

УДК 54.057; 544.77.051.7; 547.421

Нові сурфактанти-близнюки на основі піромелітової кислоти

I.Т. Тарнавчик¹, А.С. Воронов¹, В.А. Дончак², О.Г. Будішевська², О.О. Кудіна², О.І. Хоменко², С.А. Воронов²

¹North Dakota State University, Dept. 2760

P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA; andriy.voronov@ndsu.edu

²Національний університет «Львівська Політехніка»

12, вул. С.Бандери, Львів, 79013, Україна; donchak@polynet.lviv.ua

Синтезовані нові біодеградабельні сурфактанти-близнюки триблочної будови, що містять фрагменти поліетиленоксиду та холестеролу, ацилуванням холестеролу і поліетиленоксиду піромелітовим діангідридом. Отримані сурфактанти у водному середовищі формують міцелярні структури, які здатні солюбілізувати олеофільні речовини, зокрема холестерол, і можуть бути використані як наноконтейнери нерозчинних у воді речовин і застосовані для створення новітніх систем доставки лікарських препаратів в орган-мішень.

Ключові слова: сурфактанти-близнюки, піромелітовий діангідрид, поліетиленгліколі, холестерол, солюбілізація.

Вступ.

Сьогодні увагу дослідників і хімічних компаній все більше привертає новий клас поверхнево-активних речовин – димерних або так званих Gemini-сурфактантів, сурфактантів-близнюків (СБ) [1–3]. Ці поверхнево-активні речовини складаються з двох амфифільних фрагментів, сполучених на рівні головних гідрофільних груп або в безпосередній близькості до них за допомогою спейсера (рис. 1) [3, 4].

Останнім часом був синтезований ряд нових СБ без спейсерної групи [5]. У порівнянні з відповідними їм одноланцюговими поверхнево-активними речовинами СБ проявляють кращі солюбілізуювальні та емульгуювальні властивості, спричиняють краще змочування, спінювання, вищу біологічну активність. Вони ефективніше за звичайні поверхнево-активні речовини знижують поверхневий натяг води на межі вода–повітря та вода–олія [6, 7]. Їх критична концентрація міцелоутворення (ККМ), як правило, принаймні на порядок нижча, ніж у відповідних звичайних (мономерних) поверхнево-активних речовин, і ці міцели мають більшу солюбілізуювальну ємність. Дослідження мікроструктури водних розчинів деяких СБ показало, що за концентрацій, вищих за ККМ, вони здатні утворювати міцели різноманітних форм [8]. Причому форма залежить від

концентрації [8, 9], температури [10] і наявності інших сурфактантів [11, 12]. Вона може бути «хробакоподібною» [13–15], «ниткоподібною» [16] або «полімероподібною» [17]. «Тривалість життя» міцел, побудованих із СБ, також виявилася на порядок більшою, ніж міцел зі звичайних поверхнево-активних речовин [18].

СБ знаходять все більш широке застосування як миючі засоби, для зволоження ґрунту і різноманітних матеріалів [19], при фарбуванні текстилю [20–22], як стабілізатори в процесах мікроемульсійної полімеризації [23], при формуванні різноманітних наноструктур [24], як інгібітори корозії [25, 26], для підвищення нафтовіддачі, у процесах генної трансфекції, як нові цікаві інгредієнти косметичних товарів [5] тощо.

Відомо, що терапевтичний потенціал багатьох препаратів, рекомендованих для лікування онкологічних, серцево-судинних і запальних захворювань, обмежується їх малою розчинністю у водних середовищах. Отже, актуальною проблемою є синтез нових сурфактантів для солюбілізації ліпофільних водонерозчинних препаратів з метою збільшення їх колоїдної розчинності у водному середовищі, що може бути використано для розробки ефективних систем доставки лікарських препаратів в органи, що мають патологію [27, 28]. У цьому аспекті саме СБ, які характеризуються низькими значеннями ККМ і високою солюбілізуювальною ємністю щодо багатьох олеофільних речовин, слід розглядати як перспективну основу для створення таких систем.

Реагентом для створення СБ медичного призначення може слугувати піромелітова кислота (ПМК). Вона



Рис. 1. Схематична структура сурфактантів-близнюків

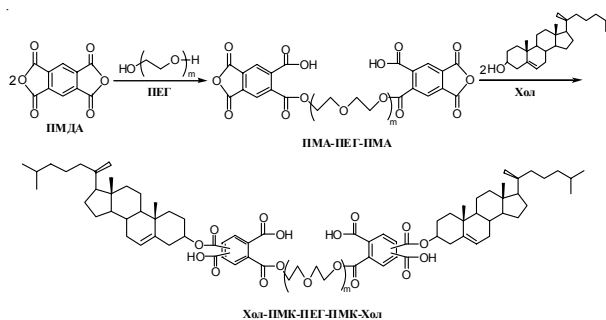


Рис. 2. Схема отримання сурфактантів-близнюків типу Хол-ПМК-ПЕГ-ПМК-Хол

малотоксична, а наявність у її молекулі чотирьох реакційноздатних карбоксильних груп дає змогу конструювати нові СБ, побудовані з двох амфіфільних блоків на основі її естерів, сполучених гідрофільним спейсером, наприклад поліетиленоксидним. Разом з тим, завдяки естерній природі, такі СБ здатні поступово гідролізуватись і виводитись з організму.

Метою цієї роботи є отримання СБ на основі естерів піромелітової кислоти, дослідження їхніх колоїдно-хімічних властивостей та можливості солнобілізації молекул ліпофільних речовин у водному середовищі.

Як ліпофільний компонент СБ-молекул використано холестерол. Такий вибір зумовлений тим, що холестерол є ключовим компонентом клітинних мембран і характеризується високою термодинамічною спорідненістю з їхньою поверхнею. Молекули холестеролу впливають на стабільність і проникність подвійного ліпідного шару мембран [29, 30], регулюють діяльність мембранних білків, у тому числі рецепторів та іонних каналів [31–33] тощо. Водорозчинні похідні холестеролу здатні до самоорганізації з утворенням агрегатів, міцел і рідкокристалічних фаз [34–38]. Синтез таких СБ можна подати схемою (рис. 2).

Експериментальна частина.

Реагенти та матеріали. ПМДА (97 %) (Sigma Aldrich) очищували сублімацією у вакуумі за залишкового тиску 5–10 мм рт. ст., зберігали в ексикаторі над кальцій хлоридом. $T_{\text{топл.}} = 288\text{--}289\text{ }^\circ\text{C}$ ($283\text{--}286\text{ }^\circ\text{C}$ [19]), кислотне число 1036 мг КОН/г (розрах. 1029 мг КОН/г). Поліетиленгліколі (Aldrich) $M_w = 500$ (ПЕГ 500), $M_w = 600$ (ПЕГ 600), холестерол (Sigma, Cat. № C75209) висушували азеотропно відгонкою води з бенzenом [43]. Ацетон, метанол, диметилформамід (ДМФА) очищували за методиками [20], триетиламін (ТЕА) (Sigma Aldrich, $\geq 99\%$) використовували без додаткового очищення.

Синтез продукту Хол-ПМК-ПЕГ-ПМК-Хол здійснювали в дві стадії. На першій стадії 5 ммоль відповідного ПЕГ розчиняли в 17 г ДМФА, до розчину додавали 12 ммоль (2,61 г) ПМДА і 0,048 г ТЕА. Реакційну масу продували аргоном, термостатували перемішуючи за $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 24 год. Для проведення другої стадії реакційну масу охолоджували і додавали 12 г

розчину 15 ммоль (5,8 г) холестеролу в бензені і 0,024 г ТЕА. Реакційну масу продували аргоном і перемішували за $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 24 год. ДМФА відганяли за пониженого тиску в потоці аргону і залишок вакуумували до сталої маси. Висушену реакційну масу (11,0–11,5 г) розчиняли в ацетоново-метанольній суміші (1:2 за об'ємом), відфільтровували і фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в 40 мл 2 %-ого розчину карбонату натрію, розчин відфільтровували, підкислювали 5 %-вою хлоридною кислотою до рН 2 і висоловляли продуктом додаванням 5 г кристалічного NaCl. З отриманої суспензії продукт Хол-ПМК-ПЕГ-ПМК-Хол виділяли центрифугуванням. Осад сушили в вакуумі до сталої маси, розчиняли в бензені, відфільтровували від домішок NaCl, відганяли бензен і залишок висушували. Отримували 5,5–6,0 г цільового продукту.

FTIR-спектроскопія. FTIR-спектри записували за допомогою інфрачервоного спектрометра з Фур'є-перетворювачем «Thermo Scientific Nicolet Fourier Transform Infrared Spectrometer» у діапазоні $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ з компенсацією атмосферних CO_2 та H_2O . Зразки відливали з бензенового розчину у вигляді тонких плівок на призми з KBr.

Мас-спектрометрія. Мас-спектри високого розділення записували на мас-спектрометрі «Bruker Daltonics BioTOF». Зразки досліджували в режимі реєстрації позитивно заряджених іонів, отриманих методом електроспрей-іонізації за наявності іонів натрію. Продукт (5–10 мг) розчиняли в 2 мл метанолу, додавали 1–2 краплі 5 %-вого розчину трифторацетату натрію в метанолі і вводили в камеру для електроспрей-іонізації зі швидкістю 240 мкл/год. Сигнал накопичували протягом 5000 сканувань у діапазоні M/z 70–3000.

^1H ЯМР-спектроскопія. ^1H ЯМР-спектри записували в дейтерованому хлороформі на спектрометрі JEOL ECA 400 MHz NMR.

Вимірювання поверхневого натягу. Поверхневий натяг на межі повітря–вода вимірювали виходячи з аналізу висячої краплі за допомогою тензіометра Contact Angle/Surface Tension Analyzer виробництва First Ten Angstroms (FTA125) за $T = 20\text{ }^\circ\text{C}$. Розчини СБ концентрації 10^{-7} –3 % готували розчиненням наважки у воді, попередньо відфільтрованої “millipore” фільтром (опір 18 Ом) і подальшим доведенням рН до значення $6,5 \pm 0,1$ за допомогою 15 %-вого водного розчину карбонату натрію.

Визначення ККМ за допомогою флуоресцентної спектроскопії. ККМ СБ у водних розчинах визначали флуоресцентною спектроскопією з використанням флуоресцентних індикаторів – пірену та 1,6-дифенілгексатрієну (ДФГ) [39, 40]. Спектри записували на флуоресцентному спектрометрі «Fluoromax-3» (Jobin Yvon Horiba) з геометрією 90° і шириною щілини 0,5 нм. Для спектрів збудження флуоресценції пірену була обрана хвиля довжиною 390 нм, а ДФГ – 430 нм. Час інтегрування від 0,5 нм/с. Для розрахунків ККМ вимірювали

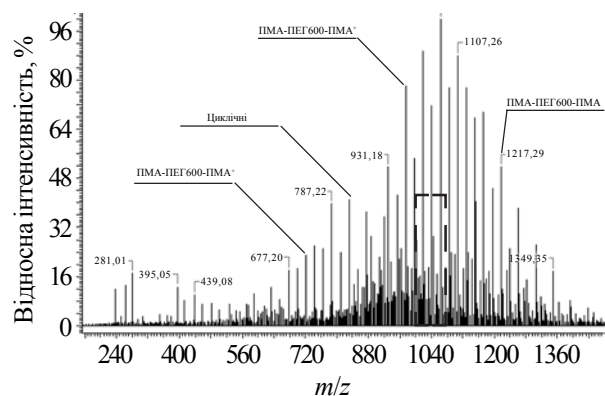


Рис. 3. Мас-спектр реакційної маси після проведення першої стадії

співвідношення інтенсивностей $I_{336,5}/I_{333,5}$ для пірену та інтенсивність поглинання за 358 нм у спектрі збудження ДФГ.

Вимірювання розміру частинок у воді проводили методом DLS на приладі Malvern Zetasizer Nano-ZS 90 з лазерним діодом потужністю 50 мВт і детектором-фотопомножувачем при налагоджуванні оптичної системи на 90° . Вимірювали розподіл залежно від ваги структур, за температури 25°C та $\text{pH}=6,5\pm 0,1$. Для вимірювання використовували полістирольні кювети. Як стандарт при вимірюваннях було використано полістирольний латекс. Для приготування розчинів зразок СБ розчиняли у воді, відфільтрований «millipore» фільтром (опір 18,2 Ом), доводили pH до $6,5\pm 0,1$ 15%-вим розчином NaOH і залишали для урівноважування до наступного дня.

Вимірювання зета-потенціалу проводили за допомогою приладу Malvern Zetasizer Nano-ZS 90. Для вимірювання електричної мобільності зразка використовували капілярні кювети. Вимірювання проводили поєднанням електрофорезу та лазерної Доплер-велоциметрії. Усі вимірювання проводили за $T=25^\circ\text{C}$ та $\text{pH}=6,5\pm 0,2$. Для приготування розчинів зразки СБ розчиняли у воді, відфільтрований «millipore» фільтром (опір 18,2 Ом), доводили pH до $6,5\pm 0,05$ 15%-вим розчином NaOH і залишали для урівноважування до наступного дня.

Солюбілізація холестеролу. Визначення кількості солюбілізованого холестеролу виконували методом флуоресцентної спектроскопії. Готували 20%-вий розчин холестеролу в гексані. По 100 мкл цього розчину вносили у відкриті ємності з водним розчином СБ певної концентрації і випаровували гексан протягом 1 год. за кімнатної температури. Після випаровування гексану розчини перемішували не менше 24 год. для врівноваження. Для кількісного визначення солюбілізованого холестеролу використовували методику для Amplex Red Cholesterol Assay Kit [41].

Гідроліз отриманих СБ. Гідролітичний розклад естерних фрагментів досліджували у фосфатному буфері ($\text{pH}=7,0$) за $T=20^\circ\text{C}$ через контролювання збільшення кількості карбоксильних груп pH метричним

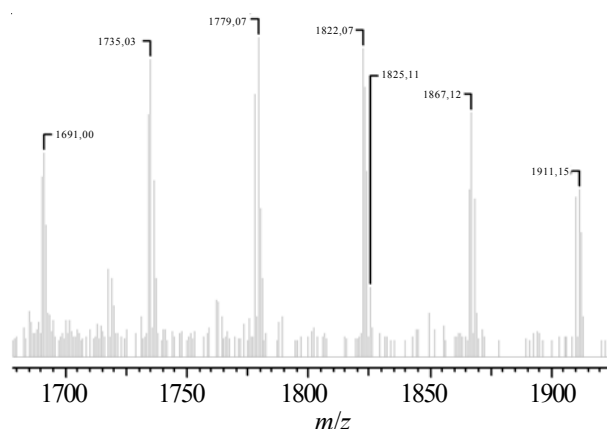


Рис. 4. Фрагмент мас-спектра цільового продукту Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

титруванням.

Результати дослідження та їх обговорення.

Синтез СБ. Процес синтезу СБ складається з двох стадій. На першій в результаті взаємодії ПМДА з ПЕГ за мольного співвідношення 1:2 утворюється діестер ПМА-ПЕГ-ПМА з двома ангідридними групами (рис. 1). На другій стадії проводять його взаємодію з надлишком холестеролу через ацилування термінальними ангідридними групами ПМА-ПЕГ-ПМА гідроксильної групи молекули холестеролу.

На рис. 3 наведено мас-спектр реакційної маси після проведення першої стадії. За результатами мас-спектрометрії реакційної маси встановлено, що основні групи сигналів відповідають продукту ПМА-ПЕГ600-ПМА. Разом з тим у спектрі спостерігали сигнали, які відповідають домішкам циклічного естеру ПЕГ-ПМК і продукту двоступінчатої конденсації типу ПМА-ПЕГ-ПМК-ПЕГ-ПМА, незважаючи на 20%-вий надлишок ПМДА, який було взято для пригнічення можливої поліконденсації. Інші групи сигналів середньої інтенсивності належать до метилових естерів ПМК-ПЕГ-ПМК-ПЕГ-ПМК, які утворились у процесі підготовки зразків до досліджень. Сигналів інших можливих побічних продуктів у спектрі не виявлено.

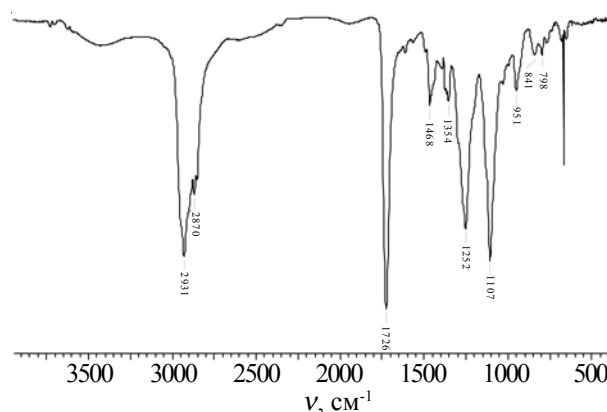


Рис. 5. ІЧ-спектр зразка Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

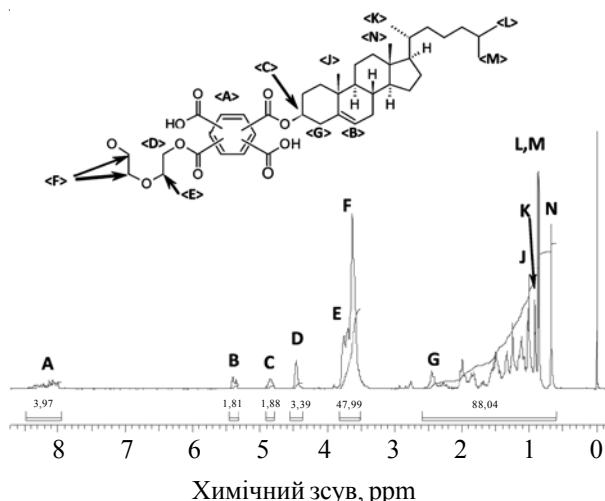


Рис. 6. ¹H-ЯМР спектр продукту Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

Структуру цільового продукту Хол-ПМК-ПЕГ-ПМК-Хол підтверджували методами мас-спектрометрії, ІЧ- та ЯМР-спектроскопії. В мас-спектрі продукту (рис. 4) наявні тільки сигнали, які відповідають моноізотопній масі тетраестеру Хол-ПМК-ПЕГ-ПМК-Хол.

Наявність в ІЧ-спектрі (рис. 5) смуг поглинання за 1726 см⁻¹, які відповідають валентним коливанням С=О-груп в естерах, а також інтенсивних смуг з частотами

1252 та 1107 см⁻¹, що відповідають валентним коливанням ОС–О та ОСО–С-зв'язків відповідно, підтверджує наявність естерних фрагментів.

Разом з тим структуру продукту підтверджує ¹H-ЯМР-спектр (рис. 6, табл. 1). Хороше узгодження інтегральних інтенсивностей сигналів, а також відсутність у спектрі інших сигналів підтверджують структуру і чистоту отриманого продукту.

Отже, дані мас-спектрометрії, ІЧ- та ЯМР-спектроскопії дають змогу стверджувати, що синтезований продукт відповідає структурі, наведеній на рис. 2, а розроблений спосіб очищення дає можливість позбутися домішок побічних продуктів.

Дослідження поверхневої активності та міцелювання СБ. Отримані СБ – це амфіфільні речовини, які розчиняються як у воді, так і в малополярних органічних розчинниках: бензені, діоксані, тетрагідрофурані, хлороформі та тетрахлорометані. Така амфіфільність зумовлена наявністю у структурі ліпофільних фрагментів холестеролу та гідрофільних: карбоксильних груп і ланцюга ПЕГ.

Значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) синтезованих СБ розраховували за формулою Гріффіна [42]. Величини ККМ визначали за допомогою трьох незалежних методів: вимірювання поверхневого натягу, а також солюбілізації пірену (рис. 7) і ДФГ (рис. 8). У табл. 2 наведені деякі характеристики СБ.

Визначення поверхневого натягу на межі водний

Таблиця 1. Віднесення сигналів протонів у ¹H-ЯМР спектрі продукту Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол, розчинник (CDCl₃)

Прот.	Зсув, м.ч., тип сигналу	Тип	Віднесення	Фрагмент	К-сть прот.	Інтегр. інтенс. сигналу
A	8,0–8,4 м		C ₆ H ₂	Піром.	4	3,97
B	5,36 м		>C=CH-CH ₂	Хол.	2	1,81
C	4,85 м		-C-O-HC- O CH ₂ - CH ₂ -	Хол.	2	1,89
D	4,47 м		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-C- O	ПЕГ	4	3,39
E, F	3,75 шс		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-C- O	ПЕГ	48	48,00
	3,63 шс		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-			
G	2,45 м		-C-O-HC- O CH ₂ - CH ₂ -C≡	Хол.	4	88,00
J	1,01 с		H ₃ C-CH ₂ -C-CH ₂	Хол.	6	
K	0,91 д		CH ₃ CH-CH-CH ₂	Хол.	6	
L, M	0,86 д		CH ₃ H ₃ C-CH-CH ₂	Хол.	12	
N	0,68 с		H ₃ C-CH-CH	Хол.	6	
Chol*				Хол.	52	

* – інші сигнали протонів холестерильного залишку, які не увійшли до переліку.

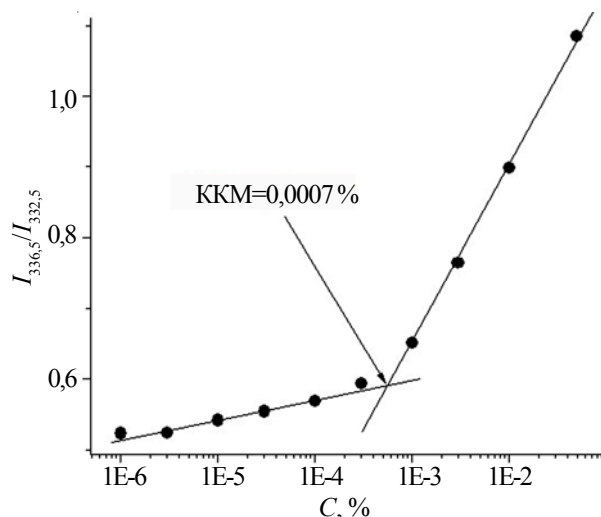


Рис. 7. Визначення ККМ Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол за солюбілізацією пірену за рН=6,5

розчин – повітря вказує на поверхневу активність досліджуваних СБ. Ізотерми поверхневого натягу мають характерний для ПАР вигляд з чітко визначеною ККМ, що дорівнює близько 0,01 %.

Для вивчення самоагрегації амфіфільних полімерів широко використовують флуоресцентні індикатори – пірен і ДФГ. Частота смуги поглинання в спектрі збудження флуоресценції пірену залежить від природи оточуючого середовища і зміщується в червону область при зміні гідрофільного середовища на гідрофобне. Спектри збудження пірену спостерігали в діапазоні довжин хвиль 300–360 нм. З отриманих спектрів були побудовані графіки залежності відношення інтенсивностей збудження пірену $I_{336,5}/I_{332,5}$ від концентрації СБ (рис. 7). З рисунка видно, що зі збільшенням концентрації Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол у водному розчині відношення інтенсивностей зростає, що вказує на міграцію молекул пірену з води в ліпофільні ядра міцел за рахунок його солюбілізації. Точка, в якій починається різке зростання співвідношення інтенсивностей, відповідає ККМ. Аналогічний вигляд має залежність інтенсивності поглинання у спектрах збудження ДФГ за 358 нм (рис. 8).

З табл. 2 видно, що значення ККМ, отримані методом флуоресцентної мітки, дещо нижчі, ніж визначені методом вимірювання поверхневого натягу. Очевидно, що завершення формування насиченого адсорбційного шару на міжфазній межі, що визначається з ізотерми поверхневого натягу, відбувається за більших концентрацій, ніж утворення міцел або їх агрегатів, що

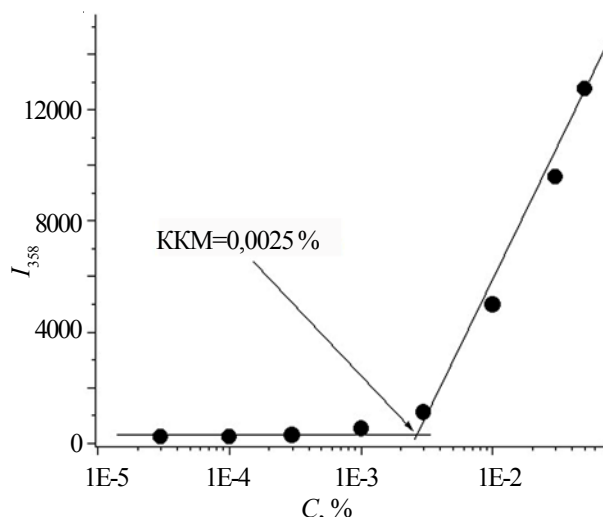


Рис. 8. Визначення ККМ для Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол за рН=6,5 з використанням ДФГ як флуоресцентної проби

містять ліпофільну псевдофазу, в якій можлива солюбілізація флуоресцентних міток – пірену або ДФГ [43, 44]. Завершення формування насиченого адсорбційного шару на міжфазній межі відбувається за концентрації СБ 0,01 % (табл. 2), солюбілізація пірену починається за 0,0007 %, а ДФГ – за 0,025 %.

Отже, отримані результати дають підставу стверджувати, що ККМ Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол становить 0,0007 %, а концентрація формування насиченого адсорбційного шару – 0,01 %.

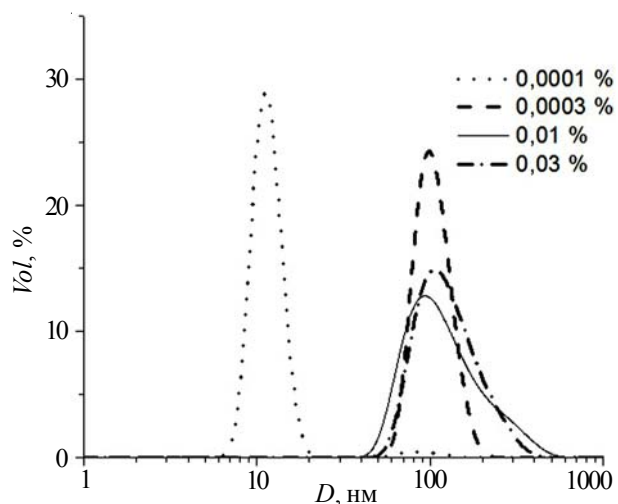


Рис. 9. Розміри частинок Хол-ПМК-ПЕГ500-ПМК-Хол у воді за рН=6,5

Таблиця 2. Виходи та властивості СБ

СБ	Вихід, %	Молек. маса	ГЛБ	ККМ, %		
				Поверхн. натяг	Солюб. пірену	Солюб. ДФГ
Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол	67	1808	6,7	0,01	0,0007	0,0025
Хол-ПМК-ПЕГ500-ПМК-Хол	63	1708	6,3	0,008	0,0004	-

Таблиця 3. Зета-потенціали водних розчинів олігоестерів за $pH=6,5\pm 0,2$

Полімер	C, %	Зета-потенціал, мВ	Мобільність, см/(В·с)	Провідність, мС/см
Хол-ПМК-ПЕГ500-ПМК-Хол	0,0001	-46,1	-3,352	0,0100
	0,0003	-45,6	-3,571	0,0101
	0,0010	-48,4	-3,791	0,0133
	0,0030	-37,9	-2,970	0,0251
	0,0100	-47,7	-6,093	0,0704
	0,0300	-58,2	-4,560	0,1850
	0,0500	-59,1	-4,630	0,292

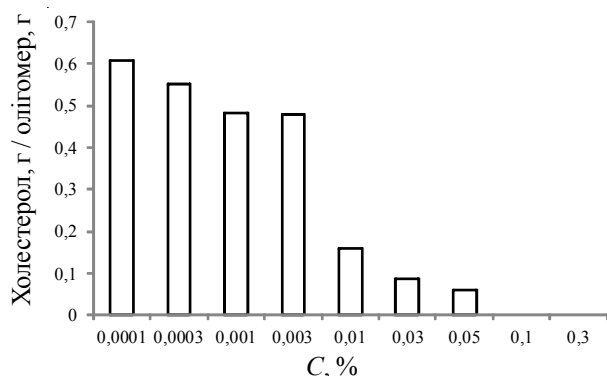


Рис. 10. Солюбілізація холестеролу за різних концентрацій **Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол**

Отриманим висновкам не суперечать результати досліджень динамічного світлорозсіювання водних колоїдних розчинів СБ. З рис. 9 видно, що за концентрацій, нижчих за ККМ – 0,0001 % СБ утворює унімодальні частинки (індекс полідисперсності 1,18) з середнім діаметром близько 14 нм. При збільшенні концентрації до 0,0003 % унімодальність зберігається, а середній діаметр частинок зростає до 100 нм. Подальше збільшення концентрації призводить тільки до зростання полідисперсності міцел.

Аналіз вимірних величин ζ -потенціалів цих агрегатів показує, що вони мають негативний поверхневий заряд $-58,2 \pm 2,1$ мВ (табл. 3). У випадку використання цих СБ як носіїв лікарських препаратів негативні значення ζ -потенціалів можуть забезпечити як адгезію до клітинних мембран, так і взаємодію з їхньою поверхнею [45].

Синтезовані СБ можуть бути запропоновані як солюбілізатори холестеролу та інших ліпофільних речовин. Дослідження показали, що істотна солюбілізація холестеролу починається при ККМ і збільшується симбатно концентрації СБ. Однак відношення кількості солюбілізованого холестеролу у міцелах і міцелярних агрегатах до кількості **Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол** істотно зростає за концентрацій, менших за ККМ, особ-

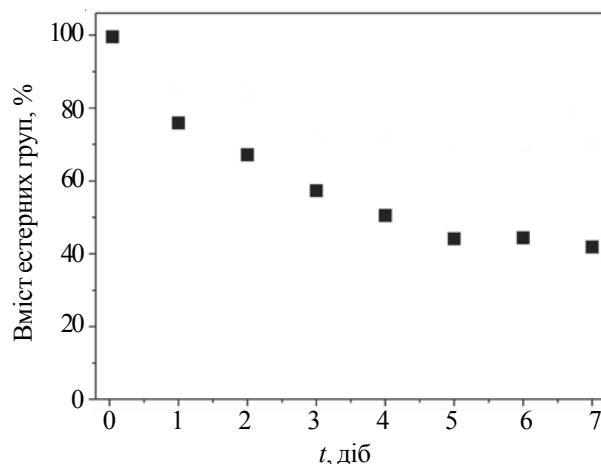


Рис. 11. Кінетика гідролітичного розкладу **Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол** у фосфатному буфері ($pH=7$)

ливо при їх наближенні до 0 % (рис. 10), що може бути пояснено наявністю двох фрагментів холестеролу в молекулі і формуванням «унімерних» міцел, особливо за малих концентрацій **Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол**.

Здатність до гідролітичного розщеплення естерних фрагментів у складі СБ – важливий фактор для використання їх у біомедичних дослідженнях. З рис. 11 видно, що протягом 7 днів у молекулах **Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол** гідролізується 62 ± 3 % всіх естерних фрагментів, що свідчить про біодеградабельність отриманих СБ.

Висновки.

Синтезовані нові біодеградабельні СБ на основі піромелітової кислоти, що містять гідрофобні холестерильні фрагменти і можуть бути запропоновані як солюбілізатори холестеролу та інших ліпофільних речовин у водному середовищі. Отримані результати дають підставу розглядати обидва СБ як потенційні наноконтейнери для нерозчинних у воді речовин з метою застосування в біомедицині, у тому числі для створення новітніх систем доставки ліків в органи, що мають патологію.

Література

1. Menger F, Littau C. // J. Am. Chem. Soc. - 1991. - **113**, № 4. - P. 1451-1452.
2. Menger F, Littau C. // J. Am. Chem. Soc. - 1993. - **115**, № 22. - P. 10083-10090.
3. Zana R., Xia J. Gemini Surfactants. - New York: Marcel Dekker, 2004. - **117**. - 328 p.
4. Rosen M. J. // Chemtech: Washington DC. - 1993. - **23**, № 3. - P. 30-33.
5. Villa C., Baldassari S., Martino D., Spinella A., Caponetti E. // Materials. - 2013. - № 6. - P. 1506-1519.
6. Zana R. // Curr. Opin. Colloid Interface Science. - 1996. - **1**, № 5. - P. 566-571.
7. Akbas H., Batigoc C. // Fluid Phase Equilibria. - 2009. - **279**, № 2. - P. 115-119.
8. Song B., Hu Y., Song Y., Zhao J. // J. Colloid Interface Sci. - 2010. - № 341. - P. 94-100.
9. Pei X., Zhao J., Ye Y., You Y., Wei X. // Soft Matter. - 2011. - № 7. - P. 2953-2960.
10. Degiorgio V., Corti M. Physics of Amphiphiles, Micelles, Vesicles and Microemulsion. - Amsterdam: North Holland Physics Publishing, 1985. - **24**. - 888 p.
11. Shrestha R.G., Shrestha L.K., Matsunaga T., Shibayama M., Aramaki K. // Langmuir. - 2011. - **27**, № 6. - P. 2229-2236.
12. Shrestha R.G., Abezgauz L., Dganit D., Sakai K., Sakai H., Abe M. // Langmuir. - 2011. - **27**, № 21. - P. 12877-12883.
13. Bhadani A., Shrestha R.G., Koura S., Endo T., Sakai K., Abe M., Sakai H. // Colloids Surf. Part A. - 2014. - **461**. - P. 258-266.
14. Pei X., Xu Z., Song B., Cui Z., Zhao J. // Colloids Surf. Part A. - 2014. - **443**. - P. 508-514.
15. Lin Z., Scriven L.E., Davis H.T. // Langmuir. - 1992. - **8**, № 21. - P. 2200-2205.
16. Vinson P.K., Talmon Y. // J. Colloid Interface Sci. - 1989. - **133**. - № 1. - P. 288-289.
17. Jerke G., Pedersen J.S., Egelhaaf S.U., Schurtenberger P. // Langmuir. - 1998. - **14**, № 21. - P. 6013-6024.
18. Groth C., Nyden M., Holmberg K., Kanicky J.R., Shah D.O. // J. Surfactants Detergents. - 2004. - **7**, № 3. - P. 247-255.
19. Micich T.J., Linfield W.M. // J. Am. Oil Chem. Soc. - 1988. - **65**, № 5. - P. 820-825.
20. Choi T. S., Shimizu Y., Shirai H., Hamada K. // Dyes Pigments. - 2001. - **48**, № 3. - P. 217-226.
21. Choi T. S., Shimizu Y., Shirai H., Hamada K. // Dyes Pigments. - 2001. - **50**, № 1. - P. 55-65.
22. Choi T. S., Shimizu Y., Shirai H., Hamada K. // Dyes Pigments. - 2000. - **45**, № 2. - P. 145-152.
23. Dreja M., Tieke B. // Langmuir. - 1998. - **14**, № 4. - P. 800-807.
24. Chen X., Wang J., Shen N., Luo Y., Li L., Liu M., Thomas R.K. // Langmuir. - 2002. - **18**, № 16. - P. 6222-6228.
25. El-Sadek B.M. // Der Chemica Sinica. - 2011. - **2**, № 3. - P. 125-137.
26. Mobin M., Masroor S. // Int. J. Electrochem. Sci. - 2012. - № 7. - P. 6920-6940.
27. Sinha R., Kim G. J., Nie S., Shin D. M. // Mol Cancer Ther. - 2006. - № 5(8). - P. 1909-1917.
28. Sakamoto J. H., Van de Ven A. L., Godin B. Et al. // Pharmacological Research. - 2010. - **62**, № 2. - P. 57-89.
29. Klok H.A., Hwang J.J., Iyer S.N. et al. // Macromolecules. - 2002. - **35**, № 3. - P. 746-759.
30. Heino S., Lusa S., Somerharju P. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2000. - **97**, № 15. - P. 8375-8380.
31. Klausen T.K., Hougaard C., Hoffmann E.K., Pedersen S.F. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. - 2006. - **291**, № 4. - P. 757-771.
32. Levitan I., Christian A.E., Tulenko T.N., Rothblat G.H. // J. Gen. Physiol. - 2000. - **115**, № 4. - P. 405-416.
33. Maxfield F.R., Tabas I. // Nature. - 2005. - **438**, № 7068. - P. 612-621.
34. Ringsdorf H., Schlarb B., Venzmer J. // Angew. Chem. Int. Ed. - 1988. - **27**, № 1. - P. 113-158.
35. Zhou Y., Briand V. A., Sharma N. et al. // Materials. - 2009. - **2**, № 2. - P. 636-660.
36. Shibaev V.P., Plate N.A., Freidzon Ya.S. // J. Polym. Sci. Part A. - 1979. - **17**, № 6. - P. 1655-1670.
37. Shibaev V.P., Tal'roze R.V., Karakhanova F.I., Plate N.A. // J. Polym. Sci. Part A. - 1979. - **17**, № 6. - P. 1671-1684.
38. Yamaguchi T., Asada T. // Macromolecules. - 1989. - **22**, № 3. - P. 1141-1144.
39. Schmitz C., Mourran A., Keul H., Moller M. // Macromol. Chem. Phys. - 2008. - **209**, № 18. - P. 1859-1871.
40. Wilhelm M., Zhao C. L., Wang Y. et al. // Macromolecules. - 1991. - **24**, № 5. - P. 1033-1040.
41. Invitrogen. Molecular probe. 05-05-2010. - MP 12216; <https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/mp12216>.
42. Griffin W.C. // J. Soc. Cosmet. Chem. - 1949. - **1**, № 5. - P. 311-326.
43. Matsuoka H., Matsutani M., Mouri E., Matsumoto K. // Macromolecules. - 2003. - **36**, № 14. - P. 5321-5330.
44. Zana, R. in Alexandridis, P., Lindman, B. Amphiphilic Block Copolymers. - Amsterdam: Elsevier, 2000. - 221 p.
45. Lo C. L., Lin K. M., Huang C. K., Hsiue G. H. // Adv. Funct. Mater. - 2006. - **16**, № 18. - P. 2309-2316.

Надійшла до редакції 19 жовтня 2015р.

Новые сурфактанты-близнецы на основе пиромеллитовой кислоты

I.T. Tarnavchik¹, A.S. Voronov¹, V.A. Donchak², O.G. Budishevskaya², E.A. Kudina², E.I. Khomenko², S.A. Voronov²

¹North Dakota State University, Dept. 2760

P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA; andriy.voronov@ndsu.edu

²Национальный университет «Львовская Политехника»

12, ул. С. Бандеры, Львов, 79013, Украина; donchak@polynet.lviv.ua

Синтезированы новые биodeградебельные сурфактанты-близнецы триблочной структуры, содержащие фрагменты полиэтиленоксида и холестерина, путем ацилирования полиэтиленгликоля и холестерина пиромеллитовым диангидридом. Полученные сурфактанты в водной среде образуют мицеллярные структуры, способные солюбилизовать олеофильные вещества, в частности холестерол, и могут быть использованы как наноконтейнеры нерастворимых в воде веществ с целью применения для создания новейших систем доставки лекарственных препаратов в орган-мишень.

Ключевые слова: сурфактанты-близнецы, пиромеллитовый диангидрид, полиэтиленгликоли, холестерол, солюбилизация.

New Gemini Surfactants Based On Pyromellitic Acid

I.T. Tarnavchik¹, A.S. Voronov¹, V.A. Donchak², O.G. Budishevskaya², O.O. Kudina², O.I. Khomenko², S.A. Voronov²

¹North Dakota State University, Dept. 2760

P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA; andriy.voronov@ndsu.edu

²Lviv Polytechnic National University

12, Stepan Bandery str., Lviv, 79013, Ukraine; donchak@polynet.lviv.ua

New biodegradable Gemini surfactants of triblock structures containing fragments of polyethylene glycol and cholesterol via acylation of polyethylene glycol and cholesterol with pyromellitic dianhydride have been synthesized. In aqueous media, they form micellar structures, capable to solubilize oleophilic substances, particularly cholesterol to be used as nanocontainers for the development of new drug delivery systems.

Keywords: Gemini surfactants, pyromellitic dianhydride, polyethylene glycols, cholesterol, solubilization.