

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

ТАРАС РОМАН СТЕПАНОВИЧ



УДК 541.64; 544.773.432; 66.095.26-922.3

**СИНТЕЗ ПСЕВДОПОЛІАМІНОКИСЛОТ РОЗГАЛУЖЕНОЇ БУДОВИ ТА ФОРМУВАННЯ
ВОДНИХ НАНОРОЗМІРНИХ ДИСПЕРСІЙ**

02.00.06 - хімія високомолекулярних сполук

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів-2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Національного університету "Львівська політехніка" Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Самарик Володимир Ярославич,
Національний університет "Львівська політехніка",
провідний науковий співробітник кафедри органічної хімії.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Каратєєв Арнольд Михайлович,
Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», завідувач кафедри технології полімерних матеріалів та покриттів;

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

Захист відбудеться 5 травня 2016р. 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 «5» квітня 2016р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01



Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дисертаційна робота присвячена розробленню методу одержання псевдополіамінокислот поліестерного типу з розгалуженою структурою макромолекул, здатних до формування самостабілізованої водної дисперсії з нанорозмірними частинками дисперсної фази. Псевдополіамінокислоти на даному етапі вважаються одними з найбільш перспективних полімерних матеріалів для систем доставки терапевтичних препаратів, так як вони відповідають практично всім вимогам, що висуваються до даного класу матеріалів. Значна кількість дослідницьких робіт на сучасному етапі присвячена розробці нових систем доставки терапевтичних препаратів на основі псевдополіамінокислот. На кафедрі органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» розроблено метод одержання псевдополіамінокислот поліестерного типу на основі N-заміщених дикарбонових α -амінокислот, їх поліконденсації з поліолами поліоксіетиленового та поліоксіпропіленового ряду та показано, що за їх колоїдно-хімічними, токсикологічними властивостями та здатністю солюбілізувати водонерозчинні біологічні сполуки даний клас може з успіхом використовуватись як дисперсні системи доставки терапевтичних препаратів. Одержання розгалужених полімерів даного класу є логічним продовженням цих робіт, яке націлене на розширення області їх використання, завдяки покращеному контролю за розмірами частинок дисперсної фази.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного університету «Львівська політехніка» на кафедрі органічної хімії Інституту хімії і хімічних технологій і є складовою частиною досліджень з тем: «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів» (2013-2014), № держреєстрації 0113U003183; «Конструювання нано- і мікрочастинок ад'ювантів на основі блок-кополімерів природних амінокислот та поліетердіолів для створення вакцин» (2015-2017) № держреєстрації 0115U000442. Автор дисертаційної роботи є одним із виконавців тем.

Мета та завдання дослідження. Метою даної роботи є синтез нових псевдополіамінокислот на основі N-заміщених дикарбонових α -амінокислот з поліолами різної природи з розгалуженим полімерним ланцюгом та дослідження їх властивостей та властивостей створених на їх основі водних дисперсій.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- дослідити особливості перебігу поліконденсації ряду N-похідних дикарбонових α -амінокислот з поліолами різної природи за реакцією Стегліха в присутності розгалужувача ланцюга;
- створити методіку одержання поліестерів на основі N-похідних дикарбонових α -амінокислот з поліолами різної природи з розгалуженим ланцюгом, які здатні до формування у водному середовищі самостабілізованої дисперсії;

- на основі дослідження колоїдно-хімічних властивостей одержаних дендримерних поліестерів розробити методика одержання самостабілізованих водних дисперсій;
- дослідити основні властивості водних дисперсій на основі одержаних дендримерних поліестерів.

Об'єкт дослідження. Синтез псевдополіамінокислот розгалуженої будови незворотною активованою поліконденсацією за реакцією Стегліха та створення на їх основі самостабілізованих водних полімерних дисперсій з нанорозмірними частинками дисперсної фази.

Предмет дослідження. Предметом дослідження є поліестери, що одержані поліконденсацією N-заміщених дикарбонових кислот з поліолами поліоксіетиленового ряду та поліоксипропіленового ряду в присутності гліцеролу як розгалужувача ланцюга, та водні дисперсії, що одержані на їх основі.

Методи дослідження. ІЧ-, ЯМР- та мас-спектрометрія, динамічне світлорозсіювання (DLS), малокутове розсіювання нейтронів (SANS), фотоколориметрія, визначення поверхневого натягу, функціональний аналіз, елементний аналіз, термогравіметричний аналіз, титриметричні методи аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Основні наукові результати, висунуті на захист, полягають у тому, що:

- за реакцією Стегліха в присутності трифункційного розгалужувача ланцюга (гліцеролу) вперше одержано в м'яких умовах розгалужені і перехресно зшиті поліестери з контрольованою кількістю розгалужень та зшивок; за розробленою методикою одержано розгалужені та перехреснозшиті поліестери на основі N-заміщених похідних дикарбонових α -амінокислот та поліолів поліоксіетиленового та/або поліоксипропіленових рядів;

- поліестери на основі N-заміщених похідних дикарбонових α -амінокислот та поліолів поліоксіетиленового та/або поліоксипропіленових рядів володіють поверхнево активними властивостями та здатні утворювати в водному середовищі самостабілізовані частинки дисперсної фази нанометричного розміру з концентрацією дисперсної фази до 20%;

- частинки дисперсної фази одержаних поліестерів мають ієрархічну структуру, базовою одиницею якої є молекули розгалуженого поліестеру, що формують у водному розчині об'ємні статистичні фрактали;

- розміри частинок дисперсної фази залишаються постійними в широкому діапазоні концентрації і становлять, в залежності від складу поліестеру, 10 - 1500 нм;

- частинки дисперсної фази здатні зворотно сольобілізувати препарати білкового походження без порушення структури та при збереженні їх активності; сольобілізуюча здатність за ферментним препаратом кислоти α -амілази становить 7-8 грам на грам поліестеру;

Практичне значення отриманих результатів. Одержані поліестери на основі N-заміщених похідних дикарбонових α -амінокислот та поліолів поліоксіетиленового та поліоксипропіленового ряду належать до класу

псевдополіамінокислот, які на даному етапі вважаються одними з найбільш перспективних полімерних матеріалів медичного та біомедичного призначення. Наведені в роботі результати досліджень формування на основі одержаних поліестерів водних дисперсій, їх здатності солюбілізувати білкові та біологічно активні препарати у поєднанні з дослідженнями цитотоксичності, дозволяють стверджувати, що одержаний полімерний матеріал можна використовувати як основу для систем доставки терапевтичних препаратів та ад'ювантів вакцин.

Окремий інтерес для виробництва косметичних препаратів на водній основі представляє розроблена в межах даної роботи стабілізуюча система для одержання концентрованих та висококонцентрованих емульсій ефірних олій з одночасною функцією закріплення запаху.

Особистий внесок здобувача полягає в аналізі літературних джерел, постановці та проведенні експериментів із синтезу розгалужених псевдополіамінокислот та дослідженні їх колоїдно-хімічних властивостей. Обговорення, узагальнення експериментального матеріалу та формулювання висновків проводилось автором з д.х.н., с.н.с. Самариком В.Я. та д.х.н., проф. Вороновим С.А. Частина експериментального матеріалу була отримана здобувачем разом з к.х.н., н.с. Тарнавчиком І.Т. і Вороновим А.С., (університет Північна Дакота, м. Фарго).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 5-й вітчизняних та 6-й міжнародних конференціях.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 статей, 9 з яких у фахових виданнях України, у тому числі одна в журналі, що входить до наукометричних баз, та одна у виданні іноземної держави. Опубліковано 11 тез доповідей на українських та міжнародних конференціях, а також патент України на винахід та патент України на корисну модель.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація викладена на 161 стор. друкованого тексту та складається зі вступу, 5 розділів, що включають 65 рисунків, 23 схеми та 12 таблиць, висновків і списку використаних літературних джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано доцільність та актуальність теми дисертації, сформульовано мету та завдання досліджень, показано наукову новизну та практичне застосування одержаних результатів. Викладено основні положення та дані про апробацію і публікацію результатів досліджень.

У першому розділі дисертаційної роботи проведено огляд літературних джерел, присвячених методам синтезу псевдополіамінокислот, а також розглянуто основні типи носіїв лікарських препаратів. Наведено основні типи промислових носіїв лікарських засобів медичного призначення. Особливу увагу приділено методам одержання мікрогідрогелів та розгалужених макромолекул - дендримерів. На основі проведеного літературного огляду обґрунтовані мета та завдання даного дослідження.

У другому розділі дисертаційної роботи наведено основні фізико-хімічні властивості речовин, використаних у дослідженнях, методи синтезів діестерів та розгалужених/перехресно зшитих псевдополіамінокислот, методи проведення

досліджень. Також у даному розділі наведені методики проведення аналізів одержаних розгалужених поліестерів, а саме: методики ІЧ-, ЯМР- УФ-спектроскопії, методики малокутового нейтронного розсіювання, методики мікроскопування водних дисперсій структурованих поліестерів.

У третьому розділі дисертаційної роботи наведені основні закономірності перебігу реакції поліконденсації N-заміщеної глутамінової кислоти з поліетердіолами різної природи по реакції Стегліха в присутності гліцеролу, який використовувався як розгалужувач ланцюга.

На основі літературних даних та проведених досліджень, зокрема ПМР- та мас-спектрометрії, в роботі показано, що схема реакції поліконденсації за Стегліхом в системі, що досліджується в даній роботі, має ряд особливостей.

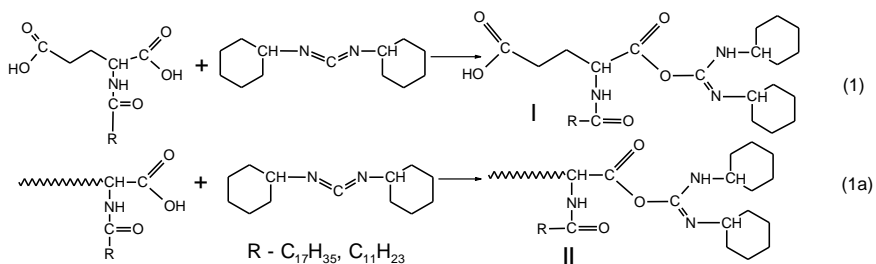


Схема 1. Активізація карбоксильних груп за допомогою DCC

На схемі 1 реакція 1 відображає активацію карбоксильної групи взаємодією з N,N'-дициклогексилкарбодімідом (DCC) з утворенням активованої форми карбоксильної групи (I). Дана схема активації є загальноприйнятною для реакції Стегліха і реалізується в системі, що досліджується. Сам факт одержання поліестерів дозволяє стверджувати, що за такою ж схемою відбувається реакція активації вільної карбоксильної групи в складі ланцюга поліестеру, який росте (Схема 1,1a).

Разом з тим, дані маспектрометрії та ЯМР ¹³C спектроскопії, а також

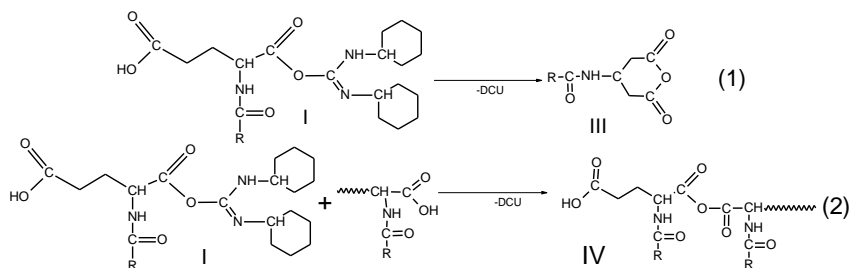


Схема 2. Утворення ангідридної групи

кінетичні закономірності, які досліджені в роботі, дозволяють стверджувати, що у випадку N-похідних глутамінової кислоти формування естерного зв'язку відбувається не через безпосередню взаємодію активованої форми карбоксильної групи (I або II), а через проміжне утворення ангідриду, схема 2.

Реакція 1 на схемі 2 відображає процес формування внутрішнього циклічного ангідриду.

Дані ЯМР ^{13}C спектру дають підстави вважати, що за вичерпуванням мономерної N-стеарилглутамінової кислоти (Glu(St)), утворюються міжмолекулярні ангідридні групи за реакцією 2 схеми 2. Повноту перебігу даної реакції контролювали гравіметрично по виходу DCU і вона становить 96÷98,5%.

Утворення естерних фрагментів та формування поліестеру в присутності

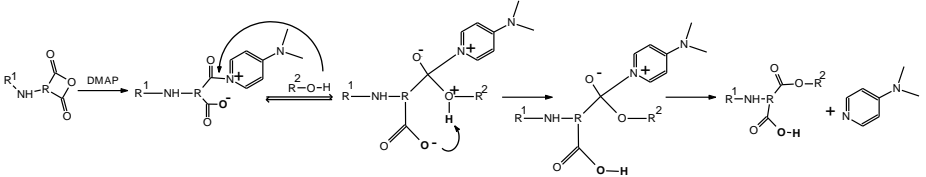


Схема 3. Утворення естерних фрагментів.

нуклеофільної добавки 4-диметиламінопіридину (DMAP), найбільш вірогідно описується схемою 3.

За даними реакціями, утворення поліестерів відбувається у випадку поліконденсації N-похідних глютамінової кислоти з поліолами – поліоксіетилен (PEG) та поліоксипропіленгліколями (PPG) різної молекулярної маси. У випадку проведення вищеописаного процесу в присутності гліцеролу (stechіометрична заміна частини поліолів гліцеролом) відбувається входження фрагментів останнього в склад поліестеру. Входження гліцеролу в структуру поліестеру може бути відображено схемою 4.

Наявність в складі молекули гліцеролу трьох реакційноздатних

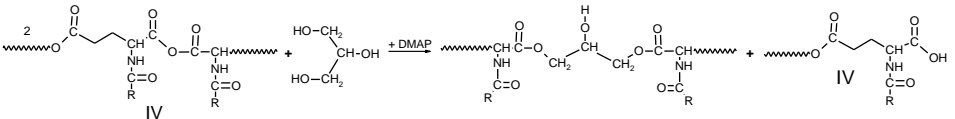


Схема 4. Включення фрагменту гліцеролу в основний ланцюг поліестеру

гідроксильних груп створює передумови для розгалуження макромолекули, так

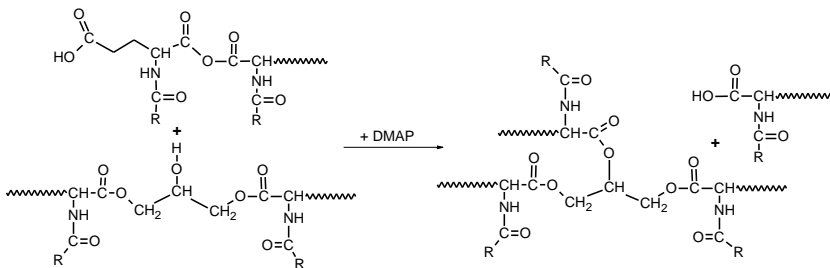


Схема 5. Розгалуження полімерного ланцюга за рахунок введення гліцеролу

як в ланцюгу, в результаті входження гліцеролу, присутня гідроксильна група, за якою може відбуватись продовження полімерного ланцюга за схемою 5.

Розвиток останнього процесу приводить до утворення макромолекул поліестеру з розгалуженою (деревовидною) структурою макромолекул, а при суттєвому розвитку цього процесу до перехресної зшивки макромолекул з утворенням сітчастого полімеру. Окрім того, в даному розділі показано, що обрив матеріального ланцюга відбувається, в основному, за рахунок

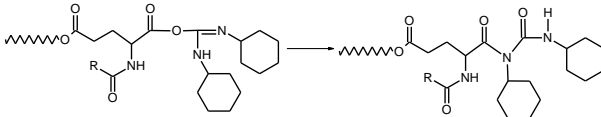


Схема 6. Перегрупування активної групи О-ізоацилсечовини в пасивну N-ізоацилсечовину

перегрупування активної форми карбоксильної групи О-ізоацилсечовини в пасивну N-ізоацилсечовину (схема 6). Перебіг такого перегрупування виводить з реакції карбоксильну групу, що приводить до обриву матеріального і кінетичного ланцюга поліконденсації. Підтвердження структури одержаних поліестерів проводили за допомогою ІЧ- та ПМР- спектрометрії, (характерний спектр наведений на рис.1). В окремих випадках, для підтвердження входження в структуру поліестеру гліцеролу використовували ^{13}C ЯМР спектроскопію.

У роботі представлені результати дослідження впливу умов проведення процесу. Зокрема показано, що, у відповідності до вище описаних схем перебігу реакції поліконденсації, домінуючий вплив на структуру молекул поліестерів має кількість гліцеролу в реакційній суміші. Якщо мольна частка гідроксильних груп, що вноситься в реакційну суміш у вигляді гліцеролу перевищує 20% мольн., утворюється перехресно зшитий поліестер з високою густиною зшивки.

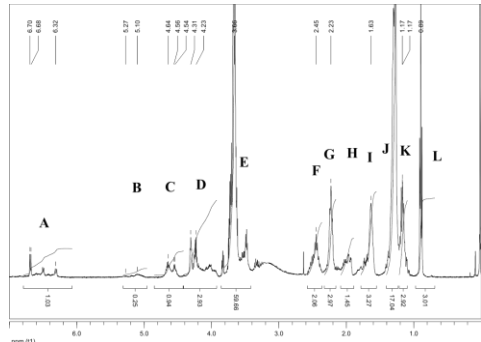


Рис.1. ^1H -ЯМР спектр зразка M(GL)-D-1500

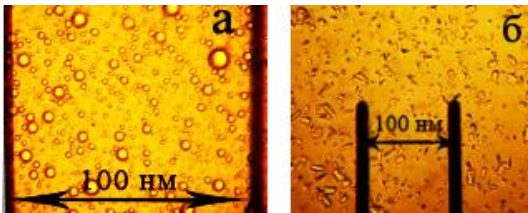


Рис.2. Мікрофотографії ГФ (а) та ФПП (б)

ФПП від кількості гліцеролу в мономерній суміші. Дана фракція легко відокремлюється седиментацією з водної дисперсії. Виходячи

У подальшому поліестер даної фракції позначено ФПП. ФПП характеризується густиною більшою за густину води, він не набрякає в ній і при диспергуванні у водному середовищі утворює частинки неправильної форми (рис.2б) розміром 20 мкм. На рис.3 наведена залежність кількості

з мети даного дослідження, ФПП вважали побічним продуктом і синтези проведено в умовах мінімального одержання цієї фракції, а саме: при частці гідроксильних груп гліцеролу від загальної частки гідроксильних груп $10 \div 15\%$ (мольн.). За такої кількості гліцеролу в реакційній суміші кількість фракції ФПП не перевищує $8 \div 12\%$ від загальної кількості, про що свідчать криві на рис.3. Крім ФПП зі зразків поліестерів, виділено ще дві фракції, які суттєво відрізняються за структурою одержаних макромолекул. Одна з них (ГФ) формує у водному середовищі частинки правильної сферичної форми (рис.2.a) розміром $1,5 \div 2$ мкм. Частинки даної фракції обмежено набрякають у воді та інших розчинниках. Це є свідченням того, що поліестер даної фракції також має перехресно зшиту структуру. За своєю природою ГФ являє собою мікрогідрогелеві частинки, які від ФПП відрізняються густиною поперечних зв'язок. Кількість ГФ від загальної кількості поліестеру не перевищувала $3 \div 6\%$. Таким чином, сумарна кількість поліестеру, макромолекули яких утворюють

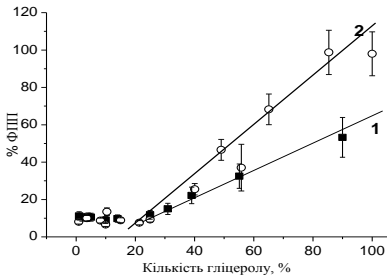


Рис.3. Залежність кількості ФПП від початкової концентрації гліцеролу у реакційній суміші

просторову тривимірну перехресно зшиту сітку, при проведенні процесу з вмістом гідроксильних груп гліцеролу до 20% мольн. не перевищує $11-18\%$. Решта поліестеру (ЗФ), як показали проведені дослідження, результати яких викладені в дисертаційній роботі, мають структуру макромолекул розгалуженої будови. Кількість фракції ЗФ становить $82-89\%$ від загальної кількості одержаних поліестерів. У водному середовищі, як буде показано далі, поліестер даної фракції формує стійку, самостабілізовану дисперсію з частинками дисперсної фази розміром $7 \div 150$ нм. У межах даної роботи поліестер фракції ЗФ вважали цільовим продуктом дослідження.

У таблиці 1 наведено дані про умови проведення синтезів поліестерів з використанням різних за природою поліетердіолів та різних співвідношень основних реагентів та виходів одержаних поліестерів. З наведених у таблиці 1 даних видно, що використання різних за природою поліолів (поліоксіетиленгліколів (PEG), поліоксипропіленгліколів (PPG) та 1,4-бутандіолу), а також різної їх молекулярної маси, не мають суттєвого впливу на вихід продукту та співвідношення між одержаними фракціями. У роботі проведено порівняння результатів одержання розгалужених поліестерів у присутності гліцеролу при завантаженні в реакційну суміш PEG, PPG та GluSt та синтезу поліестерів через попередньо одержаний блок, структура якого наведена на рис.4, з PEG, також в присутності гліцеролу. Крім вищеписаних досліджень, у третьому розділі наведено ряд кінетичних досліджень перебігу даної реакції. Було проведено дослідження швидкості виділення DCU нефелометричним методом, дослідження швидкості вичерпування гідроксильних груп в PEG та DPG, швидкості вичерпування гідроксильних груп зі складу гліцеролу та швидкості вичерпування карбоксильних груп методом потещіометричного титрування.

Таблиця 1. Вплив умов одержання на вихід поліестеру

№ п/п	Кополіестер	Умови одержання				Вихід		
		Кислота/ поліолі/ DCC/ DMAP	DCC/к-га	% (моль), гліцеролу	Конверсія по DCU, %	Вихід поліестеру	% ФПП	% ГФ
1	B(GL) ₂ D-1500	1/1,11/1,15/0,14	1,1	10	99,5	21±1,5	6,6	80
2	B(GL) ₂ D-1500	1/1,11/1,14/0,14	1,1	25	98,6	20±1,5	9,3	53
3	B(GL) ₂ D-1500	1/1,11/1,14/0,14	1,1	40	~100	22±2	25,5	-
4	M(GSt)-D _{8,5} -1500	1/0,77/2,12/0,12	2,1	11	96,1	96±2	3,2	-
5	B(GSt) ₂ D-600	1/1,15/2,10/0,16	2,1	10	96,8	91±2	30,8	-
6	M(GL)-D-600	1/1,05/2,10/0,13	2,1	19	99,4	93±2	18,2	-
7	B(GL) ₂ D-1500	1/1,06/2,50/0,16	2,1	10	~100	96±2	16,9	-
8	B(GSt) ₂ D _{3,3} -1500	1/0,96/2,05/0,12	2,1	12	99,6	99±2	20,3	-
9	B(GL) ₂ B-400	1/1,05/2,13/0,13	2,1	10	97,4	95±2	3,9	-
10	M(GL)-D-1500	1/1,06/2,09/0,12	2,1	10	~100	95±2	Не диспергується	
11	B(GL) ₂ B-1500	1/1,06/2,35/0,10	2,1	10	99,2	97±2	9,83	-
12	B(GL) ₂ B-1500	1/1,05/2,00/0,13	2,1	5	98,5	99±2	5,02	-
13	M(GSt)-D _{8,5} -1500	1/0,77/2,12/0,12	2,1	22	96,1	96±2	3,2	-

B(GL)₂D-1500

↑ Молекулярна маса PEG, який використовувався для синтезу розгалуженого поліестеру;

↑ D – дипропіленгліколь; D_{3,3} – PPG-400; D_{8,5} – PPG-1000; B – 1,4-бутандіол;

↑ Діестер

↑ GL – N-лаурилглютамінова або GSt – N-стеарилглютамінова кислота;

↑ B – одержано через діестер або M – на основі змішаного завантаження.

На рис.5 для прикладу приведені кінетичні криві нагромадження DCU при різних концентраціях спиртових груп (рис.5а) та різних концентраціях карбоксильних груп (рис.5б). Як можна побачити з наведених рисунків, швидкість нагромадження DCU залежить від концентрації карбоксильних груп і не залежить від концентрації OH груп.

Аналогічні криві показали відсутність залежності виділення DCU від концентрації DCC, DMAP та природи гідроксильних груп.

Взагалі кінетичні дослідження, проведені різними методами, повністю підтвердили той факт, що, попри складність реакційної суміші швидкість процесу визначається лише концентрацією

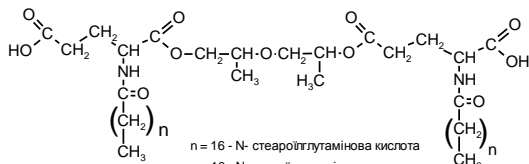


Рис 4. Структура діестерів B(GSt)₂D та B(GL)₂D

та природою карбоксильних груп. На підтвердження цього (рис. 6) наведені кінетичні криві вичерпування гідроксильних груп у складі діетиленгліколю, отримані методом хроматографічного аналізу за умови різного початкового вмісту OH груп. Таким чином, показано, що процес визначає концентрація кислотної складової. Така ситуація може реалізуватись лише у тому випадку, якщо стадією, що лімітує швидкість реакції в цілому, є стадія утворення ангідриду (схема 2). Кінетичні криві витрати карбоксильних та гідроксильних

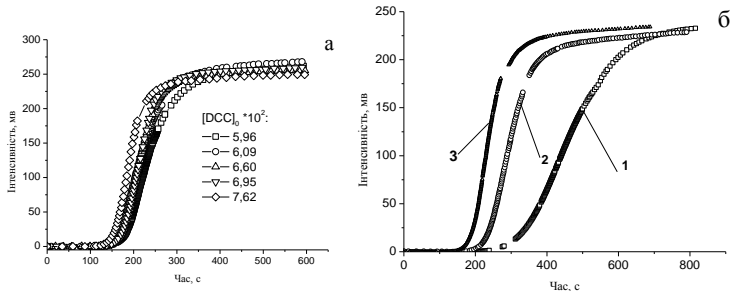


Рис.5. Кінетичні криві нагромадження DCU, отримані при різних вихідних концентраціях OH груп.

груп найкраще спрямляються в анаморфозах другого порядку, що дозволило зробити висновок, що порядок по кислоті близький до другого, а швидкість реакції задовільно описується кінетичним рівнянням другого порядку.

У роботі визначені константи швидкості реакції і показано, що вони не залежать від природи гідроксильних груп. Цей важливий факт говорить про те, що входження різних гідроксильмісних складників з суміші в склад полімеру визначається лише їх концентрацією в суміші. Підтверджено аналізом складу поліестерів за даними ЯМР-спектроскопії.

У четвертому розділі дисертаційної роботи наведено дослідження колоїдно-хімічних властивостей одержаних поліестерів. За допомогою динамічного світлорозсіювання (DLS) та релеевського розсіювання видимого спектру (430÷680 нм), (RS) досліджувалась залежність розміру частинок, а також їх розподіл за розміром від структури та складу поліестеру. У роботі показано, що диспергування одержаних поліестерів у водному середовищі призводить до утворення стабільних водних дисперсій з концентрацією дисперсної фази до 20%. Розмір самостабілізованих частинок дисперсної фази за даними DLS становить від 10 нм до 1500 нм. Розмір частинок, за даними RS, змінюється від 200 до 400 нм. На рис.7 приведено гістограму розподілу

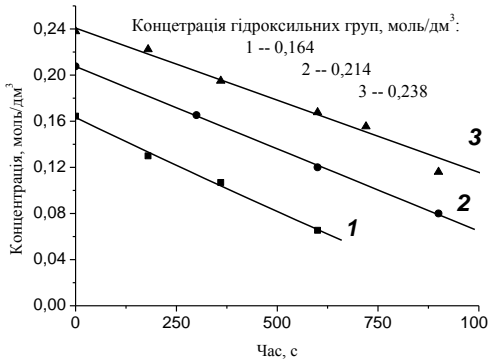


Рис.6. Кінетичні криві витрати ОН груп в складі діетиленгліколю

отримані цим методом мікроскопування в полі зору оптичного мікроскопу та

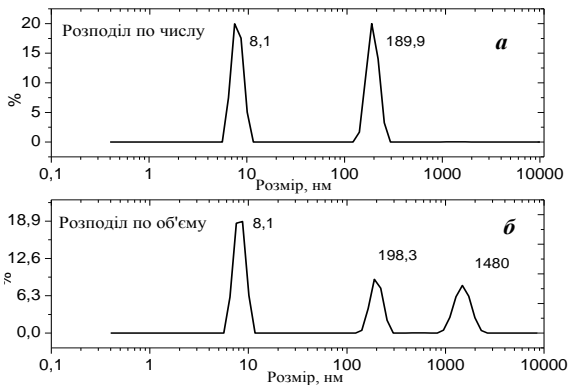


Рис. 7. Чисельні (а) та об'ємні (б) розподіли розмірів частинок ЗФ для продукту В(GSt)₂D-1500

частинки дисперсної фази за розміром, яка одержана зі зразка поліестеру, з якого фракція ФПП (рис.2б) була вилучена центрифугуванням. Фракція поліестеру ГФ (рис.2а) проявляється лише на розподілі за об'ємом, модою з розміром частинок 900÷1500 нм. Фракція полімеру ЗФ проявляється двома модами в діапазоні 8÷18 нм та 100÷250 нм. Порівнюючи дані по розмірах частинок, які одержані за допомогою DLS, розподілу частинок за розміром,

визначення діаметру частинок методом RS, можна стверджувати, що на результати останнього найбільший вплив мають друга мода ЗФ фракції (яка найчастіше представлена частинками з розміром 100÷250 нм) та, в меншій мірі, частинками ГФ. Як було показано вище, частинки ГФ в оптимальних умовах одержання поліестеру, по масі становлять лише 3÷6 % від загальної кількості поліестеру, і для більшості

зразків на розподілах одержаних методом DLS проявляються слабо.

У цих випадках визначення діаметру частинок методом RS добре узгоджується з розміром другої моди фракції ЗФ по даних DLS. Слід відмітити, що співвідношення між кількістю частинок першої моди і другої моди ЗФ, що представлено на гістограмах (рис. 7) не є характерним. Дана гістограма приведена лише тому, що вона дозволяє одночасно ілюструвати на прикладі одного зразка усі можливі варіанти. Доволі характерними для одержаних дисперсій є розподіли, гістограми яких приведені на рис. 8. Цей тип розподілу характеризується відсутністю моди частинок ГФ і значним домінуванням частинок першої моди ЗФ. До того ж, на даному рисунку зібрані гістограми розподілу дисперсій з різною концентрацією дисперсної фази, і їх практичне

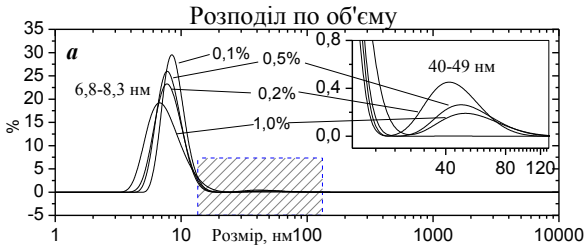


Рис. 8 Об'ємна гістограма розподілу по даних DLS для зразка $B(GL)_2B-1500$

співпадиння дозволяє зробити висновок, про відсутність залежності розміру частинок дисперсної фази від концентрації її дисперсії. Останнє може мати важливе значення при використанні одержаних дисперсій для полімерної основи систем доставки терапевтичних засобів. У цьому розділі дисертаційної роботи наведені дослідження морфології частинок дисперсної фази за допомогою методу малокутового нейтронного розсіювання (SANS). Інтерпретацію результатів даного дослідження проводили як за допомогою модель-незалежних методів Гін'є та Порода, так і за допомогою модель-залежних методів. До того ж, оцінки по перших використовували для обґрунтування щодо застосування останніх. Так висновки за аналізом Гін'є, що розсіювання нейтронів зумовлене не компактними об'єктами, а розвинутими поверхнями, і висновки за аналізом Порода, що це поверхня об'ємних фрактальних утворень, дозволили

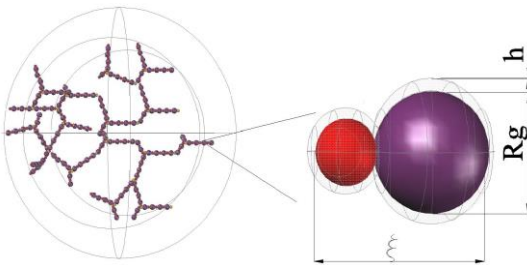


Рис. 9. Фрактальна структура кластеру

використовувати для інтерпретації моделі розсіювання від поліядерних фракталів (Fractal Poly Core), серед яких нейтронне розсіювання найкраще описувала модель - поліядерний фрактал з гідратованою оболонкою. Ця модель, в апроксимації кривих розсіювання, дозволила оцінити ряд структурних параметрів частинок, що відповідають першій моді ЗФ, а саме: (блок радіус (R_0), товщину оболонки (h), кореляційну довжину (ξ), полідисперсність та фрактальну розмірність (табл.2).

співпадиння дозволяє зробити висновок, про відсутність залежності розміру частинок дисперсної фази від концентрації її дисперсії. Останнє може мати важливе значення при використанні одержаних дисперсій для полімерної основи систем доставки терапевтичних засобів. У цьому розділі дисертаційної роботи

використовувати для інтерпретації моделі розсіювання від поліядерних фракталів (Fractal Poly Core), серед яких нейтронне розсіювання найкраще описувала модель - поліядерний фрактал з гідратованою оболонкою. Ця модель, в апроксимації кривих розсіювання, дозволила оцінити ряд структурних параметрів

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що структуровані частинки псевдополіамінокислот поліестерного типу являють собою фрактал-подібні агрегати з радіусом Гінґе 4÷8 нм (в таблиці наведено подвоєний радіус в нанометрах), що відповідає лінійному розміру кластера 8÷16 нм. (рис. 9).

Таблиця 2. Результати обробки даних SANS в моделі Fractal_PolyCore з усередненою фрактальною розмірністю 3,5.

сполука	$M_{(ALK)}$, кДа	$M_{(PEG)}$, кДа	$M_{(PEG)}$, кДа	товщина оболонки, Å	Кореляційна довжина, Å	Число агрегації, $\cdot 10^{-3}$	Подвоєний радіус Гінґе, нм
M(GSt)-D-PEG-1500	0,284	0,134	1500	2,6	18,3	1÷1,2	10,3
M(GL)-D-1500	0,200	0,134	1500	3,3	15,1	0,55÷0,66	8,5
B(GL) ₂ D-1500	0,200	0,134	1500	3,5	15,6	0,8÷1	8,8
B(GSt) ₂ D _{3,3} -1500	0,284	0,400	1500	2,9	19,6	1,4÷1,8	11,0
B(GSt) ₂ D _{3,3} -600	0,284	0,400	600	1,2	21,5	2÷2,5	12,1

Збільшення молекулярної маси сильно олеофільного фрагменту алкільного замісника і помірно олеофільного поліоксипропіленового фрагменту симбатно збільшує кореляційну довжину, а збільшення молекулярної маси гідрофільного фрагменту її понижує. Товщина гідратованої оболонки визначається молекулярною масою поліоксипропіленового фрагменту

Співставлення даних DLS та SANS, дозволило зробити висновок, що частинки першої моди ЗФ представляють собою сильно розгалужені макромолекули, що включають в себе до 2000 мономерних ланок і утворюють фрактал-подібні кластери розміром від 8 до 35 нм. Частинки другої моди ЗФ також складаються з розгалуженого поліестеру і утворюються в результаті агломерації (або незначної зшивки) частинок першої моди. Про причини формування частинок другої моди ЗФ дозволяє судити той факт, що криві

ізотерми поверхневого натягу водних дисперсій (рис.10) мають яскраво виражений злам. Слід думати, що він відповідає початку перебудови частинок першої моди в частинки другої моди через їх агломерацію і недостатню спроможність стабілізації загальної площі дисперсної фази.

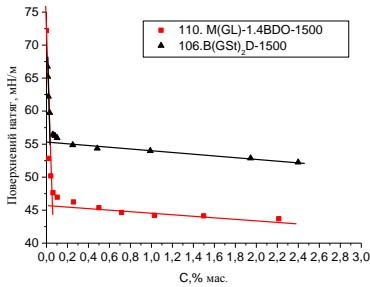


Рис. 10 Ізотерми поверхневого натягу на границі вода-повітря для зразків структурованих поліестерів M(GL)-B-1500 та B(GSt)₂D-1500

Для частинок, в структурі яких домінує олеофільна складова, за рахунок якої можна формувати ядро, ця величина проявляється найбільш чітко. Для структурованих полімерів, у яких домінує гідрофільна складова і які можна розглядати як водорозчинні полімери, така асоціація утруднена, і вони не формують частинок другої моди або формують їх в незначній кількості.

Таким чином, можна стверджувати, що частинки першої моди ЗФ та частинки ГФ утворюються на стадії синтезу, а частинки другої моди ЗФ формуються в ході диспергування поліестеру у воді.

Окрім того, у даному розділі описано результати цитологічних досліджень, токсичності структурованих/розгалужених псевдополіамінокислот відносно живих клітин. У якості останніх використовували еякуляти бугая. Дослідження проводились для ряду концентрацій частинок. Було встановлено, що структуровані/розгалужені псевдополіамінокислоти не чинять токсичного ефекту відносно живих клітин. Життєздатність клітин при всіх концентраціях поліестеру у зразках зберігається

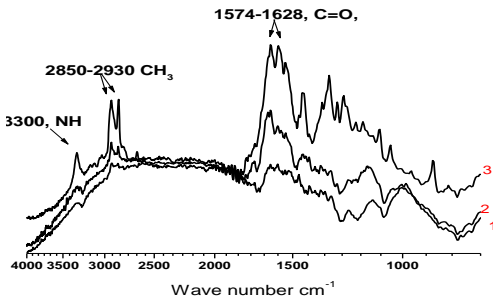


Рис. 11. ІЧ – спектри Fe₃O₄/APTES/B(GL)₂B-1500 та 10% мольн.

на рівні контролю.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи описані дослідження по створенню методу одержання магнітокерованих частинок псевдополіамінокислот поліестерного типу, шляхом модифікації поверхні магнетиту структурованими поліестерами, що досліджуються в даній роботі. Такі частинки являють собою інтерес як контейнери пролонгованої доставки лікарських препаратів у певні ділянки організму. Крім того, дані частинки дозволили дослідити особливості абсорбції в об'ємі поліестерів даного типу препаратів білкової природи.

$B(GL)_2B-1500$. При використанні в якості стабілізатора поліестеру $B(GL)_2B-1500$

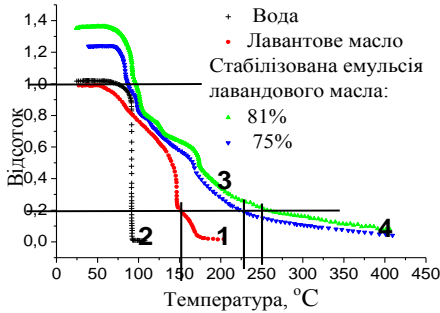


Рис. 12. Збірки дериватограм, лавандове масло (1), вода (2), 75% дисперсія (3), 80% дисперсія (4)

стабілізованої емульсії кополістером $B(GL)_2B-1500$ (рис.13а) та практично не стабілізована емульсія (рис. 13б), для стабілізації якої у порівняльних кількостях використовували поліестер $B(GSt)_2D-1500$.

Для висококонцентрованих емульсій ефірних олій, які використовуються в парфумерії, важливою характеристикою є динаміка їх випаровування. Це пов'язано з проблемою фіксації запаху і пролонгації випаровування ефірних олій в часі. Динаміку випаровування ефірних масел зі складу стабілізованих емульсій вивчали за допомогою термогравиметрії (рис. 12).

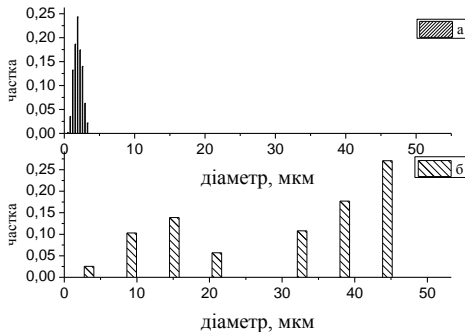


Рис. 13. Середньомасовий розподіл капель емульсії,

значна затримка випаровування фракцій лавандової олії зі стабілізованої емульсії у порівнянні з випаровуванням чистої олії. Так, за даними термогравиметрії 80% чистої олії випаровується при температурі до 150°C. У результаті стабілізації спостерігається зміщення випаровування (в умовах дериватографії) приблизно на 120°. Тому поліестер $B(GL)_2B-1500$, крім того, що є ефективним стабілізатором, можна вважати ефективним фіксатором запаху. Якщо врахувати те, що даний кополіестер є полімером медичного призначення, тобто він є нетоксичним, біодеградабельним, і нетоксичними є продукти його

за розробленою методикою були одержані стабільні 80% емульсії лавандового масла. Розмір дисперсної фази в одержаних емульсіях становив 3 мкм. Разом з тим показано, що поліестер з аналогічною будовою, але іншим співвідношенням між гідрофільними та олеофільними блоками в свої структурі $B(GSt)_2D-1500$ такою стабілізуючою здатністю не володіє.

На рис. 13, представлені гістограми розподілу частинок дисперсної фази добре стабілізованої емульсії кополістером $B(GL)_2B-1500$ (рис.13а) та практично не стабілізованої емульсії (рис. 13б), для стабілізації якої у порівняльних кількостях використовували поліестер $B(GSt)_2D-1500$.

З рисунку 12, видно, що при стабілізації емульсії лавандової олії розгалуженим полімером $B(GL)_2B-1500$ подавляється ефект сумісного випаровування лавандової олії з водою. Також, спостерігається

значна затримка випаровування фракцій лавандової олії зі стабілізованої емульсії у порівнянні з випаровуванням чистої олії. Так, за даними термогравиметрії 80% чистої олії випаровується при температурі до 150°C. У результаті стабілізації спостерігається зміщення випаровування (в умовах дериватографії) приблизно на 120°. Тому поліестер $B(GL)_2B-1500$, крім того, що є ефективним стабілізатором, можна вважати ефективним фіксатором запаху. Якщо врахувати те, що даний кополіестер є полімером медичного призначення, тобто він є нетоксичним, біодеградабельним, і нетоксичними є продукти його

деструкції. Отже, слід вважати його стабілізатором і фіксатором запаху нового покоління.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наступні науково-практичні завдання:

1. Показано, що у присутності трифункційної гідроксилвмісної компоненти незворотноя поліконденсація N-похідних дикарбонових α -амінокислот з поліолами поліоксіетиленового та поліоксипропіленового ряду приводить до утворення розгалужених та перехресно-зшитих поліестерів. Ступінь розгалуження та частка перехресно-зшитого поліестеру визначається практично повністю вмістом в реакційній суміші розгалужувача ланцюга.
2. Вивчено кінетичні закономірності перебігу реакції поліконденсації в умовах одержання розгалужених поліестерів на модельних об'єктах.
3. Розроблено методику одержання розгалужених поліестерів різного складу та оптимізовано умови їх одержання;
4. Вивчено процеси формування самостабілізованих водних дисперсій на основі розгалужених псевдополіамінокислот. На основі даних динамічного світлорозсіювання встановлено, що такі розгалужені псевдополіамінокислоти формують самостабілізовані водні дисперсії з розміром частинок від 10 до 1500 нм. Показано, що ряд поліестерів з визначеним складом формує частинки дисперсної фази, розмір яких знаходиться в діапазоні 8 до 12 нм і не залежить від концентрації дисперсної фази.
5. Встановлено морфологію частинок дисперсної фази за допомогою малокутового нейтронного розсіювання. Показано, що частинки дисперсної фази з розміром до 35 нм являють собою об'ємні фрактальні утворення - роль базової структури фракталу відіграє ланка поліестеру (в середньому фрактал включає від 500 до 2500 ланок).
6. Вивчено поверхнево активні властивості отриманих поліестерів. Показано взаємозв'язок складу макромолекул структурованих псевдополіамінокислот з їх поверхнево-активними властивостями.
7. Проведено токсикологічні дослідження, які показали відсутність цитотоксичності розгалужених поліестерів відносно клітин еякулятів бугая.
8. Вивчено закономірності солюбілізації частинками дисперсної фази ліпофільних органічних сполук. Показано, що отримані самостабілізовані дисперсії здатні солюбілізувати 7,8 г білкових речовин на 1 грам полімеру в дисперсії в залежності від будови псевдополіамінокислоти та концентрації дисперсної фази.
9. Показано, що одержані поліестери можна використовувати в якості ефективних стабілізаторів водних емульсій, зокрема висококонцентрованих емульсій вода-олія. В роботі описано одержання стабільних висококонцентрованих емульсій лавандового масла з концентрацією 80%.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ:

1. С.М. Варваренко, Н.В. Пузько, Н.Г. Носова, **Р.С. Тарас**, І.Т. Тарнавчик Термоліз пероксидних груп зі складу кополімерів у конденсованій фазі // Вісник НУ „Львівська політехніка”, серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2010 - №667. – С.390-394. *(особистий внесок здобувача полягає у підготовці речовин до синтезу).*
2. С.М. Варваренко, Н.В. Пузько, **Р.С. Тарас**, І.Т.Тарнавчик, Н.Г. Носова. Гідрогелі на основі поліакриламід у як матриці для синтезу наночастинок срібла // Вісник НУ „Львівська політехніка”, серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2010. - №667. - С. 395-400. *(особистий внесок здобувача полягає у дослідженні здатності гідрогелів на основі поліакриламід відновлювати іони срібла).*
3. Н.В. Пузько, С.М. Варваренко, І.Т. Тарнавчик, **Р.С. Тарас**, С.А. Воронов. Оптимізація реакції деблокування ВОС-захисту з аміногруп псевдополіамінокислот // Вісник НУ „Львівська політехніка”, серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2011. - №700. - С. 364-367. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні аналізу карбоксильних груп та узагальненні результатів).*
4. В.Я. Самарик, Н.Г. Носова, Н.В. Пузько, **Р.С. Тарас** В.В. Тавокін. Особливості набухання у воді та колапсу у водо-етанольних розчинах поліакриламідних гідрогелів з полімерним каркасом, закріпленим на поліпропіленовій сітці // Вісник НУ „Львівська політехніка”, серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2011 - №700. - С. 373-376. *(Особистий внесок здобувача полягає у підготовці зразків до набрякання у воді та узагальненні результатів).*
5. Н.В. Пузько, С.М. Варваренко, В.Я. Самарик, І.Т. Тарнавчик Н.Г. Носова, І.А. Дронь, **Р.С. Тарас**, С.А. Воронов Синтез псевдо полі(амінокислот) складної архітектури для одержання дисперсних систем доставки ліків // Вісник НУ „Львівська політехніка”, серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2012. - №726. - С. 400-404. *(Особистий внесок здобувача полягає у синтезі псевдополіамінокислот та аналізі отриманих результатів та їх узагальненні).*
6. S. Varvarenko, I. Tarnavchuk, A. Voronov, N. Fihurka, I. Dron, N. Nosova, **R.Taras**, V. Samaryuk, S. Voronov Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature // Chemistry and Chemical Technology. - 2013. - Vol.7, N.2. - P.161-168. *(Особистий внесок здобувача полягає у синтезі поліестерів та аналізі функціональних груп синтезованих поліестерів).*
7. С.М.Варваренко, Н.В.Фігурка, В.Я.Самарик, А.С.Воронов, І.Т.Тарнавчик, Н.Г.Носова, І.А.Дронь, **Р.С. Тарас**, С.А.Воронов. Синтез та поверхнево-активні властивості нових поліестерів – псевдополіамінокислот на основі природних двоосновних α -амінокислот // Доповіді НАН України. - 2013. - № 5. - С.131-139. *(Особистий внесок здобувача полягає у синтезі поліестерів та узагальненні результатів).*
8. С.М.Варваренко, Н.Г.Носова, І.А.Дронь, А.С. Воронов, Н.В. Фігурка, І.Т. Тарнавчик, **Р.С. Тарас** В.Б. Вострес, В.Я. Самарик, С.А. Воронов Нові амфільні амінофункційні поліестери та дисперсні системи на їх основі // Вопросы химии и химической технологии.- 2013.- Дніпропетровськ, ДХТІ. - №

5. – С.58-65. *(Особистий внесок здобувача полягає у отриманні амінофункційних поліестерів).*

9. **Р.С. Тарас**, М.І. Нагорняк, В.О. Ільчук, В.Я.Самарик, С.А. Воронов Кополімеризація похідних α -амінокислот з діолами в присутності гліцерину. Вісник НУ «Львівська політехніка», серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2014. –№787, С. 409-413. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведених реакції поліконденсації).*

10. Varvarenko, V. Samaryk, N. Nosova, N. Puzko, **R. Taras**, I. Tarnavchuk, A. Voronov, A. Kohut, S.Voronov Prediction of interfacial interaction between polymer layers // Macromolecular Symposia - 2010.-V298.-P.72-78.

11. Патент на винахід «Амфільні блок-ко-полімери N-похідних природних двоосновних амінокислот та поліетерів гліколів». Патент України № 106270, Україна, МПК C08G 63/12; 63/685;77/46;63/66;63/668, заявл. 24.09.2012. Автори: Варваренко С.М., Воронов А.С., Самарик В.Я., Носова Н.Г., Тарнавчик І.Т., Пузько Н., **Тарас Р.С.**, Дронь І.М., Воронов С.А.

12. Пузько Н.В., **Тарас Р.С.**, Створення пористих гідрогелів з застосуванням пероксидів. VII всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, Дніпропетровськ 1-4 червня 2009р. 139с.

13. **R. Taras**, I. Tarnavchuk, S. Varvarenko, Reactive Hydrogel Networks for fabrication of Metal-Polymer Nanocomposites, 12th JCF-Fruhjahrssymposium, March 17th-20th, 2010 Gottingen, Germany, P-114

14. **Тарас Р.**, Тарнавчик І.Т., Пузько Н.В. Гідрогелі на основі поліакриламиду як матриці для синтезу наночастинок металів, III міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, Київ, 21-23 квітня, 2010р., 199с

15. **Тарас Р.** Реакційноздатні гідрогелеві сітки для одержання металополімерних наноккомпозитів. 67-а студентська науково-технічна конференція національного університету «Львівська політехніка», Львів, 12-17 жовтня 2009, 226-227с.

16. **Тарас Р.С.**, Тарнавчик І. Т., Варваренко С.Н. Синтез металополімерних наноккомпозитов с использованием реакционноспособных гидрогелевых сеток, 6-ая Санкт-Петербургская конференция молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах», Россия, г. Санкт-Петербург, ИВС, РАН 18-21 октября 2010г, 1-О-26

17. **Тарас Р. С.** Ферментативний гідроліз оливкової олії з одержанням гліцерол моноолеату, 69-а студентська науково-технічна конференція національного університету «Львівська політехніка», Львів, 12-17 жовтня 2011, 252-254с

18. Пузько Н.В., Варваренко С.М., **Тарас Р.С.** Основні закономірності активованої естерифікації природних амінокислот та діолів для одержання псевдо-полі(амінокислот), Тринадцята Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» в м. Київ, Україна, 25-27 травня 2012 року – с.209

19. **Тарас Р.С.** Використання реакції Стегліха для синтезу поліестерів на основі глутамінової кислоти, 14-та Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». – Київ, 15-17 травня 2013 р. - С. 271

20. Варваренко С.М., Самарик В.Я., Носова Н.Г., Дронь І.А., Фігурка Н.В., **Тарас Р.С.**, Тарнавчик І.Т., Воронов С.А Поверхнево-активні властивості псевдо-(полі)амінокислот поліестерного типу. XIV наукова конференція «Львівські хімічні читання». -2013. –Львів 26-30 травня 2013р. -с,55

21. Дронь І.А., Носова Н.Г., Варваренко С.М., Самарик В.Я., **Тарас Р.С.**, Воронов С.А Синтез поліестерів на основі реакційноздатних дієстерів N-похідних глутамінової кислоти. XXII Українська конференція з органічної хімії. – Чернівці, 16-20 вересня 2013 р. – С.49
22. **R. Taras**, M. Ferens, V. Samaryk, M. Nagornyak, V. Ilchuk, S. Voronov, PREPARATION OF CROSS-LINKED PSEUDO-POLY(AMINO ACIDS) POLYESTER TYPE, VIII UKRAINIAN-POLISH CONFERENCE “POLYMERS OF SPECIAL APPLICATIONS” 1-4 october 2014, Ukraine, Bukovel

АНОТАЦІЯ

Тарас Р.С. Синтез псевдополіамінокислот розгалуженої будови та формування водних нанорозмірних дисперсій. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук. – Національний університет „Львівська політехніка”, Міністерство освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертація присвячена розробленню методів синтезу розгалужених псевдополіамінокислот поліестерного типу на основі глутамінової кислоти та її N-похідних та полігліколів різної природи та гліцеролу як агента розгалуження поліконденсацією. Вперше для одержання розгалужених поліестерів запропоновано використовувати естерифікацію Стегліха – низькотемпературну активаційну естерифікацію з використанням активатора карбоксильних груп N,N'-дициклогексилкарбодіміду. Розглянуті особливості перебігу реакції Стегліха в умовах поліконденсації.

Досліджено кінетичні закономірності перебігу реакції поліконденсації в умовах одержання розгалужених поліестерів на модельних об'єктах.

Встановлено, що нові структуровані поліестери формують самостабілізовані водні дисперсії, розмір частинок яких не залежить від концентрації. Розмір та морфологію частинок дисперсної фази встановлювали методом динамічного світлорозсіювання та методом малокутового розсіювання нейтронів. Дисперсна фаза структурованих псевдополіамінокислот здатна абсорбувати білкові речовини, зокрема білки плазми крові та кислу α -амілазу. Також дисперсна фаза структурованих псевдополіамінокислот здатна стабілізувати емульсії ефірних олій у воді з одержанням висококонцентрованих емульсій.

Ключові слова: структуровані псевдополіамінокислоти, поліконденсація, активатор карбоксильних груп, поверхнево-активні кополімери.

АННОТАЦИЯ

Тарас Р.С. Синтез псевдополиаминокислот разветвленной структуры и формирование водных наноразмерных дисперсий. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений. Национальный университет «Львовская политехника», Львов, 2016.

Диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза разветвленных псевдополиаминокислот на основе глутаминовой кислоты и ее производных и гликолей различной природы и глицерина путем поликонденсации.

Впервые для получения разветвленных сложных эфиров предложено использовать эстерификацию Стеглиха – низкотемпературную активационную эстерификацию с использованием активатора карбоксильных групп N,N'-дициклогексилкарбодиимида.

Исследованы кинетические закономерности протекания реакции поликонденсации в условиях получения разветвленных полиэфиров на модельных объектах.

Проведенные исследования показали, что такие полиэфиры способны формировать водные наноразмерные дисперсии, размер которых не зависит от концентрации. Размеры и морфологию частиц дисперсной фазы исследовали методом динамического светорассеивания и методом мало углового рассеивания нейтронов.

Дисперсная фаза структурированных псевдополиаминокислот способна абсорбировать белковые вещества, в частности, белки плазмы крови и кислую α -амилазу. Также дисперсная фаза структурированных псевдополиаминокислот способна стабилизировать эмульсии эфирных масел в воде с получением высококонцентрированных эмульсий.

Ключевые слова: структурированные псевдополиаминокислоты, поликонденсация, активатор карбоксильных групп, системы доставки лекарственных препаратов.

SUMMARY

Taras R. S. Synthesis of branched pseudopolyaminoacids and formation of water nanoscale dispersions. – On the rights of manuscript.

Thesis for a PhD degree in Chemical Sciences, speciality 02.00.06 – Chemistry of macromolecular compounds. – Lviv Polytechnic National University, Ministry of education and science of Ukraine, Lviv, 2016.

The dissertation is devoted to the development of the method of synthesis of branched pseudopolyaminoacids, based on the glutamic acids (or its derivatives) and glycols of different nature and glycerol as crosslinking agent. For the first time it was proposed to use Steglich esterification – low temperature activating esterification with carboxyl group activator N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

The kinetic laws of polycondensating reaction under conditions obtained branched polyesters, to model objects. It was shown that dipropylenglycol consists of three isomers with different reactivity in Steglich conditions. The degree of substitution of hydroxyl groups determined by the efficiency (selectivity) of the reaction and by the ratio between the reagents. Because the Glu (St) is a dicarboxylic acid, it is possible the cross-linking reaction between glycerol molecules, under the conditions of sufficient process efficiency, in any ratio of the reagents.

It is established that such structured form of polyesters is forming self-assembly stabilized aqueous dispersion particle size which does not depend on the concentration. The size and morphology of the dispersed phase set of the dynamic light scattering method and the method of small-angle neutron scattering. Small-angle light scattering shown, that the basic element of polyester is formed by volume fractals. Dispersed phase of structured pseudopolyaminoacids is able to absorb proteins, including plasma proteins and acid α -amylase. Also dispersed phase of structured pseudopolyaminoacids is able to stabilize emulsions of essential oils in water to produce highly concentrated emulsions. Such emulsions is interesting to use in perfumery.

The resulting products were tested for the ability to form in water environments polymer dispersions. These studies have shown that modified dextrin with a dendrite structure of macromolecule formed, in an aqueous environment, a self-stabilized dispersion with particles of nanometric size.

As a result of the modification it is formed the polyester with branched and cross-linked structure of macromolecules. These polyesters can be separated and the ratio between them determined by the ratio of reagents at the stage of synthesis. The practical interest represents the product with branched structure of macromolecules, as it is able to form the self-stabilized aqueous dispersion, stable in time, with nano- and micro- metric size of the particles.

Keywords: structured pseudopolyaminoacids, polycondensation, activating carboxyl group, surface-active polymers.