 хв на поверхні підкладки (300 mesh Formvar coated grid), видаляли надлишки фільтрувальним папером. Після цього додавали 1 краплю 1 % фосфатно-вольфрамової кислоти, витримували до встановлення постійного рН 7-8, поміщали на решітку на 2 хв, видаляли надлишок фільтрувальним папером і висушували за кімнатної температури.

Метод малокутового розсіювання нейтронів (МКРН) використовували для дослідження структури міцел і міцелярних агрегатів, що утворюються під час самовпорядкування ДЕПК у водних розчинах. Експерименти проводили за постійної температури 298 К на потоці VL-6 (EQ-SANS) пульсуючого джерела нейтронів (Spallation Neutron Source) в Національній лабораторії Оак Рідж, США. Технічні характеристики потоку VL-6 наведено у табл. 1.

Технічні характеристики потоку ВЛ-6 та обслуговуючого обладнання

Відстань від джерела до зразка	14 м	Діапазон Q	$0.004 \text{ \AA}^{-1} < Q < 1.5 \text{ \AA}^{-1}$
Ширина потоку нейтронів	3,0 - 4,3 Å	Відстань від зразка до детектора	1,3-10 м
Модератор	Суперкритичний водень	Розмір детектора	двовимірний (^3He) чутливий до позитронів детектор площею 1 м^2
Інтегральний потік на селекторі	$\sim 10^7\text{-}10^9$ нейтронів/см/с	Роздільна здатність детектора	5,5×4,3 мм

Малокутове розсіювання нейтронів проводили в інноваційному режимі з пропуском кадру (frame-skipping mode) [15], який дає змогу одержати у три рази ширший потік нейтронів, ніж за стаціонарного 60 Гц режиму операції. Профілі розсіювання були радіально трансформовані у двовимірну залежність вектора розсіювання $I(q)$ з використанням відповідних стандартів і корегуючих профілів пропускання та розсіювання (розсіювання порожньої кювети, розсіювання за закритих коліматорів тощо) для корегування вад детектора. Для дослідження використовували 1 %-й розчин олігомерів за різних рН у дейтерованій воді (D_2O) за температури 298 К. D_2O використовували для збільшення контрастності міцелярних структур та уникнення некогерентного розсіювання водородом у складі розчинника. Контрастність досягається за рахунок великої різниці густини довжини нейтронного розсіювання (scattering length density, ГДР) між ізотопами водороду ^1H і дейтерію ^2H . Первинну обробку даних, а також підбір моделей для описання одержаних кривих проводили за допомогою пакета аналізу WaveMetric на основі моделей, описаних у [16, 17].

Солюбілізацію ліпофільних речовин колоїдними водними розчинами амфифільних ПАР Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ та Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ визначали за методикою [13] (Юрженко А.І.).

Як ліпофільні речовини використовували гептан, нонан, лавандову та апельсинову олії, рибу'ячий жир. Солюбілізацію проводили протягом 2 діб і визначали за залежністю показника заломлення від концентрації солюбілізованої у міцелах Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ або Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ ліпофільної речовини-солюбілізату. Максимальне і постійне значення показника заломлення відповідає максимальній концентрації солюбілізату, яка досягається за насичення ним міцел ПАР, яка визначалась за методикою [13].

Результати і обговорення. Амфифільні діестери піромелітової кислоти одержували за схемою рис. 1:

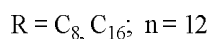
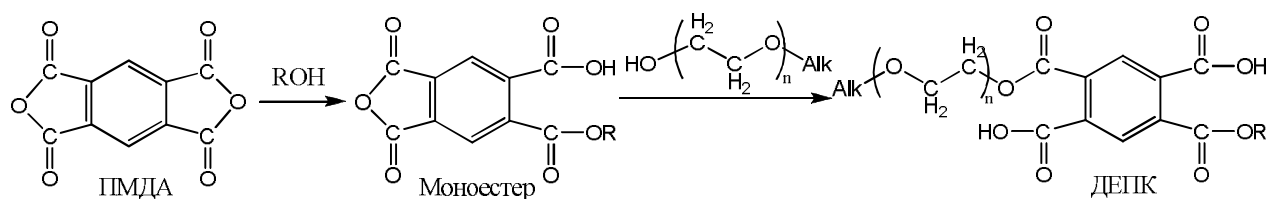


Рис. 1. Схема синтезу амфифільних діестерів піромелітової кислоти

Про повноту перебігу реакції естерифікації і задовільне виділення цільових продуктів свідчить задовільне узгодження значень молекулярних мас ДЕПК, визначених гель-проникною хроматографією з розрахованими значеннями, а також дані досліджень ІЧ- та ПМР-спектроскопією та мас-спектрометрією, які були проведені раніше [18–20].

Одержані ДЕПК є амфифільними речовинами і розчиняються як у полярних розчинниках, зокрема, у водному середовищі, так і у малополярних органічних розчинниках – бензолі, діоксані, тетрагідрофурані, хлороформі, тетрахлорметані. Їх амфифільність зумовлена присутністю у

структурі молекул ланцюгів залишків ліпофільних АС і гідрофільних МПЕГ, які сольватуються відповідними спорідненими за природою розчинниками.

Досліджувані ДЕПК знижують поверхневий натяг на межі розділу фаз водний розчин-повітря на 19–35 мН/м [20]. Ізотерми поверхневого натягу ДЕПК свідчать про те, що зі зростанням концентрації ДЕПК поверхневий натяг зменшується до певного значення, після чого досягає фактично постійної величини, що дає змогу визначити ККМ за ізотермами поверхневого натягу (табл. 2).

Визначено, що величини ККМ залежать від ГЛБ та довжини ліпофільного і гідрофільного фрагментів молекули ДЕПК. Присутність двох карбоксильних груп у фрагменті – залишку піромелітової кислоти в ДЕПК дає змогу додатково регулювати їх поверхневу активність за величиною рН водного середовища. Так, збільшення рН водного розчину супроводжується зростанням ККМ, що, очевидно, пов'язано із збільшенням гідрофільності ДЕПК за зростання іонізації карбоксилатних груп [17].

Визначено, що зростання довжини ліпофільного алкільного ланцюга в ряду від C₄H₉ до C₁₆H₃₃ в молекулі ДЕПК з однаковим гідрофільним ланцюгом – МПЕГ₅₅₀ приводить до зменшення ККМ у водних розчинах (табл. 2). До того ж зростання довжини гідрофільного фрагмента істотно не впливає на величину ККМ [20].

Таблиця 2

Значення ГЛБ та ККМ ДЕПК за рН 6,5, визначені різними методами

Ліпофільний фрагмент ДЕПК*	ГЛБ ДЕПК	ККМ у водних розчинах, ммоль/л		
		за ізотермами, метод Дю Нуї	за ізотермами, метод зважування краплі	флуоресцентна проба
-C ₄ H ₉	14,7	71,2	-	-
-C ₈ H ₁₇	13,1	11,7	1,5	0,33
-C ₁₆ H ₃₃	7,4	2,03	0,69	0,07

*Гідрофільний фрагмент ДЕПК – МПЕГ₅₅₀.

З табл. 2 зрозуміло, що результати визначення ККМ різними методами відрізняються один від одного, у деяких випадках – на порядок. Очевидно, що під час використання методу відриву кільця (метод Дю Нуї) перегин кривої ізотерми поверхневого натягу спостерігатиметься за насичення поверхні водного розчину молекулами ПАР, що адсорбуються на міжфазі розчин-повітря. Метод флуоресцентної проби дає змогу визначити концентрацію ПАР, за якої починається утворення міцел і не може бути досягнута максимальна адсорбція молекул на міжфазі (табл. 2).

Дослідження SANS. Дослідження структури міцел та міцелярних агрегатів, які утворюють ДЕПК у водних розчинах, проводили методом МКРН. МКРН дає змогу одержати уявлення про радіус інерції структур у розчині, пов'язаний з їх істинною формою та розмірами, про структуру ядра і оболонки, 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 залежно від параметрів неоднорідностей, з якими зустрічається пучок нейтронного променя. Диференційний переріз пучка нейтронів описується вектором розсіювання q і для нього справедливе рівняння

$$q = \frac{4p}{\lambda} \sin \frac{\theta}{2},$$

де λ – довжина хвилі нейтронів, нм; θ – кут розсіювання.

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

Надалі, використовуючи криві розсіювання, проводили первинну обробку даних, а також підбір моделей для описання одержаних кривих і моделювання за допомогою пакета аналізу

WaveMetric на основі моделей, описаних у [16, 17], та відповідного програмного забезпечення з метою встановлення характеру структур, що утворюють досліджувані олігомерні ДЕПК у розчинах.

Моделювання показало, що у водних розчинах ДЕПК утворюють сферичні структури (в окремих випадках можна диференціювати ядро та оболонку сфери), які за досліджуваної концентрації олігомерів у дейтерованій воді D₂O (1,0 %) та рН 4,0 та 6,5 утворюють фрактальні структури (табл. 3 та 4).

Таблиця 3

**Параметри фрактальних структур ДЕПК
за рН=4,0 та рН=6,5 у 1,0 % розчинах у D₂O за температури 25 °С***

Параметри	Цет-ПМДА- МПЕГ ₅₅₀	Окт-ПМДА- МПЕГ ₅₅₀	Окт-ПМДА- МПЕГ ₅₅₀	Бут-ПМДА- МПЕГ ₅₅₀
	рН 4.0	рН 4.0	рН 6.5	рН 6.5
Об'ємна частка	0,109	0,111	0,007	0.015
Радіус сферичного блока, Å	5.00	5.00	4.99	4.99
Полідисперсність блока	0.099	0.099	0.100	0.099
Розмірність фракталу	2.12	1.00	2.36	2.24
Кореляційна довжина фрактальної структури, Å	5.4	32.5	221.3	222.4
ГДР (густина довжини розсіювання), Å ⁻²	8.29×10 ⁻⁸	-2.03×10 ⁻⁷	4.64×10 ⁻⁶	3.43×10 ⁻⁶

*Розраховані на основі моделі.

Таблиця 4

**Параметри сферичних структур типу “ядро-оболонка” ДЕПК
за рН=4,0 та рН=6,5 у 1,0 % розчинах у D₂O за температури 25 °С***

Параметри	Цет-ПМДА-МПЕГ ₅₅₀ рН 6,5	Окт-ПМДА-МПЕГ ₅₅₀ рН 6,5	Бут-ПМДА-МПЕГ ₅₅₀ рН 4**
Радіус ядра, Å	17.4	5.1	11.8
Товщина оболонки, Å	17.4	91.4	-
ГДР ядра, Å ⁻²	-3.06×10 ⁻⁶	1.30×10 ⁻⁶	4.25×10 ⁻⁶
ГДР оболонки, Å ⁻² ***	5.74×10 ⁻⁶	6.06×10 ⁻⁶	-

* Розраховані на основі моделі.

**Для Бут-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ за рН=6,4 контраст між ядром та оболонкою встановити не вдалось, тому була використана проста модель для сферичних структур.

***ГДР D₂O, 6,37 · 10⁻⁶ Å⁻².

З одержаних даних зрозуміло, що досліджувані олігомери утворюють первинні сферичні структури приблизно одного радіуса ~ 5 Å (табл. 3), які згодом агрегують у фрактальні структури. Полідисперсність для усіх моделей не перевищувала 0,1. Кореляційний розмір фрактальних структур (кореляційна довжина) зростає зі збільшенням рН, зокрема для Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ з 32,5 Å за рН 4,0 до 221,4 Å за рН 6,5 (табл. 3).

Отримана кореляційна довжина фрактальних структур за низьких рН (рН 4,0) зростає зі зменшенням довжини гідрофобного компонента: 5,4 Å для Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ та 32,5 Å для Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ (табл. 3).

За рН 6,5 фрактальні розміри фактично не залежать від складу олігомерів: 221,4 Å для Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ та 222,4 Å для Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ (табл. 3).

Об'ємна частка фракталу зростає зі зменшенням розміру гідрофобного компонента (табл. 3).

Фрактальна розмірність ~2,1–2,3 для більшості зразків вказує на формування мас-фракталів зі структурою, близькою до компактних гауссівських ланцюгів [21, 22]. У той самий час зразок Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ за рН 4,0 має фрактальну розмірність ~ 1,0, що вказує на розгорнуту конформацію олігомерної молекули.

Для зразка Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ (рН 6,5) криву розсіювання описували двома моделями: і. фрактальною моделлю для області малих q та ii. моделлю для сфери типу ядро-оболонка в області великих q . Обидві моделі добре описують відповідні ділянки кривої і узгоджуються між собою: радіус ядра сферичної структури приблизно дорівнює радіусу сферичного блока фракталу (~5 Å, табл. 3 і 4), а сумарна величина розміру сферичної моделі, яку можна розрахувати як діаметр ядра+товщина оболонки $\times 2 = 10 \text{ \AA} + 91,3 \times 2 \text{ \AA} \approx 193 \text{ \AA}$ (табл. 4) близька до кореляційної довжини фракталу $\approx 221,3 \text{ \AA}$ (табл. 3).

Аналіз одержаних даних показує, що ГДР збільшується із зростанням рН і не значно залежить від складу олігомерного ДЕПК (табл. 3). З цієї самої таблиці бачимо, що для фракталів значення ГДР свідчать про присутність щільних структур, що утворюються гідрофобними фрагментами молекул ДЕПК (з низьким ГДР). Детальніший аналіз складу фрактальних структур потребує досліджень з підбором контрасту суміші дейтерованого/недейтерованого розчинника.

Для структур типу “ядро-оболонка”, припустивши, що ядро утворюється гідрофобними фрагментами і розчинником, можна розрахувати величину вмісту гідрофобного компонента і розчинника С (D₂O) у ядрі за допомогою простого рівняння:

$$C(D_2O) = 100\% \frac{\text{ГДР(ядра)} - \text{ГДР(гідрофобного фрагменту)}}{\text{ГДР(D}_2\text{O)} - \text{ГДР(гідрофобного фрагменту)}}$$

де ГДР (D₂O)= $6,37 \times 10^{-6} \text{ \AA}^{-2}$ [23–25].

Визначено, що ГДР гідрофобного компонента у Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀, а саме – залишку цетилового спирту дорівнює: ГДР (гідрофобного фрагмента)= $3,02 \times 10^{-6} \text{ \AA}^{-2}$. Тоді після простих розрахунків з використанням даних табл. 3, вміст розчинника D₂O у ядрі сферичної структури, яку утворює Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ за рН 6,5 дорівнює С(D₂O) 0,43 %, а вміст гідрофобного фрагмента – 99,57 %.

У випадку Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ гідрофобний фрагмент – залишок октилового спирту, ГДР якого дорівнює: ГДР (гідрофобного фрагмента)= $3,17 \times 10^{-6} \text{ \AA}^{-2}$. Після розрахунків визначено, що С(D₂O) 46,86 %, а вміст гідрофобного фрагмента 53,14 %. Ці дані ще раз свідчать про розгорнутішу конформацію олігомерів з меншим гідрофобним блоком, що дає змогу ядру насичуватись розчинником.

Утворення міцелярних агрегатів амфіфільними ДЕПК Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ у воді підтверджено дослідженнями ТЕМ (рис. 2). Отримані зображення дають можливість зробити висновок про утворення міцелярних агрегатів сферичної структури з середнім розміром $\approx 230 \text{ \AA}$, що добре узгоджується з даними МКРН (табл. 3).

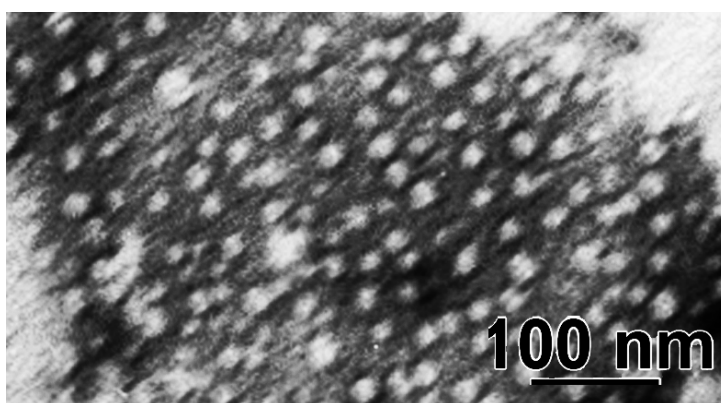


Рис. 2. ТЕМ-мікрофотографія міцелярних структур ДЕПК, одержаних з водного розчину Окт- ПМДА-МПЕГ₅₅₀ концентрації 0,2 % та рН 6,5

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-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ та Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀.

Дослідження солюбілізації ліпофільних речовин водними розчинами ДЕПК. Рефрактометричним методом було досліджено солюбілізацію багатьох ліпофільних, погано розчинних або нерозчинних у воді речовин, таких як гептан, нонан, апельсинова та лавандова олії, рибу'ячий жир у водних колоїдних розчинах, означених ДЕПК за різних рН. Досліджувані ліпофільні олії мають різну природу, є сумішами багатьох простих речовин різної молекулярної маси і будови.

У складі натуральної лавандової олії міститься близько 300 різних органічних сполук. Головною складовою є складні естери спиртів і кислоти: масляна, оцтова, капронова і валеріанова. Крім того, в олії лаванди містяться ліналілацетат (35–45 %), ліналоол (30–35 %), терпін-4-ол (близько 5 %), лавандулілацетат, бергамот, лавандіол, гераніол, борнеол, каріофіллен, нонаналь, камфора тощо. Загалом ця суміш має ліпофільні властивості. Лавандова олія застосовується у косметичних засобах: милі, шампунях, парфумерних композиціях, під час лікування опіків, гнійних ран, для інгаляцій при бронхітах, для лікування різних шкірних захворювань (акне, екземи), під час безсоння, неврастенії, сприяє нормалізації функції вегетативної нервової системи тощо.

До складу апельсинової олії входять: лімонен (~95 %), ліналоол (~0,2 %), α -терпінеол (~0,2 %), дециловий альдегід (~0,1 %) тощо. Частина олії, яка не випаровується, містить ауруптен. Апельсинова олія має лікувальні властивості, а саме: швидко знімає головний біль, болі у суглобах і м'язах, 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, підвищення імунітету людини, є прекрасним натуральним антисептиком тощо. Широко використовується у парфумерії та косметичних засобах.

Величини солюбілізації різних речовин у водних розчинах Цет-МПЕГ₅₅₀-ПМДА і Окт-МПЕГ₅₅₀-ПМДА, визначені в однакових умовах свідчать, що процес солюбілізації визначається як будовою ПАР та міцелярних агрегатів, так і природою солюбілізату (табл. 5).

Таблиця 5

Величина солюбілізації* ліпофільних речовин у водних розчинах Цет-МПЕГ₅₅₀-ПМДА і Окт-МПЕГ₅₅₀-ПМДА за рН 8,4

ДЕПК	Лавандової олії, г/г, рН 8,2	Апельсинової олії, г/г рН 8,4	Рибу'ячого жиру, г/г рН 8,4
Цет-МПЕГ ₅₅₀ -ПМДА	2,386	0,0164	0,0076
Окт-МПЕГ ₅₅₀ -ПМДА	1,430	0,0205	0,0114

Таблиця 6

Величина солюбілізації* гептану і нонану в розчинах Цет-МПЕГ₅₅₀-ПМДА і Окт-МПЕГ₅₅₀-ПМДА за різних рН

ДЕПК	Гептану				Нонану	
	рН	г/г	рН	г/г	рН	г/г
Цет-МПЕГ ₅₅₀ -ПМДА	7,1	0,0181	9,6	0,0444	7,1	0,0139
Окт-МПЕГ ₅₅₀ -ПМДА	7,2	0,0271	9,7	0,0533	7,2	0,0187

Бачимо, що солюбілізація лавандової олії на два порядки більша, ніж солюбілізація гептану, нонану та апельсинової олії, та на три порядки більша, ніж рибу'ячого жиру (табл. 5, 6)

Очевидно, що це зумовлено природою і складом лавандової олії. Порівнюють склад лавандової і апельсинової олій, бачимо, що основні компоненти апельсинової олії – ліпофільні речовини, зокрема, лімонен (1-метил-5-ізопропеніл-1-циклогексен – 95 %), який солюбілізується гідрофобним ядром міцел ПАР, що утворюється алкільними (октильним і цетильним) замісниками та залишком піромелітової кислоти.

До складу лавандової олії входить велика кількість гідрофільних речовин, таких як естери і кислоти (масляна, оцтова, капронова і валеріанова), які солюбілізуються у периферійній області

міцел, сформованій гідрофільними фрагментами МПЕГ₅₅₀. Ліпофільні ж компоненти лавандової олії – гераніол, борнеол, каріофіллен, нонаналь, камфора, дубильні речовини, смоли, гіркоти, герніарін, кумарин – сольобілізуються ліпофільним ядром міцели. Це пояснює набагато більші значення сольобілізації лавандової олії.

Дифузія ліпофільних, розгалуженої будови молекул риб'ячого жиру у ядра міцелярних агрегатів утруднена. До того ж з табл. 5 і 6 зрозуміло, що у випадках апельсинової олії, риб'ячого жиру, гептану і нонану, коли іммобілізація сольобілізату може відбуватись переважно у гідрофобних ядрах міцелярних агрегатів, величина сольобілізації більша у розчинах Окт-МПЕГ₅₅₀-ПМДА. Ці дані добре підтверджують дані МКРН, згідно з якими молекули Окт-МПЕГ₅₅₀-ПМДА, які утворюють міцелярні агрегати сферичної форми, знаходяться у розгорнутішій конформації, ніж Цет-МПЕГ₅₅₀-ПМДА, а густина ліпофільного ядра їхніх міцелярних агрегатів більша, ніж міцел Цет-МПЕГ₅₅₀-ПМДА (табл. 2). Це полегшує дифузію ліпофільних речовин у ядра і сприяє більшій сольобілізації у розчинах Окт-МПЕГ₅₅₀-ПМДА.

Бачимо також, що сольобілізація гептану має більші значення, ніж його гомолога нонану за усіх рН. Очевидно, що навіть невелике зростання молекулярної маси сольобілізату зменшує ефективність дифузії у ліпофільне ядро міцели ПАР.

Встановлено також, що збільшення рН-розчинів супроводжується збільшенням сольобілізації (табл. 6), що зумовлено іонізацією карбоксильних груп у складі ДЕПК, їх додатковою гідратацією та зменшенням щільності міцелярних агрегатів, що полегшує дифузію ліпофільного сольобілізату і ядра міцелярних агрегатів.

Висновок. Встановлено, що амфифільні діестери піромелітової кислоти у водних розчинах утворюють первинні сферичні структури приблизно одного радіуса 5Å, які згодом агрегують у фрактальні структури – міцелярні агрегати. Кореляційний розмір фрактальних структур зростає зі збільшенням рН, зокрема, для Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ з 32,5Å за рН 4,0 до 221,4 Å за рН 6,5. Кореляційна довжина фрактальних структур за низьких рН (рН 4,0) зростає зі зменшенням довжини гідрофобного компонента: 5,4 Å для Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ та 32,5 Å для Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀. За рН 6,5 фрактальні розміри фактично не залежать від складу олігомерів: 221,4Å для Цет-ПМДА-МПЕГ₅₅₀ та 222,4Å для Окт-ПМДА-МПЕГ₅₅₀.

Міцелярні агрегати олігомерів з меншим гідрофобним блоком мають розгорнутішу конформацію що дає змогу ядру насичуватись розчинником і мати меншу щільність.

Міцелярні агрегати ДЕПК сольобілізують ліпофільні речовини, причому величина сольобілізації визначається як структурою міцелярного агрегата, так і природою сольобілізату і узгоджується з даними МКРН.

1. Halperin A., Tirrell M., Lodge T. P. *Tethered chains in polymer microstructures* // *Adv. Polym. Sci.* – 1991. – №100. – P. 31. 2. Dennis M. Vriezema, Marta Comellas Aragonas, Johannes A. A. W. Elemans, Jeroen J. L. M. Cornelissen, Alan E. Rowan and Roeland J. M. *Self-Assembled Nanoreactors* // *Chemical Reviews.* – 2005. – № 105(4). – P.1445–1490. 3. Liu S. Y., Armes S. P. *Polymeric surfactants for the new millennium: A pH-responsive, zwitterionic schizophrenic diblock copolymer* // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2002.– № 41.–P.1413. 4. Cogan K. A., Gast A. P. *Effect of water on diblock copolymers in oil: large aggregates, micelles, and microemulsions* // *Macromolecules.*–1990.–№23.–P.745. 5. Jones M.N. *Int. J. Pharm.* – 1999. – 177. – 137–15. 6. Benoit J., Cornier M., Wepierre J. *Comparative effects of four surfactants on growth, contraction and adhesion of cultured human fibroblasts* // *Cell Biology and Toxicology.*–1988.–Vol. 4, №1.– P.111–122. 7. Dipankar Koley and Allen J.Bard. *Triton X-100 concentration effects on membrane permeability of a single HeLa cell by scanning electrochemical microscopy (SECM)* // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the Contributed by Allen J. Bard* // Vol.109, No.39.–P.16783–16787. 8. Rajni Sinha, Gloria J. Kim, Shuming Nie, and Dong M. Shin *Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery* // *Mol Cancer Ther.* – 2006. – №5(8). – P.1909–1917. 9. Sakamoto J. H., van de Ven A. L., Godin B. *Et al. Enabling individualized therapy through nanotechnology* // *Pharmacological Research.*– 2010.–№ 62.–P.57–89.

10. Forrest B.J., Reeves L.W. *New lyotropic liquid crystals composed of finite nonspherical micelles* // *Chem. Rev.* – 1981.–Vol.81, №1.– P.1–14. 11. *Органические растворители* / Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддис Д. и др.–М.: Иностранная литература.–1976.–541 с. 12. Olena Khomenko, Olga Budishevskaya, Andriy S. Voronov, Olena Kudina, Ihor Tarnavchuk, Stanislav Voronov. *Amphiphilic oligomers based on diesters of pyrromelitic acid for the solubilization of lipophilic agents* // *International Journal of Theoretical and Applied Nanotechnology.* – 2013.–Vol.1, № 2. – P.17–25. 13. *Практикум по коллоидной химии латексов и поверхностно-активных веществ* / Р.Э. Нейман, В.Н. Вережников, А.П. Курдеева и др.– М.: Высш. шк., 1972.–176 с. 14. Бабак В.Г. *Высококонцентрированные эмульсии. Физико-химические принципы получения и устойчивость* // *Успехи химии.*–№77(8).–2008.–С.729–756. 15. Zhao J.K., Gao C.Y., Liu D.Z. *The extended Q-range small-angle neutron scattering diffractometer at the SNS* // *J. Appl. Cryst.* – 2010. –№ 43.–P.1068–1077. 16. Skov Pedersen *Analysis of Small-angle Scattering Data from Polymeric and Colloidal Systems: Modelling and Least-squares Fitting* // *Advances in Colloid and Interface Science.*–1997.– №70. – P.171–201. 17. Skov Pedersen *Modelling of Small-Angle Scattering Data from Colloids and Polymer Systems. Editors: Peter Lindner and Thomas Zemb* // *Neutrons, X-Rays and Light.* Elsevier. – 2001.– P. 391–420. 18. Хоменко О.І., Будішевська О.Г., Воронов А.С., Варваренко С.М., Кудіна О.О., Тарнавчик І.Т., Воронов С.А. *Амфіфільні дієстери піромелітової кислоти з фрагментами холестеролу для солюбілізації ліпофільних речовин* // *Доповіді Академії наук України.*– 2013.–№ 7.– С. 123–129. 19. Olena Kudina, Ihor Tarnavchuk, Olena Khomenko, Olga Budishevskaya, Stanislav Voronov, Andriy S. Voronov. *PEG and Cholesterol-Containing piromellitates: Synthesis and Self-Assembly* *J. Macromolecular Chemistry and Physics.* – 2013.– 214 (23) – P. 2761–2767. 20. Хоменко О.І., Варваренко С.М., Воронов А.С., Кудіна О.О., Воронов С.А. *Амфіфільні поверхнево-активні речовини на основі піромелітового діангідриду як емульгатори емульсійної полімеризації* // *Вопросы химии и химической технологии.*– 2012.–№ 5.–С. 30. 21. Bale H.D. and Schmidt P.W. *Small-Angle X-Ray-Scattering Investigation of Submicroscopic Porosity with Fractal Properties* // *Phys. Rev. Lett.* – 1984.– № 53.–P.596–599. 22. Teixeira J *Small-Angle Scattering by Fractal Systems* // *J. Appl. Cryst.*– 1988.–№ 21. – P.781–785. 23. Sears V.F. *Neutron scattering lengths and cross sections* // *Neutron News.*– 1992.– V.3, No.3.– P.26–37. 24. May R.P., K. Ibel and J. Haas *The forward scattering of cold neutrons by mixtures of light and heavy water* // *J. Appl. Cryst.* –1982.– № 15.–P.15–19. 25. Glinka C.J. *Incoherent Scattering from Multi-Element Materials* // *J. Appl. Cryst.*– 2011.–№ 44.–P. 618–624.