МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева» Дзержинский политехнический институт (филиал)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

На правах рукописи

СИМАГИН АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

СИНТЕЗ И АМФИФИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕТАКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ С ДИБЛОЧНЫМИ ОЛИГООКСИАЛКИЛЕНОВЫМИ БОКОВЫМИ ЦЕПЯМИ

1.4.7. – высокомолекулярные соединения

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель: кандидат химических наук Каморин Д.М.

Нижний Новгород 2023

Оглавление

	Стр.
Введение	4
1. Литературный обзор	12
1.1 Получение олигооксиалкиленсодержащих молекулярных щеток методом радикальной полимеризации.	13
1.1.1 Неконтролируемая радикальная (со)полимеризация олигооксиалкиленсодержащих (мет)акриловых макромономеров	13
1.1.2 Контролируемая радикальная (со)полимеризация олигооксиалкиленсодержащих (мет)акриловых макромономеров	17
1.2. Свойства растворов олигоалкиленгликольсодержащих полимеров	22
1.2.1 Термо- и рН-чувствительные свойства	23
1.2.2 Подходы к оценке гидрофильно-гидрофобных свойств	29
1.2.3 Поверхностно-активные свойства	31
1.2.4 Агрегационные свойства	35
1.2.5 Солюбилизационная способность полимеров по отношению к гидрофобным веществам	43
1.3 Применение олигооксиалкиленсодержащих полимеров	48
2. Характеристики исходных веществ и методики экспериментальных исследований	58
2.1 Характеристики исходных веществ	58
2.1.1 Спирты, применяемые для синтеза макромономеров	58
2.1.2 Прочие вещества	60
2.2 Методы экспериментов	61
2.2.1 Методики проведения радикальной (со)полимеризации	61
2.2.2 Исследование кинетики этерификации метакриловой кислоты метоксиолигоалкиленгликолями	63
2.2.3 Синтез макромономеров ООАМ	63
2.2.4 Методики исследования свойств мономеров и полимеров	64
2.3 Методы анализа	67
2.3.1 Химические методы анализа	67
2.3.2 Инструментальные методы анализа	68
3. Обсуждение результатов	72
3.1 Синтез метакрилатов, содержащих блоки ОЭГ и ОПГ	72

3.2 Исследование закономерностей радикальной гомо- и	
сополимеризации ООАМ	84
3.2.1 Свободнорадикальная гомо- и сополимеризация ООАМ	85
3.2.2 Контролируемая радикальная полимеризация ООАМ	103
3.3 Свойства растворов макромономеров и полимеров	110
3.3.1 Растворимость мономеров и полимеров в воде и органических растворителях	112
3.3.2 Поверхностно-активные свойства макромономеров и полимеров в растворах	127
3.3.3 Агрегационные свойства макромономеров и полимеров в водных растворах	139
Выводы	146
Список используемых сокращений	148
Список литературы	150
Приложение А	172
Приложение Б	175
Приложение В	181

Введение

Актуальность темы исследования. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) находит очень широкое применение в производстве косметики, бытовой химии, в пищевой промышленности и фармацевтике. Благодаря своим уникальным свойствам привитые полиэтиленгликолевые фрагменты входит состав большого количества полимерных средств доставки лекарственных веществ к больным органам и тканям при терапии различных заболеваний. Полиэтиленгликолевая оболочка полимерным частицам длительное время циркулировать позволяет ПО кровеносной системе, не вступать В нежелательные взаимодействия С компонентами крови, обеспечивает полимерам хорошую биосовместимость и биоразлагаемость. Полипропиленгликолевые цепочки являются гораздо более гидрофобными по сравнению с полиэтиленгликолевыми. Амфифильные полимеры, содержащие блоки ПЭГ и полипропиленгликоля (ППГ), обладают способностью к самоорганизации в водных растворах с образованием мицелл, что используется как для полимерной мицеллярной доставки лекарств, так и в других областях. Хорошо исследованы и широко используются блок-сополимеры ПЭГ и ППГ, известные как Pluronic (марка продукта фирмы BASF) или Полоксамер (марка продукта фирмы ICI).

В последнее десятилетие за рубежом наблюдается стремительный рост количества работ, посвященных изучению свойств, особенностей полимеризации применению полимеров на основе оксиэтилированных (мет)акриловых И мономеров – олигоэтиленгликольметакрилатов (ОЭГМА). За счет сохранения основных достоинств полиэтиленгликолей полимеры ОЭГМА имеют целый ряд преимуществ, при полимеры N-изопропилакриламида, ЭТОМ, как И ОНИ демонстрируют наличие нижней критической температуры смешения, приближенной к температуре человеческого тела. Гребнеобразные полимеры на основе ОЭГМА часто относят к так называемым молекулярным щеткам. Интерес к полимерам с архитектурой молекулярных щеток вызван рядом их уникальных свойств. Благодаря стерическому отталкиванию плотно привитых боковых

звеньев молекулярные щетки в растворе имеют цилиндрическую форму, высокую склонность к молекулярной сегрегации, а также существенно пониженную склонность к межмолекулярным зацеплениям, имеют увеличенную поверхность и объем в сравнении со сферическими частицами, что делает щетки более интересными при использовании для поверхностной адсорбции и инкапсулирования лекарств.

Актуальной задачей науки о высокомолекулярных соединениях является получение полимеров, сочетающих преимущества блок-сополимеров ПЭГ и ППГ с достоинствами полимеров с архитектурой молекулярных щеток. Такое сочетание позволило бы открыть новые возможности в создании эффективных полимерных материалов. Несмотря на большой потенциал их применения в различных областях промышленности и в здравоохранении, такие объекты крайне мало описаны в литературе, а систематические исследования подобных веществ практически отсутствуют. Для решения указанной задачи в данной работе исследованы получение и свойства метакриловых полимеров с привитыми заместителями, содержащими блоки ПЭГ и ППГ, а также сополимеров N-[3макромономеров аминосодержащего И (диметиламино)пропил]метакриламида (ДМАПМА), введение звеньев которого придает неионогенным полимерам чувствительность к кислотности среды в водных средах.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания проект № FSWR2022-0003.

Степень разработанности темы исследования. Предложено множество методов получения привитых и гребнеобразных полимеров, одним из которых является полимеризация макромономеров. Метакриловые макромономеры могут быть получены этерификацией метакриловой кислоты соответствующим спиртом. Хотя этерификация подробно изучена, в том числе и для получения ОЭГМА, практический интерес представляет исследование этерификации кислоты вторичным спиртом, входящим в состав пропиленгликольного блока, установление влияния структуры и состава спирта на кинетику этерификации, а

также определение оптимальных условий синтеза метакриловых макромономеров с ПЭГ и ППГ блоками с высокими выходами.

В зафиксировано большое последние десятилетия количество полимеризационных систем, подчиняющихся базовым постулатам не классической теории радикальной полимеризации в растворах, и для которых не выполняются допущения, на которых основывается эта теория. К главным причинам таких отклонений относят специфические и неспецифические факторы среды (к примеру, эффект растворителя), а также агрегационные и стерические факторы (bootstrap эффект, влияние предреакционной ассоциации мономоров и др.). Поэтому большой интерес вызывает установление основных особенностей радикальной гомо- и сополимеризации метакриловых макромономеров с объемными олигоэтиленгликольными (ОЭГ) и олигопропиленгликольными (ОПГ) блоками, наличие которых способно существенным образом повлиять на протекание полимеризации, достигаемые конверсии мономеров и характеристики полученных продуктов.

важнейшим Водорастворимые полимеры являются классом высокомолекулярных соединений И всесторонне изучаются на предмет установления их свойств в растворах. Подробно исследованы свойства блоксополимеров ОЭГ и ОПГ в водных средах; в водных растворах изучаются гребнеобразные полимеры со структурой и свойствами молекулярных щеток. Это связано с основными областями применения таких материалов, в которых используются агрегационные свойства полимеров в воде. Поэтому, несмотря на растворимость исследуемых в работе полимеров как в водных средах, так и органических растворителях, особый интерес представляло изучение свойств полимеров в воде, в которой в полной мере должен проявиться дифильный характер исследуемых объектов.

Для оценки амфифильных свойств синтезированных ОЭГ- и ОПГсодержащих молекулярных щеток в работе выбраны четыре характеристики, которые являются важными при первичной оценке перспектив полимеров для применения в качестве мицеллярных полимерных наноконтейнеров для доставки

гидрофобных лекарственных веществ. В перечень таких характеристик вошли критическая концентрация образования полимерных мицелл; распределение полимеров между водной и гидрофобной (углеводородной) фазами (что важно для оценки способности полимеров переходить в организме из водной среды в липидные слои клеточных мембраны и гидрофобные клеточные образования); термочувствительные свойства, которые показывают температурные интервалы растворимости полимеров в воде и связаны также с изменениями размеров мицелл при приближении температуры к критической; емкость полимерных мицелл к модели гидрофобных лекарственных веществ.

Потребность восполнения перечисленных неосвещенных областей знаний во многом и определила круг задач, решаемых в диссертационной работе.

Цель и задачи работы. Целью работы была разработка научных основ амфифильных свойств получения И исследование новых метакриловых макромономеров, содержащих олигооксиэтиленовые и олигооксипропиленовые блоки, гомополимеров этих макромономеров И сополимеров с N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламидом (ДМАПМА).

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- определить закономерности синтеза олиго(оксиалкилен) метакрилатов (ООАМ) с ОЭГ- и ОПГ-блоками методом этерификации метакриловой кислоты и определить условия синтеза ООАМ различной структуры и состава с высокими выходами;

- определить закономерности радикальной растворной гомополимеризации ООАМ и их сополимеризации с ДМАПМА в неконтролируемом режиме и в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации (ОПЦ-полимеризация);

- выявить влияние строения синтезированных полимеров на основе ООАМ на их термо- и pH-чувствительные свойства в водных растворах;

- выявить влияния строения синтезированных ООАМ и полимеров на их амфифильные свойства – мицеллообразование в водных растворах, распределение

в смесях вода-углеводород, поверхностно-активные свойства на границах раздела фаз типа «вода-воздух» и «масло-вода»;

- провести оценку способности мицелл полимеров ООАМ к вовлечению (солюбилизации) низкомолекулярного гидрофобного модельного вещества (пирена) в водных растворах.

Объекты исследования. В работе исследовались синтез свойства метакриловых мономеров с общей формулой И $CH_2=C(CH_3)COO(CH(CH_3)CH_2O)_m(CH_2CH_2O)_nCH_3$, обозначаемые $C_1E_nP_mM$ (n = 7-10,3, 2,2-10,3)общей m = И мономеров с формулой $CH_2 = C(CH_3)COO(CH_2CH_2O)_n(CH(CH_3)CH_2O)_mCH_3$, обозначаемые $C_1P_mE_nM$ (n = 0-8,3, m = 4,2-8,0). На основе данных мономеров были получены гомополимеры и сополимеры с ДМАПМА, имеющим формулу CH₂=C(CH₃)CONH(CH₂)₃N(CH₃)₂.

Научная новизна:

• Впервые определены кинетические закономерности (константы скорости, константы равновесия, энергии активации) этерификации метакриловой кислоты различными метоксиолигоалкиленгликолями диблочного строения при катализе пара-толуолсульфокислотой (п-TCK);

• Впервые показано влияние условий синтеза (растворитель, температура, концентрации мономера и инициатора) и строения олигоалкиленгликольсодержащих макромономеров (длины и взаиморасположения ОЭГ- и ОПГ-блоков) на их растворную радикальную неконтролируемую и ОПЦ-полимеризацию – кинетику реакции, достигаемые конверсии и молекулярно-массовые характеристики полученных полимеров;

• Впервые показано влияние условий синтеза И строения олигоалкиленгликольсодержащих макромономеров на ИХ растворную радикальную (неконтролируемую и ОПЦ) сополимеризацию с ДМАПМА кинетику реакции, достигаемые конверсии молекулярно-массовые И характеристики полученных полимеров. Определены константы сополимеризации ДМАПМА и четырех макромономеров;

• Впервые установлено влияние состава и строения синтезированных макромономеров и молекулярных щеток на их амфифильные свойства на основе анализа большого массива полученных экспериментальных результатов: значений критических концентраций мицеллообразования и поверхностного натяжения в водных растворах, межфазного натяжения в системах вода-гексан и вода-толуол, температур фазовых переходов при различных pH в воде.

Теоретическая и практическая значимость:

Разработаны рецептуры синтеза с высокими выходами (81-98 %); метакриловых макромономеров с олигоэтиленгликолевыми И олигопропиленгликолевыми блоками методом этерификации метакриловой кислоты. Разработаны рецептуры получения на основе этих макромономеров и ДМАПМА новых неионогенных и аминосодержащих молекулярных щеток заданного состава с высокими выходами (80-90 %) и узким молекулярномассовым распределением (индекс полидисперсности < 1,3). Впервые описан комплекс амфифильных свойств разработанных полимеров в водных растворах, позволяющих рассматривать их в качестве потенциальных средств доставки гидрофобных терапевтических веществ в организме. Результаты исследования расширяют и дополняют представления о влиянии состава и строения содержащих ОЭГ- и ОПГ-блоки полиметакриловых молекулярных щеток на их поведение в водных растворах и системах вода-углеводород.

Методология и методы исследования. В работе использовались газовая, высокоэффективная жидкостная (в том числе эксклюзионная) хроматография, спектрофлуориметрия, УФ-спектрометрия, методы светорассеяния, турбидиметрия, ЯМР-спектрометрия, сталагмометрический метод определения поверхностного и межфазного натяжения, химические методы анализа.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность описанных В диссертации результатов обеспечена применением современных исследования, неоднократным методов воспроизведением основных экспериментальных данных, использованием

релевантных задачам методов математической обработки, анализом полученных результатов и их сравнением с закономерностями, описанными в литературе для объектов, близких к изученным в данной работе.

По теме диссертации опубликовано 5 статей и 8 тезисов докладов на Результаты работы конференциях различного уровня. диссертационной докладывались на конференциях: Materials science of the future: research, development, scientific training (MSF'2020) (Н. Новгород, 17-18 ноября 2020 г.), Юбилейной XX Всероссийской молодежной научно-технической конференции «Будущее технической науки» (Н. Новгород 21 мая 2021г.), Международной научно-практической конференции «Химия, экология И рациональное природопользование» (Магас, 21-23 октября 2021 г.), XXV International Multidisciplinary Conference "Recent Scientific Investigation (October, 2021), XXIV Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Н. Новгород, 20–22 апреля 2021 г.), XXV Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Н. Новгород, 19-21 2022 г.). Π Всероссийской научно-практической апреля конференции «Формирование профессиональной направленности личности специалистов – путь к инновационному развития России» (Пенза, 25-26 ноября 2020 г.).

Личный вклад автора состоит в проведении литературного поиска, постановке задачи, проведении экспериментов, анализе и описании результатов. В работе на стадии синтеза мономеров использованы метоксиолигоалкиленгликоли, полученные к.х.н. Ореховым С.В. (Дзержинский политехнический институт НГТУ им. Р.Е. Алексеева), определение молекулярных масс полимеров методом статического рассеяния света выполнено к.ф.-м.н. Симоновой М.А. (Институт высокомолекулярных соединений РАН), регистрация ЯМР-спектров выполнена к.х.н. Малышевой Ю.Б. (ННГУ им. Н.И. Лобачевского). Подготовка публикаций проводилась совместно с научным руководителем и соавторами работ.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка используемых сокращений, списка литературы из 190

наименований, содержит 3 приложения; работа изложена на 171 странице машинописного текста, включает 70 рисунков и 28 таблиц.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа соответствует п.п. 1, 2, 3, 7 паспорта специальности 1.4.7. – высокомолекулярные соединения.

Благодарности. Автор выражает благодарность к.х.н. Д.В. Орехову за помощь в освоении метода этерификации и д.х.н., проф. О.А. Казанцеву за помощь в организации работы над диссертационным исследованием.

1. Литературный обзор

Исследования обладающих полимеров, стимулчувствительными свойствами, является одной из активно развиваемых областей современной полимерной химии. Описано большое число стимулчувствительных (или иначе «умных» полимеров), способных изменять свои характеристики под влиянием самых разнообразных физических и химических воздействий [1]. К числу таких факторов чаще всего относятся температура и рН среды [2, 3], однако также существуют и полимеры, осуществляющие конформационные переходы под воздействием таких факторов как магнитные поля [4, 5] или ультрафиолетовое [6] И Одной ИЗ возможных областей излучение др. применения стимулчувствительных полимеров является сфера разработки носителей для контролируемой доставки лекарственных препаратов в организм человека [7, 8]. область применения накладывает на применяемые полимеры ряд Такая требований, среди которых на первое место выходят отсутствие токсических свойств, биоразлагаемость и легкость выведения из организма. Этим требованиям удовлетворяют многие виды поли- и олигоэтиленгликольсодержащих полимеров, полимеры В том числе ЭТО могут быть различные на основе олигоэтиленгликольметакрилатов (ОЭГМА). Во многих работах показано, что их амфифильные обладают свойствами полимеры биосовместимости И способны биоразлагаемости, счет гидрофильных 3a олигоэтиленгликольсодержащих оболочек длительное время циркулировать по кровеносной системе и доставлять лекарственные препараты к необходимым органам-мишеням [9-11]. Введение в состав таких полимеров достаточно близких взаимодействию по с живыми организмами, но более гидрофобных пропиленгликолевых звеньев позволяет эффективно настраивать их гидрофильногидрофобные характеристики без значительного влияния на токсические свойства.

1.1 Получение олигооксиалкиленсодержащих молекулярных щеток методом радикальной полимеризации

1.1.1 Неконтролируемая радикальная (со)полимеризация олигооксиалкиленсодержащих (мет)акриловых макромономеров вакромономеров вакромономеров

Одним из актуальных подходов к получению полимеров с олигооксиалкиленовыми блоками, имеющих щеточную архитектуру, является использование в радикальной полимеризации (мет)акриловых макромономеров, содержащих соответствующие боковые заместители. Такой подход известен под названием "grafting trough" или «прививка через».

В случае неконтролируемой полимеризации олигооксиалкиленовых макромономеров могут использоваться различные типы инициаторов радикальной полимеризации; также на практике всё чаще находит свое применение и радиационно-индуцированная полимеризация. В работе [12] описано получение гелей гомополимера олигопропиленгликольметакрилата (с низкой молекулярной массой – 375 г/моль) радикальной полимеризацией, индуцированной гамма-излучением. Показана высокая конверсия мономера даже при малых дозах облучения, и авторы среди преимуществ метода отмечают эффективность, высокую скорость И низкую стоимость данного вида инициирования полимеризации. Для повышения температуры фазового перехода получения водорастворимых полимеров можно проводить И его сополимеризацию с более гидрофильными сомономерами или гидрофильную модификацию Радиационно-индуцированной полимера. радикальной полимеризацией были получены также гидрогели блочного типа на основе 2гидроксиэтилметакрилата и олигоалкиленгликольметакрилатов с различным соотношением ОЭГ- и ОПГ-блоков, которые предложены в качестве умных систем для доставки лекарств [13].

Несмотря на некоторые преимущества радиационно-индуцированной полимеризации, чаще применяются химические инициаторы. В работе [14] исследовалась радикальная гомополимеризация диэтиленгликольметакрилата и МОЭГМА как в контролируемом режиме, так и свободнорадикальная

В 4,4'-азобис(4полимеризация. качестве инициатора выступала циановалериановая) кислота. При полимеризации диэтиленгликольметакрилата и МОЭГМА в диоксане в свободнорадикальном режиме достигнуты относительно высокие молекулярные массы в 140 и 200 кДа соответственно, индексы 3.6 6,6 полидисперсности составили И эксклюзионной (по данным хроматографии). Отмечено, что применение RAFT-агента при полимеризации позволяет получить существенно менее полидисперсный продукт по сравнению с традиционной радикальной полимеризацией. При этом даже в контролируемом режиме индекс полидисперсности в некоторых случаях мог заметно превышать значение 1,3, ЧТО свидетельствует о нарушении стационарного режима полимеризации.

Успешно используется радикальная полимеризация и для получения сополимеров ОЭГМА с другими акриловыми мономерами. При исследовании закономерностей сополимеризации ОЭГМА с акриловой кислотой в водной среде установлено, что во всем диапазоне соотношений начальных концентраций мономеров акриловая кислота имеет существенно меньшую активность [15]. При этом отмечается формирование статистического сополимера со случайным распределением звеньев вдоль макромолекулярной цепи.

В ряде работ отмечается, что при изучении молекулярных масс получаемых ОЭГ-содержащих полимеров методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) наблюдаются заметно меньшие молекулярные массы по сравнению с методом светорассеяния [16, 17]. Объяснено это может быть как с точки зрения существования адсорбционных взаимодействий между поверхностью сорбента эксклюзионных колонок, так и с точки зрения зависимости термодинамического качества растворителя от доли в полимере гидрофильных ОЭГ-звеньев, что в свою очередь может влиять на гидродинамический радиус макромолекул и, соответственно, на время удерживания полимера колонкой.

Амфифильные гребнеобразные ОЭГ-содержащие сополимеры метакрилата поли(этиленгликоль)бегенилового эфира (PEGBEM) и МОЭГМА были получены растворной полимеризацией в этилацетате при температуре 70 °C с

использованием АИБН в качестве инициатора [18]. Авторами отмечается, что макромономеры PEGBEM и МОЭГМА в свободнорадикальной полимеризации имеют схожую реакционную способность. Это указывает на то, что тип боковых цепей, связанных с метакрилатным звеном, часто не оказывают существенного влияния на скорость полимеризации.

С другой стороны, строение концевых групп однотипных даже олигооксиалкиленовых мономеров иногда является значимым фактором, влияющим на их активность. В работе [19] изучалась свободнорадикальная гомополимеризация в массе двух метакрилатных ОЭГ-содержащих мономеров, различающихся строением концевой группы. Первый из мономеров МОЭГМА имеет метоксигруппу, второй ОЭГМА – гидроксильную группу, что придает ему большую гидрофильность и способствует образованию водородных связей. Исследование кинетики гомополимеризации показало, что для обеих систем при высоких конверсиях был типичен диффузионный контроль скорости реакции (наблюдалось явление автоускорения полимеризации, гель-эффект). Для гомополимеризации ОЭГМА установлена более высокая предельная конверсия по сравнению с МОЭГМА и большая скорость реакции, что связано авторами в первую очередь с ассоциацией мономер-мономер или мономер-полимер за счет водородных связей, образуемых концевыми гидроксильными группами. Этим же явлением объясняются и изначально более низкие значения энергии активации для ОЭГМА по сравнению с МОЭГМА. В целом же, абсолютные конверсии ни в одном из экспериментов не достигали 100 % (рисунок 1.1*a*), но приблизились к этому значению при самых высоких температрах синтеза. При сравнении относительных конверсий (если принять за 100 % предельно достижимую в каждом из опытов конверсию) для мономеров, отличающихся длиной ОЭГзаместителя, наблюдается тенденция к снижению скорости полимеризации с увеличением длины бокового заместителя. Это можно видеть по зависимостям относительной конверсии от времени для ОЭГ-содержащих мономеров с одним оксиэтильным звеном (HEMA), с 4,5 оксиэтильными звеньями (EGMEMA), с 6 (EGMA) и без звеньев ЭГ (MMA) (рисунок 1.1δ).



Рисунок 1.1. Зависимости конверсии мономеров от температуры: a – абсолютная конверсия МОЭГМА при разных температурах. δ – относительные конверсии метакрилатных мономеров при 80 °С и начальной концентрацией инициатора (пероксид бензоила) 0,03 моль/л [19]

Свободнорадикальная полимеризация иногда позволяет быстро И эффективно получать полимерные щетки достаточно сложного состава. В работе [20] методом свободнорадикальной полимеризации получали четверной привитой сополимер, основу которого составлял полисахарид на основе L-маннозы или Lрамнозы, известный как велановая камедь (Welan Gum). Полимеры были получены путем свободнорадикальной полимеризации в водном растворе велановой камеди в присутствии нитрата церия-аммония (инициатор), а также акриловой акриламида, кислоты И метакрилатного макромономера, С блоками. Три протяженными алкильным И этиленгликольсодержащим вышеперечисленных мономера образовывали протяженные боковые цепи на полисахаридном каркасе.

Таким образом, свободнорадикальная (со)полимеризация метакрилатных олигооксиалкилированных мономеров представляет собой эффективный метод получения полимеров с заданной амфифильностью, в том числе имеющих щеточную структуру. При этом в случае использования макромономеров наличие таких ограничений метода, как неполные конверсии, гетерогенность состава и молекулярной массы продуктов синтеза требуют более детального изучения закономерностей полимеризации вновь полученных мономеров.

1.1.2 Контролируемая радикальная (со)полимеризация

олигооксиалкиленсодержащих (мет)акриловых макромономеров

Часть недостатков радикальной полимеризации можно преодолеть, проводя синтез в контролируемом режиме. Из трех основных методов контролируемой радикальной полимеризации (полимеризации с обратимым переносом цепи по механизму присоединения-фрагментации, полимеризации с переносом атома и нитроксид-опосредованной радикальной полимеризации) при гомополимеризации мономеров МОЭГМА на практике могут быть реализованы лишь первые два. [21, 22] показано, В работах ЧТО нитроксид-опосредованная Например, полимеризация МОЭГМА возможна только при добавлении некоторых количеств стирольных сомономеров. Эта особенность невыгодно отличает их от акрилатных аналогов, которые могут гомополимеризоваться с применением всех трех наиболее распространенных методов контролируемой радикальной полимеризации [23]. Впрочем, указанный недостаток вряд ли можно считать существенным, поскольку доступные методы контролируемого синтеза вполне необходимыми позволяют получать гомо-И сополимеры МОЭГМА c характеристиками молекулярно-массового распределения.

Рассмотрим основные варианты получения ОЭГ- и ОПГ-содержащих матакрилатных полимеров методами контролируемой радикальной полимеризации. Существует множество работ, в которых такие полимеры получают радикальной полимеризацией с переносом атома (ATRP). В работе [24], описывающей получение полимеров олигопропиленгликольметакрилатов методом ATRP, установлена положительная взаимосвязь между температурой реакции и достигаемой конверсией, а также молекулярной массой. В процессе синтеза отмечается нарушение контролируемого режима синтеза при достижении 85 %): некоторой критической конверсии (около ДО этого значения полидисперсность получаемого полимера не превышает 1,5, далее же этот параметр существенно возрастает. Полученные гидрофобные полимеры далее подвергаются гидрофильной модификации присоединением концевой К

гидроксильной группе ОПГ-заместителя цепочек ПЭГ за счет реакции этерификации, осуществляемой карбодиимидным методом (рисунок 1.2).



Рисунок 1.2. Схема получения амфифильных олигооксиалкиленгликольсодержащих сополимеров с диблочным боковым заместителем [24]

Также с помощью комбинации методов полимеризации с раскрытием цикла и контролируемой радикальной полимеризации с переносом атома был получен сополимер с блоком поли(лактид-со-гликолид) и блоком сополимера метоксиолигоэтиленгликольметакрилата и олигопропиленгликольметакрилата [25].

Полимеризацией с переносом атома были получены термочуствительные фотосшиваемые гидрогели на основе тройных сверхразветвленных сополимеров (PPGMA), олигопропиленгликольметакрилата (PEGMEMA) метоксиолигоэтиленгликольметакрилата И диметакрилата этиленгликоля (EGDMA), которые предложены для применения в тканевой инженерии и для доставки лекарственных средств [26]. Инициирующая система включала в себя метил-2-бромпропионат/CuBr/CuBr₂/ 2,2-бипиридин (синтез 1) или метил-2-хлорпропионат/CuCl/CuCl₂/ 2,2-бипиридин (синтезы 2-8); результаты 1.1. экспериментов приведены В таблице Можно видеть, что ДЛЯ сверхразветвленных полимеров удовлетворительная степень контроля параметров молекулярно-массового распределения (MMP) достигается лишь при низких конверсиях (синтезы № 2 и 3). Интересен тот факт, что несмотря на присутствие бифункционального мономера (диметакрилата этиленгликоля) в процессе синтеза не происходит существенного сшивания макромолекул между собой. Авторы предполагают, что медленный рост каждой независимой сверхразветвленной молекулы, обеспечиваемый добавлением Cu(II), при ATRP полимеризации мог сыграть ключевую роль в предотвращении образования поперечных связей.

со молеку	сомономеров, время реакции в часах (RT, h), конверсия мономеров, среднемассовая молекулярная масса (M _w) и индекс полидисперсности (PDI), определенные методом ГПХ [26]					
				GPC		
Nº	[PEGMEMA]/[PPGMA]/[EGDMA]	RT h	monomer conversion %	M _w kg/mol	PDI	
1	25/65/10	27	40	167	2.13	
2	25/65/10	16	5	12	1.19	
3	25/65/10	24	10	17	1.24	
4	25/65/10	31	17	29	1.29	
5	25/65/10	40	30	52	1.39	
6	25/65/10	51	54	126	2.28	
7	25/65/10	65	75	216	2.78	
8	30/40/30	42	72	207	2.90	

Таблица 1.1. Сополимеризация PEGMEMA, PPGMA и EGDMA (приведены мольные доли

Методом контролируемой радикальной полимеризации с переносом атома также были успешно получены сополимеры олиго(пропиленгликоль)метакрилата и диметиламиноэтилметакрилата [27].

В работе [28] описано получение гомополимеров МОЭГМА методом ATRP полимеризации в водной среде. Показан эффективный контроль молекулярной массы (полидисперсность 1,12), а также высокая скорость протекания реакции, притом, что температура составляла всего 20 °C. На низкую скорость ATRPгомополимеризации ОЭГМА в присутствии органических растворителей И существенно большую скорость реакции в водной среде обращают внимание и в работе [29]. В воде при 20 °С 95%-ная конверсия достигается всего за 30 минут, тогда как в водно-спиртовом растворе на это требуется 16 часов.

Можно видеть, что, как и в случае свободнорадикальной полимеризации, получение молекулярных щеток по методу «прививка через» при контролируемой радикальной полимеризации широко распространено. При также всех достоинствах такого подхода, при его реализации возникают и определенные обусловленные сложности, сниженной относительно традиционной полимеризации концентрацией мономеров, стерическими затруднениями в ходе взаимодействия растущего радикала диффузионными c мономерами,

ограничениями. Все это нередко приводит к неполной конверсии мономеров при полимеризации и присутствию сложноотделимой примеси мономера в продукте. В случае контролируемой полимеризации по механизму присоединенияфрагментации с обратимой передачей цепи (ОПЦ) это может быть также свидетельством нарушения стационарного режима, приводящего к получению полимеров с широкими молекулярно-массовыми распределениями [30, 31].

Тем не менее, ОПЦ-полимеризация, наряду с АТRP, является широко применяемым способом получения олигооксиалкиленовых полимеров с узкими MMP, а также блок-сополимеров. Так в работе [32] растворной полимеризацией в толуоле с использованием 2-циано-2-бутилдитиобензоата (CBDB) в качестве агента передачи цепи, АИБН в качестве инициатора получен спектр гомополимеров МОЭГМА, различающихся числом ЭГ-остатков в боковом заместителе. Использовались мольные соотношения мономера, RAFT-агента и инициатора 400:4:1 и 200:4:1. Результаты синтезов приводятся в таблице 1.2. Во всех проведенных синтезах были получены полимеры с узким MMP (индекс полидисперсности до 1,3), что свидетельствует о сохранении стационарных условий в течение всего синтеза (10 часов).

Таблица 1.2. Характеристики гомополимеров метакриловой кислоты и МОЭГМА, полученных
ОПЦ-полимеризацией. Число оксиэтильных звеньев в составе мономеров:
$MEOMA = 1$ $MEO_{2}MA = 2$ $OEGMA_{475} = 8.5$ $OEGMA_{1100} = 22$ $OEGEMA_{247} = 3.[32]$

Code	Monomer		$M_{\rm conc}$ (g/mol)	PDI	Yield (%)
couc	monomer	[11]0[0000]0	man,GPC (grinner)	1.51	11010 (70)
H1	MAA	50:1	6,020	1.22	86
H1	MAA	100:1	11,080	1.24	67
H2	MEOMA	50:1	7,480	1.19	n.d.
H3	ME ₂ OMA	50:1	6,280	1.31	56
H4	ME ₂ OMA	100:1	20,380	1.21	37
H5	OEGMA475	50:1	9,310	1.19	35
H6	OEGMA ₄₇₅	100:1	18,340	1.26	19
H7	OEGMA ₁₁₀₀	50:1	14,560	1.19	50
H8	OEGEMA ₂₄₆	50:1	8,470	1.18	49
H9	OEGEMA ₂₄₆	100:1	13,450	1.21	44

Достигаемые молекулярные массы варьировались от 6200 до 20400 Да; достигнутые выходы не имеют четкой корреляции с молекулярными массами исходных мономеров и ожидаемо увеличиваются при увеличении доли инициатора относительно мономера (при прочих равных условиях).

ОПЦ-полимеризация позволяет получать в контролируемом режиме и сополимеры МОЭГМА с аминосодержащими метакриламидами. Например, в работе [33] поли(МОЭГМА-со-N-3получены сополимеры аминопропилметакриламид) с использованием 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентановой кислоты (RAFT-агент) и 4.4'-азобис(4циановалериановой) кислоты (инициатор). Реакция осуществлялась в смешанном растворителе (диоксан-вода 1:2), подкисленном HCl до pH 3,5 при 40 °C; время синтеза составляло 16 часов. На основе МОЭГМА с 3, 4,5 и 8,5 оксиэтильными содержащие 2 - 10% N-3звеньями были получены сополимеры, аминопропилметакриламида; их молекулярные массы составляли 30-40 кДа, а полидисперсность 1,06-1,35.

ОПЦ-полимеризация позволяет получать полимеры блочной архитектуры. В работе [34] были получены блок-сополимеры МОЭГМА₉ с метилметакрилатом (MMA) и МОЭГМА₉ со стиролом. В качестве агента передачи цепи (RAFTагента) применяли цианопропилдодецилтритиокарбонат или 2-циано-2пропилбензодитиоат, инициатор АИБН. Первым синтезировался блок МОЭГМА₉, а затем полученный макроRAFT-агент использовался для синтеза блока полистирола, поскольку полимеризационная активность макроRAFT-агента на основе стирола существенно ниже, чем у полученного на основе метакрилатов. В случае блок-сополимера с ММА первым был синтезирован блок ММА. Во всех случаях были получены узкодисперсные полимеры (индекс полидисперсности 1,05-1,22); конверсии мономеров на каждой из стадий составляли от 70 и даже до 97 %.

Также успешно метод ОПЦ-полимеризации применяется для получения сополимеров ОЭГМА с аминосодержащими амидами метакриловой кислоты. Например, в работе [35] были получены блок-сополимеры МОЭГМА и ДМАПМА. Агентом передачи цепи выступал кумилдитиобензоат, инициатор АИБН. На первом этапе был получен блок со случайным чередованием двух

типов МОЭГМА (МОЭГМА₂ и МОЭГМА₈) с молекулярной массой 7500 Да. Этот блок использовался в качестве макроRAFT-агента при сополимеризации с ДМАПМА; был получен ряд сополимеров с молекулярными массами 19,9-27,5 кДа, отличающихся лишь длиной блока ДМАПМА. Все сополимеры, по данным ГПХ, отличались высочайшей узкодисперсностью ММР – индекс полидисперсности составлял от 1,04 до 1,09.

Схожий подход к получению олигооксиалкиленовых аминосодержащих блок-сополимеров применен в работе [36]. С использованием 4-циано-4-(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанилпентановой кислоты в качестве передатчика цепи и АИБН в качестве инициатора были получены сополимеры поли(стирол-стат-МОЭГМА₈₋₉)-блок-полиДМАПМА. Сначала получали макроRAFT-агент на основе ДМАПМА, после чего на его основе наращивался блок поли(стирол-стат-МОЭГМА₈₋₉) с соотношением стирола и МОЭГМА 80:20, 70:30 или 60:40. При этом конверсии мономеров были достаточно низки (15-21 %).

Таким образом, методы контролируемого синтеза (полимеризация с переносом атома и ОПЦ-полимеризация) в целом позволяют эффективно решать задачи получения (со)полимеров с узким ММР олигооксиалкиленсодержащих метакрилатов с широким спектром сомономеров радикальной полимеризации, в том числе аминосодержащих, а также могут использоваться для получения блок-сополимеров различной структуры.

1.2 Свойства растворов олигоалкиленгликольсодержащих полимеров

Как было отмечено выше, полимеры на основе олигоэтиленгликольсодержащих мономеров обладают рядом ценных свойств в растворах, что позволяет использовать их для решения широкого круга задач. Гидрофильногидрофобный баланс таких полимер обеспечивает им хорошую растворимость как в полярных, так и малополярных растворителях, что позволяет отнести данные объекты к ряду амфифильных полимеров. Амфифильные полимеры часто имеют выраженную поверхностную активность на границе раздела фаз, могут обладать

выраженным солюбилизирующим действием, а также агрегационными И стимулчувствительными свойствами. Далее описываются основные олигоалкиленгликольсодержащих закономерности поведения полимеров В растворах в особенности интересные с точки зрения контролируемой доставки лекарств в организм человека.

1.2.1 Термо- и рН-чувствительные свойства

Многие из ОЭГ/ОПГ-содержащих полимеров обладают выраженной амфифильностью, что обеспечивает им способность к совершению обратимых фазовых переходов в водных растворах, то есть термочувствительные свойства. Контроль гидрофильно-гидрофобного баланса рассматриваемых полимеров, обеспечиваемый за счет подбора мономерного состава, может обеспечить им предсказуемо настраиваемые термочувствительные свойства. При нагревании раствора полимера, имеющего нижнюю критическую температуру растворения (НКТР), разделение фаз будет происходить при определенной температуре фазового перехода (Т_{ФП}), что сопровождается образованием разделенных фаз капель с высокой концентрацией полимера В исходном, менее концентрированном растворе, что визуально проявляется в его помутнении. Таким образом, гидрофильно-гидрофобный баланс полимера определяет Т_{ФП}, которую, таким образом, можно контролировать через мономерный состав. Помимо мономерного состава, на Т_{ФП} существенно влияют И другие характеристики полимера, такие как молекулярная масса, полидисперсность и концевые группы полимерной цепи [37]. Не менее важен при установлении $T_{\Phi\Pi}$ и ряд внешних факторов, таких как концентрация полимера в растворе, а также присутствие и концентрация различных ионов [38].

Также В некоторых работах показано, что ОЭГ-содержащие типу ВКТР (мет)акрилатные полимеры демонстрируют поведение по В алифатических спиртах или В ИХ смесях с водой с аналогичными универсальностью и управляемостью. В работе [39] Это показано для растворов гомополимеров МОЭГМА в изопропаноле. В работе [40] аналогичные свойства показаны для растворов сополимеров МОЭГМА с фенилакрилатом в изопропаноле и смесей этанола с водой в различных соотношениях.

В значительной части работ, посвященных изучению термочувствительных свойств (мет)акрилатных полимеров с олигооксиалкиленовыми блоками, эти полимеры получаются контролируемой радикальной полимеризацией, что призвано снизить дисперсию полимеров по молекулярной массе, оказывающую заметное влияние как на значение $T_{\Phi\Pi}$, так и на наблюдаемую ширину фазового перехода. Авторы обзора [23] обращают внимание на то, что с этой точки зрения важна не только низкая дисперсность молекулярных масс полимера, но ОЭГ-заместителей дисперсность длины боковых мономерных звеньев. Отмечается, что, в большинстве публикаций используются относительно длинные цепи ОЭГМА, содержащие 8-9 повторяющихся единиц этиленгликоля, и лишь в нескольких рассмотренных ими исследованиях сообщается о применении ОЭГМА с 2-3 остатками этиленгликоля. Использование длинных боковых цепей ОЭГМА приводит к увеличению неопределенности структуры привитого сополимера с точки зрения дисперсности длины боковых цепочек, что отчасти противоречит логике использования методов контролируемой радикальной полимеризации.

Исследуются как гомополимеры на основе олигоэтиленгликольметакрилатов [32, 41], так и их сополимеры с различными типами мономеров [42, 43]. Они могут использоваться в различных сферах деятельности, например, различных технических отраслях, но основное области [44, 45]. применение В фармакологии Понимание находят закономерностей и основных факторов, влияющих на термочувствительность таких (со)полимеров позволит расширить возможности их использования в различных областях науки и техники.

В работе [46] изучались сополимеры олигоэтиленгликольметакрилатов различного строения с метиловым эфиром диэтиленгликольметакрилата (МОЭГМА₂). Авторами показано, что равновесие гидрофильных и гидрофобных частей в структуре полимеров было первостепенным фактором, влияющим на

свойства растворов. Гомополимеры, содержащие в составе боковых радикалов от 2 до 10 ОЭГ-звеньев, характеризуются существованием температуры фазового перехода в водных растворах, которая отчетливо коррелирует с числом этих звеньев. Полимеры, характеризующиеся наибольшей степенью этоксилирования, ожидаемо оказались наиболее гидрофильными, вследствие чего температура фазового перехода у них не фиксируется.

Там же описаны водные растворы сополимеров диметиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМ) с олигоэтиленгликольметакрилатами, образованные в результате ОПЦ-полимеризации, которые характеризуются четко выраженной обратной зависимостью температуры фазового перехода от числа фрагментов ОЭГМА. Так, например, увеличение доли аминосодержащего ДМАЭМ в сополимере, придало ему не только свойства термочувствительности, но и рН-чувствительности. В условиях кислотной среды при содержании звеньев ДМАЭМ в 10 % способность к совершению фазовых переходов полностью утрачивалась.

Другой пример pH-чувствительного поведения сополимеров, содержащих ДМАЭМ и ОПГМА₅ в различных соотношениях описан в работе [47]. Для всех изученных сополимеров $T_{\Phi\Pi}$ последовательно снижается в ряду растворов с pH 4, 7 и 9. Влияние pH объясняется различной степенью протонирования осно́вной аминогруппы ДМАЭМ в сополимере. Протонирование вызывает электростатическое отталкивание между боковыми группами ДМАЭМ, а также увеличивает ее гидрофильность, тем самым понижая температуру фазового перехода.

Присутствие кислотных предопределяет pHзвеньев также В [48] чувствительность сополимеров. работе описан термо-И светочувствительный статистический терполимер О-нитробензилметакрилата, 2-(2-метоксиэтокси)этилметакрилата (МОЭГМА₂) и МОЭГМА₉. Исходный полимер образует термочувствительные мицеллы, эффективно солюбилизирующие в водном растворе при температурах ниже Т_{ФП} модельное гидрофобное вещество (флуоресцентный Под воздействием краситель нильский красный).

ультрафиолетового сложноэфирные **O**излучения группы нитробензилметакрилата гидролизуются, что приводит к их замещению в составе полимера на звенья МАК. Вследствие утраты высокогидрофобных звеньев Онитробензилметакрилата мицеллы распадаются, высвобождая нильский красный, но под воздействием как повышения температуры, так и понижения рН вновь организуются, солюбилизируя краситель. При повышении температуры гидрофобное ядро мицелл образуется звеньев 2-(2за счет метоксиэтокси)этилметакрилата и МОЭГМА₉, а при понижении pH – за счет звеньев недиссоциированной МАК, то есть полимер проявляет одновременно термо- и рН-чувствительные свойства.

Сходные в целом результаты показаны и в работе [49], в которой для блоксополимеров ДМАЭМ С диэтиленгликольметакрилатом $(MO \Im \Gamma MA_2)$ демонстрируется (рисунок 1.3) практически линейная зависимость температуры фазового перехода от степени гидрофильности сополимера (определяемой долей ДМАЭМ), аналогично показанной для статистических полимеров, описанных выше. Для одного из сополимеров (с соотношением мономеров 1:1) обнаружено два фазовых перехода – при 33 и 49 °С. Показано, что при первом переходе образуется один тип агрегатов (диаметр ≈ 100 нм), который при дальнейшем повышении температуры подвергается перегруппировке, приводя К возникновению второго перехода, при котором формируются две фракции (65 и 240 нм).

Также на термочувствительные свойства ОЭГ-содержащих сополимеров могут оказывать влияние низкомолекулярные вещества самой различной природы. Например, в исследовании [50] было показано, что на температуру фазового перехода сополимера градиентной природы оказало наличие хлорида натрия при концентрации свыше 0,5 моль/л (снижение $T_{\Phi\Pi}$ вследствие эффекта высаливания). В целом, внесение большинства неорганических анионов снижает $T_{\Phi\Pi}$ по тем же причинам; однако из этой закономерности были обнаружены и исключения – йодиды и тиоцианаты наоборот увеличивают $T_{\Phi\Pi}$. Интересен факт того, что распределение звеньев вдоль молекулы оказалось фактором, в ряде

случаев способным влиять на изменение конформации цепи при изменении температуры. Линейным для градиентных и экспоненциальным для статических сополимеров оказалось влияние на Т_{ФП} концентрации этанола в водном растворе.



Рисунок 1.3. Температуры фазового перехода (T_{CP}) блок-сополимеров с различной долей ДМАЭМ при концентрациях 0,5 и 1,0 % мас. в воде [49]

Влияние на совершаемые полимерами фазовые переходы оказывает взаимодействие полимера с ПАВ. Например, для полимеров, описанных в предыдущей работе, влияние ПАВ способствует увеличению $T_{\Phi\Pi}$, зависимость ее значения от концентрации катионных и анионных низкомолекулярных ПАВ носит линейный характер. Авторы считают, что присутствие ПАВ стабилизирует мицеллы, предотвращая их агрегацию. В работе [51] загрузка резко гидрофобного куркумина в мицеллы на основе блок-сополимера МОЭГМА₂, молочной кислоты и МОЭГМА_{4,5} существенно снижало температуру фазового перехода, регистрируемую по скачкообразному снижению светопропускания (рисунок 1.4).

Термочувствительными свойствами могут обладать не только растворимые ОЭГ/ОПГ-содержащие полимеры, но и сшитые гидрогели на их основе. Так, в работе [52] описано получение гидрогелей на основе ОЭГ- и ОПГ-содержащих диблочных метакрилатных макромономеров с различным количеством звеньев этиленгликоля и пропиленгликоля в заместителе. Были изучены гели на основе гомополимеров или сополимеров разнотипных макромономеров.



Рисунок 1.4. Зависимость светопропускания 0,1 %-ных растворов блок-сополимера в фосфатном буфере от температуры (■ – незагруженные мицеллы,• – мицеллы с 5,9 % мас. куркумина,▲ – мицеллы с 10,8 % мас. куркумина) [51]

Авторами показана зависимость температуры фазового перехода гелей (volume phase transition temperature – VPTT) и степени максимального набухания гелей от соотношения ЭГ и ПГ фрагментов, позволяющего достаточно точно настраивать значение VPTT (рисунок 1.5).



Рисунок 1.5. Зависимость VPTT гидрогелей от мономерного состава при pH 2,2 и 7,4 [52]

Также обнаружены различия проявления термочувствительности в зависимости от pH. Несмотря на то, что температуры фазовых переходов гелей зачастую далеки от температуры человеческого тела, авторы считают их перспективными для применения в качестве носителей химиотерапевтических препаратов. Например, гели, имеющие фазовый переход около 50 °C могут быть полезны при магнитной и фототермической гипертермической терапии рака, которая как раз предполагает нагревание органов или тканей до температуры 50 °C. Следует отметить, что используемые авторами диблочные макромономеры по всей видимости содержат значительные количества диметакрилатов, поэтому и исследуются свойства сшитых полимеров, и найти примеры описанных растворимых продуктов полимеризации на основе данных макромономеров не удалось.

1.2.2 Подходы к оценке гидрофильно-гидрофобных свойств

Важным фактором, оказывающим влияние на стимулчувствительные свойства амфифильных полимеров, помимо соотношения и распределения сомономерных звеньев. строения И молекулярной массы, выступают [45]. гидрофильно-гидрофобные свойства По гидрофильно-гидрофобным свойствам исходного мономера можно судить о степени амфифильности отдельного полимерного звена и полимера в целом. Соответственно, анализ амфифильных свойств олигоэтиленгликольметакрилатов пригоден ДЛЯ прогнозирования термочувствительных свойств их гомополимеров и сополимеров различных типов.

Также этот анализ позволяет прогнозировать их свойства в воде и гетерогенных водно-органических системах, что важно, поскольку (со)полимеризация в воде и эмульсионная полимеризация в водно-органических средах являются крайне значимыми с прикладной точки зрения методами получения акрилатных полимеров [53].

Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) неионогенных веществ имеет связь с рядом важнейших характеристик, например, таких как диэлектрическая проницаемость, теплота гидратации, ККМ, температуры инверсии фаз эмульсий, межфазное натяжение на границах раздела «масло-вода» и многих других [54]. Достаточно часто применяется метод определения коэффициентов распределения веществ в системах «неполярный растворитель-вода», например, используются системы«октанол-вода» [55] и «гептан-вода» [56]. Так, Охапкиным вместе с его соавторами была предложена двухпараметрическая диаграмма для оценки амфифильных свойств водорастворимых мономеров [57]. Сущность метода состоит в вычислении для каждого из изучаемых мономеров двух параметров – стандартных свободных энергий раздела между водой и органической фазой, а также адсорбции мономеров на границе раздела.

С помощью этой классификации была проведена сравнительная оценка амфифильных свойств четырех виниловых мономеров, на основе которых возможно получение термочувствительных полимеров [58]. Также эта классификация оказалась достаточно универсальной и продемонстрировала свою эффективность при анализе аминокислотных остатков белков [59] и широкого спектра иных веществ.

Прямо или косвенно гидрофильно-гидрофобные свойства влияют и на возможность медицинского применения полимеров. Часто свойства ЭТИ гидрофильно-липофильного (ГЛБ). характеризуются значением баланса Взаимосвязь ГЛБ олигооксиалкиленовых сополимеров со способностью к загрузке гидрофобных лекарственных препаратов демонстрируется в работе [60]. На примере различных триблок-сополимеров ЭГ и ПГ (плюроников) и их смесей было показано влияние степени гидрофобности полимера (или бинарной смеси полимеров) на загрузку в мицеллы гидрофобного лекарственного вещества – ибупрофена. Значения ГЛБ и состав полимеров приведены в таблице 1.3.

Плюроник	Mw	Структура	ГЛБ	$T_{\Phi\Pi}$ (°C)
L92	3650	$(EO)_{8}(PO)_{50}(EO)_{8}$	1–7	26
F108	14,600	(EO) ₁₂₇ (PO) ₄₈ (EO) ₁₂₇	>24	>100
F98	13,000	$(EO)_{118}(PO)_{45}(EO)_{118}$	28	>100
F88	11,400	(EO) ₉₇ (PO) ₃₉ (EO) ₉₇	28	>100
F68	8400	$(EO)_{80}(PO)_{30}(EO)_{80}$	>24	>100
F87	7700	$(EO)_{61}(PO)_{40}(EO)_{61}$	>24	>100
P84	4200	$(EO)_{19}(PO)_{39}(EO)_{19}$	12-18	74

Таблица 1.3. Физико-химические характеристики плюроников [60]

Было показано, что растворимость ибупрофена увеличивается вместе с увеличением гидрофобности, а также молекулярной массы используемого плюроника. При этом F108, имеющий наибольшую протяженность гидрофильных этиленгликолевых блоков солюбилизирует меньше ибупрофена, чем полимеры с аналогичным ГЛБ, но меньшей молекулярной массой. Авторы связывают это с образованием наиболее мощной гидрофильной оболочки мицеллами этого полимера, являющейся стерическим препятствием для эффективного захвата ибупрофена.

Совершенно иной подход к роли полоксамеров как вспомогательных веществ для доставки противоопухолевых терапевтических препаратов описан в работе [61]. Установлено, что ряд полоксамеров могут выступать не только в роли мицеллярных средств доставки лекарственных препаратов к опухолям, но и одновременно выступать в качестве ингибитора Р-гликопротеина (белка устойчивости, множественной лекарственной находящегося В клеточной мембране и транспортирующего из клетки молекулы многих лекарственных веществ). Эффективность полоксамеров в этой роли напрямую зависит от их гидрофильно-гидрофобных свойств, определяющих способность встраиваться в мембрану и проникать внутрь клетки. Наиболее эффективны оказались блоксополимеры со средней длиной блока ППГ и относительно гидрофобной структурой (ГЛБ < 20), например Pluronic P85 или Pluronic L61. Некоторые полимеры такого типа с высокой гидрофобностью наоборот могут повышать проницаемость клеточных мембран для ряда веществ [62].

Таким образом, оценка гидрофильно-гидрофобных свойств полимеров инструментом является важным для выбора состава структуры И высокомолекулярного определенные соединения под задачи, а таже прогнозирования его свойств в растворах.

1.2.3 Поверхностно-активные свойства

Поверхностно-активными называются вещества (ПАВ) способные адсорбироваться на поверхности раздела фаз, то есть образовывать над фазой адсорбционный слой с повышенной концентрацией и уменьшать избыток поверхностной энергии. В число ПАВ входят органические соединения с различными по своей природе и свойствам полярной и неполярной частями [63]. К полярным относят группы, обладающие выраженными гидрофильными свойствами, например, –OH, –NH₂, –COOH, –OSO₃Na, –SO₃Na. А неполярные группы часто представлены углеводородным радикалом с гидрофобными свойствами. Таким образом, по своей природе ПАВ являются дифильными соединениями. Это строение молекул предопределяет адсорбцию ПАВ на поверхностях раздела фаз и их агрегацию в растворах. Одним из важнейших следствий этого является способность многих ПАВ к формированию мицелл.

Все ПАВ по механизму взаимодействия с растворяющей средой по классификации П.А. Ребиндера делят на две категории. К первой категории относят мицеллообразующие (коллоидные) ПАВ, ко второй – истинно растворимые (не образующие мицелл) [64]. Истинно растворимые имеют в своем недостаточно гидрофильную полярную группу составе или небольшой углеводородный радикал, в результате чего могут проявлять лишь слабое смачивающее или пенообразующее действие. Мицеллообразующие ПАВ имеют хорошо выраженные гидрофильную и гидрофобную части, за счет чего обладают высокой поверхностной активностью, образуют в растворах мицеллы, могут солюбилизировать малорастворимые вещества. Большинство полимерных ПАВ на основе олигооксиалкиленовых мономеров относится К группе мицеллообразующих. Также поверхностно-активные вещества делятся на аниони катионактивные, амфолитные и неионогенные.

Этиленгликольсодержащие фрагменты являются компонентом для многих классических низкомолекулярных поверхностно-активных веществ, обычно относящихся к категории неионогенных. Например, это демонстрируется в работе [65], в которой рассматривается целый спектр неионогенных ПАВ с общей формулой формулу $C_m E_n$, где n -это число атомов углерода в алкильном радикале, а m -количество связанных с этим радикалом ОЭГ-звеньев. В данном случае n варьировалось от 6 до 21, a m равнялось 16. Было показано, что с увеличением числа этиленгликольных звеньев, повышающих гидрофильность молекулы, поверхностная активность снижается.

Очевидно, что в составе амфифильных полимеров ОЭГ-блоки также способны обеспечивать им выраженные ПАВ-свойства. Благодаря способности к

спонтанному образованию мицелл, надмолекулярных структур, снижению поверхностного натяжения и взаимному растворению гидрофобных веществ такие полимеры находят применение в синтезе наночастиц с особыми характеристиками, в получении пленок и мембран с необычными свойствами [66].

Уменьшению межфазного и поверхностного натяжений способствует способность амфифильных полимеров удерживаться на межфазных границах; в результате формируются мицеллы, которые могут быть отнесены как к типу уни-, так и полимолекулярных. Мицеллярные наноконтейнеры обоих типов находят активное применение в современной медицине [67].

Влияние строения гидрофильной и гидрофобной частей полимера на его ПАВ-свойства может быть весьма сложным. Так в работе [68] показано, что максимальное межфазное натяжение определяется в первую очередь величиной гидрофобного олигопропиленгликольного блока и в гораздо меньшей степени зависит от величины гидрофильного олигоэтиленгликольного блока. Из других факторов, способных влиять на межфазную активность упоминается архитектура сополимера (ди- или триблочная), однако это влияние малозначительно.

В целом, в различных работах отмечается общая тенденция к увеличению выраженности ПАВ-свойств олигоэтиленгликольсодержащих блок-сополимеров с увеличением протяженности гидрофильных и гидрофобных блоков. Как и в предыдущей работе, отмечается, что более значимым фактором при этом является возрастание доли именно гидрофобного компонента [34, 69]. Как следствие, наблюдается критической снижение величины концентрации мицеллообразования и рост межфазной активности сополимеров. В других работах отмечается отрицательная взаимосвязь гидрофильности и межфазной активности, контролируемой по величине критической концентрации мицеллообразования для многокомпонентных сополимеров блочного строения на основе ПЭГ, поликапролактона, ОЭГМА и МОЭГМА [70]. Также ДЛЯ сополимеров МОЭГМА₂ (условно гидрофобный компонент) с МОЭГМА_{8.5}, с увеличением числа фрагментов МОЭГМА₂ наблюдается усиление способности сополимера снижать поверхностное натяжение [71].

В работе [72] отмечается универсальность тенденции к увеличению межфазной и поверхностной активности водорастворимых сополимеров с олигооксиалкиленовыми фрагментами по мере возрастания количества гидрофобных участков как для блок-сополимеров, так и для статистических сополимеров. Гидрофильными компонентами в данном случае выступали акриламид и АМПСК, а метакриловый макромономер содержал ОЭГ-блок и протяженный углеводородный компонент. Однако этот эффект наблюдается лишь в определенном диапазоне содержания макромономера, за пределами которого ситуация менялась на противоположную.

В работе [42] для статистических сополимеров ДМАЭМ и полиэтиленгликольметакрилата было показано, что межфазная активность характеризуется нелинейной зависимостью от соотношения сомономерных звеньев, причем это было установлено для целого спектра растворителей различной полярности.

Для статистических сополимеров с различным соотношением стирола и ОЭГМА, а также тройных сополимеров, содержащих блок ДМАПМА и блок статистического сополимера из упомянутых выше сомономеров было изучено поверхностное натяжение на границе «воздух-вода» [36]. Значения предельного поверхностного натяжения ожидаемо снижаются С увеличением доли гидрофобных стирольных звеньев (рисунок 1.6А). При увеличении концентрации от 3.10-4 до 0,03 мг/мл равновесное поверхностное натяжение постепенно снижалось от 70 до 47 мН/м, что указывает на высокую поверхностную активность блок-сополимеров. До достижения полного покрытия поверхности раздела фаз полимерными цепями зависимость носит практически линейный однако И после ЭТОГО снижение поверхностного характер, натяжения продолжается. Концентрация в точке перегиба кривой находится вблизи критической концентрации образования агрегатов (САС, рис. 1.6), но всегда несколько больше ее.



Рисунок 1.6. (А) равновесное поверхностное натяжение растворов сополимеров с различной концентрацией в воде; (В) динамическое поверхностное натяжение растворов полимеров с концентрацией 3 мг/мл. Состав полимеров (п ДМАПМА : п стирол : п ОЭГМА): ВСР150:56:21, ВСР2 50:66:36, ВСР3 50:78:63 [36].

Авторы связывают такие явления с продолжающейся после образования полимерного монослоя адсорбцией полимерных цепей на границе раздела фаз с ростом концентрации, а также с реорганизацией поверхностных структур, что указывает на высокодинамическую природу этих сополимеров в растворе. Измерение зависимости поверхностного натяжения от времени подтверждает динамическую природу ансамблей заряженных блок-сополимеров (рисунок 1.6B).

Таким образом, поверхностно-активные свойства олигоалкиленгликольсодержащих полимеров сложным образом зависят от состава и структуры заместителя, что делает актуальной задачей изучение этих свойств для новых, вновь полученных полимеров с олигоаксиленовыми боковыми цепями.

1.2.4 Агрегационные свойства

Еще одной важнейшей характеристикой (со)полимеров, применяемых в качестве средств доставки гидрофобных лекарственных препаратов, является критическая концентрация мицеллообразования (ККМ), поскольку именно солюбилизация малорастворимых в воде веществ мицеллами полимера может

кардинально повысить их терапевтическую концентрацию, а также обособить от сред организма транспортируемые вещества с выраженными токсическими свойствами. Во множестве работ, посвященных полимерам для контролируемой доставки лекарств, исследование агрегационных свойств стало стандартной процедурой [48, 73-76]. Мицеллы, если они не подвергались химической сшивке, легко диссоциируют при концентрациях ниже ККМ, что вполне вероятно после введения мицеллярного носителя в организм. Поэтому при получении средств мицеллярной доставки предельное снижение ККМ полимера-носителя является существенным достоинством [77].

Для определения величины ККМ применяются различные методы: по гидрофобного началу солюбилизации мицеллами красителя, по началу эндотермического перехода, наблюдаемому при использовании дифференциальной сканирующей калориметрии, по перегибу кривой зависимости межфазного натяжения от концентрации полимера, по повышению интенсивности светорассеяния, по перегибам кривой интенсивности излучения флуоресцентных зондов (пирен, дифенилгексатриен и др.) [78]. Значения ККМ, определенные разными методами, часто существенно различаются, поскольку чувствительность методов к количеству присутствующих в растворе молекулярно-дисперсных молекул полимеров (унимеров) может различаться. Например, в работе [36] отмечается для блок-сополимеров стирола, МОЭГМА и ДМАПМА, что скорость снижения межфазного натяжения изменяется в точке полного покрытия поверхности раздела фаз полимерными цепями (наблюдается перегиб на изотерме, многими авторами фиксируемый как ККМ). Эта концентрация систематически оказывается выше, чем ККМ для тех же сополимеров, определенная флуоресцентными измерениями. Кроме того, различия могут быть связаны с отсутствием достаточного контроля температуры, различиями разных партий продукта. Также разными авторами даже при применении формально одного метода для сходных систем могут быть получены очень сильно обработке ККМ различающиеся значения ввиду разных подходов К экспериментальных данных.
Так, практикуются два подхода к определению ККМ с помощью флуоресцентных зондов, параметры флуоресценции которых зависят от степени гидрофобности микроокружения молекулы зонда. При использовании пирена в результате образования мицелл, солюбилизирующих его из водного раствора на зависимости отношения интенсивностей первой и третьей полос в спектре флуоресценции (I1/I3) от концентрации возникает два перегиба (рисунок 1.7).



Рисунок 1.7. Зависимости соотношения интенсивностей полос флуоресценции пирена 11/I3 от концентрации блок-сополимеров стирола и МОЭГМА₉ [69]

В более распространенном случае ККМ определяется по точке первого перегиба зависимости, соответствующего появлению первых мицелл [69, 79-83]. Однако в ряде работ ККМ устанавливается по положению второго перегиба [84-86]; очевидно, что при использовании этих двух подходов данные будут несопоставимы.

Сравнение для одних и тех же объектов разных методов оценки ККМ не всегда дает однозначные результаты. Например, в работе [81], в которой изучались синтез и свойства триблок-сополимеров, содержащих два МОЭГМАсодержащих блока по краям и блок полимолочной кислоты в центре, проводилось сравнение ККМ, рассчитанных на основе зависимости поверхностного натяжения от концентрации, с данными, полученными по методу флуоресцентной метки. Для двух из трех сравниваемых полимеров ККМ, определенные разными методами оказались весьма близки, а в третьем случае различались почти двукратно. В работе [69] теми же двумя методами ККМ определены для блоксополимеров стирола и МОЭГМА₉, и результаты достаточно хорошо сходятся (таблица 1.4).

Sample	CMC _{ST} [g/100 mL]	CMC _{11/13} [g/100 mL]	
PSt13-b-POEGMA42-Cl	4.9×10^{-3}	4.6×10^{-3}	
PSt21-b-POEGMA41-Cl	2.7×10^{-3}	3.2×10^{-3}	
PSt46-b-POEGMA45-Cl	1.7×10^{-3}	1.5×10^{-3}	
PSt95-b-POEGMA36-Cl	0.95×10^{-3}	0.76×10^{-3}	

Таблица 1.4. Сравнение ККМ, определенных на основе поверхностного натяжения (СМС_{ST}) и по методу флуоресцентной метки (СМС_{I1/I3}) для блок-сополимеров полистирола и МОЭГМА₉[69]

Хорошо изучены агрегационные свойства таких ОЭГ- и ОПГ-содержащих сополимеров, как полоксамеры или плюроники, часто рассматриваемых в качестве носителей лекарственных веществ. Они представляют собой триблок-ОЭГ-блоками ОПГ-блоком, сополимеры с концевыми И центральным соотношение которых определяет гидрофильно-гидрофобные свойства молекулы. В общем случае для полоксамеров характерно снижение ККМ с увеличением содержания гидрофобных ППГ звеньев. Например, в работе [85] показано, что в ряду полимеров, содержащих 60-69 ПГ-звеньев ККМ возрастает с увеличением доли более гидрофильных ЭГ-звеньев (от 60 ЛО 10000 мг/л при 22 °С) (таблица 1.5).

Block copolymer Molar weight PPO wt% G	Molarwaight	DDO wt0/	Conoral formula	CMC (g/L)		
	General Ionnula	22 °C	30 °C			
P84	4200	60	(EO) ₁₉ (PO) ₄₃ (EO) ₁₉	40	1	
P104	5900	60	(EO) ₂₇ (PO) ₆₁ (EO) ₂₇	10	0.44	
P103	4950	70	(EO) ₁₇ (PO) ₆₀ (EO) ₁₇	1	0.1	
F127	12600	30	(EO) ₁₀₀ (PO) ₆₅ (EO) ₁₀₀	10	0.6	
P123	5750	70	(EO) ₁₉ (PO) ₆₉ (EO) ₁₉	0.4	0.04	
L122	5000	80	$(EO)_{12}(PO)_{67}(EO)_{12}$	0.06	0.01	

Таблица 1.5. Зависимость критической концентрации мицеллообразования плюроников (СМС) от структуры сополимеров и температуры [85]

Та же закономерность прослеживается при сравнении полимеров Р84, Р103, Р123, имеющих 34-38 ЭГ-звеньев и ПГ-блоки различной длины. Таким образом, при определении ККМ важны структурные особенности плюроников; с долей гидрофильных или гидрофобных звеньев ККМ коррелирует ЛИШЬ при сопоставимой длине одного из блоков (ЭГ или ПГ) [85, 87]. Важным фактором, влияющим на ККМ является температура. Так, в работе [87] плюроники Р84, Р85, P1032, P104, P105, P108, P123, P127 при 25 °С имели ККМ в интервале от 300 до 45000 мг/л (более гидрофильные образцы ККМ не имели), при 30 °С значения составляли от 50 до 900 мг/л, а при 35 °С варьировались в пределах 20-150 мг/л.

Амфифильные ОЭГ-содержащие блок-сополимеры на основе виниловых мономеров часто имеют ККМ ниже, чем в случае плюроников. В работе [79] описываются триблок-сополимеры с центральным блоком из поли-ε-капролактона и концевыми блоками из случайного сополимера МОЭГМА₂ и МОЭГМА₉. На 30 звеньев ε-капролактона приходилось 220-280 ОЭГ-содержащих звеньев. ККМ таких полимеров варьировалась от 4,6 до 10,5 мг/л. Другой тип блок-сополимеров ПЭГ-полимолочная кислота при 25 °С имеет несколько бо́льшие ККМ [88]: при фиксированной длине ПЭГ-блока (2000) увеличение блока полимолочной кислоты от 700 до 1300 фрагментов уменьшает ККМ со 107 до 12 мг/л. Как и в случае плюроников абсолютная протяженность гидрофильных и гидрофобных блоков также крайне важна. Так, в обзоре [89] описано, что для блок-сополимеров, в которых на 10 звеньев в блоке полистирола приходится 46-115 звеньев блока ЭГ, ККМ находится в пределах 42-150 мг/л. Для аналогичных диблок-сополимеров с 100-115 полистирольными звеньями и 340-360 звеньями ЭГ значения ККМ на два порядка ниже – около 0,4 мг/л.

Как в случае блок-сополимеров, так и в случае сополимеров со случайным распределением звеньев отчетливо прослеживается тенденция к снижению ККМ с увеличением доли гидрофобных звеньев. Например, в статье [90] описана серия статистических сополимеров МОЭГМА_{5,5} с пентафторстиролом. При увеличении мольной доли пентафторстирола в сополимере с 0,15 (PFG 10) до 0,29 (PFG 30) ККМ, определяемая на основе кривой поверхностного натяжения при 25 °C,

уменьшается от 90 до 15 мг/л (таблица 1.6). Та же закономерность прослеживается в ряду сополимеров МОЭГМА₈₋₉ и стирола [36] – при возрастании мольной доли звеньев стирола от 0,54 до 0,73 значения ККМ уменьшились с 34 до 6 мг/л.

Entry	[OEGMA]/[PFS]exp	CMC ^d (mg/mL)
POEGMA	10.00	
PFG10	5.7	0.09
PFG15	4.0	0.06
PFG20	3.2	0.07
PFG25	2.6	0.03
PFG30	2.4	0.015
PPFS		_

Таблица 1.6. Состав сополимеров МОЭГМАс пентафторстиролом (по результатам ¹Н ЯМР) и ККМ (СМС) [90]

Описан терполимер о-нитробензилметакрилата, МОЭГМА₂ и МОЭГМА₉ с соотношением звеньев 20:73:7, мицеллы которого способны диссоциировать под воздействием УФ-излучения, высвобождая гидрофобный аналог лекарства [48]. Значение ККМ. определенное по прелому зависимости интенсивности 50 В светорассеяния ОТ концентрации, составила мг/л. работе [91] ОЭГ-содержащие были водорастворимые полимеры получены переэтерификацией с МПЭГ в растворе или в расплаве гомо- и сополимеров (включая терполимеры)на основе различных акриловых и метакриловых эфиров (метилметакрилат, глицидилметакрилат, 2-этилгексилакрилат, додецилметакрилат, 2-этилгексилметакрилат, н-бутилакрилат, третбутилакрилат), а также метакриловой кислоты и стирола. Степень прививки МПЭГ составляла в среднем 10 % мольн., молекулярные массы варьировались от 10000 до 100000. Поверхностное натяжение измеряли при 20 °C; по точке перегиба изотермы поверхностного натяжения определяли ККМ. Для всех полимеров были установлены ККМ порядка 1500 мг/л; корреляция со структурой обнаружена. Полученные (со)полимеров не значения были аналогичны характерным для обычных неионогенных поверхностно-активных веществ. Отсутствие взаимосвязи с составом сополимеров может быть объяснено близкими значениям ГЛБ для сравниваемых полимеров, равным обычно 10-12. В целом, для сополимеров со случайным распределением звеньев значения ККМ могут быть сопоставимы с ККМ для блок-сополимеров, но, обычно, не достигают рекордно малых значений, свойственных для некоторых из них.

Гидрофильные сомономеры могут быть не только неионогенными, как (М)ОЭГМА, но и содержать ионизируемые группы, что потенциально может оказывать влияние на агрегационные свойства сополимеров. Работа [36] интересна тем, что в ней одновременно рассматриваются как статистические сополимеры МОЭГМА₈₋₉ и стирола, так и блок-сополимеры, один из блоков которых является таким же статистическим сополимером, а второй блок образован аминосодержащим мономером ДМАПМА. Принципиальных различий этих двух типов полимеров не обнаружено (6-34 мг/л для ККМ для статистических сополимеров и 8-42 мг/л для блок-сополимеров). Также для блоканалогичное снижение ККМ сополимеров установлено с ростом доли гидрофобного мономера. Для высокогидрофильного статистического сополимера АМПСК с алкокси(С12)олигоэтиленгликоль(ЭГ25)акрилатом [80], взятых в мольном соотношении 99,5:0,5 определено ожидаемо высокое значение ККМ – 750 мг/л.

Введение в состав сополимеров мономеров с кислотными или основными свойствами определяет чувствительность полимеров к изменениям pH, в том числе это влияет и на их агрегационные свойства. Например, в работе [92] описаны статистические сополимеры на основе 5-трет- бутилперокси-5-метил-1-гексен-3-ина и глицидилметакрилата с привитыми 16 ЭГ фрагментами (poly(PM-co-GMA)-graft-PEG). Этот сополимер изучался как в исходном виде, так и мог подвергаться дальнейшей модификации, вводящей в его состав кислотные звенья (7 % мольн.) (рисунок 1.8).



Рисунок 1.8. Схема полиэлектролитной модификации poly(PM-co-GMA)-graft-PEG [92]

В случае немодифицированного неионогенного сополимера ККМ не зависела от рН среды и составляла 13000 мг/л, а для полимера с 7 % звеньев, содержащих кислотные группы, ККМ возрастала от 6900 мг/л при рН 7,0 до 11200 мг/л при рН 11,0, что обусловлено увеличением растворимости поликислоты при повышенном значении рН. Аналогичное влияние доли гидрофобных звеньев в сополимере ДМАЭМ и ОПГМА описано в работе [47]. ККМ сополимеров в воде, нейтральном, кислотном и щелочном буферных растворах демонстрировали тенденцию к снижению при увеличении содержания ОПГМА. В воде интервал варьирования ККМ составил 50-407 мг/мл, в растворе с рН 4,0 – 232-2073 мг/л, а в щелочном растворе, подавляющем ионизацию аминогрупп ДМАЭМ, 4-43 мг/л.

Блок-сополимеры с ионогенными группами также как и неионогенные могут характеризоваться крайне низкими значениями ККМ. Так, для полимеров, состоящих из блока со случайным распределением метилметакрилата (ММА) и метакриловой кислоты (МАК) и блока ОЭГМА₅ [83] с количественными соотношениями ММА:МАК:ОЭГМА₅ равными 3000:3000:5000 Да и 3000:4500:5000 Да ККМ составили 1,3 и 3,8 мг/л соответственно. Авторы считают, что такие сополимеры в случае использования для доставки лекарств смогут обеспечить стабильность мицелл в растворе даже после сильного разбавления в кровотоке.

Таким образом, олигооксиалкиленсодержащие блок-сополимеры и сополимеры со случайным расположением звеньев могут обладать достаточно низкими значениями ККМ для транспортировки гидрофобных веществ через водные среды. Увеличение доли гидрофобных элементов приводит к снижению ККМ, что может быть использовано для настройки агрегационных свойств полимеров. Для сополимеров, содержащих ионизируемые группы, выполняются те же закономерности, но для них следует учитывать также влияние pH на степень гидрофобности кислотных или основных звеньев.

1.2.5 Солюбилизационная способность полимеров по отношению к гидрофобным веществам

На эффективность связывания амфифильными полимерами гидрофобных лекарственных веществ влияет множество факторов. С одной стороны это все те же факторы, которые влияют на ККМ (состав полимера, блочная структура или со случайным распределением сомономерных звеньев, рН-чувствительность полимера и т.д.). Но кроме этого важны и условия загрузки: конечная степень загрузки лекарственного средства зависит от техники загрузки и взаимодействия лекарственного средства с блоками, образующими ядро. Типичные степени загрузки варьируются от нескольких весовых процентов до 20% (иногда и выше) [88]. Зачастую определяемая в эксперименте емкость полимера к веществу зависит от области диапазона концентраций полимера, то есть насыщенные полимерные растворы и растворы с концентрациями, сопоставимыми с ККМ могут связывать различающиеся на порядки количества гидрофобного вещества в пересчете на грамм полимера.

Блок-сополимеры ПЭГ-ППГ (полоксамеры или плюроники), равно как и их модификации, содержащие ионизируемые группы (полоксамины, конъюгаты полоксамеров с акриловой кислотой) применяются для мицеллярной доставки лекарственных препаратов. Причем в некоторых случаях они не только повышают растворимость препарата, но и защищают его от агрессивной водной среды. Так, мицеллы конъюгатов плюроников L92 и F127 с акриловой кислотой

тестировались в качестве мицеллярных носителей кампотецина, особенностью которого является наличие в структуре лактонного кольца, чувствительного к щелочному гидролизу [93]. При концентрации полимеров в воде 4 % при pH 5,0 растворимость препарата повышалась в 3-4 раза; каждый из полимеров солюбилизировал кампотецин в количестве ≈ 0.35 мг/г полимера. Прием это количество существенно выше, чем в случае немодифицированных плюроников. Таким образом, препарат солюбилизируется не только гидрофобными ядрами, а также гидрофильными оболочками мицелл кислотномодифицированных полимеров. Также инкапсуляция препарата в мицеллы замедляла скорость перехода биологически активной лактонной формы В неактивную карбоксилатную до 10 раз.

Солюбилизационная способность полоксамеров и полоксаминов зависит от молекулярной массы и соотношения ПЭГ-ППГ. В целом, чем более гидрофобна молекула, тем выше эффективность солюбилизации. А при сопоставимых ГЛБ более высокие молекулярные массы обеспечивают лучшую солюбилизацию. Кроме обладают поскольку плюроники аналоги того. И ИХ термочувствительностью, кажущаяся растворимость вещества в воде существенно возрастает с повышением температуры из-за образования большего количества мицелл [94]. В случае полоксаминов абсолютное количество гидрофобного препарата, содержащегося в мицеллах, а также его количество, отнесенное на грамм блока ППГ, возрастает по мере увеличения рН среды. Это обусловлено влиянием рН на протонирование и гидрофобность унимеров и, следовательно, на свойства мицелл. Снижение рН в концентрацию и случае полимеров, проявляющих основные свойства, снижает количество мицелл. Протонирование центральных аминогрупп полоксаминов приводит к сдвигу ККМ в сторону бо́льших концентраций И снижению солюбилизирующей способности В отношении гидрофобных веществ. Не менее важным фактором являются и свойства солюбилизируемого препарата. Например, при высоких значениях рН антибактериальный агент триклозан образует анионную форму, которая проявляет более слабое взаимодействие с ядром мицелл полоксамина Т1107, а со

снижением pH растворимость триклозана повышается [95]. При наличии большого количества коммерчески доступных блок-сополимеров такого типа еще один подход к повышению эффективности солюбилизации различных веществ состоит в комбинировании полоксамеров с разной молекулярной массой и соотношением ПЭГ-ППГ. Это позволяет получить смешанные мицеллы, которые демонстрируют более эффективную солюбилизацию некоторых лекарств и более высокую физическую стабильность при разбавлении [96].

Иногда при исследовании растворов полимеров с концентрациями, приближающими их по своим свойствам к насыщенным растворам, могут наблюдаться выдающиеся результаты повышения растворимости гидрофобных веществ, переходящих в раствор в количествах, сопоставимых с количеством самого полимера. Например, растворимость ибупрофена в чистой воде составляет всего 0,0206 мг/мл при 35 °C. А в растворе двух плюроников L92 и P84 (0,500 мас. % + 0,368 мас. % соответственно) при тех же условиях растворимость ибупрофена достигает 429 мг/г полимерной смеси [60]. В работе [97] в растворе плюроника F127 растворимость циклоспорина А превышает собственное содержание полимера в растворе (1430 мг/г полимера), что, очевидно, не может быть объяснено механизмом солюбилизации вещества мицеллами полимера.

В [98] сообщается работе 0 зависимости солюбилизации противоэпилептического лекарственного препарата ламотриджина плюрониками от степени их гидрофобности. Степень растворимости этого препарата снижается в ряду плюроников P84 > P85 > F127 > F108 > F68 в различных областях их концентраций (200-1000 мг/г полимера), что полностью согласуется co снижением их гидрофобности (исследовались концентрации полимеров в растворах 1-5 %). Также для всех систем показана выраженная положительная корреляция количества ламотриджина, солюбилизированного в полимерных мицеллах, с повышением температуры в интервале 37-57 °С (рисунок 1.9).

В случае полоксамеров, имеющих мицеллы с мягким ядром, зачастую применяются простейшие методы загрузки полимерных мицелл, например, прямое смешивание порошка лекарственного средства и мицеллярного раствора.



Рисунок 1.9. Солюбилизация ламотриджина плюрониками P84, P85, F127, F108, F68 при различных температурах [98]

Для полимерных мицелл, имеющих кристаллическое ядро, или если загрузка производится при температурах, превышающих температуру стеклования ядра мицеллы, применяются более сложные методы [88]. К ним можно отнести:

1. Метод эмульсии «масло в воде», при котором гидрофобное лекарственное средство растворяется в летучем несмешивающемся с водой растворителе. Полимер может быть растворен как в органической, так и в водной фазе. Органическую фазу добавляют к водной фазе при интенсивном перемешивании, после чего органический растворитель удаляют выпариванием.

2. Метод испарения растворителя. Лекарственное средство и полимер растворяются в летучем органическом растворителе, который затем выпаривается с образованием полимерной пленки. После добавления воды и энергичного встряхивания образуются полимерные мицеллы, содержащие лекарственное средство.

3. Метод сублимационной сушки основан на растворении полимера и лекарственного препарата в легко удаляемом под вакуумом органическом растворителе, например, трет-бутаноле. Раствор смешивают с водой,

лиофилизируют и восстанавливают водной средой. Для удаления не вошедшего в мицеллы препарата используют диализ. Некоторые другие методы описаны ниже.

В работе [82] исследовалась загрузка куркумина (природного гидрофобного обладающего разнообразными красителя, потенциально терапевтическими свойствами) гиперразветвленных сополимеров ΜΟЭΓΜΑ₉ В мицеллы И диэтиламиноэтилметакрилата. Загрузка осуществлялась ИЗ раствора термодинамически хорошего растворителя (ТГФ). Этот раствор смешивался с фосфатным буферным раствором; после отгонки ТГФ получали водно-солевой содержащий загруженные куркумином мицеллы. Солюбилизация раствор, куркумина полимерными агрегатами кратно повышает его растворимость (два рассматриваемых полимера загружали 9,7 и 29 мг/л куркумина при его растворимости в воде 4,2 мг/л). С учетом концентрации полимеров в экспериментах 1 г/л, загрузочная емкость их мицелл составила 9,7 мг/г и 29 мг/г соответственно. Также изучение гидродинамических радиусов методом DLS загруженных и незагруженных частиц показало, что инкапсуляция гидрофобного вещества стабилизирует самосборку агрегатов, что проявляется в исчезновении из раствора свободных полимерных молекул и сужении дисперсности распределения частиц по размерам.

Аналогично методом испарения сорастворителя оценивалась загрузка мицелл противовоспалительным препаратом дексаметазоном [99]. Все полимеры имели блок МПЭГ с молекулярной массой ≈ 5 кДа, а второй блок мог быть представлен гомополимером бутилметакрилата или статистическим сополимером бутилметакрилата, 4-акриламидобензойной кислоты или бензилметакрилата с молекулярной массой ≈ 25 кДа. Загруженные мицеллы полимеров содержали 2,08-2,29 % дексаметазона от массы мицелл (≈ 40 мг/г полимера). Для части полимеров также проводились эксперименты по высвобождению связанного вещества. Для этого загруженные мицеллы лиофильно высушивались. Раствор, содержащий загруженные мицеллы, помещался в диализный мешок; далее оценивалась концентрация дексаметазона, выходящего через стенки мешка. Профили высвобождения разных полимеров ДЛЯ оказались практически

идентичными, поэтому авторы предполагают, что методика с использованием диализного мешка является недостаточно чувствительной.

Другой подход к удалению сорастворителя в процессе загрузки полимерных мицелл лекарственным веществом реализован в работе [100]. Авторами был синтезирован триблок-сополимер с концевыми ОЭГ-блоками и центральным поли-β-аминоэфирным блоком с привитым к нему холестерином MPEG-Dlabile-PAE-g-Chol (рисунок 1.10).



Рисунок 1.10. Структура сополимера MPEG-Dlabile-PAE-g-Chol [100]

Доксорубицина гидрохлорид растворяли в ДМФА, затем в полученный раствор добавляли триэтиламин и полимер (2 мг/мл). Смесь переносили в диализный мешок и подвергали диализу против высокоочищенной воды. Затем раствор фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, полученные загруженные мицеллы лиофилизировали. Данный сополимер с крупным гидрофобным блоком демонстрирует очень высокую загрузочную емкость по отношению к доксорубицину – 112 мг/г полимера.

Таким образом, эффективность солюбилизации амфифильными полимерами гидрофобных лекарственных веществ подвержена влиянию большого количества факторов, связанных как со структурой и составом полимера, так и условиями загрузки гидрофобного вещества.

1.3 Применение олигооксиалкиленсодержащих полимеров

Разработка новых видов лекарственных субстанций является крайне затратной как с точки зрения материальных ресурсов, так и времени. При этом существует и иной путь повышения эффективности лекарственной терапии, связанный с увеличением эффективности ранее разработанных лекарственных средств – создание систем адресной доставки. Особенно актуальным этот путь считается в области поиска новых путей для лечения онкозаболеваний, препараты для лечения которых обладают крайне выраженным токсическим действием на организм [101]. Эффективность взаимодействия лекарства и органа-мишени остается неопределенной до тех пор, пока лекарство не будет доставлено в место действия в той концентрации и с той скоростью, которая вызовет минимальные побочные и максимальный терапевтический эффекты. Адресная система доставки обеспечивает увеличение концентрации медикамента в одной или нескольких областях организма по сравнению с другими. Таким образом, лекарство только в определенную область. доставляется Это позволяет повысить эффективность лечения и уменьшить побочные эффекты [102].

Мицеллы на основе биосовместимых стимулчувствительных полимерных молекулярных щеток с регулируемыми фазовыми переходами в водных растворах могут стать перспективными наноконтейнерами для адресной доставки гидрофобных лекарственных средств. Наноразмерные частицы или структуры могут легко проникать в ткани и активно поглощаются клетками, что делает их эффективными адресной доставки лекарств. Согласно системами ДЛЯ литературным данным, поглощение наноразмерных частиц тканями в десятки раз выше по сравнению с микрочастицами [102]. Кроме того, блоки ПЭГ на поверхности мицелл предотвращают ИХ опсонизацию (прикрепление К поверхности сигнальных белков), тем самым снижая распознавание мицелл клетками иммунной системы [103].

При использовании блок-сополимеров, имеющих строение часто привитых молекулярных щеток многими авторами отмечается формирование стабильных мицеллярных наночастиц [92, 104-107]. Отличительной особенностью таких полимеров является их цилиндрическое строение, приобретаемое в растворах вследствие стерического отталкивания плотно привитых боковых цепей [105, 106, 109-111]. То есть ряд полимеров подобного типа может формировать устойчивые мономолекулярные мицеллы, имеющие большую поверхность и объем,

сохраняющие такие свойства и форму даже в очень разбавленном растворе [106, 112].

Используемые для целей адресной доставки полимеры не должны оказывать токсического действия, выводиться из организма через заданный срок, быть инертными, а также недорогими. В данный момент известны удачные разработки полимеров с такими свойствами – это триблок-сополимеры ПЭГ-ППГ-ПЭГ – плюроники или полоксамеры [113]. Данные полимеры в США применяются в качестве систем доставки лекарственных средств. Но они обладают и серьезными недостатками, так как быстро расщепляются в организме [93, 114, 115]. Также проводятся разработки гидрофильных и гидрофобных полимеров, способных к агрегации с образованием мицелл, в которых гидрофобная оболочка удерживает вещество и высвобождает его лишь при диффузии [116].

Имеются биосовместимости (мет)акрилатных 0ЭГданные И по содержащих (со)полимеров. Многими авторами указывается, что для полимеров состоящих преимущественно из звеньев ОЭГ, характерна высокая степень биосовместимости, сходная с таковой для линейного ПЭГ [39, 46, 117-119]. Применение некоторых методов контролируемой радикальной полимеризации приводит к формированию в полимерной цепи специфических концевых групп, что существенно влияет на цитотоксичность полимера [120]. Так, при получении полимеров методом ОПЦ-полимеризации остатки тритиокарбонатных И дитиоэфирных агентов передачи цепи приводят как к повышению токсичности целевого полимера, так и к образованию низкомолекулярных токсичных агентов в результате гидролиза концевых групп. В случае полимеризации с переносом токсичность может быть обусловлена остаточным атома содержанием переходных металлов из применяемых катализаторов, например, соединений меди.

При этом не всегда присутствие концевых групп агентов передачи цепи, а также определенной доли звеньев аминосодержащего метакриламида в составе полимера придает полимерам токсические свойства (по крайней мере, при изучении острой токсичности). Так для спектра ОПЦ-сополимеров МОЭГМА_{3-8,5} с

2 10 % N-3-аминопропилметакриламидом, содержащих ОТ ДО звеньев аминосодержащего мономера, были проведены исследования цитотоксичности на фибробластах мыши линии NIH/3T3 [33]. Эксперименты показали полное отсутствие цитотоксического действия; в присутствии одного из полимеров даже наблюдалось некоторое повышение выживаемости клеток относительно контроля, хотя и не являлось статистически значимым.

При изучении гидрогелей медицинского назначения, не смотря на невозможность их растворения в воде или физиологических жидкостях, также требуется проведение оценки биосовместимости. При этом весьма сходные по химической природе олигооксиалкиленсодержащие полимеры могут заметно различаться с точки зрения токсичности. В работе [121] были получены три типа термочувствительных гидрогелей – два на основе метакриловых эфиров ОПГ или ОЭГ (PG_5MA и EG_6MA соответственно) и гидрогель на основе диблочного метакрилатного макромономера, сочетающего в себе оба типа заместителей (EG_6PG_3MA). С использованием клеточной линии фибробластов домовой мыши оценивалась выживаемость клеток в присутствии гидрогелей. Кроме этого, оценивалась способность гелей вызывать гемолиз (разрушение эритроцитов крови). Все три сравниваемых геля проявили низкую токсичность по обоим показателям, что потенциально позволяет их использовать для доставки лекарств в организм человека; при этом наименьшими токсическими свойствами гидрогели на основе диблочного мономера EG_6PG_3MA .

Также к числу достоинств с точки зрения адресной доставки лекарств полимерных материалов на основе (М)ОЭГМА относится наличие у ряда представителей НКТР в водных растворах, близкой к температуре человеческого тела [122, 123]. Так же многие такие полимеры способны образовывать в растворах с рН 7 мицеллы, где ядро – алкильные фрагменты, а оболочка – полиэтиленгликоль [124, 125]. Композиционная однородность полимеров позволяет получать мицеллы практически одного размера [126, 127]. По проведенным исследованиям количественной оценки гидрофильных и гидрофобных свойств было установлено, что от степени амфифильности зависит:

способность к мицеллообразованию, структура мономерных ассоциатов [128], кинетика гидролиза, катализируемого кислотами или основаниями [129, 130]; скорость радикальной сополимеризации акриловой кислоты и метоксиолиго(этиленгликоль)метакрилатов в воде [131].

При сополимеризации ОЭГМА с рядом ионогенных мономеров возможно получение полимеров с pH-чувствительными свойствами [132], что позволяет увеличить потенциал таких материалов в качестве контейнеров для адресной доставки лекарств.

Олигооксиалкиленовые полимеры могут быть использованы в качестве компонента сложных по структуре носителей лекарственных средств. Так, в статье [133] описано получение наночастиц гидроксиаппатита с привитыми к поверхности статистическими или триблок-терполимерами ПЭГМА, ДМАПМА и флуоресцеин О-метакрилата. В экспериментах эффективность загрузки терполимера доксорубицином составила 45 %. Нагруженный препаратом статистический терполимер in vitro показал пролонгированное высвобождение при рН 7,4 и более быстрое высвобождение при рН 5,5 (рисунок 1.11). Присутствие звеньев ДМАПМА, протонирующегося в кислой среде, приводит к развертыванию полимерных цепочек в условиях пониженного рН раковой опухоли и ускоренному высвобождению лекарственного препарата. Результаты исследования цитотоксичности показали, что наночастицы с доксорубицином обладают высокой биосовместимостью, а также вызывают апоптоз раковых клеток.

В работе [134] МОЭГМА, ковалентно основе сшитые гели на функционализированные гидразидами и альдегидами, предлагается применять для целей тканевой инженерии, в качестве заменителя синовиальной жидкости суставов и в качестве инъекционных гелей для доставки лекарств. Авторы показали, что эти гели с точки зрения реакции организма практически не отличаются от хорошо изученных гидрогелей на основе ПЭГ. В экспериментах для этих гелей *in vitro* установлена минимальная адсорбция белков (фибриноген и бычий сывороточный альбумин), а также минимальная клеточная адгезия на примере фибробластов, склонных к адгезии в отношении многих биоматериалов за счет своей способности образовывать значительные количества межклеточного вещества.



Рисунок 1.11. Кинетика высвобождения доксорубицина при разных рН [133] А в общем случае, клеточную адгезию гидрогелей МОЭГМА наоборот можно настраивать в широких пределах изменением в составе полимера состава функциональных групп. При изучении *in vivo* воспалительных реакций на вызывают минимальную лейкоцитарную гидрогели показано, что гели инфильтрацию на границе раздела гидрогель-ткань (около 100 клеток на мм²), что свидетельствует об относительно легкой острой воспалительной реакции (гидрогели образовывались in situ в подкожном пространстве мышей после инъекции растворимого полимера). Гели полностью разлагались в течение месяца, при этом в гистопатологических исследованиях признаков хронического воспаления не наблюдалось.

Использование гомополимеров на основе метакриловых ОПГ-содержащих макромономеров в качестве средств доставки лекарств может быть невозможным, так как их $T_{\Phi\Pi}$ будет ниже комнатной [12], то есть они теряют растворимость при температуре тела. Однако получением их сополимеров с (М)ОЭГМА можно решить проблему повышеной $T_{\Phi\Pi}$. Вариант подобной модификации описан в работе [24], в которой блок ОЭГМА, присоединяется к концевой гидроксильной группе в цепочках полиОПГМА. Такой полимер образует при 25 °C унимерные мицеллы. Также сочетание гидрофобного мономера ОПГМА с МОЭГМА может

быть полезным для получения гидрогелей (гидрогель представляет собой нерастворимые, однако хорошо набухающие в водных растворах полимерные сетки [135]) с контролируемой скоростью высвобождения лекарства. Так, в работе [13] 2описаны гидрогели для доставки лекарств на основе гидроксиэтилметакрилата и ОПГМА₅ с различными соотношениями мономерных звеньев. Также описаны рН-чувствительные свойства олигопропиленгликольметакрилатов с 2-гидроксиэтилметакрилатом и итаконовой кислотой, которые могут применяется для повышения эффективности средств доставки лекарств [136].

Доставляемое при помощи полимерных систем терапевтическое средство может представлять собой не только синтетическое лекарственное вещество, но и биологическую макромолекулу, способную тонко модулировать физиологические процессы в организме. К числу таких регуляторных молекул относятся малые интерферирующие РНК (миРНК); они способны избирательно подавлять работу определенных генов в живом организме, что может иметь решающее значение при борьбе с рядом вирусных инфекций, генетических заболеваний или при терапии некоторых видов рака. Введение миРНК в организм без использования систем доставки не может быть эффективным из-за их быстрого расщепления нуклеазами в кровотоке; использование систем доставки на основе липидов, пептидов, хитозана и др. веществ зачастую ограничивается их токсичностью или иммуногенностью. Авторами работы [137] предложена система доставки миРНК на основе триблок-сополимеров МОЭГМА с катионным аминосодержащим мономером ДМАЭМ. Установлено, что сочетание катионного блока длиной примерно 110-120 мономерных звеньев и двух блоковМОЭГМА475 длиной не менее 15 мономерных звеньев позволяют сочетать эффективное связывание РНК, низкую токсичность И защиту OT активности иммунной системы, что обеспечивает достаточное циркуляции в время кровотоке для оказания терапевтического эффекта.

Таким образом, полимеры олигоалкиленгликольметакрилатов, в том числе сополимеры с ионогенными сомономерами, являются подходящей основой для

разработки мицеллярных наночастиц (в том числе унимолекулярных) для доставки гидрофобных лекарственных средств и их высвобождения под контролем таких факторов, как изменение температуры и pH среды.

Другой областью применения олигооксиалкиленсодержащих полимеров является разработка твердых полимерных электролитов для использования в аккумуляторных батареях. Существующие полимерные электролиты на основе ПЭГ обычно имеет неприемлемо низкую ионную проводимость при температурах ниже 60 °С из-за его полукристалличности, что ограничивает их применение. Для разрушения дальнего порядка полимерных цепей в качестве полимерных электролитов предложено использовать привитые сополимеры (полимерные щетки) [138]. Причем, боковые цепи первого порядка также представляют собой с многочисленными ОЭГ-содержащими полимерные шетки боковыми заместителями. Суммарное содержание ЭГ-звеньев в таком сополимере достигает 97 % мас. Авторами было подтверждено, что плотно привитые боковые цепи ПЭГ на основной цепи обеспечивают необходимую подвижность ионов лития. В ячейки экспериментах аккумуляторов, созданные с применением такого электролита показали термическую и механическую стабильность, высокую производительность и отличные циклические характеристики.

Выше уже указывалось о получении ОЭГ-содержащих сополимеров, привитых к полисахариду Welan Gum, предназначенных для повышения нефтеотдачи [20]. Авторами показано, что привитой сополимер имеет ряд преимуществ перед применяемыми составами для повышения нефтеотдачи, заключающихся в сочетании таких свойств, таких как высокая термическая стабильность, достаточно высокая вязкость, высокая адсорбируемость К поверхности нефтеносных пород, устойчивость к присутствию солей. В результате полученный полимер может эффективно применяться на нефтяных месторождениях со средней и высокой температурой и высокой соленостью. Тем же целям служит описанный в работе [72] триблок-сополимер акриламида, натриевой соли 2-акриламид-2-метилпропан сульфоновой кислоты И

амфифильного диблочного макромономера, содержащего углеводородный блок и 24 оксиэтильных звена.

В работе [34] предложено использовать блок-сополимеры МОЭГМА с метилметакрилатом и МОЭГМА со стиролом для формирования нанокапсул, содержащих фотохромные красители. Нанокапсулы с жидким ядром могут обеспечивать среду, более подходящую для фотохимических реакций, чем полимеры-носители. Применяемые блок-сополимеры обладают твердые выраженной поверхностной активностью и термочувствительностью. Эти свойства позволяют эффективно стабилизировать эмульсии и загружать в наночастицы водные растворы красителя при варьировании температуры. Среди сфер потенциального применения такого типа нанокапсул авторы видят создание жидкокристаллических дисплеев и создание носителей для доставки лекарств.

Еще одной важной областью применения ОЭГ-содержащих полимеров является создание мембран для разделения газов. В работе [18] сополимеры метакрилата поли(этиленгликоль)бегенилового эфира (PEGBEM) и МОЭГМА были испытаны в составе мембран для высокоэффективного разделения CO₂ и N₂. В таблице 1.7 приведены характеристики сополимеров с различным соотношением PEGBEM и МОЭГМА, а также показатели эффективности разделения газов. Там же указаны аналогичные характеристики для коммерчески доступного полимера Pebax, широко применяемого для этих целей.

Полимер	M _w	M _w /M _n	Проницаемость, GPU**		Селективность
			CO ₂	N_2	(CO_2/N_2)
CP1*	16000	2,0	1,3	0,62	2,1
CP2	20000	2,9	15,9	0,85	18,4
CP3	22000	2,2	21,9	0,26	84,7
CP4	21000	1,8	38,5	2,29	16,8
CP5	14000	2,4	117,1	67,9	1,7
Pebax	-	-	20,5	1,20	17,0

Таблица 1.7. Характеристики молекулярно-массового распределения полимеров и эффективности разделения CO₂/N₂ [18]

* соотношение PEGBEM и МОЭГМА в ряду CP1-CP5: 10:0, 7:3, 5:5, 3:7, 0:10 **gas permeation unit

Можно видеть, что некоторые из предложенных сополимеров (СРЗ) превосходят Pebax по селективности разделения в несколько раз; этот результат

является одним из самых высоких значений, зарегистрированных для полимерной мембраны в условиях отсутствия увлажнения. Влияние мономерного состава на характеристики газоразделения авторы связывают в первую очередь с влиянием соотношения мономеров степень кристалличности сополимеров. К на разрабатываемых полимеров достоинствам можно отнести И хорошую растворимость в этаноле, позволяющую наносить их непосредственно на микропористую полисульфоновую подложку для композитных мембран.

С 1990-х годов применяются суперпластифицирующие добавки к бетонным смесям на основе поликарбоксилатов и ОЭГМА. Подобные добавки выгодно отличаются от других суперпластификаторов, по таким свойствам как легкость изменения молекулярной структуры, возможность контроля молекулярной массы и структуры, отличная дисперсионная способность, стабильность, а также относительно небольшой расход [139, 140]. Применение суперпластификаторов к бетонам не только улучшает реологические характеристики бетонного раствора и адгезию к поверхностям, но и обеспечивает образование более плотной структуры затвердевших цементных смесей, уменьшает пористость, снижает усадочные деформации и в конечном итоге повышает прочность.

Таким образом, применение олигооксиалкиленсодержащих полимеров не ограничивается сферой медицины и доставки лекарств, они также находят применение в самых различных отраслях науки и техники. Получение новых ОЭГ- и ОПГ-содержащих мономеров и полимеров на их основе с требуемыми гидрофильно-гидрофобными свойствами и особенностями строения является важной задачей науки о высокомолекулярных соединениях. Важные для многих областей применения свойства молекулярных щеток сложным образом зависят как от состава, так и структуры боковых олигоалкиленгликолевых цепей. Исследование связи структуры и свойств полимеров в растворах открывает широкие возможности для их использования в медицине и в других направлениях.

2. Характеристики исходных веществ и методики экспериментальных исследований

2.1 Характеристики используемых веществ

2.1.1 Спирты, применяемые для синтеза макромономеров

Для синтеза метакриловых мономеров с диблочными олигооксиалкиленовыми боковыми цепями (макромономеров) были использованы три типа метоксиалкеленгликолей, условно обозначаемых как C₁P_xOH, C₁E_xP_yOH и C₁P_xE_yOH (C₁ – CH₃- группа, Е – звено этиленгликоля, Р – звено пропиленгликоля).

Метоксипропиленгликоли были получены оксипропилированием метанола. Блочные спирты получали оксиэтилированием или оксипропилированием соответствующих метоксипропиленгликолей и метоксиэтиленгликолей. В реактор загружали исходный спирт и катализатор, после этого реактор продували азотом. В качестве катализатора использовали гидроксид калия. При получении блочных спиртов исходную смесь стартового метоксиалкиленгликоля и катализатора дополнительно обезвоживали под вакуумом 40 - 60 мм.рт.ст. при температуре 80°C в небольшом токе азота в течении 1 ч. После этого реактор нагревали до температуры реакции (120 °C для процесса оксипропилирования и 150 °C для процесса оксиэтилирования) и дозировали алкиленоксид. После завершения синтеза остаточный алкиленоксид удаляли в токе азота. Катализатор удаляли из полученного продукта методом сорбционной очистки на силикате магния.

Синтез метоксиалкиленгликолей, содержащих олигоэтиленгликолевые и олигопропиленгликолевые блоки, проводили на установке, представленной на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 – Схема установки алкоксилирования: *1* – магнитное перемешивающее устройство; *2* – реактор из нержавеющей стали; *3* – змеевик для охлаждения; *4* – магнитный якорь; *5* – нагревательная мантия; *6* – электронные весы; *7* – емкость алкиленоксида.

Условия синтеза и характеристика продуктов представлены в таблице 2.1.

Исходный спирт	Гидроксильное число исх. спирта, мгКОН/г	Мольное соотношение катализатор / исх. спирт	Мольное соотношение исходный спирт / алкиленоксид	Гидроксильное число продукта, мгКОН/г	Продукт
CH ₃ OH	-	0,014	6,0	159,9	C ₁ P _{5,5} OH
CH ₃ OH	-	0,013	11,0	87,6	$C_1P_{10,4}OH$
CH ₃ E ₇ OH	165,0	0,020	3,2	112,9	$C_1E_7P_{2,8}OH$
CH ₃ (OCH ₂ CH ₂) ₇ OH	165,0	0,029	5,7	87,3	$C_1E_7P_{5,2}OH$
CH ₃ (OCH ₂ CH ₂) ₇ OH	165,0	0,049	10,9	59,8	$C_1E_7P_{10,3}OH$
$CH_3(OCH_2CH_2)_{10,3}OH$	115,7	0,016	3,0	91,8	C ₁ E _{10,3} P _{2,2} OH
$CH_3(OCH_2CH_2)_{10,3}OH$	115,7	0,020	5,3	73,7	C1E10,3P4,8OH
CH ₃ OH	-	0,014	7,0	135,0	C ₁ P _{6,6} OH
CH ₃ OH	-	0,015	8,3	113,6	C ₁ P ₈ OH
$CH_3(OCH_2CH(CH_3))_{6,6}OH$	135,0	0,011	8,7	71,9	C ₁ P _{6,6} E _{8,3} OH
CH ₃ (OCH ₂ CH(CH ₃)) ₈ OH	113,6	0,010	8,5	65,4	$C_1P_8E_8OH$

Габлица 2.1 – Условия синтеза и характеристика полученных продукт	ГОВ
---	-----

2.1.2 Прочие вещества

Метакриловая кислота Гидрохинон, ч. Фенотиазин, ч. п-толуолсульфоновая кислота, ч. N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламид 4-циано-4-(додецилсульфанилтиокарбонил) сульфанилпентановая кислота 2,2'-азобисизобутиронитрил, ч. Натрия хлорид, ч.д.а. Кислота соляная, х.ч. Калия хлорид, ч.д.а. Натрия тиосульфат, ч.д.а. Калия бромид, ч. Калия бромат, ч.д.а. Крахмал растворимый, ч. Калия гидроокись, ч.д.а. Натрия гидроокись, ч.д.а. Калий йодистый, ч.д.а. Вода дистиллированная Хлороформ, х.ч. Ацетонитрил, х.ч. Толуол, ч.д.а. Гексан, ч.д.а. Изопропанол, х.ч. Тетрагидрофуран, х.ч. Этилацетат, ч.д.а. Азот газообразный, о.с.ч. Пирен Бромтимоловый синий, ч.д.а. Феноловый красный, ч.д.а.

ТУ 2431-027-55856863-2003 ГОСТ 2549-60 ТУ 6-09-08-886-74 ТУ 6-09-3668-77 фирмы «Sigma-Aldrich» фирмы «Sigma-Aldrich» ТУ 6-09-3840-74 ГОСТ 4233-77 ГОСТ 3118-77 ГОСТ 4234-77 ГОСТ 27068-86 ГОСТ 4160-74 ГОСТ 4457-74 ГОСТ 10163-76 ГОСТ 24363 80 ГОСТ 4328-77 ГОСТ 4232-74 ГОСТ Р 58144-2018 ТУ 2631-066-44493179-01 ТУ 2636-092-44493179-04 ГОСТ 5789-78 ТУ 2631-003-05807999-98 ТУ 2632-181-44493179-2014 ГОСТ 1770-74 ГОСТ 22300-76 ГОСТ 9293-74 Фирмы «Acros Organics» ТУ 6-09-5421-90 ГОСТ 4599-73

2.2 Методы экспериментов

2.2.1 Методики проведения радикальной (со)полимеризации

2.2.1.1 Синтез (со)полимеров свободнорадикальной полимеризацией

Получение гомополимеров на основе метакрилатных макромономеров с олигооксиалкиленовыми блоками (OOAM), a также их сополимеров С ДМАПМА аминосодержащим мономером проводили радикальной полимеризацией в органическом растворителе при температуре 60-85 °C и непрерывной продувке реакционной смеси азотом в реакторе с рубашкой, перемешивающим устройством и обратным снабженном холодильником. Содержание (со)мономеров в реакционной смеси составляло 15-70 % (мас.) В 2,2'-азобисизобутиронитрил качестве инициатора применялся (АИБН). концентрация которого составляла 0,025-1 % (мас.) Время реакции составляло 5 часов. Выделение полученных полимеров осуществлялось высаждением в десятикратном избытке гексана.

Степень конверсии мономеров оценивалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газовой хроматографии (ГХ). Применялся жидкостный хроматограф «Хромос ЖХ-301» (Химаналитсервис, Россия) с рефрактометрическим детектором Waters 2410 и колонкой Kromasil NH₂ 4,6 \times 250 мм, элюэнт ацетонитрил (88 % об.) - вода (12 % об.), 1 мл/мин, 25 °С. Также концентраций макромономеров OOAM анализа применялся метод для эксклюзионной хроматографии (п. 2.3.2.3). Концентрация ДМАПМА также хроматографа «Хромос ГX-1000» определялась с помощью газового (Химаналитсервис, Россия), оснащенного пламенно-ионизационным детектором, с использованием капиллярной колонки Valco Bond VB-Fluoro (длина 30 метров, диаметр 0,25 мм, слой фазы 0,25 мкм), температура испарителя 250 °C, температура термостата колонок 200 °С, температура детектора 250 °С.

2.2.1.2 Синтез (со)полимеров ООАМ с ДМАПМА радикальной полимеризацией с обратимой передачей цепи по механизму присоединенияфрагментации

Для получения полимеров с узким молекулярно-массовым распределением применялась контролируемая радикальная полимеризация ПО механизму присоединения-фрагментации с обратимой передачей цепи (ОПЦ). В качестве (RAFT-агента) использовалась 4-циано-4агента передачи цепи (додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанилпентановая кислота; полимеризация осуществлялась в этилацетате, толуоле или диоксане. В качестве инициатора АИБН. Содержание мономеров использовался В реакционных смесях варьировалась от 20 до 30%. Мольные соотношения мономеров, RAFT-агента и инициатора варьировались от 50:4:1 до 200:4:1. Температура синтеза составляла 70-85 °C, время реакции составляло 6 часов. Синтез осуществлялся при непрерывной продувке азотом.

2.2.1.3 Определение констант сополимеризации ООАМ и ДМАПМА

Относительные активности мономеров (константы сополимеризации) определялись с использованием метода Файнмана-Росса [141]. Уравнение, связывающие состав образующегося на начальных степенях превращения сополимера с исходным составом смеси можно представить в следующем виде:

$$\frac{m_1}{m_2} = \frac{M_1}{M_2} \cdot \frac{r_1 M_1 + M_2}{r_2 M_2 + M_1}$$
(2.1)

Здесь m₁ и m₂ – доли мономерных звеньев в сополимере, образующемся при начальных степенях превращения (конверсия не более 5–10 %), M_1 , M_2 – мольные доли мономеров в исходной смеси, r_1 , r_2 – относительные активности мономеров.

Если обозначить как f отношение m_1/m_2 , а отношение M_1/M_2 обозначить как F, то в линеаризованной форме это уравнение будет иметь следующий вид:

$$\frac{f-1}{F} = -r_2 \cdot \frac{f}{F^2} + r_1 \tag{2.2}$$

На основе экспериментальных данных в координатах $(f-1)/F - f/F^2$ строится прямая, отсекающая на оси ординат участок соответствующий значению коэффициента r_1 , а коэффициент r_2 находится по тангенсу угла наклона прямой к оси абсцисс ($r_2 = -tg\alpha$).

2.2.2 Исследование кинетики этерификации метакриловой кислоты метоксиолигоалкиленгликолями

Кинетику этерификации метакриловой (MAK) кислоты метоксиолигоалкиленгликолями изучали В термостатируемом стеклянном реакторе, оснащенным перемешивающим устройством, термометром И устройством для отбора проб. Температура варьировалась от 60 до 120 °С. Реакция осуществлялась условиях гомогенного В катализа паратолуолсульфоновой кислотой (п-ТСК). После нагревания смеси до необходимой температуры при интенсивном перемешивании вводился катализатор. Пробы реакционной смеси отбирали через равные промежутки времени. Мольное соотношение МАК : метоксиолигоалкиленгликоль варьировалось от 1 до 4. Кинетические исследования проводились в отсутствие растворителя; для предотвращения полимеризации метакриловых мономеров в смесь вносился гидрохинон в количестве 0,3 % мас. Конверсию оценивали методом кислотноосновного титрования.

2.2.3 Синтез макромономеров ООАМ

Этерификация (мет)акриловой кислоты метоксиолигоалкиленгликолями осуществлялась в четырехгорлом реакторе, снабженным верхнеприводной мешалкой с гидрозатвором, устройством для отбора проб, термометром, барботером для подачи воздуха и насадкой Дина-Старка. В реактор загружалось расчетное количество реагентов, растворитель толуол и ингибиторы радикальной полимеризации (гидрохинон, фенотиазин). Этерификация проводилась при постоянной температуре кипения реакционной смеси 130 °C. После завершения процесса, реакционную массу растворяли в хлороформе в соотношении 1:4 и

промывали 5%-ным раствором NaOH, приготовленным в 20 % растворе NaCl. Нейтрализующий агент использован в 3%-ном избытке относительно концентрации кислотных групп. После нейтрализации органический слой трижды промывали 20 % раствором NaCl. Растворитель удаляли на роторном испарителе при пониженном давлении.

2.2.4 Методики исследования свойств мономеров и полимеров

2.2.4.1 Исследование ограниченной растворимости полимеров в водных средах турбидиметрическим методом

Для определения температуры фазовых переходов $(T_{\Phi\Pi})$ гомо-И сополимеров были приготовлены их растворы в дистиллированной воде или буферных растворах с известным рН; концентрация растворов варьировалась от 0,01% до 2% мас. Светопропускание раствора полимера измерялось при помощи фотоэлектроколориметра КФК-2 на длине волны 540 нм при нагревании или охлаждении. Скорость нагрева раствора составляла 0,3 °С/мин. Температура фазового перехода определялась по положению минимума первой производной Sобразной кривой, описывающей зависимость светопропускания раствора от температуры. Обработка кривых светопропускания осуществлялась при помощи программного обеспечения OriginPro 9.0.0.

2.2.4.2 Исследование ограниченной растворимости полимеров в водных средах сочетанием методов светорассеяния и турбидиметрии

Термо- и pH-чувствительные свойства для ряда полимеров изучались сочетанием методов светорассеяния и турбидиметрии на установке Photocor Complex (Photocor Instruments Inc., Россия). Измерения осуществлялись в диапазоне температур от 13 до 79 °C. Температура варьировалась дискретно с шагом от 0,5 до 5 °C. Концентрация полимеров варьировалась от 0,05 до 1% мас. Все растворы фильтровались через фильтры Chromafil Xtra PA (Macherey-Nagel, Германия) с диаметром пор 0,45 мкм. По достижении заданной температуры

изучаемого раствора, стабилизации интенсивности рассеянного света I (угол рассеяния 90°) и оптического пропускания в прямом направлении *I** методом динамического рассеяния света (DLS) определялось распределение частиц по гидродинамическим радиусам (R_f – гидродинамический радиус быстрой моды, R_s – гидродинамический радиус медленной моды), отношения площадей пиков медленной и быстрой моды (S_s/S_t) , фиксировались значения *I* и *I*^{*}. Время достижения равновесных значений *I* и *I*^{*} могло при приближении к Т_{ФП} достигать 5000 с и более. На основе полученных данных строились температурные зависимости для R_{f_s} , R_s , S_s/S_{f_s} I/I_0 , I^*/I^*_0 (где I_0 и I^*_0 значения этих параметров при начальной температуре). Т_{ФП} определяли по положению переломов на графиках интенсивностей рассеяния, оптического пропускания и гидродинамических радиусов. Поскольку интенсивность светорассеяния в ходе эксперимента изменялась на несколько порядков, для сохранения линейности прибора по І падающий световой поток ослабляли светофильтрами и путем уменьшения мощности лазера таким образом, чтобы измеряемая величина I не превышала 1,2 МГц.

2.2.4.3 Определение критической концентрации мицеллообразования

Критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) полимеров в водных растворах определялось спектрофлуориметрическим методом. Для этого применялся спектрофлуориметр RF-6000 (Shimadzu, Япония). В качестве зондафлуорофора применялся пирен. При нахождении в водной среде и в гидрофобном ядре мицеллы спектры флуоресценции пирена различаются, что может быть зафиксировано по изменению отношения интенсивностей первой ($I_1 \approx 373$ нм) и третьей ($I_3 \approx 384$ нм) колебательных полос излучения пирена (возбуждение флуоресценции осуществлялось светом с длиной волны 335 нм). Для определения ККМ в полулогарифмических координатах строится зависимость I_1/I_3 от десятичного логарифма концентрации полимера в растворе. До достижения ККМ отношение I_1/I_3 практически постоянно, а при начале мицеллообразования начинает снижаться. Таким образом, концентрация в точке перегиба кривой соответствует ККМ.

2.2.4.4 Определение коэффициента межфазного распределения полимеров между водной и органической фазами

Для определения коэффициента распределения полимеров между водой и органическими растворителями (гексан, толуол) готовились водные растворы полимеров с концентрацией 0,5% мас. Растворы смешивались с равным объёмом гексана или толуола и выдерживался при температуре 25 °C несколько суток до достижения распределительного равновесия. Далее из водной и органической фаз отбирались пробы, которые высушивались, разбавлялись тетрагидрофураном и анализировались методом эксклюзионной хроматографии. Коэффициент распределения Р является отношением равновесных концентраций мономера в воде (C_n) и в органическом растворителе (C_0):

$$P = \frac{C_B}{C_0}$$
(2.3)

2.2.4.5 Определение композиционной неоднородности полимеров

Однородность состава сополимеров охарактеризована значениями фактора композиционной неоднородности Ф, предложенного Мягченковым [142]:

$$\Phi = \sum_{i=1}^{k} \omega_i \cdot \alpha_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{k} \omega_i \cdot \alpha_i\right)^2 , \qquad (2.4)$$

где α_i — мольная доля звеньев одного из двух сомономеров, включившихся в полимер в *i*-ом интервале значений конверсии; ω_i — суммарная мольная доля сомономеров, израсходованных на *i*-ом участке конверсии; k — количество выделенных диапазонов конверсии. Выделялись три диапазона конверсии: 0-33%, 34-67% и 68-100% (то есть $\omega_i = \frac{1}{3}$). Повышение значения Φ соответствует увеличению неоднородности состава сополимера.

2.2.4.6 Определение емкости полимерных мицелл в отношении пирена

К 15 мл раствора полимера в дистиллированной воде или буферном растворе с концентрацией 0,1 % мас. добавляется 10 мг кристаллического измельченного пирена. Полученная смесь обрабатывается в ультразвуковой ванне T-020ST (частота 40 кГц, мощность УЗ-генератора 120 Вт) при температуре 25 °C в течение 5 часов. По окончании ультразвуковой обработки образец фильтруется через шприцевой фильтр Chromafil Xtra PET с диаметром пор 0,22 мкм, фильтрат разбавляется ацетонитрилом в 20 раз (по массе). Концентрация пирена измеряется спектрофотометрически на основе предварительно построенной калибровочной зависимости с использованием УФ-спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Япония); оптическая плотность определяется на длине волны 334 нм. На основе полученных данных рассчитывается емкости полимерных мицелл, выраженная в миллиграммах пирена, приходящихся на грамм полимера.

2.2.4.7 Определение растворимости полимеров

Растворимость полимеров в различных органических растворителях и воде определяли в соответствии с методикой, описанной Вессленом [91]. Полимер в количестве 0,1 г растворяли при 20 °C в 10 мл растворителя. Если в течение 24 часов не происходило полного растворения образца, полимер считался нерастворимым.

2.3 Методы анализа

2.3.1 Химические методы анализа

2.3.1.1 Методика бромид-броматного титрования

Определение содержания двойных C=C-связей мономеров проводилось путем установления бромного числа. Навеска анализируемого вещества помещается в коническую колбу, содержащую 25 мл воды. В колбу добавляется 25 мл 0,1 Н раствора бромид-бромата, а также концентрированная соляная кислота в количестве 10 мл. Колба закрывается резиновой пробкой и помещается в тёмное место на 15 минут. Затем в раствор добавляется 10 мл раствора йодида

калия (10% мас.), а также несколько капель раствора крахмала-индикатора; полученная смесь титруется 0,1 Н раствором тиосульфата натрия до исчезновения йодной окраски. Также проводится холостой опыт. Расчет концентрации двойных связей проводится по формуле:

$$C_{\partial \theta} = \frac{(V_x - V_p) \cdot N \cdot K}{2000 \cdot g}, \qquad (2.5)$$

где V_X , V_P – объем 0,1 H раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование холостой и рабочей проб соответственно, мл; N – нормальность раствора тиосульфата натрия; K – поправочный коэффициент к нормальности; g – навеска вещества, г.

2.3.1.2 Методика кислотно-основного титрования

Определение общей кислотности (щелочности) осуществляется титрованием пробы 0,1 Н раствором гидроксида натрия (соляной кислоты) с использованием смешанного индикатора (0,1 % бромтимолового синего и 0,1 % фенолового красного в 20 %-ном этаноле; переход окраски при рН 7,5). Вычисление кислотности (щелочности) производится по формуле:

$$C = \frac{V \cdot N \cdot K}{1000 \cdot g},\tag{2.6}$$

где С – суммарная кислотность (щелочность), моль/г; V – объем 0,1 Н раствора титранта, пошедшего на титрование пробы, мл; N – нормальность раствора титранта; К – поправочный коэффициент к нормальности; g – масса навески вещества, г.

2.3.2 Инструментальные методы анализа

2.3.2.1 Определение размеров частиц методом динамического рассеяния света

Для определения размеров полимерных частиц в растворах применялась установка корреляционной фотонной спектроскопии Photocor Complex. На основании флуктуаций рассеиваемого образцом света от источника лазерного излучения определяется зависящая от времени автокорреляционная функция флуктуаций интенсивности. Для сферических невзаимодействующих между собой частиц гидродинамический радиус определяется с использованием Стокса-Эйнштейна коэффициентов уравнения на основе поступательной диффузии D₀, определенных путем экстраполяции экспериментальных значений D до бесконечного разведения. Обработка автокорреляционной функции выполнялась с помощью программного продукта DynaLS. Исследовались растворы полимеров в воде и органических растворителях с концентрацией от 0,1 до 1 % мас., длина волны лазерного излучения 654 нм, угол рассеяния света 90°, измерение проводились при температуре 25 °C. Образцы предварительно очищались от пылевых частиц с использованием шприцевых фильтрующих насадок Chromafil Xtra PET с диаметром пор 0,45 мкм.

2.3.2.2 Определение молекулярных масс методом статического рассеяния света

Эксперименты были выполнены при температуре 21,0 °С. Исследуемые растворы полимеров в хлороформе перед экспериментами фильтровались с использованием шприцевых фильтров Chromafil Xtra PTFE с порами диаметром 0,22 мкм. Рассеяние света изучали на установке Photocor Complex. Источником света служил диодный лазер с длиной волны $\lambda = 659,1$ нм и регулируемой мощностью до 30 мВт. Прибор калибровался по бензолу (коэффициент Рэлея R_v = 2,32·10⁻⁵ см⁻¹). Молярные массы полимеров М_w были получены методом Дебая (угол рассеяния 90°). Для расчета молекулярных масс использовали значение dn/dc, определяемого инкремента показателя преломления с помощью рефрактометра RA-620 (КЕМ, Япония).

2.3.2.3 Эксклюзионная хроматография

Молекулярно-массовые характеристики полимеров определялись с помощью метода эксклюзионной хроматографии на приборе Хромос ЖК-301 с

изократическим насосом Alpha-10 и рефрактометрическим детектором Waters 410 с использованием двух эксклюзионных колонок Phenogel 50A и 10ЕЗА фирмы Phenomenex с диапазоном измерений молекулярной массы полимеров от 1·10² – $7,5\cdot10^4$, элюент – тетрагидрофуран. Для расчета молекулярной массы применялась калибровка по полистирольным стандартам. Также данная хроматографическая система применялась для концентраций оценки макромономеров при оценке конверсии сополимеризации и для определения коэффициента межфазного распределения мономеров и полимеров между водной и органической фазами.

2.3.2.4 ЯМР-спектроскопия

¹Н ЯМР-спектры были записаны при 25 °С на спектрометре Agilent DD2 400, работающем на резонансной частоте 400 МГц. В качестве растворителей использовали диметилсульфоксид-D₆ и CDCl₃, в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилан.

2.3.2.5 Определение поверхностного и межфазного натяжения

Поверхностное и межфазное натяжение растворов полимеров определялось сталагмометрическим методом по ГОСТ Р 50097-92. Сущность метода состоит в определении среднего объема капли водного раствора полимера, отделяющейся от плоско срезанного вертикального капилляра, помещенного при определении межфазного натяжения в толщу несмешивающейся с водой органической фазы или находящегося в воздухе при определении поверхностного натяжения. Для проведения измерений использовался капилляр из нержавеющей стали диаметром 0,7 мм. Температура измерения составляла 20 °C. Водный раствор полимера подавался через капилляр с постоянной скоростью, количество образовавшихся в органической фазе или на воздухе капель подсчитывалось. Объем водного раствора фиксировался с точностью до 1 мкл. На основе не менее чем трех измерений, вычислялся средний объём капли.

Экспериментально определенные изотермы межфазного натяжения

аппроксимировались уравнением Шишковского (2.7) с применением программного обеспечения Origin Pro 9.0.0:

$$\gamma = \gamma_0 - a \ln(1 + bC) , \qquad (2.7)$$

где γ – межфазное натяжение, γ_0 – межфазное натяжение для чистых растворителей (при концентрации поверхностно-активного вещества C = 0). Физический смысл коэффициентов а и b рассмотрен в разделе 3.3.2.

3. Обсуждение результатов

3.1 Синтез метакрилатов, содержащих блоки ОЭГ и ОПГ

Полимеры на основе (мет)акриловых эфиров, содержащие в спиртовой части олигоэтиленгликолевые (ОЭГ) и олигопропиленгликолевые (ОПГ) блоки, в последние десятилетия вызывают все более растущий интерес [23, 46, 143-147]. В зависимости от количества звеньев в гидрофильном ОЭГ-блоке и (или) гидрофобном ОПГ-блоке, а также от строения концевой группы спиртовой части (гидроксильная, метильная или высшая алкильная концевая группа), такие макромономеры и полимеры на их основе имеют различный гидрофильнобаланс. Это гидрофобный приводит к отличиям В растворимости, термочувствительных и других свойствах полимеров в водных растворах и широкие перспективы применения полимеров открывает ДЛЯ указанных макромономеров в самых разных областях. Многочисленные сополимеры МОЭГМ, олиго(пропиленгликоль)метакрилатов и других полимеров с блоками ОЭГ и ОПГ интенсивно исследуются для решения различных медицинских задач [12, 136, 145, 148-150]. Это направление применения является особенно актуальным в связи с биосовместимостью амфифильных полимеров, содержащие блоки ОЭГ и ОПГ [87, 144].

Систематические научные исследования закономерностей вариантов синтеза и свойств (мет)акриловых макромономеров, содержащих ОЭГ- и ОПГблоки, началось только в последние годы. Опубликован ряд работ по исследованию физических и химических свойств МОЭГМА – влияние их строения на амфифильные характеристики в системе вода-гексан [130], на ассоциативные взаимодействия в водных растворах [128], особенности гидролиза в кислых и осно́вных водных растворах [129, 130, 151], закономерности радикальной (со)полимеризации [143, 152-154].

В промышленной востребованностью МОЭГМ СВЯЗИ С широкой опубликовано много патентов по различным вариантам их синтеза с использованием хорошо методов получения сложных эфиров известных
карбоновых кислот. На практике метод этерификации применяется наиболее часто, особенно В с широким использованием сополимеров связи олигоэтиленгликоль(мет)акрилатов (мет)акриловой кислоты И как суперпласитификаторов (в этом варианте исключается необходимость отделения целевого мономера от непрореагировавшей кислоты). Сообщается [155], что скорость этерификации метакриловой кислоты (МАК) снижается с увеличением степени оксиэтилирования исходных спиртов. В работе [156] рассмотрены побочные продукты реакции и условия их образования.

По метоксиолиго(пропиленгликоль)метакрилатов $(MO\Pi\Gamma M)$ синтезу опубликовано гораздо меньше информации. Для получения таких мономеров в предложены способы, взаимодействии литературе основанные на c хлорангидридом метакриловой кислоты в органическом растворителе при температуре 0-20 °C в присутствии акцепторов хлороводорода (пиридин, триэтиламин) [157-160]. Этот вариант синтеза имеет только лабораторное значение из-за высокой стоимости сырья и низкой экологичности.

В первой части данной работы проведено исследование закономерностей синтеза трех типов олиго(оксиалкилен)метакрилатов (ООАМ), содержащих ОЭГи (или) ОПГ-блоки, методом этерификации метакриловой кислоты (МАК) соответствующими моно- или диблочными спиртами. Макромономеры условно обозначены как $C_1E_XP_YM$, $C_1P_XE_YM$ и C_1P_XM ($C_1 - CH_3$ - группа, E - 3вено этиленгликоля, P - 3вено пропиленгликоля, M - метакрилоильный фрагмент, <math>X и Y - средние количества повторяющихся оксиалкиленовых звеньев в блоках) и имеют следующую структуру:



Синтезируемые макромономеры $C_1P_XE_YM$ содержат блок ОЭГ при метакрилоильном фрагменте, макромономеры C_1P_XM и $C_1E_XP_YM$ – блок ОПГ.

73

Для исследования закономерностей синтеза были использованы спирты, содержащие ОЭГ- и ОПГ-блоки, полученные в Дзержинском политехническом институте НГТУ им. Р.Е. Алексеева. Синтез олигомеров с концевыми гидроксильными группами выполнен через полимеризацию алкиленоксидов, которая инициируется соединениями, содержащими гидроксильные группы.

Для макромономеров были получены синтеза три типа метоксиалкеленгликолей: метоксиолигопропиленгликоль-блоколигоэтиленгликоли общей формулы C₁P_xE_yOH, метоксиолигопропиленгликоль- $(C_1E_xP_yOH)$ блок-олигоэтиленгликоли И метоксиолигопропиленгликоли (C₁P_xOH). Реакционная схема получения метоксиалкиленгликолей представлена на рисунке 3.1. Метоксипропиленгликоли получали оксипропилированием Блочные получали оксиэтилированием метанола. спирты или оксипропилированием соответствующих метоксипропиленгликолей И метоксиэтиленгликолей.



Рисунок 3.1 – Реакционная схема получения метоксиалкиленгликолей.

Исходные спирты и полученные на их основе метоксиэтиленгликоли представлены в таблице 3.1.

Исходный спирт Продукт $C_1P_{4,2}OH$ CH₃OH CH₃OH C_1P_5 5OH CH₃OH $C_1P_{10.4}OH$ C₁E₇OH $C_1E_7P_2$ ₈OH $C_1E_7P_5_2OH$ C₁E₇OH C₁E₇OH $C_1E_7P_{7,4}OH$ $\overline{C_1E_7P_{10,3}OH}$ C₁E₇OH C₁E_{10.3}OH $C_1E_{10.3}P_{2.2}OH$ C₁E_{10.3}OH C1E10,3P4,8OH CH₃OH $C_1P_{66}OH$ CH₃OH C₁P₈OH $C_1P_{66}OH$ $C_1P_{6\,6}E_{8\,3}OH$

Таблица 3.1 – Использованные спирты и полученные на их основе метоксиалкиленгликоли

Молекулярную массу и количество звеньев в ОЭГ- и ОПГ-блоках определяли по данным ¹Н ЯМР спектроскопии и по гидроксильному числу, определенному по стандарту ISO 4326:1980. На рисунке 3.2 представлен пример спектра полученного диблочного спирта, а в Приложении А представлены ¹Н ЯМР-спектры для ряда других полученных продуктов (рисунки А.1-А.3). Данные подтверждают преимущественное образование (> 98 %) вторичной гидроксильной группы на конце ОПГ-блоков при катализе КОН [161].



Рисунок $3.2 - {}^{1}$ Н ЯМР спектр $C_{1}E_{10.3}P_{2.2}$ ОН в ДМСО-Д6.

Первой решаемой в работе задачей стало исследование закономерностей синтеза макромономеров методом этерификации МАК. Схема синтеза в общем виде представлена на рисунке 3.3.



Рисунок 3.3 – Реакция этерификации метакриловой кислоты спиртом, содержащим ОЭГ- и (или) ОПГ-блоки.

Анализ литературных синтезу данных ΠО метоксиолиго(этиленгликоль)метакрилатов показал, что в ходе этерификации может протекать неконтролируемая полимеризация исходных мономеров, поэтому температуру рекомендуется не повышать выше 130 °С [162] и проводить синтез в присутствии ингибиторов радикальной полимеризации. Побочной реакции полимеризации способствуют также высокие концентрации катализатора [156]. Реакция этерификации является равновесной, поэтому для повышения выхода необходимо удалять образующуюся по реакции воду, например, за счет сниженного давления. Однако В присутствии легко ассоциирующихся полиалкиленгликолей летучесть воды резко снижается, поэтому необходимо принимать дополнительные меры для удаления воды [163]. Обычно синтез проводят в присутствии инертных углеводородных растворителей, имеющих температуру кипения 110-130 °С (это помогает поддерживать оптимальную температуру синтеза) и образующих с водой азеотропы [164-166].

Некаталитическая реакция этерификации МАК при температуре ниже 120 °C в заметной степени не протекает, поэтому для ускорения процесса на основе литературных данных в качестве катализатора была выбрана птолуолсульфокислота. Исследования кинетических закономерностей синтеза макромономеров с ОЭГ- и ОПГ-блоками проводились в закрытой системе без удаления воды из зоны реакции. В ходе экспериментов оценивались скорость этерификации и достигаемые равновесные конверсии в зависимости от температуры (в интервале 60-120 °C) и строения исходных спиртов. Исследование кинетики этерификации МАК проводили в реакторе, снабженным перемешивающим устройством, термометром, устройством для отбора проб. Исследования проводились при соотношении МАК/спирт от 1 до 4. На рисунке 3.4 представлены примеры кинетических кривых расходования спиртов.



Рисунок 3.4 – Зависимость конверсии от времени в реакции этерификации МАК метоксиалкиленгликолями. [MAK]₀ : [спирт]₀= 4, [п-TCK]₀ = 0,4 мг-экв/г, температура 80 °C: $C_1P_{5,5}OH(I)$, $C_1E_{10,3}P_{2,2}OH(2)$, $C_1P_{6,6}E_{8,3}OH(3)$, $C_1P_{4,2}OH(4)$, $C_1E_7P_{2,8}OH(5)$, $C_1P_{10,4}OH(6)$, $C_1E_7P_{7,4}OH(7)$.

Полученные данные показывают (рис. 3.4*a*), что этерификация вторичной спиртовой группы ОПГ-блоков протекает значительно медленнее по сравнению с первичной спиртовой группой ОЭГ-блока. При этом увеличение размера вторичного спирта приводит к снижению достигаемых конверсий (рис. 3.4*б*).

В таблице 3.2 приведены данные по равновесным конверсиям для различных спиртов. Метоксиолигопропиленгликоль и диблочный спирт с ОПГблоком при гидроксильной группе, несмотря на различие в строении, показывают близкие значения достигаемых равновесных конверсий, то есть наличие ОЭГблока, удаленного от гидроксильной группы, не влияет на процесс. Для спирта с обратным расположением блоков (с первичной гидроксильной группой) значения равновесной конверсии значительно выше. При повышении температуры значения конверсий для разных типов спиртов сближаются и становятся практически равны при 120 °C (равновесные конверсии составили около 80-85 %).

Mo	Стирт	Температура, °С					
JN⊵	Спирт	60	80	100	120		
1	$C_1P_{4,2}OH$	61,9	69,7	77,4	83,2		
2	$C_1E_7P_{2,8}OH$	61,2	68,7	74,8	82,0		
3	C ₁ P _{6,6} E _{8,3} OH	79,6	82,0	84,9	85,5		

Таблица 3.2 – Влияние температуры на равновесную конверсию спирта (%)

Для каждого типа спиртов, как и следовало ожидать, по мере повышения молекулярной массы спирта реакция замедлялась – из-за снижения мольной концентрации реагирующих веществ (поскольку реакция проводилась в отсутствие растворителя). Полученные результаты были обработаны в соответствии с общепринятым механизмом реакции этерификации карбоновых кислот A_{AC}2 [167], который включает в качестве лимитирующей стадии образование тетраэдрального интермедиата:



Согласно этому механизму скорость прямой реакции этерификации и обратной реакции гидролиза описывается уравнением третьего порядка, первым по катализатору и по каждому из реагентов. Общая скорость образования эфира описывается следующим уравнением:

$$v = k_{\mathfrak{I}} \cdot C_{KAT} \cdot C_{MAK} \cdot C_{C\Pi} - k_{\mathfrak{I}} \cdot C_{Kam} \cdot C_{\mathfrak{I}} \cdot C_{\mathfrak{B}}, \qquad (3.1)$$

где k_3 – эффективная константа скорости реакции этерификации, k_2 – эффективная константа скорости обратной реакции (гидролиз), C_{KAT} – концентрация кислотного катализатора, C_{MAK} – концентрация МАК, $C_{\text{СП}}$ – концентрация исходного спирта, $C_{3\Phi}$ – концентрация синтезируемого макромономера, C_{B} – концентрация воды.

Уравнение (3.1) было использовано для определения эффективных констант скорости этерификации (уравнение 3.2), констант равновесия (уравнение 3.3) и константы обратной реакции (уравнение 3.4):

$$K_{es} = v_0 / (C_{Kam} \cdot C_{0,MAK} \cdot C_{0,CII}), \qquad (3.2)$$

$$K_{eq} = (C_{eq, \Im \Phi} \cdot C_{eq, B}) / (C_{eq, MAK} \cdot C_{eq, C\Pi}), \qquad (3.3)$$

$$K_h = k_{es} / K_{eq}, \qquad (3.4)$$

В результате проведения синтезов до достижения равновесия при различных температурах были определены равновесные концентрации исходных реагентов и продуктов, рассчитаны равновесные конверсии (табл. 3.2). Как и следовало ожидать, во всех системах увеличение температуры смещает равновесие в сторону продуктов реакции.

Температурные зависимости констант равновесия оказались общими для спиртов с блоками ОЭГ и блоками ОПГ при реагирующей гидроксильной группе. На рисунке 3.5 показаны температурные зависимость эффективных констант скорости и равновесия реакции этерификации для вторичных спиртов различного состава. Эти результаты подтвердили независимость реакции от строения концевого оксиалкиленового блока.



Рисунок 3.5 – Температурные зависимости эффективной константы скорости (*a*) и константы равновесия (δ) реакции этерификации МАК. [MAK]₀ : [спирт]₀= 4, [п-TCK]₀ = 0,4 мг-экв/г: C₁E₇P_{2,8}OH (\circ), C₁P_{4,2}OH (Δ).

На основе полученных результатов были определены температурные зависимости для эффективных констант скорости прямой и обратной реакций для этерификации МАК первичными спиртами:

$$K_{es} = 2.15 \cdot 10^9 \exp(-50000/(RT)), \qquad (3.5)$$

$$K_h = 6.57 \cdot 10^7 exp(-40300/(RT)), \qquad (3.6)$$

для этерификации МАК вторичными спиртами:

$$k_{es} = 6.42 \cdot 10^{10} exp(-63200/(RT)), \qquad (3.7)$$

$$k_h = 1.86 \cdot 10^7 exp(-37100/(RT))$$
 (3.8)

В таблице 3.3 представлены результаты расчетов термодинамических параметров исследуемых реакций.

Таблица 3.3 – Термодинамические параметры реакции этерификации МАК спиртами различных типов

	Энергия	Энтальпия	Энтропия		
Тип спирта	активации,	реакции,	реакции,		
	кДж∙моль⁻¹	кДж∙моль ⁻¹	Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹		
$C_1E_XP_YOH$,	63.2	26.1	67.7		
C_1P_XOH	03,2	20,1	07,7		
$C_1 P_X E_Y OH$	50,0	9,7	29,0		

Полученные данные могут быть использованы при моделировании соответствующих промышленных процессов.

Было исследовано влияние условий синтеза на выходы целевых ООАМ. Этерификация проводилась в присутствии растворителя (толуола) с удалением воды в виде азеотропа при постоянной температуре реакционной смеси 130 °C. Эта температура является оптимальной, так как при более высокой температуре достигаемых выходов из-за протекания побочных начинается снижение процессов спонтанной полимеризации и ацидолиза, а при более низкой температуре время синтеза увеличивается. Для образования азеотропа с выделяющейся по реакции водой при этерификации МАК разными используемыми спиртами необходимая концентрация толуола составляет 5-10 % мас. Однако оптимальная концентрация толуола в исходной реакционной смеси составляет 10-15 %, поскольку при меньшей концентрации затрудняется быстрое удаление воды из реакционной массы, а при большем количестве растворителя реакция идет слишком медленно. В зависимости от молекулярной массы (MM) исходного спирта требуемое исходное соотношение кислота/спирт варьируется в широких пределах. Для спиртов со вторичной оксипропильной гидроксильной группой необходимое время реакции в два раза выше, чем для спиртов с первичной оксиэтильной гидроксильной группой вследствие их более низкой реакционной способности. В таблице 3.4 приведены данные по достигаемым выходам по реакции для различных спиртов.

Таблица 3.4 – Условное обозначение, строение и молекулярная масса (MM) синтезированных макромономеров, достигаемые выходы мономеров (температура 130 °C, $[п-TCK]_0 = 2$ % мас., толуол - 10 % мас.)

Обозначение мономера	X	Y	ММ, г/моль	Время реакции, ч	Исходное соотношение [MAK] ₀ : [спирт] ₀	Выход, %
C_1P_4M	4.2	-	344	4	2,0	86,3
C_1P_{10} M	10,4	-	709	8	3,0	97,5
$C_1E_7P_3M$	7,0	2,8	570	4	2,0	81,0
$C_1E_7P_5M$	7,0	5,2	721	4	2,5	83,1
$C_{1}E_{7}P_{10}M$	7,0	10,3	1005	4	3,0	80,4
$C_1E_{10}P_2M$	10,3	2,2	675	8	2,5	97,1
$C_1E_{10}P_5M$	10,3	4,8	826	8	3,0	97,0
$C_1 E_{10} P_{10} M$	10,5	9,5	1113	8	3,0	-
$C_1P_7E_8M$	6,6	8,3	848	4	3,5	98,2
$C_1P_8E_8M$	8,3	8,0	929	4	3,5	97,5

На рисунках Б.1-Б.4 в Приложении Б представлены примеры ¹Н ЯМРспектров полученных макромономеров различного строения. По сравнению со спектрами исходных спиртов в спектрах макромономеров пропали сигналы гидроксильных групп и появились сигналы характерные для метакрилоильной группы (H_2C = 6,00 и 5,65 м.д., H_2C =C(CH₃)- 1.87 м.д.), сигналы протонов спиртовой части молекулы расположенные непосредственно у карбоксильной группы сместились в область слабого поля. Таким образом, определено влияние строения и концентрации реагентов, катализатора и температуры на протекание исследуемых реакций, их кинетических и термодинамических параметров, выходы ООАМ. Показано, что на реакцию влияет строение исходного спирта (первичный или вторичный). В целом, этерификация метакриловой кислоты спиртами, содержащими блоки ОЭГ и ОПГ, является удобным методом синтеза с высокими выходами метакриловых макромономеров.

Полиэтиленгликольсодержащие полимеры, в том числе с архитектурой молекулярных щеток [143], очень широко применяются для создания оболочки для полимерных наночастиц медицинского назначения [168, 169]. Благодаря стерическому отталкиванию плотно привитых боковых звеньев молекулярные щетки в растворе имеют цилиндрическую форму [105, 106, 170] и по сравнению с клубками амфифильных полимерных молекул, такие щетки демонстрируют более высокую склонность к молекулярной сегрегации и сниженную склонность к межмолекулярным зацеплениям. В отличии ОТ полимерных мицелл, формируемых амфифильными блок-сополимерами, молекулярные щетки с боковыми цепями блочного строения могут формировать стабильные мономолекулярные мицеллы цилиндрической формы [112], которые способны не распадаться при очень сильном разбавлении раствора, что важно с точки зрения их использования в направлении доставки лекарственных веществ. Кроме того, молекулярные щетки цилиндрической формы имеют увеличенную поверхность и объем в сравнении со сферическими частицами, что делает щетки более адсорбции интересными при использовании ДЛЯ поверхностной И инкапсулировании лекарств [106].

Полимеры с архитектурой молекулярной щетки чаще всего получают с применением одной из трех стратегий. Одна из них («прививка через») предполагает использование на стадии синтеза макромономеров; последние достижения по этому направлению описаны в обзоре [143] на примере получения полимеров с полиэтиленгликолевыми боковыми звеньями. Полимеры на основе полученных ООАМ трех типов ввиду различий в составе и структуре

заместителей макромономеров должны в идеальных растворителях представлять собой щеточные макромолекулы со структурами, схема которых представлена на рисунке:



В случае водных растворов использование синтезированных ООАМ позволит получать как молекулярные щетки с традиционной структурой «гидрофобное ядро»-«гидрофильная оболочка» для макромономеров $C_1E_XP_YM$, так и с новой, ранее не описанной конформацией, в которой «оболочка» молекулярной мицеллы будет состоять из «петель» гидрофильных ОЭГ блоков макромономеров $C_1P_XE_YM$, что должно найти отражение в поведении молекулярных щеток в растворах. К новизне предлагаемой работы можно отнести сравнение поведения молекулярных мицелл с различной конформацией.

В соответствии с этим, следующей частью работы стало исследование синтеза полимеров на основе полученных ООАМ трех типов методом радикальной полимеризации в растворах.

3.2 Исследование закономерностей радикальной гомо- и сополимеризации ООАМ

Получение высокомолекулярных соединений радикальной полимеризацией макромономеров в растворах может сопровождаться рядом сложностей на стадии синтеза и выделения полимера. Пониженная по сравнению с традиционными низкомолекулярными (мет)акриловыми мономерами концентрация винильных групп в реакционной смеси, наличие стерических препятствий ДЛЯ ИХ взаимодействия радикалами, также ограниченная С а подвижность макромономеров при достижении высоких конверсий могут приводить к низким скоростям полимеризации, неполным конверсиям И наличию большого количества непрореагировавших макромономеров В продукте синтеза, существенно осложняющих выделение продукта. В связи с этим интерес исследование закономерностей радикальной представляет гомо-И сополимеризации метакрилатов, содержащих ОЭГ и ОПГ блоки. Были проведены работы по оценке протекания полимеризации полученных ООАМ в условиях традиционной (неконтролируемой) свободнорадикальной полимеризации, а также полимеризации с передачей цепи по механизму присоединения-фрагментации (ОПЦ-полимеризации).

Для исследования полимеризации был использован ряд полученных макромономеров (раздел 3.1) с различным набором расположением И оксиалкиленовых блоков: диблочные метакриловые макромономеры с более винильной группы олигоэтиленгликольным блоком удаленным ОТ И олигопропиленгликольным при акролеиновом фрагменте – макромономеры блоков), диблочные метакриловые $C_1E_XP_YM$ (с «прямым» расположением макромономеры с более удаленным OT винильной группы олигопропиленгликольным блоком и вторым олигопропиленгликольным - $C_1P_XE_YM$ (с «обратным» расположением блоков), а также метакриловые макромономеры с олигопропиленгликольным блоком – С₁Р₄М.

3.2.1 Свободнорадикальная гомо- и сополимеризация ООАМ

В ходе работ по исследованию радикальной полимеризации ООАМ в растворах проведена оценка влияния условий синтеза (растворитель, температура, концентрации мономера и инициатора) и строения (длины и состава) заместителя с ОЭГ и ОПГ блоками в составе макромономеров на кинетику полимеризации, достигаемые конверсии и молекулярно-массовые характеристики полученных полимеров. В таблице 3.5 представлены сводные данные по выполненным синтезам.

Таблица 3.5 – Условия синтезов и молекулярно-массовые характеристики продуктов полимеризации

1 ' '2	· 1										
Мономер	Растворитель	T, ℃	$C_{\mu}^{(l)}$	С _м ²⁾	K ³⁾	M _n	M _w	M_w/M_n^4			
		BJ	тияние	растворител	ІЯ						
$C_1E_7P_5M$	Толуол	80	0,05	70	гель						
$C_1E_7P_3M$	ΤΓΦ		1	30			гель				
$C_1E_7P_3M$	ИПС		1	30	87,1	17200	24600	1,43			
$C_1P_8E_8M$	Толуол	60	1	30	70,5	22800	31600	1,38			
$C_1P_8E_8M$	Этилацетат		1	30	62,3	25300	35700	1,41			
$C_1E_7P_3M$	Этилацетат		1	30			гель				
Влияние концентрации мономера											
$C_1E_7P_3M$					75,3	5800	8400	1,44			
C ₁ P ₄ M	Этилацетат	85	1	15	64,2	7300	13400	1,84			
$C_{1}E_{7}P_{10}M$					47,7	5300	9500	1,78			
$C_1E_7P_3M$	Этилацетат	85	1	20	81,0	6700	10700	1,59			
$C_1E_7P_5M$					72,8	8100	14500	1,79			
$C_{1}E_{7}P_{10}M$					56,7	5700	13900	2,42			
$C_1E_{10}P_2M$	-				70,8	6400	7600	1,19			
$C_1E_7P_3M$					88,5	13200	21500	1,62			
$C_1E_7P_5M$	-				82,0	18000	30500	1,69			
$C_1E_7P_{10}M$	-				74,1	13800	25700	1,85			
C_1P_4M	Этилацетат	85	1	30	81,2	10900	24300	2,22			
$C_1E_{10}P_2M$					89,6	7400	9700	1,31			
$C_1E_{10}P_5M$	-				79,6	7800	10800	1,38			
$C_1P_7E_8M$					84,5	12700	17700	1,39			
	B.	лияние	конце	нтрации ини	циатор)a					
			0,025	40		гель					
C.E.D.M	Этинонотот	85	0,2	20	67,6	20200	30200	1,49			
C1E7F 5IVI	Этилацетат	05	0,6	20	73,3	9300	15800	1,7			
			1,0	20	72,8	7600	13500	1,77			

¹Концентрация азобисизобутиронитрила в реакионной смеси, % мас.

²Начальная концентрация мономеров в реакционной смеси, % мас.

³Конверсия мономеров через 5 часов синтеза, %

⁴Отношение средневесового (*M_w*) и средечислового (*M_n*) значений молекулярной мас.

Проведенные в различных органических растворителях синтезы показали, что природа растворителя существенно влияет на ход полимеризации диблочных мономеров с «прямым» расположением блоков C₁E_xP_yM и характеристики получаемых продуктов. На рисунке 3.6 представлены кинетические кривые полимеризации макромономера С1Е7Р3М в этилацетате, тетрагидрофуране и изопропиловом спирте при температуре 60 °C. В этилацетате, тетрагидрофуране и толуоле были получены сшитые полимеры. Образование геля позволило установить конверсию только первой половине синтеза. В В случае изопропилового спирта образовался растворимый полимер, и предельная конверсия составила 87,2 %. Причиной сшивки полимера может являться передача полимеры макромономеры, макрорадикала на И содержащие протяженные оксиалкиленовые фрагменты [16]. В случае мономера с «обратным» расположением блоков C₁P₈E₈M сшивки не наблюдалось ни в толуоле, ни в этилацетате при различных температурах синтеза. Вероятно, что расположенные снаружи макромолекул ОПГ блоки препятствуют передаче цепи на ОЭГ фрагменты.



Рисунок 3.6 – Зависимости конверсии $C_1E_7P_3M$ от времени полимеризации (60 °C, C_{M} 30 % мас.): тетрагидрофуран (1), этилацетат (2), изопропиловый спирт (3).

Были проведены синтезы при температуре 80-85 °C в толуоле и этилацетате. Если в первом растворителе повышение температуры не позволило преодолеть сшивание макромолекул, то в этилацетате был получен растворимый,

образом, несшитый полимер. Таким для дальнейших исследований предпочтительными стали варианты синтеза полимеров в ИПС (при 60 °С) и этилацетат (при 85 °C). Однако использование в качестве растворителя спирта приводило к невозможности выделения полимера высаживанием в гексан. Небольшие добавки ИПС к алкану существенно увеличивали растворимость полимера в смеси растворителей. В связи с этим в качестве базового растворителя для полимеризации исследуемых ООАМ был выбран этилацетат и температура 85 °С. Известно также [19], что увеличение температуры синтеза приводит к существенному росту предельных конверсий МОЭГМ, что обусловливает рациональность проведения синтезов при повышенной температуре.

На рис. 3.7 представлены кинетические кривые полимеризации метакриловых макромономеров в этилацетате при температуре 85 °C. Можно видеть, что во всех случаях зависимости конверсии от времени выходят на плато, где степень превращения остается практически неизменной со временем. При сохранении длины олигоэтиленгликольного фрагмента (7 звеньев – рис. 3.7*a*; 10 звеньев – рис. 3.76) увеличение пропиленгликольных звеньев с 3 до 10 приводит к снижению 88.5 достигаемых предельных конверсий С ДО 74,0 %. В тоже время увеличение этиленгликольного блока (от 0 до 7 звеньев) при минимальном варьировании количества пропиленгликольных звеньев (4-5 звеньев – рис. 4.2*в*) не оказывает заметного влияния на итоговые конверсии (79,5-82,0 %).

Исследование синтеза полимеров диблочного макромономера с обращенным расположением олигооксиалкиленовых блоков $C_1P_7E_8M$ и макромономера с единственным олигопропиленгликолевым блоком C_1P_4M показало (рис. 3.7*в*, *г*) схожие с макромономерами $C_1E_XP_YM$ кинетические кривые и близкие предельные конверсии.

Влияние длины олигооксиалкиленовых фрагментов на достигаемые предельные конверсии макромономеров в зависимости от порядка расположения оксиалкиленовых блоков и начальной концентрации мономеров показано на рисунке 3.8.

87



Рисунок 3.7 – Зависимости конверсии ООАМ от времени синтеза (этилацетат, 85 °C, C_{M} 30 % мас.):

a) $C_1E_7P_3M(1)$, $C_1E_7P_5M(2)$, $C_1E_7P_{10}M(3)$;

 δ) C₁E₁₀P₂M (*1*), C₁E₁₀P₅M (*2*);

- *e*) $C_1P_4M(1)$, $C_1E_7P_5M(2)$, $C_1E_{10}P_5M(3)$;
- \mathcal{E}) C₁P₇E₈M.

Если оксипропиленового В случае увеличения длины блока при фиксированном размере оксиэтильного наблюдается заметное (на десятки падение конверсий, процентов) достигаемых то при изменении длины оксиэтильного блока (при заданной длине оксипропильного) такое влияние отсутствует и конверсии варьируются в пределах 1-2 %. Таким образом, можно заключить, что значения предельной конверсии в первую очередь определяются пропиленгликольного блока. Показано размером также. что увеличение начальной концентрации макромономеров в реакционной смеси приводит к более глубоким степеням превращения (рис. 3.8, кр. 2-4).

88



Рисунок 3.8 – Зависимости конечной конверсии от длины олигооксиалкиленовых фрагментов N (этилацетат, 85 °C) для $C_1E_NP_{4-5}M$ (*1*) и $C_1E_7P_NM$ (2-4) при C_M , % мас.: 15 (4), 20 (3), 30 (*1*, 2).

Согласно классической теории радикальной полимеризации скорость радикальной полимеризации *W* может быть выражена кинетическим законом, определяемым как:

$$W = k_p \cdot \left(\frac{f \cdot k_d \cdot [I]}{k_o}\right)^{1/2} \cdot [M]$$
(3.9)

где [*M*] и [*I*] - концентрации мономера и инициатора соответственно; k_p и k_o - константы скорости реакций передачи и обрыва цепи соответственно; k_d - константа скорости распада инициатора; *f* - эффективность инициирования.

Для начальной скорости полимеризации *W*₀ уравнение (*1*) следует изменить следующим образом:

$$W_0 = k_p \cdot \left(\frac{f \cdot k_d \cdot [I]_0}{k_o}\right)^{1/2} \cdot [M]_0$$
(3.10)

где [М]₀ и [*I*]₀ - начальные концентрации мономера и инициатора соответственно.

Делением уравнения (3.10) на $[M]_0$ получаем уравнение (3.11), согласно которому значения начальной приведенной скорости полимеризации $W_0/[M]_0$ не должны зависеть от исходных концентраций мономера $[M]_0$.

$$\frac{W_0}{[M]_0} = k_p \cdot \left(\frac{f \cdot k_d \cdot [I]_0}{k_o}\right)^{1/2}$$
(3.11)

В таблице 3.6 представлены значения начальных приведенных скоростей полимеризации и максимальные конверсии макромономеров.

Таблица 3.6 – Начальная приведенная скорость полимеризации и конверсии ООАМ (через 5 часов синтеза). Этилацетат, 85 °C, С_м 30 % мас.

Мономер	Молярная масса, г/моль	$W_0/[M]_0 \cdot 10^3, c^{-1}$	Конверсия, %
$C_1E_7P_3M$	570	0,83	88
$C_1E_7P_5M$	721	0,66	82
$C_1E_7P_{10}M$	1005	0,5	74
$C_1E_{10}P_2M$	675	0,6	89
$C_1E_{10}P_5M$	826	0,57	79
C_1P_4M	344	1,13	81
$C_1P_7E_8M$	848	0,61	84

На рисунке 3.9 представлена зависимость начальной приведенной скорости полимеризации от молекулярной массы макромономера. Увеличение длины заместителя существенно снижает скорость полимеризации, и переход от мономера с четырьмя алкиленоксидными звеньями к мономеру с 17 звеньями приводит к падению начальной приведенной скорости полимеризации более чем в два раза. Так как влияние природы и состава удаленной части заместителя в молекуле ООАМ на активность двойной связи метакрилата маловероятно, можно предположить, что различия в скоростях полимеризации макромономеров связаны со стерическими и диффузионными факторами.



Рисунок 3.9 – Зависимость начальной приведенной скорости полимеризации от количества оксиалкиленовых звеньев в заместителе ООАМ.

Для несшитых полимеров проведена оценка средних значений молекулярных масс (MM) и молекулярно-массового распределения методом гельпроникающей хроматографии с использованием широко применяемых для подобных объектов эксклюзионных полистирольных колонок и тетрагидрофурана мобильной Следует качестве фазы. заметить, применяемый В что хроматографический метод определения ММ в случае полимеров на основе олигоэтиленгликольсодержащих макромономеров дает заниженные значения [16, 17]. Кроме того, распространенный подход по определению ММ относительно полистирольных стандартов также может вносить существенный вклад в отклонение значений кажущейся молекулярной массы от истинной. Для ряда образцов были установлены абсолютные значения молекулярной массы с помощью метода статического рассеяния света (таблица 3.7). Сопоставление значений молекулярной массы полимеров, определенных разным методами, показывает существенное занижение значений для метода эксклюзионной хроматографии при сохранении общего профиля зависимости ММ от структуры мономера.

Мономерное	М _w ×10 ⁻³ , г/моль					
звено	ГПХ	Светорассеяние				
$C_1E_7P_3M$	10,7	20				
$C_1E_7P_5M$	14,5	55				
$C_{1}E_{7}P_{10}M$	13,9	54				

Таблица 3.7 – Средневесовые значения молекулярной массы полимеров

На рисунках 3.10 и 3.11 представлены зависимости значений молекулярной массы полимеров от начальной концентрации ООАМ в реакционной смеси и от количества инициатора радикальной полимеризации. Из полученных данных можно заключить, что, несмотря на указанные ограничения метода ГПХ, получены обычные зависимости значений ММ полимеров от начальной концентрации мономеров и инициатора: молекулярная масса полимеров растет с увеличением концентрации мономеров и со снижением содержания инициатора. Согласно классической теории радикальной полимеризации, длина кинетической

цепи обратно пропорциональна квадратному корню из концентрации инициатора и прямо пропорциональна концентрации мономера, что в целом наблюдается на рисунках. Таким образом, эксклюзионная хроматография в выбранном режиме обеспечивает получение результатов, обеспечивающих возможность сравнительной оценки значений ММ полимеров и исследования влияния различных факторов на данную характеристику высокомолекулярных соединений на основе метакрилатов с оксиалкиленовыми блоками в заместителе.



Рисунок 3.10 – Зависимости молекулярной массы полимеров от начальной концентрации мономера в реакционной смеси. Этилацетат, 85 °C: C₁E₇P₃M (*1*), C₁E₇P₅M (*2*), C₁E₇P₁₀M (*3*).



Этилацетат, 85 °С, С_м 20 % мас.

Из зависимостей ММ от концентрации ООАМ для мономеров с различной длиной пропиленгликольного блока можно видеть, что хотя значения ММ для разных мономеров несколько и отличаются друг от друга, общую тенденцию по влиянию длины пропиленгликольного блока выделить В данном случае затруднительно (рис. 3.10). Однако при варьировании длины этиленгликольного (табл. 3.5) четко прослеживается картина, фрагмента согласно которой оксиэтилирования приводит к увеличение степени заметному снижению MM Увеличение кажущихся значений полученных полимеров. доли

гидрофильных фрагментов в макромолекуле за счет наращивания длины блока олигоэтиленгликоля изменяет термодинамическое качество растворителя. В этом случае гидродинамический радиус макромолекулы может уменьшаться, что проявляется в наблюдаемом уменьшении молекулярной массы, определяемой ΓΠΧ. того, Кроме фрагменты олигоэтиленгликоля методом ΜΟΓΥΤ взаимодействовать С поверхностью хроматографического сорбента. что увеличивает время удерживания полимеров в эксклюзионной колонке, и полимеры регистрируются с более низкими кажущимися молекулярными массами.

Кроме способов получения гомополимеров предметом исследования также были методы получение полимерных молекулярных щеток на основе сополимеров макромономеров с олигооксиалкиленовыми блоками и N-[3- (диметиламино)пропил]метакриламида (ДМАПМА) (рис. 3.12).



Рисунок 3.12 – Структурная формула N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламида.

Выбор ДМАПМА в качестве сомономера обусловлен возможностью придания полимерам на основе ООАМ новых свойств, обеспечиваемых введением в состав макромолекул аминных групп [105, 171, 172]. Полимеры на основе ДМАПМА обладают рН-чувствительными свойствами в водных средах [173-175], открывает новые возможности регулированию что ПО конформационных и агрегационных свойств его сополимеров с исследуемыми ДМАПМА и его полимеры макромономерами; демонстрируют высокую гидролитическую стабильность по сравнению с рядом других акриловых pHчувствительных мономеров (к примеру, таких широко используемых как диалкиламиноэтил(мет)акрилаты [176]); мономер проявляет высокую реакционную способность, позволяющую получать его сополимеры с другими

акриловыми мономерами (в том числе и акриловыми эфирами) как в условиях традиционной свободнорадикальной полимеризации [172, 177, 178], так и с помощью методов контролируемого синтеза [36]. Кроме того, ДМАПМА доступен и выпускается промышленностью в больших объемах. Известны также лабораторные методы получения аминосодержащего мономера [173].

В ходе работ по исследованию свободнорадикальной растворной сополимеризации макромономеров и ДМАПМА было выполнено более 30 синтезов, проведена оценка относительных активностей мономеров, композиционной однородности полученных полимеров и их молекулярномассовых характеристик, изучено влияния длины олигоэтиленгликолиевого и олигопропиленгликолиевого фрагментов ООАМ на кинетику полимеризации и достигаемые конверсии. В таблице 3.8 представлены сводные данные по выполненным для различных пар мономеров синтезам.

Однородность состава полимеров охарактеризована значениями фактора композиционной неоднородности Ф (формула 3.12), предложенным Мягченковым [142]:

$$\Phi = \sum_{i=1}^{k} \omega_i \cdot \alpha_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{k} \omega_i \cdot \alpha_i\right)^2$$
(3.12)

где α_i - состав сополимера на *i*-ом участке конверсии; ω_i - массовая доля сополимера, полученного на *i*-ом участке конверсии (чем выше значение Φ , тем более неоднородным является сополимер).

Значения гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ_М) для полученных сополимеров были рассчитаны по методу Макгоуэна [179] на основе значений ГЛБ звеньев отдельных мономеров с учетом их мольного соотношения в составе полимера. Использованный метод позволяет провести расчет значений ГЛБ_М в том числе для азотсодержащих полимеров.

Состав и строение полученных полимеров были подтверждены с помощью ЯМР-спектроскопии, и пример спектра сополимера диблочного макромономера и

ДМАПМА, а также его строение представлены на рисунке 3.13 (другие спектры сополимеров представлены в приложении Б).

#	$[M_1]_0:[M_2]_0^l$	Условия синтеза ²	К ³	M _n	$M_{\rm w}$	M_w/M_n	Φ	ГЛБМ			
		$C_1E_7P_5$	<mark>,М -</mark> ДМ	[АПМА							
1	20:80		81,9	-	-	-	1,3	7,0			
2	35:65	Этилацетат,	78,6	-	-	-	1,7	7,1			
3	50:50	T=80°С, С _и =0,5 %,	75,4	3 800	5 400	1,43	1,6	7,2			
4	65:35	С _м =20 %	72,8	5 950	8 950	1,50	1,6	7,3			
5	80:20		71,2	5 900	9 650	1,63	1,1	7,4			
	С ₁ Р ₄ М – ДМАПМА										
6	20:80		84,2	-	-	-	1,9	6,5			
7	35:65	Этилацетат,	84,0	-	-	-	3,0	6,3			
8	50:50	$T=80^{\circ}C, C_{\mu}=0.5\%,$	85,0	-	-	-	5,8	6,0			
9	65:35	С _м =20 %	82,4	5 800	12 250	2,11	3,7	5,8			
10	80:20		84,2	11 900	23 850	2,00	2,2	5,5			
$C_1P_8E_8M - ДМАПМА$											
13	20:80		79,5	-	-	-	1,1	7,0			
14	35:65	Этилацетат,	79,1	-	-	-	0,9	7,1			
15	50:50	T=80°C, C _µ =0,5 %, C _M =20 %	79,3	5 800	6 500	1,12	0,7	7,3			
16	65:35		76,5	6 850	8 200	1,20	0,8	7,4			
17	80:20		74,7	8 000	10 100	1,26	0,5	7,5			
		$C_1E_7P_1$	₀М - ДМ	ІАПМА							
18	20:80		80,6	-	-	-	0,4	6,9			
19	35:65	Этилацетат,	77,9	-	-	-	0,9	6,9			
20	50:50	Т=80°С, С _и =0,5 %,	75,5	6 900	8 550	1,24	0,4	6,9			
21	65:35	С _м =20 %	73,6	8 950	12 300	1,37	0,6	6,9			
22	80:20		69,1	10 200	13 900	1,36	0,4	6,9			
23	100:0	2	74,9	13 800	25 700	1,85	-	6,9			
24	95:5	Этилацетат, $T = 80^{\circ}C$ $C = 1.0.97$	91,6	16 800	27 000	1,61	-	6,9			
25	90:10	C = 30%	71,0	15 900	27 500	1,73	-	6,9			
26	80:20	C _M 50 70	84,6	16 100	29 800	1,85	-	6,9			
		$C_1P_7E_8$	<mark>м - Д</mark> М	АПМА							
27	80:20		87,7	5 900	8 000	1,35	-	7,6			
28	90:10	Этилацетат, $T=80$ °C C = 1.0 %	90,0	9 100	12 000	1,31	-	7,7			
29	95:5	$C_{\rm M}=30\%$	92,3	9 500	13 500	1,41	-	7,8			
30	100:0	C _M 50 /0	84,5	12 700	17 700	1,39	-	7,8			

Таблица 3.8 – Параметры синтезов и характеристики полученных полимеров

¹Начальное мольное соотношение мономеров в реакционной смеси;

²С_И-концентрация азобисизобутиронитрила в реакионной смеси, % мас.;

С_М - начальная общая концентрация мономеров в реакционной смеси, % мас.;

³Конверсия мономеров через 5 часов синтеза, %;

⁴Коэффициент полидисперсности молекулярной массы (*M*_w/*M*_n).



5.0 4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 3.2 3.0 2.8 2.6 2.4 2.2 2.0 1.8 1.6 1.4 1.2 1.0 0.8 Химический сдвиг, м.д.

Рисунок 3.13 – ¹Н ЯМР спектр С₁Е₇Р₁₀М -ДМАПМА (80:20, % мольн.) в CDCl₃.

Как показано в таблице 3.8, в большинстве случаев были достигнуты достаточно высокие конверсии мономеров в ходе синтеза. Метакриловые макромономеры активно участвуют в сополимеризации с ДМАПМА вплоть до глубоких степеней превращения. На рисунке 3.14 представлены примеры кинетических кривых расходования мономеров при сополимеризации $C_1E_7P_5M$ (рис. 3.14*a*) и $C_1P_8E_8M$ (рис. 3.14*b*) с ДМАПМА. Зависимости имеют традиционный вид, и конверсия резко увеличивается в начальный период полимеризации. По мере исчерпания мономеров скорость снижается, а в конечный период полимеризации зависимость конверсии от времени выходит на плато. Для всех исследованных пар мономеров установлено, что в условиях свободнорадикальной сополимеризации ООАМ более активны по сравнению с амидом при любых начальных соотношениях мономеров.



Рисунок 3.14 – Зависимости конверсии ООАМ (•) и ДМАПМА (\circ) от времени сополимеризации в парах С₁Е₇Р₅М-ДМАПМА 65:35 (*a*) и С₁Р₈Е₈М-ДМАПМА 65:35 (*б*). Этилацетат, 80 °C, С_м=20 % мас.

На рис 3.15 представлены зависимости, демонстрирующие влияние начального соотношения мономеров на общую итоговую конверсию. В случае диблочных макромономеров с оксипропильным блоком при акролеиновом фрагменте ($C_1E_7P_5M$, $C_1E_7P_{10}M$) увеличение содержания ДМАПМА приводит к снижению скорости полимеризации и достигаемых предельных конверсий. В случае мономера ($C_1P_8E_8M$) с оксиэтильным фрагментов при карбоксильном кислороде такое влияние наблюдалось не во всем исследованном диапазоне соотношений мономеров, а в случае мономера с единственным оксипропильным блоком отсутствует вовсе (C_1P_4M).



Рисунок 3.15 – Зависимость общей конечной конверсии от начальной мольной доли ДМАПМА в мономерной смеси при сополимеризации с $C_1E_7P_5M$ (•), $C_1E_7P_{10}M$ (•), C_1P_4M (□), $C_1P_8E_8M$ (○). Этилацетат, 80 °C, $C_M=20$ % мас.

97

Проведенные исследования кинетики полимеризации при разных соотношениях мономеров позволили провести оценку относительных активностей мономеров. Для этого был использован метод Файнмана-Росса (метод наклонной прямой) [141]. В нем используется линеаризованная форма дифференциального уравнения сополимеризации:

$$\frac{f-1}{F} = -r_2 \cdot \frac{f}{F^2} + r_1 \tag{3.13}$$

где F – это мольное отношение количества первого мономера ко второму в исходной смеси; f – отношение количества звеньев первого мономера ко второму в составе образующегося сополимера; r_1 и r_2 – константы сополимеризации для первого и второго сомономера.

По найденным значениям F и f для каждой пары мономеров построены графики в координатах (f-1)/F и f/F^2 , представляющие собой прямую линию. По полученным зависимостям были определены значения констант сополимеризации: тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс $(-tg\alpha)$ соответствует значению r_2 , а значению r_1 – величина отрезка, который отсекает прямая на оси ординат.

В Приложение В (таблица В.1) представлены значения начальных мономерных составов реакционных смесей (M_1, M_2) , начальные составы сополимеров (m_1, m_2) и рассчитанные на их основы параметры метода Файнмана-Pocca. Графическая интерпретация метода определения констант сополимеризации на примере пары С₁Е₇Р₅М - ДМАПМА представлена на рисунке 3.16 Можно видеть, ЧТО полученные значения параметров метода удовлетворительно описываются линейным уравнением, из которого были определены константы сополимеризации.



Рисунок 3.16 – Графическое представление метода Файнмана-Росса для системы $C_1E_7P_5M$ - ДМАПМА. Этилацетат, 80 °C, $C_M = 20$ % мас.

Из таблице 3.9 представленных значений анализа В констант сополимеризации следует, что константа $r_2 = k_{22}/k_{21}$ увеличивается с ростом протяженности заместителя в макромономере, а константа $r_1 = k_{11}/k_{12}$ в целом уменьшается. Это указывает на увеличение избирательности реакции роста цепи [180] с уменьшением размера макромономера, и чем выше молекулярная масса метакрилата, тем выше скорость присоединения к макрорадикалу молекул ДМАПМА, чем молекул ООАМ. Как и в случае гомополимеризации, снижение активности макромономеров по мере увеличения их размера может быть связано с осложнением контакта двойной связи мономера и растущего радикала ввиду стерических препятствий и диффузионных ограничений.

Таблица 3.9 — Константы сополимеризации макромономеров (r_1) и ДМАПМА (r_2) при полимеризации в этилацетате (80 °C, $C_M=20$ %).

M ₁	r_1	<i>r</i> ₂	r_1/r_2	$r_1 \cdot r_2$	Молярная масса макромономера, г/моль
C_1P_4M	$1,47 \pm 0,14$	$0,60 \pm 0,04$	2,45	0,88	344
$C_1E_7P_5M$	$1,32 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,02$	2,00	0,87	721
$C_1P_8E_8M$	$1,24 \pm 0,09$	$0,71 \pm 0,03$	1,75	0,88	929
$C_1E_7P_{10}M$	$1,42 \pm 0,11$	$0,92 \pm 0,05$	1,54	1,31	1005

Произведение констант, принимающее значения близкие к единице, указывает на преимущественное образование случайного сополимера, и только

для самого крупного макромономера $C_1E_7P_{10}M$ наблюдается тенденция к образованию блоков мономерных звеньев ($r_1 \cdot r_2 > 1$).

Для четырех мономерных систем были построены диаграммы состава сополимеров в широком интервале начальных соотношений мономеров (рисунок 3.17). Зависимости начального состава сополимера от начального мономерного состава имеют вид, характерный для систем со случайным распределением звеньев сомономеров вдоль макромолекулярной цепи. Как можно видеть из рисунка 3.17, рассчитанные с использованием найденных констант сополимеризации зависимости начального мономерного состава полимера от реакционной мономерного состава смеси (линии) хорошо описывают экспериментальные данные (точки).



Рисунок 3.17 – Зависимости мгновенного начального содержания звеньев макромономеров (m_1) от состава мономерной смеси (M_1) при сополимеризации с ДМАПМА: $a - C_1E_7P_5M$ (\circ), $C_1E_7P_{10}M$ (\bullet), $\delta - C_1P_4M$ (\Box), $C_1P_8E_8M$ (\blacksquare). Этилацетат, 80 °C, $C_M=20$ % мас. *Точки* – результаты экспериментов, *кривая* – расчетные данные.

На рисунке 3.18 представлена зависимость состава сополимера (доля звеньев C₁E₇P₅M, % мольн.) от общей конверсии мономеров, построенные по экспериментальным данным (*точки*) и с применением полученных найденных констант сополимеризации (*линии*). Из рисунка видно, что значения относительных активностей мономеров хорошо описывают экспериментальные

результаты как на начальных временных периодах, так и при глубоких конверсиях.

Было исследовано влияние условий синтеза и строения мономеров на молекулярно-массовые характеристики полученных полимеров (табл. 3.8). Установлено, что существенное влияние на значения молекулярной массы в исследуемых системах оказывает начальное соотношение мономеров. В большинстве случае молекулярная масса растет с увеличением содержания макромономера. На рисунке 3.19 представлены зависимости среднемассовые значения молекулярной массы M_w от доли звеньев аминосодержащего мономера в составе полимеров. Можно видеть (рис. 3.19, кр. 1), что в системе C₁P₈E₈M-ДМАПМА молекулярная масса существенно снижается при увеличении доли амида: увеличение содержания ДМАПМА от 0 до 20 % мольн. приводит к снижению значений молекулярной массы с 17 700 до 8 000. При этом единственной системой, в которой данный эффект не наблюдался, была пара $C_1E_7P_{10}M$ -ДМАПМА (рис. 3.19, *кр. 2*), в которой с увеличением содержания амида молекулярная масса даже несколько увеличивалась.



Рисунок 3.18 – Зависимость состава сополимеров $C_1E_7P_5M$ -ДМАПМА от конверсии, $[M_1]_0:[M_2]_0$:

80:20 (1), 65:35 (2), 50:50 (3), 35:65 (4), 20:80 (5).

Этилацетат, 80 °С, С_м=20 % мас. *Точки* – результаты экспериментов, *кривые* – расчетные данные.



Рисунок 3.19 – Влияние начальной мольной доли ДМАПМА в мономерной смеси (ω_2) на среднемассовые значения молекулярной массы M_w (со)полимеров $C_1P_8E_8M$ -ДМАПМА (1) и $C_1E_7P_{10}M$ -ДМАПМА (2). Этилацетат, 80 °C, C_m =30 % мас.

Доля ДМАПМА в мономерной смеси в исследованном диапазоне соотношений мономеров не оказывает заметного влияния на полидисперсность молекулярной массы, которая определяется в первую очередь природой основного мономера – сополимеры $C_1P_XE_YM$ имеют более узкое молекулярномассовое распределение по сравнению с полимерами на основе $C_1E_XP_YM$ (1,31-1,41 и 1,61-1,85 соответственно; табл. 3.8).

Близкие константы сополимеризации для различных пар мономеров обеспечивают также близкие и относительно низкие значения фактора композиционной неоднородности состава полимеров Ф (табл. 3.8). Наиболее неоднородные полимеры ($\Phi = 1,9-5,8$) получены для системы C₁P₄M-ДМАПМА, для которой обнаружены и наиболее различающиеся между собой константы сополимеризации (рис. 3.20). Напротив, в случае пары С₁Е₇Р₁₀М-ДМАПМА получены полимеры с крайне низкими значениями неоднородности (менее единицы) – эта же система показывает наиболее близкие значения констант сополимеризации. Таким образом, установлено, что в случае сополимеризации метакриловых эфиров с олигооксиалкиленовыми заместителями и ДМАПМА увеличение заместителя в молекуле макромономера приводит к более близким активностям мономеров и получению более однородного сополимера в ходе полимеризации.

На рисунке 3.21 представлены примеры зависимостей состава сополимеров, полученных на разных участках конверсии, для двух пар мономеров с близкой начальной мольной долей макромономеров (65 % мольн.). Разница в составе макромолекул, полученных на разных участках конверсии, доходит до 10 %. Такая композиционная неоднородность состава может существенным образом оказывать влияние на свойства полимеров, снижая их эффективность в различных прикладных областях применения. В связи с этим, интерес представляет исследование возможности получения сополимеров на основе исследуемых диблочных макромономеров В условиях контролируемого синтеза, обеспечивающего высокую гомогенность состава и молекулярной массы полимеров.



Рисунок 3.20 – Зависимость фактора композиционной неоднородности сополимеров от начальной мольной доли ДМАПМА в мономерной смеси (ω_2): $C_1E_7P_{10}M$ (1), $C_1P_8E_8M$ (2), $C_1E_7P_5M$ (3), C_1P_4M (4). Этилацетат, 80 °C, $C_M=20$ % мас.



Рисунок 3.21 – Составы сополимеров макромономеров и ДМАПМА, полученных на трёх участках конверсии (I - 0-33 %, II - 33-66 %, III - 66-100 %). $[M_1]_0:[M_2]_0 = 65:35$, этилацетат, 80 °C, $C_M=20$ % мас.

3.2.2 Контролируемая радикальная полимеризация ООАМ

Было проведено исследование синтеза гомо- и сополимеров на основе макромономеров с олигооксиалкиленовыми блоками и ДМАПМА в условиях контролируемой радикальной полимеризации в органических растворителях. В ходе исследований проведен поиск условий полимеризация с передачей цепи по механизму «присоединения-фрагментации» (RAFT или ОПЦ-полимеризация), обеспечивающих протекание полимеризации в контролируемом режиме. Были получены композиционно однородные полимеры с различными значениями молекулярной массы и соотношением звеньев сомономеров (таблица 3.10).

ОПЦ-полимеризацию проводили в органическом растворителе с использованием 2,2'-азобисизобутиронитрила в качестве инициатора радикальной полимеризации и 4-циано-4-(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил пентановой кислоты в качестве передатчика цепи. В ходе исследования варьировались состав растворителя (толуол, этилацетат, диоксан), температура, а также начальное соотношение молей мономеров, ОПЦ-агента и инициатора [M]₀:[ОПЦ]₀:[I]₀.

Проведение полимеризации в присутствии передатчика цепи обеспечивает меньшие значения молекулярных масс полимеров по сравнению со свободнорадикальной полимеризацией, поэтому в случае ОПЦ-полимеризации проблема сшивки полимера отсутствовала. Были проведены синтезы в толуоле, диоксане и этилацетате, и в отличие от неконтролируемой полимеризации во всех случаях были получены растворимые, несшитые полимеры.

В большинстве случаев получены полимеры с узким молекулярномассовым распределением – значение полидисперсности M_w/M_n составляло не более 1,3. На рисунке 3.22 представлены примеры кривых распределения полимера C₁E₁₀P₁₀M (№ 5, табл. 3.10) по молекулярной массе для разных участков конверсии: полимерный пик смещается В В более ходе синтеза высокомолекулярную область, что указывает на протекание полимеризации в контролируемом режиме. Ha рисунке 3.23 представлены зависимости средневесовых значений молекулярной массы и её полидисперсности от времени синтеза полимера. В ходе полимеризации в присутствии агента передачи цепи наблюдается близкий к линейному рост молекулярной массы полимера и незначительное возрастание полидисперсности при увеличении конверсии.

При этом ряд синтезов завершился получением полимеров с относительно молекулярно-массовым распределением, широким недостаточным для Было обнаружено, контролируемого синтеза. что В этих случаях стехиометрическое соотношение [М]₀:[ОПЦ]₀:[І]₀ было неподходящим для поддержания постоянной концентрации радикалов во время сополимеризации. Представленные на рисунке 3.24 кинетические зависимости ln([M]₀/[M]) от времени синтеза полимеров № 3 и 4 (табл. 3.10) с высокой полидисперсностью молекулярной массы имеют перелом, указывающий на нарушение стационарного режима полимеризации, когда реакции обрыва больше не уравновешивается инициатора [30]. образованием радикалов из В случае же протекания полимеризации в контролируемом режиме до глубоких конверсий наблюдался линейный зависимости кинетических кривых времени ВИД OT В полулогарифмических координатах (полимер № 2, табл. 3.10).

N⁰	M_1	$[M_1]_0:[M_2]_0^{l}$	[M] ₀ :[ОПЦ] ₀ :[I] ₀ ²⁾	Растворитель	K ³⁾ , %	M_{Teop}^{4}	M _n	M _w	M_w/M_n	ГЛБ _М ⁵⁾
1	$C_1P_8E_8M$	80:20	100:4:1	диоксан	37,9	7750	8650	10100	1,16	7,6
2	$C_1P_8E_8M$	80:20	100:4:1	толуол	69,9	14000	9900	12900	1,29	7,6
3	$C_1E_7P_5M$	80:20	100:4:1	этилацетат	68,7	10800	12000	23700	1,97	7,5
4	$C_1E_7P_5M$	80:20	200:4:1	этилацетат	73,8	22700	13150	24700	1,88	7,5
5	$C_1 E_{10} P_{10} M$	100:0	200:4:1	этилацетат	16,4	9700	9700	11100	1,15	8,2
6	$C_1 E_{10} P_{10} M$	100:0	200:4:1	этилацетат	24,5	14300	11400	12700	1,11	8,2
7	$C_1 E_{10} P_{10} M$	100:0	50:4:1	этилацетат	22,5	3800	7900	9000	1,13	8,2
8	$C_1 E_{10} P_{10} M$	95:5	50:4:1	этилацетат	30,9	4400	7800	9000	1,14	8,2
9	$C_1 E_{10} P_{10} M$	90:10	50:4:1	этилацетат	31,5	4500	8100	9300	1,14	8,1
10	$C_1 E_{10} P_{10} M$	86:14	50:4:1	этилацетат	25,7	2600	6800	7600	1,11	8,1
11	$C_1 E_{10} P_{10} M$	80:20	50:4:1	этилацетат	34,0	4200	7700	8700	1,14	8,0
12	$C_1P_8E_8M$	100:0	200:4:1	этилацетат	53,4	28300	13900	16600	1,20	7,6
13	$C_1P_8E_8M$	95:5	200:4:1	этилацетат	63,3	26800	13000	16400	1,25	7,6
14	$C_1P_8E_8M$	90:10	200:4:1	этилацетат	64,0	26000	12100	15400	1,27	7,6
15	$C_1P_8E_8M$	80:20	200:4:1	этилацетат	71,6	26300	11600	15800	1,35	7,5

Таблица 3.10 – Условия ОПЦ-полимеризации и молекулярно-массовые характеристики полимеров

¹ Начальное мольное соотношение мономеров в реакционной смеси; ² Соотношение начальных количеств мономеров, ОПЦ-агента и инициатора; ³ Конверсия мономеров через 5 часов синтеза, %; ⁴ Теоретическая молекулярная масса, рассчитанная с учетом соотношения [M]₀ : [ОПЦ] и достигнутой конверсии; ⁵ Гидрофильно-липофильный баланс по методу Макгоуэна [179].



Рисунок 3.22 – Кривые молекулярномассового распределения при полимеризации $C_1E_{10}P_{10}M$. Время синтеза, мин: 60 (1), 120 (2), 210 (3), 300 (4). [M]_0:[OПЦ]_0:[I]_0 = 200:4:1, этилацетат, 80 °C.



Рисунок 3.23 – Зависимость среднемассовых значений молекулярной массы M_w (1) и полидисперсности (2) от времени при полимеризации $C_1E_{10}P_{10}M$. [M]₀:[ОПЦ]₀:[I]₀ = 200:4:1, этилацетат, 80 °C.



Рисунок 3.24 – Кинетические кривые при сополимеризации: $l - C_1 E_7 P_5 M-ДМАПМА$ ([M₁]₀:[M₂]₀ = 80:20, [M]₀:[OПЦ]₀:[I]₀ = 100:4:1, этилацетат);

 $2 - C_1 E_7 P_5 M$ -ДМАПМА ([M₁]₀:[M₂]₀ = 80:20, [M]₀:[ОПЦ]₀:[I]₀ = 200:4:1, этилацетат);

 $3 - C_1 P_8 E_8 M$ -ДМАПМА ([M₁]₀:[M₂]₀ = 80:20, [M]₀:[ОПЦ]₀:[I]₀ = 100:4:1, толуол).

На примере макромономеров C₁E₁₀P₁₀M и C₁P₈E₈M было проведено исследований особенностей сополимеризации макромономеров и ДМАПМА в условиях ОПЦ-полимеризации. Было изучено влияние начального соотношения

106

мономеров на скорость полимеризации и достигаемые конверсии, молекулярномассовые характеристики и степень протекания полимеризации в контролируемом режиме.

Показано, что в ходе синтезов происходит близкий к линейному рост молекулярной массы полимера при увеличении конверсии, что указывает на протекание синтеза в контролируемом режиме. На рисунке 3.25 представлены кривые распределения образующихся макромолекул $C_1P_8E_8M$ -ДМАПМА (\mathbb{N} 15, табл. 3.10) по молекулярной массе на разных участках конверсии: полимерный пик смещается в ходе синтеза в более высокомолекулярную область. На рис. 3.26 представлены данные по изменению средних значений молекулярной массы и её полидисперсности от времени. Можно видеть, что полидисперсность изменяется незначительно и остается в пределах 1,3. В целом, можно заключить, что исследуемый метод полимеризации позволяет варьировать молекулярную массу полимеров за счет изменения отношения молей мономера и ОПЦ-агента, а также путем выбора степени полимеризации с обеспечением приемлемой степени контроля молекулярной массы.



Рисунок 3.25 – Кривые молекулярномассового распределения при сополимеризации $C_1P_8E_8M$ -ДМАПМА. Время синтеза, мин: 30 (1), 60 (2), 120 (3), 180 (4). $[M_1]_0:[M_2]_0 = 80:20$, $[M]_0:[O\Pi\Pi]_0:[I]_0 = 200:4:1$, этилацетат, 80 °C.



Рисунок 3.26 Зависимость среднемассовых M_{w} (1)И значений среднечисловых M_n (2)молекулярной массы И полидисперсности (3) от времени при сополимеризации С₁Р₈Е₈М-ДМАПМА. $[M_1]_0:[M_2]_0 = 80:20, [M]_0:[O\Pi II]_0:[I]_0 =$ 200:4:1, этилацетат, 80 °С.

Было показано, что увеличение доли ДМАПМА при сополимеризации с макромономерами С₁Е₁₀Р₁₀М (№ 7-11, табл. 3.10) и С₁Р₈Е₈М (№ 12-15, табл. 3.10) приводит к увеличению скорости полимеризации и общей конверсии (рис. 3.27*a*) и слабо влияет на средние значения молекулярных масс полимеров (рис. 3.276). В случае С₁Е₁₀Р₁₀М отсутствует влияние доли ДМАПМА на степень контроля молекулярной массы (рис. 3.27*в*), в то время как для C₁P₈E₈M степень контроля снижается (увеличивается полидисперсность) с увеличением содержания амида. В целом, как следует из таблицы 3.10, макромономер C₁P₈E₈M с «обратным» расположением блоков продемонстрировал более скорости высокие полимеризации и достигаемые конверсии (что определило и более высокие значения молекулярной массы для его сополимеров).



Рисунок 3.27 – Зависимости конверсии (*a*), M_w (*б*) и полидисперсности полимеров (*в*) от начальной мольной доли ДМАПМА в мономерной смеси (ω_2) при сополимеризации с $1 - C_1 E_{10} P_{10} M$ ([M]₀:[ОПЦ]₀:[I]₀ = 50:4:1, этилацетат, 80 °C), $2 - C_1 P_8 E_8 M$ ([M]₀:[ОПЦ]₀:[I]₀ = 200:4:1, этилацетат, 80 °C).

Интерес представляет вопрос влияния ОПЦ-агента и режима полимеризации на относительные активности мономеров. В ходе исследований кинетики сополимеризации было установлено, ЧТО В отличие OT традиционной свободнорадикальной полимеризации, когда при синтезе аминосодержащих полимеров все исследованные макромономерные метакриловые эфиры проявляли более высокую активность при любых исходных соотношениях сомономеров, в случае контролируемой полимеризации более активным мономером становится ДМАПМА. На рисунке 3.28 представлены зависимости именно состава
сополимера от конверсии для пары C₁P₈E₈M-ДМАПМА, полученные в условиях традиционой и ОПЦ-полимеризации. Полимер в условиях ОПЦ-полимеризации на начальных конверсиях оказывается обогащен амидом относительно начального мономерного состава в отличии от неконтролируемого синтеза, в котором бо́льшую активность показал макромономер.



Рисунок 3.28 – Зависимости состава сополимеров от конверсии при сополимеризации $C_1P_8E_8M(M_1)$ и ДМАПМА ([M_1]_0:[M_2]_0 = 80:20): ОПЦ-полимеризация, [M]_0:[$O\Pi$ Ц]_0:[I]_0 = 100:4:1, толуол, •; ОПЦ-полимеризация, [M]_0:[$O\Pi$ Ц]_0:[I]_0 = 200:4:1, этилацетат, •; Неконтролируемая полимеризация, этилацетат, C_μ =0,5 %, C_M =20 %, •.

При допущении близкой активности макромономеров C₁E₇P₁₀M и C₁E₁₀P₁₀M аналогичные изменения можно констатировать и при сравнении начальных составов их сополимеров с ДМАПМА, полученных в условиях традиционной радикальной и ОПЦ-полимеризации (таблица 3.11).

Таблица 3.11 –	Начальные составы	сополимеров ОС	$JAM(M_1)$	и ДМАПМА ($(M_2).$
----------------	-------------------	----------------	------------	------------	----------

	m ₁ , % мольн.					
$[M_1]_0:[M_2]_0$	Неконтролируемая	ОПЦ полимеризация				
	полимеризация C ₁ E ₇ P ₁₀ M	$C_1 E_{10} P_{10} M$				
95:5	96	68				
90:10	93	73				
80:20	84	69				

ОПЦ-Главным заключением ИЗ проведенного исследования полимеризации макромономеров с олигооксиалкиленовыми блоками является то, что условия синтеза полимеров, рекомендованные для их получения методом традиционной свободнорадикальной полимеризации (этилацетат, 80 °C), не во всех случаях позволяют добиться хорошего контроля полимеризации, особенно при глубоких степенях превращения, когда возникает риск ухода co стационарного режима полимеризации ввиду исчерпания инициатора. Высокая скорость инициирования (за счет повышенной температуры) позволяла избежать сшивки полимера в условиях традиционной полимеризации. Однако в режиме контролируемого синтеза, как показали опыты, данная проблема не возникает, и есть возможность вести полимеризацию в более мягких условиях.

3.3 Свойства растворов макромономеров и полимеров

Предлагаемые в данной работе объекты могут выступать в качестве полимерных стимулчувствительных молекулярных щеток, перспективных для использования в качестве наноконтейнеров для доставки лекарств. Интерес к полимерам с архитектурой молекулярных щеток вызван рядом их уникальных свойств, наделяющих щетки хорошими перспективами для использования в качестве носителя лекарственных веществ [181-185]. В данной работе синтезированы полимерные молекулярные щетки с блочной структурой боковых цепей, содержащих фрагменты олигоэтиленгликоля и олигопропиленгликоля. При этом рассматриваются три типа полимеров (рисунок 3.29): первый тип – в гидрофильный олигоэтиленгликолевый блок находится ближе к котором основной цепи, второй тип – в котором боковая цепь соединена с основной цепью гидрофобным олигопропиленгликолевым фрагментом, а также третий тип – содержащий только олигопропиленгликолевый фрагмент.



Рисунок 3.29 – Структуры исследуемых полимеров: *красный* - гидрофобный олигопропиленгликолевый фрагмент, *синий* - гидрофильный олигоэтиленгликолевый фрагмент, *зеленый* - аминосодержащие звенья.

Кроме олигооксиалкиленсодержащих звеньев, в составе полимера присутствуют аминные звенья N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламида (ДМАПМА).

Для полученных полимеров были проведены эксперименты ПО определению свойств образцов в растворах, и в первую очередь интерес представляли характеристики, чувствительные к различию в гидрофильногидрофобных свойствах полимеров. Была выполнена оценка влияния состава (со)полимеров на их растворимость в воде и в органических растворителях, на распределение полимеров в системах «вода-масло», исследование поверхностного («вода-воздух») межфазного («вода-масло») натяжения И для растворов полимеров, а также агрегационных свойств в водных средах. Bce ЭТИ характеристики являются важными при первичной оценке перспектив полимеров для применения в качестве мицеллярных полимерных наноконтейнеров для доставки гидрофобных лекарственных веществ.

3.3.1 Растворимость мономеров и полимеров в воде и органических

растворителях

Для предварительной оценки амфифильных свойств синтезированных Дэвиса [186] были макромономеров по методу рассчитаны значения гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ_л). Как видно из таблицы 3.12, для большинства полученных макромономеров (за исключением мономеров C₁P_xM) значение ГЛБ_л превышает 7, что свидетельствует о том, что амфифильный баланс в диблочных макромономерах сдвинут в сторону гидрофильности, и они в смесях вода-углеводород должны преимущественно находиться в водной фазе [187]. Это подтвердилось экспериментальными данными ПО распределению макромономеров в системе гексан-вода (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Значения ГЛБ_д и коэффициента распределения lg*P* (вода-гексан, 25 °C) макромономеров

N⁰	Мономер	ГЛБД	lgP
1	$C_1 P_{10} M$	6,00	-2,00
2	C_1P_5M	6,75	-1,57
3	$C_{1}E_{7}P_{10}M$	8,31	0,23
4	$C_1E_7P_5M$	9,06	0,59
5	$C_1E_7P_3M$	9,36	0,96
6	$C_{1}E_{10}P_{5}M$	10,05	0,85
7	$C_1E_{10}P_2M$	10,50	1,00
8	$C_1P_7E_8M$	9,32	0,55
9	$C_1P_8E_8M$	9,01	0,51

Коэффициенты распределения (*P*), равные отношению равновесных концентраций мономеров в воде и гексане, и их десятичный логарифм закономерно увеличиваются с ростом длины олигопропиленгликолевого блока при постоянной длине ОЭГ-блока, то есть с увеличением гидрофобности соединений. Отсутствие гидрофильного ОЭГ-блока приводит к тому, что гидрофильно-гидрофобный баланс сдвинут в сторону гидрофобности, вследствие чего макромономеры с единственным ОПГ-блоком плохо растворимы в воде.

Для синтезированных на основе исследуемых макромономеров гомо- и сополимеров с ДМАПМА проведена оценка растворимости в воде и органических

растворителях. Все полимеры на основе диблочных макромономеров показали хорошую растворимость в таких органических растворителях, как толуол, этилацетат, изопропиловый спирт, ацетонитрил, хлороформ, тетрагидрофуран. При скорость растворения увеличивается В растворителей: ЭТОМ ряду тетрагидрофуран → изопропиловый спирт → ацетонитрил → хлороформ. При комнатной температуре все полимеры, кроме самого гидрофобного C₁P₄M, также Все полученные полимеры растворимы в воде. оказались ограниченно растворимы в малополярных растворителях (алканах).

Интересные результаты получены исследовании межфазного при распределения диблочных мономеров и полимеров с внешним оксиэтиленовым блоком (С₁Е_хР_уМ) в системах гексан-вода. В таблице 3.13 представлены значения равновесных содержаний в гексане и воде для мономеров и полимеров на их основе. Установлено, что увеличение длины олигопропиленгликольного фрагмента приводит к снижению значений Р, и как мономеры, так и полимеры в этом случае увеличивают своё присутствие в органической фазе. При этом в отличие от многих известных примеров снижения растворимости в воде и увеличения гидрофобности (мет)акриловых полимеров по сравнению С (мет)акриловыми исходными эфирами (так, к примеру, определенную растворимость в воде имеют мономеры нерастворимых в воде полимеров: метил-, 2бутил(мет)акрилаты, 2-гидроксиэтилметакрилат, ЭТИЛ-, гидроксипропилметакрилат [188]) в случае исследованных образцов наблюдается увеличение доли полимеров в воде по сравнению с исходными макромономерами. При образовании карбоцепного полимера его гидрофобность по сравнению с мономером возрастает за счет изменений в винильной группе мономерного звена и высокой гидрофобности основной цепи полимера. В случае же образования молекулярной щетки мономерами C₁E_XP_YM основная гидрофобная цепь и связанные с ней фрагменты ОПГ оказываются в ядре мономолекулярной полимерной мицеллы, внешняя же оболочка формируется гидрофильными ОЭГ блоками. В ходе исследования распределения мономеров и полимеров между водной и органической фазой продемонстрирована прямая связь значений

коэффициента распределения Р полимеров и мономеров в системе вода-гексан (рисунок 3.30).

Таблица 3.13 – Распределение мономеров и полимеров в системах гексан-вода (25 °C)

		Доля	Доля
Мономер	ГЛБд	мономера	полимера
		в воде, %	в воде, %
$C_1 E_{10} P_2 M$	10,50	90,9	99,3
$C_1E_7P_3M$	9,36	89,8	99,0
$C_1E_7P_5M$	9,06	79,6	96,9
$C_1E_7P_{10}M$	8,31	63,0	88,9



Для макромономеров ДМАПМА было сополимеров основе И на продемонстрировано влияние состава на межфазное распределение в паре таблице растворителей толуол-вода. В 3.14 представлены значения коэффициентов распределения полимеров с различным содержанием ДМАПМА на основе макромономеров с «прямым» (С₁Е₇Р₁₀М – внешний гидрофильный блок) и «обратным» (С₁Р₇Е₈М – внешний гидрофобный блок) расположением олигооксиалкиленовых фрагментов.

	$C_1E_7P_{10}$ М-ДМАПМА,				$C_1P_7E_8M$ -ДМАПМА,			
Состав полимера	<i>m</i> ₁ : <i>m</i> ₂ , % мольн.				<i>m</i> ₁ : <i>m</i> ₂ , % мольн.			
	100:0	95:5	90:10	80:20	100:0	95:5	90:10	80:20
ГЛБ _М	6,9	6,9	6,9	6,9	7,8	7,8	7,7	7,6
Доля полимера в воде, %	100	100	100	100	81,5	85,8	87,7	89,1
logP	-	-	-	_	0,64	0,78	0,85	0,91

Таблица 3.14 – Распределения сополимеров в системе толуол-вода (25	; °(C]))
--	------	---	----	---

Установлено, что сополимеры с «прямым» расположением блоков в звеньях макромономера полностью располагаются в воде вне зависимости от содержания звеньев ДМАПМА. При этом, несмотря на бо́льшие значения ГЛБ, полимеры на основе C₁P₇E₈M частично переходят в органическую фазу. Это может быть связано с их гидрофобной внешней оболочкой, экранирующей пусть и объемное, но расположенное внутри макромолекулы гидрофильное ядро от взаимодействия с растворителями, что отражает следующий рисунок:



При этом в случае $C_1P_7E_8M$ увеличение доли ДМАПМА увеличивает коэффициент распределения и делает более предпочтительной водную среду, несмотря на меньшие значения ГЛБ_м, что, вероятно, связано с отличием вклада звеньев ДМАПМА в гидрофильно-гидрофобные свойства полимера от предсказанного в связи с ионизацией части аминных групп в водной среде.

Таким образом, расположение олигооксиалкиленовых блоков (при сравнимом их составе) в молекуле макромономера оказывает заметное влияние на свойства сополимеров. Ряд особенностей, связанных с влиянием расположения блоков («прямые» $C_1E_XP_YM$ и «обратные» $C_1P_XE_YM$ сополимеры) обнаружены и при исследование термо- и pH-чувствительных свойств растворов полимеров.

Обнаружено, что полученные полимеры обладают термочувствительными свойствами в водных растворах, а фазовые диаграммы характеризуются наличием нижней критической температурой растворения (НКТР) – полимеры становятся нерастворимыми в воде при превышении значений критической температуры (температуры фазового перехода – Т_{ФП}), являющейся функцией состава

олигооксиалкиленового заместителя и найденной для гомополимеров различного состава в области температур 35-71 °C.

Для исследования термочувствительных свойств полимеров в растворах турбидиметрии. Ha 3.31 использовался метод рисунке представлены температурные зависимости светопропускания водных растворов поли(C₁E₁₀P₅M) при концентрациях от 0.05 до 2.0 % мас. Для всех исследованных полимеров соответствующий светопропускания температурный интервал, изменению растворов, составляет около 1 °C при концентрациях полимера от 0,25 до 2,0 % мас. и увеличивается при концентрациях менее 0,25 % мас. Как показано на рисунке 3.31, для поли(C₁E₁₀P₅M) при концентрации 0,05 % мас. ширина перехода составляет более 4 °С.



Рисунок 3.31 – Температурные зависимости светопропускания водных растворов гомополимера $C_1E_{10}P_5M$ при различных концентрациях, % мас.: 0,05 (\blacklozenge), 0,25 (\blacksquare), 1,0 (\blacktriangle), 2,0 (\blacklozenge). *Красный* – при нагреве, *синий* – при охлаждении.

Обращает на себя внимание практически полное отсутствие гистерезиса (в пределах 0,2 °C) на температурных зависимостях пропускания, полученных в режимах нагрева и охлаждения. Явление гистерезиса изучено недостаточно, и в литературе для метакриловых олиго(этиленгликоль)содержащих полимеров описаны случаи его отсутствия оценке фазовых переходов при турбидиметрическим методом, а также и случаи несовпадения кривых светопропускания, полученных в режимах нагрева и охлаждения. С практической точки зрения отсутствие гистерезиса является существенным преимуществом полученных полимеров, наделяющим их большей предсказуемостью и меньшей вариативностью свойств.

Для гомополимеров на основе семи макромономеров построены фазовые Примеры фазовых диаграммы ДЛЯ водных растворов. диаграмм ДЛЯ гомополимеров С₁Е₇Р_УМ, С₁Е₁₀Р_УМ и полимера С₁Р₇Е₈М представлены на рисунках 3.32 и 3.33. Существенным достоинством полученных полимеров с точки зрения использования их термочувствительных свойств является широкая концентрационная область, в которой Т_{ФП} не зависит от содержания полимеров в растворе. При изменении концентрации полимера на порядок (от 0,25 до 2,0 %) мас.) значения Т_{ФП} для большинства полимеров изменяются примерно на 1 °С. Разбавление ниже 0,25 % мас. приводит к увеличению критической температуры, которая соответствует левому восходящему участку бинодали на зависимости Т_{ФП} от концентрации для водных растворов полимеров, проявляющих НКТР. Причиной увеличения Т_{ФП} при низких концентрациях полимера является снижение эффективности межмолекулярной агрегации при разбавлении.





Рисунок $3.32 - \Phi$ азовые диаграммы для водных растворов полимеров: $C_1E_7P_3M$ (1), $C_1E_7P_5M$ (2), $C_1E_7P_{10}M$ (3), $C_1P_7E_8M$ (4).

Рисунок 3.33 – Фазовые диаграммы для водных растворов полимеров: $C_1E_{10}P_2M(1)$, $C_1E_{10}P_5M(2)$.

Особый интерес с точки зрения применения полимеров в качестве средств доставки лекарств представляет полимер на основе макромономера C₁E₇P₁₀M,

НКТР которого находиться вблизи температуры человеческого тела (около 36 °C). Можно видеть, что бинодаль для полимера на основе C₁P₇E₈M проходит между кривыми для C₁E₇P₅M и C₁E₇P₁₀M – то есть там, где можно было бы ожидать расположения бинодальной кривой для гипотетического полимера на основе $C_1E_8P_7M_{\cdot}$ Таким образом, изменение этиленгликольных положения И пропиленгликольных блоков по отношению к винильной группе мономерного звена полимера в данном случае не оказало влияния на термочувствительные свойства полимера. Полимер на основе С₁Р₇Е₈М хорошо ложится на общую зависимость Т_{ФП} от длины пропиленгликольного блока для полимеров С₁Е₇Р_nМ (рисунок 3.34). Также рисунок 3.34 показывает, что увеличение длины ОПГ блока ведет к снижению значений температур фазовых переходов и увеличению температурного диапазона нерастворимости полимера в воде.



Рисунок 3.34 Зависимость — T_{ΦΠ} полимеров В водных растворах ОТ среднего количества пропиленгликольевых звеньев (Y) в составе мономерного звена: С₁Е₇Р_УМ (•), $C_1 P_7 E_8 M$ (°). Концентрация – 1 % мас.



Рисунок 3.35 – Зависимость Топ гомополимеров в водных растворах (концентрация - 1 % мас.) OT коэффициента распределения Р исходных макромономеров, равного отношению равновесных концентраций ООАМ В воде И гексане (25 °С).

На примере четырех гомополимеров показана близкая к линейной зависимость $T_{\Phi\Pi}$ водных растворов полимеров от коэффициента распределения исходных макромономеров в системах гексан-вода (рисунок 3.35). Соотношение количества ОЭГ и ОПГ звеньев определяет гидрофильно-гидрофобные свойства макромономеров и полимеров на их основе и, тем самым, предпочтительную для локализации мономера фазу в бинарной системе.

Сополимеры макромомномеров с ДМАПМА также продемонстрировали термо- и pH-чувствительные свойства по типу HKTP в воде. Единственным полимером, нерастворимым в дистиллированной воде ввиду своей относительно высокой гидрофобности (ГЛБ_М 5,5), стал сополимер C₁P₄M-ДМАПМА 80:20 (табл. 3.8, № 10). Хотя этот образец не растворяется в дистиллированной воде, увеличение кислотности среды приводит к растворению, что иллюстрирует наличие у полимера pH-чувствительных свойств (Т_{ФП} при pH 2,0 составила 80 °C).

Исследовано влияние содержания ДМАПМА в составе сополимеров С₁Е₇Р₁₀М и с С₁Р₇Е₈М, полученных свободнорадикальной полимеризацией, на термочувствительные свойства в нейтральных водных растворах при рН = 6,7 (рисунок 3.36). Критические температуры всех полученных образцов лежат в интервале от 32 до 49 °C и близки к температуре человеческого тела, что позволяет рассматривать исследуемые полимеры как перспективные материалы для адресной доставки лекарственных веществ в организме человека. Еще одним достоинством полученных полимеров является резкий фазовый переход, выражающийся в узком температурном диапазоне, в течение которых происходит падение светопропускания в растворах полимеров (от 0,2 до 2,0 °C в зависимости от содержания полимера в растворе). Кроме того, достоинством полимеров с блоков С₁Е₇Р₁₀М-ДМАПМА «прямым» расположением оксиалкиленовых является то, что значение Топ крайне слабо зависит от концентрации полимера и изменяется менее чем на градус в диапазоне от 0,025 до 1,0 % мас. Такое поведение демонстрировали И гомополимеры на основе исследуемых макромономеров как с «прямым» расположением оксиалкиленовых блоков, так и с «обратным» (рисунки 3.32, 3.33). В свою очередь для сополимеров с

«обратным» расположением блоков C₁P₇E₈M-ДМАПМА при уменьшении концентрации в растворе температура фазового перехода увеличивается на несколько градусов.



Рисунок 3.36 – Зависимость $T_{\Phi\Pi}$ сополимеров ДМАПМА с $C_1E_7P_{10}M$ (*a*) и $C_1P_7E_8M$ (*б*) при мольной доли амида, %: 5 (*1*), 10 (*2*), 20 (*3*). Растворитель – вода, рН 6,86.

Для полимеров с «прямым» расположением блоков (ГЛБ_М 6,9) наблюдаются более низкие температуры фазовых переходов, чем для сополимеров с $C_1P_7E_8M$ (ГЛБ_М 7,8) (рисунок 3.37). Увеличение доли гидрофильного аминосодержащего мономера в составе образцов (как на основе $C_1E_7P_{10}M$, так и $C_1P_7E_8M$) приводит к пропорциональному увеличению $T_{\Phi\Pi}$, что предоставляет возможность варьирования данного параметра путем изменения соотношения мономеров на стадии синтеза полимера. При этом введение звеньев ДМАПМА приводит к одинаковому увеличению $T_{\Phi\Pi}$ для сополимеров с «прямым» и «обратным» расположением блоков и не влияет на профиль зависимости $T_{\Phi\Pi}$ от концентрации.



Рисунок 3.37 – Зависимость $T_{\Phi\Pi}$ от доли ДМАПМА в составе сополимеров с $C_1E_7P_{10}M(\bullet)$ и $C_1P_7E_8M(\blacksquare)$. Концентрация 1% мас.; pH 6,86.

На рисунке 3.38 представлены фазовые диаграммы сополимеров ДМАПМА с «прямым» макромономером $C_1E_{10}P_{10}M$ (рисунок 3.38*a*) и «обращенным» – $C_1P_8E_8M$ (рисунок 3.38*b*), которые были получены в условиях контролируемого синтеза методом ОПЦ-полимеризации. Если в случае $C_1P_8E_8M$ увеличение содержания аминосодержащего мономера приводит к повышению температуры фазового перехода во всем изученном диапазоне концентраций сополимеров, и фазовые диаграммы имеют обычный для акриловых полимеров вид, то для сополимера ДМАПМА с макромономером с $C_1E_{10}P_{10}M$ увеличение доли ДМАПМА в разной степени сказывается на значениях $T_{\Phi\Pi}$, установленных при различных концентрациях полимеров: в области до 0,25% мас. критическая температура снижается, а выше - увеличивается. Тем самым при варьировании состава сополимера изменяется вид фазовых диаграмм – значение НКТР по мере роста содержания ДМАПМА смещается в область низких концентраций и температур (рисунок 3.38*b*).



Рисунок 3.38 – Зависимости $T_{\Phi\Pi}$ полимеров от концентрации: *a*) сополимер $C_1E_{10}P_{10}M$ -ДМАПМА при доле амида, %: 0 (•), 5 (•), 10 (•), 20 (•); *б*) сополимер $C_1P_8E_8M$ -ДМАПМА при доле амида, %: 5 (•), 10 (•), 14 (•), 20 (•). Растворитель – вода, рН 6,86.

термочувствительных свойств Исследование полимеров на основе макромономеров и ДМАПМА при различных рН водных растворов показало, что введение звеньев аминосодержащего амида наделяет полимеры pHчувствительными свойствами, выраженными тем в большей степени, чем выше доля звеньев ДМАПМА.

На рисунке 3.39 представлены данные по влиянию рН среды на температуру фазового перехода полимеров C₁E₇P₁₀M-ДМАПМА, полученных методом традиционной радикальной полимеризации. Можно видеть, как увеличение кислотности среды приводит к росту значений Топ сополимеров. При этом гомополимер С₁Е₇Р₁₀М (кр. 4, рис. 3.39) термочувствительных свойств не Изменение продемонстрировал. кислотности среды влияет на степень аминной группы ДМАПМА, которое протонирования влечет изменение гидрофильно-гидрофобного баланса макромолекулы и тем самым критической температуры растворения. Чем выше степень протонирования звеньев амида (в большей степени в кислой среде), тем более подходящим растворителем становится для сополимера вода.



Рисунок 3.39 – Зависимости $T_{\Phi\Pi}$ от pH водных растворов для сополимеров C₁E₇P₁₀M-ДМАПМА при доле амида, % мольн.: 0 (1), 5 (2), 10 (3), 20 (4).

Для полимеров с «обратным» расположением блоков (как полученных в условиях неконтролируемого синтеза, так и методом ОПЦ-полимеризации) получены интересные зависимости (рисунок 3.40), которые имеют более сложный вид, чем для сополимеров с «прямым» расположением оксиалкиленовых блоков. Вид зависимостей указывает на возможное влияние на наблюдаемые значения $T_{\Phi\Pi}$ иных факторов, в различной степени сказывающихся на полимерах с разным расположением оксиалкиленовых блоков.



Рисунок 3.40 – Зависимости температур фазовых переходов в зависимости от рН среды для сополимеров $C_1P_7E_8M$ (*a*) и $C_1P_8E_8M$ (*б*) с ДМАПМА при доле амида, % мольн.: 0 (*1*), 5 (*2*), 10 (*3*), 20 (*4*).

Было выдвинуто предположение о влиянии ионной силы раствора на Топ полимеров. Создание буферной системы предполагает введение в водные растворы компонентов буферных смесей, помимо рН растворов влияющих и на ионную силу растворителя. Проведенные эксперименты по оценке влияния содержания электролитов растворах полимеров В водных на ИХ термочувствительные свойства показали, что значения критических температур существенно (примерно на 5 °C) снижаются при введении 0,3 М хлорида калия. При этом $T_{\Phi\Pi}$ полимеров с обратным расположением блоков (рисунок 3.41, *кр. 1* и 2) и гомополимеров с прямым расположением (кр. 4) линейно зависят от концентрации электролита, а для сополимеров ООАМ с прямым расположением блоков и ДМАПМА зависимость Топ от содержания ионов имеет некоторый изгиб (кр. 3). Более того, в чистой воде значение Т_{ФП} лежит гораздо выше предсказываемого исходя из состава, а сам фазовый переход сильно растянут по шкале температур. Как и в случае различий формы бинодалей на фазовых диаграммах для сополимеров с прямым и обратным расположением блоков, такие эффекты могут быть связаны с влиянием гидрофильно-гидрофобных свойств окружения звеньев ДМАПМА на контакт аминной группы со средой и степень её протонирования.



Рисунок 3.41 – Зависимости $T_{\Phi\Pi}$ от концентрации хлорида калия в воде для сополимеров: $C_1P_7E_8M$ -ДМАПМА 90:10 (1); $C_1P_7E_8M$ (2); $C_1E_7P_{10}M$ -ДМАПМА 90:10 (3); $C_1E_7P_{10}M$ (4).

Эффект высаливания предположительно связан с тем, что в присутствии солей меньшее количество молекул воды доступно для гидратации полимера, и Т_{ФП} уменьшается. Кроме того, в присутствии соли полярность растворителя увеличивается, что усиливает гидрофобно-гидрофобные взаимодействия [50].

Фазовые переходы в водных и водно-солевых растворах синтезированных полимеров изучены также методами светорассеяния и турбидиметрии на установке Photocor Complex с диодным лазером и датчиком для измерения оптического светопропускания. Для всех растворов были определены значения интенсивности I рассеянного света, оптического пропускания I*, гидродинамические радиусы R_h рассеивающих объектов (при 25 °C). По полученным температурным зависимостям I и I* определяли температуры фазового разделения, а именно, температуры начала T_1 (T_1 *) и окончания T_2 (T_2 *) фазового перехода.

Установлено влияние состава сополимера на температуры фазового разделения в растворах. Как показано в таблице 3.15, с увеличением содержания звеньев ДМАПМА от 0 до 20% температуры интервала фазового разделения возрастают, и увеличивается ширина этого интервала ($\Delta T = T_2-T_1$). Также ширина интервала зависит от полидиспесности молекулярной массы, а значит и от выбранного метода получения полимера. Так, для образца, полученного неконтролируемой полимеризацией и имеющего полидисперсность 1,41, ΔT составляет 10 °C, в то время как для аналогичного по составу ОПЦ-полимера это значение составляет 7 °C при полидисперсности 1,25.

Полимер	M ₁ :M ₂	T₁, °C	T₂, ℃	T₁*, °C	T₂*, ℃	R _h , нм	ΔT, °C
ОПП	100:0	44	46	43	44	4,2	3
	95:5	45	52	48	52	4,9	7
	90:10	46	54	46	54	5,4	10
	80:20	54	67	54	67	4,2	13
Неконтролируемая							
полимеризация	95:5	41	51	41	51	8,7	10
С ₁ Р ₇ Е ₈ М:ДМАПМА							

Таблица 3.15 – Характеристики растворов сополимеров ООАМ (M₁) и ДМАПМА (M₂) при концентрации 0,5 г/дл в воде.

На рисунке 3.42 показаны примеры зависимости относительной интенсивности рассеянного света и оптического пропускания от температуры. На приведенных зависимостях можно выделить три области, средняя из которых от T_1 до T_2 (от T_1^* до T_2^*) является фазовым переходом.



Рисунок 3.42 – Зависимости относительной интенсивности рассеянного света I/I_{21} и относительной величины оптического пропускания I^*/I^*_{21} для водных растворов поли($C_1P_8E_8M$) при концентрации 1 г/дл (*a*); гидродинамических размеров рассеивающих объектов от температуры (*b*) и вклада медленной моды от температуры (*c*).

В воде для сополимеров, полученных методом ОПЦ полимеризации, зафиксировано существование двух мод, первая из которых отвечает за движение полимерных мицелл и ее значение близко к таковому, полученному в органических растворителях, а вторая отражает диффузию укрупненных агрегатов.

Обращает на себя внимание нетривиальное поведение сополимеров $C_1E_{10}P_{10}M$ -ДМАПМА и $C_1P_8E_8M$ -ДМАПМА в области низких (комнатных и близких к комнатной) температурах. При нагревании происходит уменьшение интенсивности рассеянного света ввиду того, что происходит перераспределение процентного соотношения между модами, отражающими движением мицелл и укрупненных агрегатов. Вклад медленной моды уменьшается с нагреванием, а вот размеры рассеивающих объектов остаются близкими. Это может указывать на снижение доли агрегированных макромолекул при увеличении температуры вплоть до критической.

Таким образом, исследовано поведения (со)полимеров в водных и водно-солевых растворах при вариации температуры и рН среды. Показано, обладают терморН-чувствительными что полученные полимеры И свойствами в водных растворах, а фазовые переходы характеризуются высокой скоростью, обратимостью, а также в ряде случаев близостью к температуре человеческого тела. что обеспечивает возможность использования стимулчувствительных свойств изучаемых молекулярных щеток в качестве триггера при целенаправленной доставе лекарств в больные органы и ткани человека. Полученные зависимости значений температур и рН фазовых переходов от структуры и состава полимеров могут быть использованы для получения полимеров под конкретные задачи с требуемыми критическими значениями температуры и кислотности среды.

3.3.2 Поверхностно-активные свойства макромономеров и полимеров в растворах

Всё большее значение для характеристики материалов во время их разработки, выбора рецептуры производства и применения приобретают свойства на границе раздела фаз. Поверхностно-активные свойства имеют большое значение во многих отраслях промышленности, в том числе фармацевтической. Крайне важное значение поверхностные явления имеют для полимерной доставки лекарств вне зависимости от формы средства доставки и способа доставки: поверхностно-активные свойства полимера влияют на активность, адсорбцию, И биодоступность лекарственного вещества [189]. Широко растворение используются неионогенные поверхностно-активные вещества на основе блоксополимеров ОЭГ и ППГ [190]. В связи с этим интерес представляло изучение поверхностно-активных свойств полученных ООАМ и полимеров на их основе.

В ходе экспериментов было установлено, что синтезированные макромономеры обладают ярко выраженными поверхностно-активными свойствами и на основе этого могут быть отнесены к классу сурфомеров – поверхностно-активных мономеров. На рисунках 3.43, 3.44 представлены

полученные изотермы поверхностного натяжения водных растворов макромономеров. Поверхностная активность диблочных мономеров с «прямым» расположением блоков $C_1E_XP_YM$ зависит от длины ОЭГ- и ОПГ-блоков – она повышается с ростом пропиленгликолевых звеньев и снижается при уменьшении гидрофобности соединений за счет введения оксиэтильных звеньев.



Рисунок 3.43 – Зависимость поверхностного натяжения (σ) водных растворов мономеров от концентрации (*C*) при 25 °C: *1* – C₁E₇P₃M, *2* – C₁E₇P₅M, *3* – C₁E₇P₁₀M, *4* – C₁E₁₀P₂M, *5* – C₁E₁₀P₅M.

Несколько меньшую активность показали мономеры $C_1P_XE_YM$ (рисунок 3.44). Это может быть связано с меньшей сегрегацией гидрофильных и гидрофобных фрагментов в молекулах ООАМ с обратным расположением оксиалкиленовых блоков, в которых два более гидрофобных фрагмента разделены между собой блоком ОЭГ в отличие от макромономеров $C_1E_XP_YM$, в которых более гидрофобные метакриловый и ОПГ фрагменты находятся с одной стороны молекулы, а гидрофильный ОЭГ блок – с другой.



Рисунок 3.44 – Зависимость поверхностного натяжения (σ) водных растворов мономеров от концентрации (*C*) при 25 °C: $1 - C_1P_7E_8M$, $2 - C_1P_8E_8M$.

Для количественной оценки амфифильных свойств макромономеров была использована двухмерная диаграмма, предложенная в работе [57] и основанная на определении значений стандартной свободной энергии распределения органических веществ между водной и органической фазами (Δf_{part}) и стандартной свободной энергии адсорбции этих веществ на границе раздела фаз (Δf_{ads}). Значения Δf_{part} для макромономеров в системе вода-гексан рассчитывали на основе данных по их равновесным концентрациям в воде и гексане:

$$\Delta f_{part} = \ln P, \qquad (3.14)$$

где *P* – коэффициент распределения мономера между фазами в системе водагексан.

Параметр Δf_{ads} определялся по формуле:

$$\Delta f_{ads} = \ln \left[1 + \frac{\alpha}{RT\tau} \right], \tag{3.15}$$

где R – универсальная газовая постоянная; T – температура эксперимента, К; τ – толщина мономолекулярного слоя мономера (принята равной 0,6 нм [57]); α – производная межфазного давления по концентрации мономеров (C) при концентрации, стремящейся к нулю:

$$\alpha = \left(\frac{\gamma_0 - \gamma}{C} \Big|_{C \to 0} \right), \tag{3.16}$$

где γ_0 и γ – межфазное натяжение на границе гексан-вода в отсутствии и присутствии мономера соответственно, мН/м.

Для определения стандартной свободной энергии адсорбции (Δf_{ads}) были получены изотермы межфазного натяжения в системах гексан-вода при введении макромономеров (рисунки 3.45, 3.46). Полученные различных количеств зависимости показали значительную межфазную активность всех исследованных мономеров в системах гексан-вода. В случае диблочных мономеров с «прямым» $C_1E_XP_YM$ расположением блоков наблюдается аналогичный характер зависимостей, как и для поверхностного натяжения степень снижения межфазного натяжения увеличивается с ростом гидрофобности соединений.



Рисунок 3.45 – Зависимость межфазного натяжения (γ) в системе гексан-водамономер от концентрации мономера в воде (*C*) при 25 °C: *1* – C₁E₇P₃M, *2* – C₁E₇P₅M, *3* – C₁E₇P₁₀M, *4* – C₁E₁₀P₂M, *5* – C₁E₁₀P₅M.



Рисунок 3.46 – Зависимость межфазного натяжения (γ) в системе гексан-водамономер от концентрации (*C*) мономера в гексане (*a*) и воде (δ) при 25 °C: *l* – C₁P₅M, *2* – C₁P₁₀M, *3* – C₁P₇E₈M, *4* – C₁P₈E₈M.

На основе изотерм межфазного натяжения были вычислены значения показателей α и Δf_{ads} , представленные в таблице 3.16. Там же приведены значения параметра Δf_{part} , рассчитанного с использованием данных по распределению мономеров в системе гексан-вода.

Таблица 3.16 — Расчетные значения Δf_{part} , Δf_{ads} и промежуточные коэффициенты Р и α для макромономеров

N⁰	Мономер	P	Δf_{part}	α	Δf_{ads}
1	C_1P_5M	0,03	-3,61	73509	10,81
2	$C_1 P_{10} M$	0,01	-4,61	331913	12,32
3	$C_1E_7P_3M$	8,8	2,17	394324	12,49
4	$C_1E_7P_5M$	3,9	1,36	566331	12,85
5	$C_1 E_7 P_{10} M$	1,7	0,53	1047238	13,47
6	$C_1E_{10}P_2M$	10	2,30	501368	12,73
7	$C_{1}E_{10}P_{5}M$	7,4	2,00	628823	12,96
8	$C_1P_7E_8M$	3,6	1,28	519130	12,76
9	$C_1P_8E_8M$	3,2	1,16	608243	12,92

Полученные значения параметров Δf_{ads} и Δf_{part} для всех макромономеров были нанесены на двухмерную диаграмму амфифильности (рисунок 3.47), состоящую из четырех секторов. Установлено, что все большинство исследуемых макромономеров находятся в секторе I, соответствующем гидрофильным межфазно-активным соединениям, то есть в двухфазных водно-органических системах они должны преимущественно находиться на границе раздела фаз. Это позволяет сделать вывод, что данные соединения будут иметь хорошую эмульгирующую способность и потенциально могут быть применимы в процессах эмульсионной полимеризации. При этом за счет оптимизации длины ОЭГ- и ОПГ-блоков можно добиваться более равномерного распределения мономеров между водой и гидрофобной фазой (см., например, положение макромономера $C_1E_7P_{10}M$ на диаграмме, рис. 3.47). Макромономеры без ОЭГ фрагментов C_1P_5M и $C_1P_{10}M$ оказались в четвертом квадранте, соответствующем гидрофобным межфазно-активным соединениям.



Рисунок 3.47 – Двухмерная диаграмма межфазной активности и распределения вещества в смеси вода-гексан для мономеров: $I - C_1P_5M$, $2 - C_1P_{10}M$, $3 - C_1E_7P_3M$, $4 - C_1E_7P_5M$, $5 - C_1E_7P_{10}M$, $6 - C_1E_{10}P_2M$, $7 - C_1E_{10}P_5M$, $8 - C_1P_7E_8M$, $9 - C_1P_8E_8M$.

OOAM Исходные содержат В блоки заместителе с различными гидрофильно-гидрофобными свойствами И проявляют поверхностную (межфазную) активность. Интерес представляло проведение оценки основе. поверхностно-активными свойствами полимеров на ИХ В ходе исследований получены данные по влиянию строения исходных макромономеров на поверхностно-активные свойства гомополимеров.

Все исследованные полимеры существенно снижают поверхностное натяжение на границе раздела воздух-вода (рисунок 3.48), но в меньшей степени их присутствие сказывается на натяжении на границе «воздух-масло» (на примере этилацетата, рисунок 3.49). При этом увеличение длины пропиленгликольного блока приводит к росту поверхностной активности как на границе воздуха с водой, так и с этилацетатом.

На рисунках 3.50 и 3.51 представлены изотермы межфазного натяжения на границе раздела фаз гексан-вода. В этом случае полимеры также показали высокую межфазную активность, существенно снижая натяжение на границе раздела фаз. Увеличение олигопропиленгликолевого блока заметно увеличивает

132

межфазную активность полимеров в ряду $C_1E_7P_3M$, $C_1E_7P_5M$, $C_1E_7P_{10}M$, и в меньшей степени в случае гомополимеров $C_1E_{10}P_2M$ и $C_1E_{10}P_5M$.



Рисунок 3.48 – Изотермы поверхностного натяжения на границе воздух-вода для полимеров на основе:

 $C_1E_7P_3M$ (1), $C_1E_7P_5M$ (2), $C_1E_7P_{10}M$ (3).



Рисунок 3.49 – Изотермы поверхностного натяжения на границе воздух-этилацетат для полимеров на основе: $C_1E_7P_3M$ (1), $C_1E_7P_5M$ (2), $C_1E_7P_{10}M$ (3).



Рисунок 3.50 – Изотермы межфазного натяжения для полимеров на основе: $C_1E_7P_3M$ (1), $C_1E_7P_5M$ (2), $C_1E_7P_{10}M$ (3). Вода-гексан.



Рисунок 3.51 – Изотермы межфазного натяжения для полимеров на основе: $C_1E_{10}P_2M$ (\circ), $C_1E_{10}P_5M$ (\bullet) Водагексан.

Полученные изотермы межфазного натяжения были обработаны с применением уравнения Шишковского [64], описывающего изменение натяжения в зависимости от концентрации поверхностно-активного вещества:

$$\gamma = \gamma_0 - a \ln(1 + bC) \tag{3.17}$$

Коэффициент а этого уравнения прямо пропорционален предельной адсорбции поверхностно-активного вещества при условии мономолекулярности адсорбционного слоя (A_m), то есть увеличение коэффициента **a** в ряду сравниваемых поверхностно-активных веществ свидетельствует об уменьшении площади на границе раздела фаз, занимаемой единичной молекулой. Коэффициент **b** равен константе адсорбционного равновесия **k** уравнения адсорбционную Ленгмюра, характеризующей активность вещества И при усилении взаимодействия адсорбата с адсорбентом. возрастающей Фактически с ростом **b** возрастает поверхностная активность вещества. Коэффициент σ_0 представляет собой значение межфазного натяжения для чистых растворителей.

В результате аппроксимации полученных экспериментальных значений межфазного натяжения уравнением Шишковского были получены значения коэффициентов уравнения (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Коэффициенты уравнения Шишковского для изотерм межфазного натяжения гомополимеров в системе гексан-вода

Полимер	ГЛБ	a·10 ⁻³	$b \cdot 10^3$	Величина достоверности аппроксимации (R ²)
$C_1E_{10}P_2M$	9,1	3,3	571,7	0,996
$C_1E_{10}P_5M$	8,7	4,3	42,7	0,947
$C_1E_7P_3M$	7,8	4,8	7,7	0,959
$C_1E_7P_5M$	7,5	5,1	19,9	0,968
$C_1E_7P_{10}M$	6,9	6,0	9,7	0,973

В ряду полимеров можно наблюдать последовательное увеличение значений коэффициента уравнения Шишковского **a**, что можно интерпретировать как снижение площади, занимаемой единичной полимерной молекулой по мере

увеличения ее гидрофобности. Причем зависимость значения коэффициента **a** от значения ГЛБ является близкой к линейной ($R^2 = 0,953$). В отношении коэффициента **b** не удалось выявить однозначной закономерности его изменения в ряду полимеров, что говорит о меньшем влиянии на межфазные свойства изучаемых полимеров их адсорбционной активности в сравнении с пространством, занимаемым отдельной молекулой на границе раздела фаз.

В ходе исследований получены данные по влиянию состава сополимеров С₁Е₇Р₁₀М-ДМАПМА И $C_1P_7E_8$ М-ДМАПМА (свободнорадикальная полимеризация) на поверхностно-активные свойства в зависимости от доли звеньев аминосодержащего мономера. Построены изотермы межфазного (рисунок 3.52*а*,б) и поверхностного натяжения (рисунок 3.52*в*,*г*). Сополимеры с различным расположением олигооксиалкиленовых блоков В заместителе звена макромономера продемонстрировали схожие зависимости. Все исследованные полимеры проявили высокую активность и снижали межфазное натяжение на границе гексан-вода с 50 до 5-15 мН/м и поверхностное натяжение воздух-вода с 71 до 38-45 мН/м. Следует отметить лишь несколько большую межфазную активность сополимеров C₁E₇P₁₀M по сравнению с C₁P₇E₈M. Это может быть связано с большей гидрофобностью макромолекул с «прямым» расположением блоков, а также более выраженной сегрегацией гидрофильных и гидрофобных $C_1 E_7 P_{10} M$, фрагментов полимеров на основе В которых гидрофобный углеводородный скелет макромолекулы соседствует гидрофобным с пропиленгликольным блоком звена макромономера. Увеличение доли звеньев ДМАПМА как для сополимеров на основе $C_1E_7P_{10}M$, так и $C_1P_7E_8M$ приводит к снижению межфазной и поверхностной активности на границах раздела фаз.



Рисунок 3.52 – Изотермы межфазного (*a*, *б*) и поверхностного (*в*, *г*) натяжения для (со)полимеров $C_1E_7P_{10}M$ -ДМАПМА и $C_1P_7E_8M$ -ДМАПМА. Доля звеньев ДМАПМА в сополимере, % мольн.: 0 (*1*); 5 (*2*); 10 (*3*); 20 (*4*).

Аппроксимация полученных экспериментальных значений натяжения для растворов сополимеров $C_1E_7P_{10}M$ и ДМАПМА в системах вода-гексан уравнением Шишковского показала увеличение значения коэффициента **a** по сравнению с гомополимером (до $8\cdot10^3$ против $6\cdot10^3$ для гомополимера) и уменьшение коэффициента **b** (до $0,7\cdot10^{-3}$ против $10\cdot10^{-3}$ для гомополимера). Подобные зависимости наблюдаются и в случае сополимера с обратным расположением оксиалкиленовых блоков в заместителе макромономерного звена (таблица 3.18). В соответствии с этим, введение звеньев ДМАПМА приводит к увеличению площади на границе раздела фаз, занимаемой единичной молекулой, и уменьшению адсорбционную активности вещества.

136

Таблица 3.18 – Коэффициенты уравнения Шишковского для изотерм межфазного натяжения гомополимеров в системе гексан-вода

Система	Соотношение	ГЛБ	Предельное	Параметры уравнения Шишковского		
	звеньев		натяжение	$a \cdot 10^3$	b·10 ⁻³	
	100:0	6,9	4,4	6,01	9,67	
$C_1E_7P_{10}M_{-}$	95:5	6,9	8,2	7,74	1,32	
ДМАПМА	90:10	6,9	7,2	7,54	1,62	
	80:20	6,9	9,4	7,99	0,68	
	100:0	7,8	8,7	5,17	12,6	
$C_1P_7E_8M$ -	95:5	7,8	11,3	6,59	14,4	
ДМАПМА	90:10	7,7	12,3	6,62	1,16	
	80:20	7,6	12,2	7,54	0,54	

На рисунке 3.53 представлены изотермы поверхностного (воздух-вода) и межфазного (гексан-вода) натяжения для сополимеров макромономеров и ДМАПМА, полученных в режиме традиционной свободнорадикальной и ОПЦполимеризации. В целом, сопоставление полученных данных показывает, что метод полимеризации и молекулярная масса полимеров не оказывают влияния на поверхностную активность, которая в первую очередь определяется составом сополимера.



Рисунок 3.53 – Сравнение поверхностного (а) и межфазного (б) натяжения для систем неконтролируемый синтез $C_1P_7E_8M$ ($[M_1]:[M_2] = 80:20$) (•) и ОПЦ $C_1P_8E_8M$ ($[M_1]:[M_2] = 80:20$) (•).

Получены данные по влиянию состава сополимеров с «прямым» и «обратным» расположением блоков на поверхностно-активные свойства в зависимости от доли звеньев аминосодержащего мономера в системах толуолвода и воздух-вода. Изотермы межфазного и поверхностного натяжения представлены на рисунке 3.54.



Рисунок 3.54 – Межфазное натяжение на границе толуол-вода сополимеров с содержанием звеньев ДМАПМА от 0 до 20 % мольн. для $C_1E_{10}P_{10}M$, 5 сополимеров (*a*) и для $C_1P_8E_8M$, 4 сополимера (*б*).

Для всех изученных полимеров получены классические для ПАВ изотермы (25 °C) натяжения. Установлено, что для сополимеров ДМАПМА с $C_1E_{10}P_{10}M$ (рисунок 3.54*a*) и $C_1P_8E_8M$ (рисунок 3.54*б*), полученных методом ОПЦполимеризации, варьирование доли звеньев амида в пределах от 0 до 20 % мольн. не оказывает влияния на поверхностно-активные свойства молекулярных щеток. Для полимеров, полученных в контролируемом режиме, не оказывает влияния на межфазную активность в исследованной области соотношений мономеров не только состав, но и порядок расположения оксиалкиленовых блоков («прямой» или «обратный»).

Таким образом, исследовано влияние состава и структуры боковых заместителей, а также мономерного состава сополимеров на активность исследуемых объектов на границах раздела фаз. Проведенное исследование показало, что полученные макромономеры с ОЭГ и ППГ блоками и полимеры на их основе имеют высокую поверхностную активность, что может быть использовано для поверхностной адсорбции и инкапсулировании лекарств, а полученные зависимости поверхностной активности полимеров от их структуры и состава помимо теоретического значения также могут быть использованы для получения полимеров с требуемой поверхностной активностью для различных областей применения.

3.3.3 Агрегационные свойства макромономеров и полимеров в водных растворах

Для оценки перспектив применения исследуемых молекулярных щеток в качестве мицеллярных наноконтейнеров для доставки лекарственных веществ в организме были определены значения их ККМ в водных растворах. Кроме того, была проверена возможность предварительной оценки значений ККМ гомополимеров, содержащих блоки ОЭГ и ОПГ, на основе расчетных значений ГЛБ или экспериментально найденных значений ККМ исходных диблочных макромономеров (также проявляющих, как было показано в разд. 3.3.2, поверхностно-активные свойства).

Мицеллы полимеров в водных средах состоят из гидрофильной оболочки и гидрофобного ядра, в которое могут инкорпорировать низкомолекулярные гидрофобные соединения. Критическую концентрацию мицеллообразования (KKM) мономеров и полимеров определяли методом флуориметрии С использованием пирена в качестве зонда-флюофора. На рис. 3.55а представлены примеры спектров излучения водных растворов пирена с различным содержанием полимера. Соотношение интенсивностей первой (I_1 , ~ 383 нм) и третьей (I_3 , ~ 393 нм) колебательных полос излучения пирена при этом рассматривается как функция от концентрации полимера (рис. 3.556). Значение ККМ определяли как концентрацию, при которой соотношение I₁ / I₃ начинает уменьшаться, что наблюдается в виде перелома на зависимости отношения интенсивностей колебательных полос излучения пирена от концентрации полимера в воде. В случае формирования в водном растворе мицелл с гидрофобным «ядром» и гидрофильной «оболочкой» гидрофобные молекулы пирена локализуются внутри мицеллы. Это приводит к изменению интенсивностей некоторых полос излучения пирена.



Рисунок 3.55 – Примеры спектров эмиссии пирена (*a*) и зависимость отношения интенсивности полос поглощения I_1/I_3 (*б*) при различных концентрациях ОПЦ-полимера $C_1P_8E_8M$ -ДМАПМА ([M_1]:[M_2] = 90:10).

Для макромономеров и гомополимеров были определены значения ККМ в водных растворах (таблица 3.19). Склонность к агрегации для макромономеров выражена значительно слабее, и значения ККМ находятся в диапазоне от 80 до 300 мг/л, в то время как полимеры образуют мицеллярные структуры при концентрациях, меньших на два порядка. При заданной длине ОЭГ блока удлинение ОПГ-цепочки приводит к снижению значений ККМ полимеров.

Таблица 3.19 – А	Агрегационные ха	рактеристики	гомополимеров	в воде
------------------	------------------	--------------	---------------	--------

Мономерное	ГПЕ	R _h полимера,	M _w	ККМ	, мг/л	Емкость полимера к
звено	IJID	HM	мера	мономер	полимер	пирену, мг/г
$C_1 E_{10} P_2 M$	10,50	3,3	9700	180	4,3	1,70
$C_1E_{10}P_5M$	10,05	3,3	10800	80	2,9	2,15
$C_1E_7P_3M$	9,36	3,3	10700	300	3,3	1,14
$C_1P_7E_8M$	9,32	5,0	17700	230	2,1	0,80
$C_1E_7P_5M$	9,06	3,9	13400	170	3,2	1,25
$C_1E_7P_{10}M$	8,31	5,3	9500	110	2,7	4,09
C_1P_5M	6,75	Не растворим в воде				
$C_1P_{10}M$	6,00	Не растворим в воде				

В таблице 3.18 представлены данные по гидродинамическим размерам агрегатов макромолекул (при близких значениях молекулярной массы полимеров), определенные методом DLS. Исследование растворов полимеров с помощью динамического светорассеяния показало, что при концентрациях выше значений ККМ в водных растворах присутствуют агрегаты с гидродинамическим радиусом от 3 до 5 нм.

Установлено, что введение звеньев ДМАПМА и увеличение их содержания в полимерах могут по-разному влиять на значения ККМ в зависимости от состава заместителя В молекуле OOAM. С ростом содержания И структуры сополимерах на основе аминосодержащих звеньев В макромономеров с «обратным» расположением ОЭГ- и ОПГ-блоков (С₁Р₇Е₈М $C_1P_8E_8M$ И происходит значительное увеличение значений ККМ (рисунок 3.56, кр. 2, 4) Для сополимеров ООАМ, имеющих «прямое» расположение ОЭГ- и ОПГ-блоков $(C_1E_7P_{10}M \text{ и } C_1E_{10}P_{10}M)$, по мере увеличения содержания звеньев амида значения ККМ в первом случае незначительно увеличиваются, а во-втором – заметно снижаются (кр. 1, 3). Все эти отличия связаны, очевидно, как с различиями в структурах мицелл при «прямом» и «обратном» расположении гидрофильного и гидрофобного блоков, так и с разным влиянием амфифильной ионогенной третичной аминогруппы звеньев ДМАПМА на общий гидрофильно-гидрофобный баланс макромолекул, имеющих отличающиеся длины ОЭГ- и ОПГ-блоков.



Рисунок 3.56 – Влияние доли ДМАПМА на критическую концентрацию мицеллообразования (со)полимеров на основе $C_1E_7P_{10}M$ (1), $C_1P_7E_8M$ (2), $C_1E_{10}P_{10}M$ (3), $C_1P_8E_8M$ (4).

На рисунке 3.57 изображено гипотетическое строение мицелл сополимеров ООАМ и ДМАПМА. В случае «прямого» расположения блоков ОЭГ и ОПГ, гидрофильные олигоэтиленгликолевые цепочки имеют возможность дальше «уходить» от гидрофобного ядра в водную фазу, частично увлекая за собой слабо гидрофобные ОПГ-цепочки на поверхность ядра мицелл. При «обратном» расположении блоков, ОЭГ-цепочки также находятся на поверхности мицелл (образуя гидрофильную оболочку), но в виде закрепленных с обоих концов с ядром «петель», и гораздо в меньшей степени «вытягивают» ОПГ-цепочки из ядра на поверхность мицеллы. Ввиду этого, звенья ДМАПМА могут находиться в разной доступности к протонированию, приводящему к появлению аммониевых зарядов и резкому усилению гидрофильных свойств макромолекул.



Рисунок 3.57 – Строение мицелл ООАМ в зависимости от типа расположения олигооксиалкиленовых блоков. ○ – звено ОЭГ, ● – звено ОПГ, □ – звено ДМАПМА в ионной форме, ■ – звено ДМАПМА в свободной форме.

Эксперименты показали, что в случае «прямоблочных» полимеров наблюдается соответствие их поведения предсказанному на основе расчетных значений ГЛБ, а для «обратноблочных» этого не происходит. Так, в первом случае увеличение доли звеньев ДМАПМА изменяет ККМ в соответствии со значениями ГЛБ исходных мономеров: для макромономера C₁E₇P₁₀M, имеющего практически такой же расчетный ГЛБ_м, как и ДМАПМА – 6,9 (по методу Макгоуэна, позволяющему проводить оценку для азотсодержащих соединений). ДМАПМА, Поэтому введение звеньев которые В меньшей степени протонируются в мицеллах такой структуры, мало влияет на значения ККМ полимеров. Для более гидрофильного гомополимера С₁Е₁₀Р₁₀М (ГЛБ_М 8,2)

введение слабопротонирующихся аминных звеньев уже гораздо сильнее снижает ККМ.

В случае сополимеров с обратным расположением блоков, имеющих расчетный ГЛБ_М 7,6-7,8, увеличение доли звеньев ДМАПМА повышает КММ. Это может быть связано с большей доступностью звеньев ДМАПМА для протонирования. В результате фактический ГЛБ макромолекул сдвигается в сторону избыточного (относительно расчетного) повышения гидрофильности.

Были определены размеры рассеивающих частиц в растворителях. Исследование растворов сополимеров с помощью динамического светорассеяния показало, что значения размера частиц в водных растворах не сильно отличаются от размеров частиц в ацетонитриле (таблица 3.20) как для полимеров с «прямым», так и с «обратным» расположением блоков. Размер частиц в растворах полимеров $C_1P_7E_8M$ -ДМАПМА и $C_1E_7P_{10}M$ -ДМАПМА при концентрациях выше ККМ составил от 2,5 до 5,8 нм в зависимости от содержания звеньев ДМАПМА. При этом увеличение доли амида приводит к некоторому снижению размеров частиц полимеров в воде.

OOAM	Доля звеньев ДМАПМА,	M_{w}	R _h , нм	
	% мольн.		вода	ацетонитрил
$C_1E_7P_{10}M$	0	25 700	5,3	2,5
	5	27 000	4,5	5,4
	10	27 500	3,9	4,6
	20	29 800	3,9	4,6
C ₁ P ₇ E ₈ M	0	17 700	5,8	4,6
	5	13 500	4,5	5,4
	10	12 000	4,5	5,4
	20	8 000	4,5	4,6

Таблица 3.20 – Размеры частиц (со)полимеров в органической и водной средах

Методом флуоресцентной спектроскопии была определена также емкость полимерных мицелл относительно гидрофобных низкомолекулярных веществ. В этом случае также был использован пирен, который выступал в качестве модели гидрофобного лекарственного вещества. В табл. 3.18 представлены данные по емкости полимерных мицелл, указывающие на то, что с увеличением длины ОПГ

блока возрастает способность мицелл солюбилизировать низкомолекулярное гидрофобное соединение. Так, в результате перехода от 2 к 10 оксипропильным звеньям, емкость мицеллы по пирену увеличивается почти в четыре раза (с 1,1 до 4,1 мг/г). Это связано, вероятно, с тем, что удлинение гидрофобного ОПГ-блока приводит к усилению гидрофобности ядра мицеллы и его размера.

Выявлено также (рисунок 3.58), что из двух молекулярных щеток с одинаковыми длинами ОЭГ- и ОПГ-блоков, но разным их взаиморасположением, полимеры $C_1P_8E_8M$ имеют гораздо меньшие значения емкости мицелл по пирену (1-2 мг/г) по сравнению с сополимерами $C_1E_{10}P_{10}M$ (3-7 мг/г). Такая разница может быть связана с более выраженным обособлением гидрофильной и гидрофобной частей макромолекулы для полимеров с прямым расположением блоков. Введение звеньев ДМАПМА приводит к снижению емкости мицелл, причем для обоих сравниваемых серий зависимости емкости от содержания ДМАПМА проходят через минимум, соответствующий содержанию аминных звеньев 10-15 % мол.



Рисунок 3.58 – Зависимости значений емкости мицелл от доли звеньев ДМАПМА в сополимерах с $C_1E_{10}P_{10}M(1)$ и $C_1P_8E_8M(2)$.

Таким образом, в ходе исследований были выявлены особенности самоорганизации исследуемых молекулярных щеток в воде с образованием полимерные мицелл. Удлинение ОПГ-блока в составе боковой цепочки полимеров приводит к снижению значений ККМ полимеров, а влияние введения
звеньев ДМАПМА носит более сложный, малопредсказуемый характер. Полимеры способны включать в мицеллы низкомолекулярные гидрофобные вещества, а значит, могут выступать в качестве наноконтейнеров для лекарственных веществ. При этом емкость мицелл полимеров увеличивается с ростом гидрофобного фрагмента заместителя в мономерном звене и имеет более высокие значения для полимеров с прямым расположением оксиалкиленовых блоков.

В целом, выполненные исследования показали, что полимеры на основе новых диблочных метакриловых мономеров имеют потенциал для применения в качестве средств доставки лекарств в организм человека: полимеры обладают сбалансированными гидрофильно-гидрофобными свойствами, выраженной поверхностной активностью, а также стимулчувствительными свойствами в водных средах, имеют склонность к агрегации и способность к солюбилизации низкомолекулярных гидрофобных веществ в воде.

В работе нашли отражение вопросы синтеза мономерного сырья, получения новых полимеров на его основе с заданными структурой и составом, а также исследование свойств полученных полимеров в растворах, что имеет теоретическую значимость для науки о высокомолекулярных соединений, а также может быть использовано для синтеза мономеров и полимеров подобного строения и их дальнейшего использования в различных областях применения.

Выводы

1. определены условия синтеза макромономеров (температура 130 °С, [п-TCK]₀ = 2 % мас., толуол - 10 % мас.), обеспечивающие высокие выходы продуктов (80,0-97,5 %); показана более высокая скорость этерификация и достигаемые равновесные конверсии для первичных спиртов по сравнению с вторичными; увеличение степени оксиалкилирования спирта приводит к снижению скорости этерификации;

2. показано, что приведенная скорость гомополимеризации макромономеров снижается при увеличении числа оксиалкиленовых звеньев в заместителе; при этом значения предельной конверсии в первую очередь определяются величиной пропиленгликольного блока;

3. определены константы сополимеризации четырех макромономеров с ДМАПМА: C_1P_4M ($r_1 = 1,47$ и $r_2 = 0,60$), $C_1E_7P_5M$ ($r_1 = 1,32$ и $r_2 = 0,66$), $C_1P_8E_8M$ ($r_1 = 1,24$ и $r_2 = 0,71$), $C_1E_7P_{10}M$ ($r_1 = 1,42$ и $r_2 = 0,92$). При всех начальных соотношениях мономеров более активными являются эфиры, но при увеличении их молекулярной массы относительная активность ДМАПМА увеличивается;

4. показано наличие термочувствительных свойств (со)полимеров в водных растворах по типу НКТР. Увеличение доли оксипропильных звеньев приводит к снижению температуры фазового перехода. Введение звеньев ДМАПМА повышает значения критических температур в водных средах для полимеров, полученных в условиях неконтролируемого синтеза, а также придает им pH-чувствительные свойства в воде: увеличение кислотности среды улучшает растворимость сополимеров;

5. показано, что макромономеры и полимеры обладают поверхностноактивными свойствами на границах раздела фаз «вода-воздух» и «гексан-вода». Увеличение длины оксипропильного блока в ряду диблочных мономеров и полимеров приводит к увеличению межфазной активности, в то время как введение звеньев ДМАПМА увеличивает межфазное натяжение для растворов сополимеров; 6. найдены значения критической концентрации мицеллообразования макромономеров (80-300 мг/л) и их гомополимеров (2,1-16,0 мг/л). Показана зависимость значений ККМ сополимеров в воде от доли звеньев ДМАПМА; ёмкость мицелл полимеров по отношению к низкомолекулярному гидрофобному соединению в воде составила от 0,8 до 7,1 мг пирена на 1 г полимера и зависит от состава и строения макромономера, а также доли звеньев ДМАПМА.

Список используемых сокращений

АИБН	– 2,2'-азобисизобутиронитрил
АМПСК	– 2-акриламид-2-метилпропан сульфоновая кислота
ВКТР	– верхняя критическая температура растворения
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
ГЛБ	– гидрофильно-липофильный баланс
ГПХ	– гель-проникающая хроматография
ΓХ	– газовая хроматография
ДМАПМА	– N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламид
ДМАЭМ	- 2-(N,N'-диметиламино)этилметакрилат
ИПС	– изопропиловый спирт
ККМ	– критическая концентрация мицеллообразования
ЛВ	– лекарственное вещество
МАК	– метакриловая кислота
миРНК	– малая интерферирующая РНК
MM	– молекулярная масса
MMA	– метилметакрилат
MMP	– молекулярно-массовое распределение
ΜΟΠΓΜΑ	– метоксиолигопропиленгликольметакрилат
MOJLMA ^(u)	- метоксиолигоэтиленгликольметкарилат (содержащий n-звеньев ЭГ)
МПЭГ	– метоксиполиэтиленгликоль
M_{Teop}	– теоретическая молекулярная масса
M_n	– среднечисловая молекулярная масса
$M_{\rm w}$	– среднемассовая молекулярная масса
НКТР	– нижняя критическая температура растворения
OOAM	– олигооксиалкиленметакрилат
ОПГ	– олигопропиленгликоль
ΟΠΓMA _(n)	– олигопропиленгликольметакрилат (содержащий n-звеньев ПГ)

ОПЦ	– обратимая передача цепи по механизму присоединения-
ОЭГ	фрагментации – олигоэтиленгликоль
ОЭГMA _(n)	– олигоэтиленгликольметакрилат (содержащий n-звеньев ЭГ)
ПАВ	– поверхностно-активное вещество
ΠΓ	– пропиленгликоль
ΠΠΓ	– полипропиленгликоль
п-ТСК	 – пара-толуолсульфоновая кислота
ПЭГ	– полиэтиленгликоль
ПЭГМА	– полиэтиленгликольметакрилат
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ΤΓΦ	– тетрагидрофуран
$T_{\Phi\Pi}$	– температура фазового перехода
УЗ	– ультразвук
УΦ	– ультрафиолет
ЭГ	– этиленгликоль
ЯМР	– ядерный магнитный резонанс
ATRP	- atom transfer radical polymerization
DLS	 dynamic light scattering
RAFT	- reversible addition-fragmentation chain-transfer
VPTT	 volume phase transition temperature

Список литературы

1. Gil E.S., Hudson S.M. Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates. // Progress in Polymer Science. – 2004. – Vol. 29. – P. 1173-1222.

2. Vogt A.P., Sumerlin B.S. Tuning the temperature response of branched poly (N-isopropylacrylamide) prepared by RAFT polymerization. // Macromolecules. – 2008. – Vol. 41. – P. 7368-7373.

3. Dai S., Ravi P., Tam K.C. pH-Responsive polymers: Synthesis, properties and applications. // Soft Matter. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 435-449.

4. Lokuge, I.S., Bohn P.W. Voltage-tunable volume transitions in nanoscale films of poly(hydroxyethyl methacrylate) surfaces grafted onto gold. // Langmuir – 2005. – Vol. 21, № 5. – P. 1979-1985.

5. Korth B.D., Keng P., Shim I., Bowles S.E., Tang C., Kowalewski T., Nebesny K.W., Pyun J. Polymer-coated ferromagnetic colloids from well-defined macromolecular surfactants and assembly into nanoparticle chains // Journal of the American Chemical Society. – 2006. – Vol. 128, N_{2} 20 – P. 6562-6563.

6. He D., Susanto H., Ulbricht M. Photo-irradiation for preparation, modification and stimulation of polymeric membranes // Progress in Polymer Science. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 62-98.

7. Yingchoncharoen P., Kalinowski D.S., Richardson D.R. Lipid-Based Drug Delivery Systems in Cancer Therapy: What Is Available and What Is Yet to Come // Pharmacological Reviews. -2016. - Vol. 68, No 3. - P. 701-787.

8. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2015. – Vol. 93. – P. 52-79.

9. Elezaby R. S., Gad H.A., Metwally A.A., Geneidi A.S., Awad G.A. Selfassembled amphiphilic core-shell nanocarriers in line with the modern strategies for brain delivery // Journal of Controlled Release. – 2017. – Vol. 261. – P. 43-61.

10. Batrakova E.V., Bronich T.K., Vetro J.A., Kabanov A.V. Polymer Micelles as Drug Carriers // In: V. Torchilin, editor. Nanoparticulates as Drug Carriers. – London: Imperial College Press, 2006. – P. 57-93. Torchilin, V.P. PEG-based micelles as carriers of contrast agents for different imaging modalities // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2002. – Vol. 54. – P. 235-252.

12. Suljovrujic E., Micic M. Smart poly(oligo(propylene glycol) methacrylate) hydrogel prepared by gamma radiation // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2015. – Vol. 342, $N_{\rm P}$ 1. – P. 206-214.

13. Tomić S., Mićić M., Filipović J., Suljovrujić E. Synthesis, characterization and controlled release of cephalexin drug from smart poly(2-hydroxyethyl methacrylate/poly(alkylene glycol)(meth)acrylates hydrogels // Chemical Engineering Journal. – 2010. – Vol. 160, $N_{\rm P}$ 1. – P. 801-809.

14. Montoya-Villegas K. A., Licea-Claveríe Á., Zapata-González I., Gómez E. The effect in the RAFT polymerization of two oligo(ethylene glycol) methacrylates when the CTA 4-cyano-4-(propylthiocarbonothioylthio) pentanoic acid is auto-hydrolyzed to its corresponding amide // Journal of Polymer Research. – 2019. – Vol. 26, No 3, article No 71.

15. Орехов Д.В. Синтез и свойства олиго(этиленгликоль)(мет)акрилатов: диссертация ... кандидата химических наук / Д.В. Орехов. – Нижний Новгород, 2016. – 146 с.

16. Bo G., Wesslen B., Wesslen K. B. Amphiphilic comb-shaped polymers from poly(ethylene glycol) macromonomers // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 1992. – Vol. 30, № 9. – P. 1799-1808.

17. Geetha B., Mandal A.B., Ramasami T. Synthesis, characterization, and micelle formation in an aqueous solution of methoxypolyethylene glycol macromonomer, homopolymer, and graft copolymer // Macromolecules. – 1993. – Vol. 26, N_{2} 16. – P. 4083-4088.

18. Park C.H., Lee J.H., Jung J.P., Jung B., Kim J.H. A highly selective PEGBEM-g-POEM comb copolymer membrane for CO_2/N_2 separation // Journal of Membrane Science. – 2015. – Vol. 492. – P. 452-460.

19. Achilias D.S, Tsagkalias I.S. Investigation of radical polymerization kinetics of poly(ethylene glycol) methacrylate hydrogels via DSC and mechanistic or isoconversional models // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2018. – Vol. 134. – P. 1307-1315.

20. Wang R., Pu W., Dang S., Jiang F., Zhao S. Synthesis and characterization of a graft-modified copolymer for enhanced oil recovery // Journal of Petroleum Science and Engineering. – 2020. – Vol. 184. – P. 106473.

21. Becer C.R., Kokado K., Weber C., Can A., Chujo Y., Schubert U.S. Metalfree synthesis of responsive polymers: Cloud point tuning by controlled "click" reaction // Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 1278-1286.

22. Lessard B.H., Ling E.J.Y., Marić M. Fluorescent, Thermoresponsive Oligo(ethylene glycol) Methacrylate/9-(4-Vinylbenzyl)-9H-carbazole Copolymers Designed with Multiple LCSTs via Nitroxide Mediated Controlled Radical Polymerization // Macromolecules. -2012. - Vol. 45, No 4. - P. 1879-1891.

23. Vancoillie G., Frank D., Hoogenboom R. Thermoresponsive poly(oligo ethylene glycol acrylates) // Progress in Polymer Science. – 2014. – Vol. 39, № 6. – P. 1074-1095.

24. París R., Quijada-Garrido I. Synthesis and aggregation properties in water solution of comblike methacrylic polymers with oligo(propylene glycol)-block-oligo(ethylene glycol) as side chains. // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. -2011. - Vol. 49, No 8. - P. 1928-1932.

25. Abulateefeh S., Saeed A., Aylott J., Chan W., Garnett M., Saundersc B., Alexander C. Facile synthesis of responsive nanoparticles with reversible, tunable and rapid thermal transitions from biocompatible constituents. // Chemical Communications. $-2009. - N_{\odot} 40. - P. 6068-6070.$

26. Tai H., Wang W., Vermonden T., Heath F., Hennink W., Alexander C., Shakesheff K., Howdle S. Thermoresponsive and Photocrosslinkable PEGMEMA-PPGMA-EGDMA Copolymers from a One-Step ATRP Synthesis. // Biomacromolecules. – 2009. – Vol. 10, N_{2} 4. – P. 822-828.

27. Loh X., Ong S., Tung Y., Choo H. Co-delivery of drug and DNA from cationic dual-responsive micelles derived from poly(DMAEMA-co-PPGMA). // Materials Science and Engineering: C. – 2013. – Vol. 33, N_{2} 8. – P. 4545-4550.

28. Wang X.-S., Armes P. Facile Atom Transfer Radical Polymerization of Methoxy-Capped Oligo(ethylene glycol) Methacrylate in Aqueous Media at Ambient Temperature // Macromolecules. – 2000. – Vol. 33, № 18. – P. 6640-6647.

29. Robinson K. L., de Paz-Báñez M. V., Wang X. S., Armes S. P. Synthesis of Well-Defined, Semibranched, Hydrophilic-Hydrophobic Block Copolymers Using Atom Transfer Radical Polymerization. // Macromolecules. – 2001. – Vol. 34, № 17. – P. 5799-5805.

30. Krivorotova T., Vareikis A., Gromadzki D., Netopilík M., Makuška R. Conventional free-radical and RAFT copolymerization of poly(ethylene oxide) containing macromonomers // European Polymer Journal. – 2010. – Vol. 46, N 3. – P. 546-556.

31. Nardi M., D'Acunzo F., Clemente M., Proiettia G., Gentili P. A first study on copolymers of a methacrylate containing the 2-(hydroxyimino)aldehyde group and OEGMA. RAFT polymerization and assessment of thermal and photoresponsive polymer behavior // Polymer Chemistry. – 2017. – Vol. 8, No 29. – P. 4233-4245.

32. Becer C. R., Hahn S., Fijten M. W. M., Thijs H. M. L., Hoogenboom R., Schubert U. S. Libraries of Methacrylic Acid and Oligo(ethylene glycol) Methacrylate Copolymers with LCST Behavior // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2008. – Vol. 46, № 21. – P. 7138-7147.

33. Shoaib M.M., Huynh V., Shad Y., Ahmed R., Jesmer A.H., Melacini G. Wylie R.G. Controlled degradation of low-fouling poly(oligo(ethylene glycol)methyl ether methacrylate) hydrogels // RSC Advances. – 2019. – Vol. 9, № 33. – P. 18978-18988.

34. Tsuru Y., Kohri M., Taniguchi T., Kishikawa K., Karatsu T., Hayashi M. Preparation of photochromic liquid core nanocapsules based on theoretical design // Journal of Colloid and Interface Science. – 2019. – Vol. 547. – P. 318-329.

35. Tian H.-Y., Yan J.-J., Wang D., Gu C., You Y.-Z., Chen X.-S. Synthesis of Thermo-Responsive Polymers With Both Tunable UCST and LCST // Macromolecular Rapid Communications. – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 660-664.

36. Jiang Z., Blakey I., Whittaker A.K. Aqueous solution behavior of novel water-soluble amphiphilic copolymers with elevated hydrophobic unit content // Polymer Chemistry. -2017. - Vol. 8, No 28. - P. 4114-4123.

37. Soeriyadi A.H., Li G.-Z., Slavin S., Jones M.W., Amos C.M., Becer C.R., Whittaker M.R., Haddleton D.M., Boyera C., Davis T.P. Synthesis and modification of thermoresponsive poly(oligo(ethylene glycol) methacrylate) viacatalytic chain transfer polymerization and thiol-ene Michael addition // Polymer Chemistry. – 2011. – Vol. 2, $N_{\rm P}$ 4. – P. 815-822.

38. Magnusson J.P., Khan A., Pasparakis G., Saeed A.O., Wang W., Alexander C. Ion-Sensitive "Isothermal" Responsive Polymers Prepared in Water // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Vol. 130, № 33. – P. 10852-10853.

39. Roth P.J., Jochuma F.D., Theato P. UCST-type behavior of poly[oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate] (POEGMA) in aliphatic alcohols: solvent, co-solvent, molecular weight, and end group dependences // Soft Matter. -2011. - Vol. 7, No 6. - P. 2484-2492.

40. Roth P.J., Collina M., Boyera C. Advancing the boundary of insolubility of non-linear PEG-analogues in alcohols: UCST transitions in ethanol–water mixtures // Soft Matter. – 2013. – Vol. 9, N_{0} 6. – P. 1825-1834.

41. Paris R., Quijada-Garrido I. Swelling behaviour of thermo-sensitive hydrogels based on oligo(ethylene glycol) methacrylates // European Polymer Journal. – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 3418-3425.

42. Fournier D., Hoogenboom R., Thijs H. M. L., Paulus R. M., Schubert U. S. Tunable pH- and temperature-sensitive copolymer libraries by reversible addition-fragmentation chain transfer copolymerizations of methacrylates // Macromolecules. – 2007. - Vol. 40, No 4. - P. 915-920.

43. Uzgun S., Akdemir O., Hasenpusch G., Maucksch C., Golas M. M., Sander B., Stark H., Imker R., Lutz J. F., Rudolph C. Characterization of Tailor-Made

Copolymers of Oligo(ethylene glycol) Methyl Ether Methacrylate and N,N-Dimethylaminoethyl Methacrylate as Nonviral Gene Transfer Agents: Influence of Macromolecular Structure on Gene Vector Particle Properties and Transfection Efficiency. // Biomacromolecules. – 2010. – Vol. 11, $N_{\rm P}$ 1. – P. 39-50.

44. Kuckling D., Doering A., Krahl F., Arndt K-F. Stimuli- responsive polymer systems. // Polymer Science: A Comprehensive Reference. – Elsevier, 2012. – Vol. 8. – P. 377-442.

45. Liu R. X., Fraylich M., Saunders B. R. Thermoresponsive copolymers: from fundamental studies to applications. // Colloid and Polymer Science. -2009. - Vol. 287, No 6. - P. 627-643.

46. Lutz J. F. Polymerization of oligo(ethylene glycol) (meth)acrylates: Toward new generations of smart biocompatible materials. // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2008. – Vol. 46, № 11. – P. 3459-3470.

47. Loh X.J. Poly(DMAEMA-co-PPGMA): Dual-Responsive "Reversible" Micelles // Journal of Applied Polymer Science. – 2013. – Vol. 127, № 2. – P. 992-1000.

48. Li S., Chen G., Zhou Z., Li Q. Stimuli-induced multiple dissociation and micellization transitions of random copolymers // RSC Advances. – 2015. – Vol. 5, № 81. – P. 65847-65855.

49. Pietsch C., Mansfeld U., Guerrero-Sanchez C., Hoeppener S., Vollrath A., Wagner M., Hoogenboom R., Saubern S., Thang S. H., Becer C. R., Chiefari J., Schubert U. S. Thermo-Induced Self-Assembly of Responsive Poly(DMAEMA-b-DEGMA) Block Copolymers into Multi- and Unilamellar Vesicles. // Macromolecules. -2012. - Vol. 45, No 23. - P. 9292-9302.

50. Bozorg M., Hankiewicz B., Abetz V. Solubility behaviour of random and gradient copolymers of di- and oligo(ethylene oxide) methacrylate in water: effect of various additives. // Soft Matter. – 2020. – Vol. 16, No 4. – P. 1066-1081.

51. Hu Y. F., Darcos V., Monge S., Li S. M. Thermo-responsive drug release from self-assembled micelles of brush-like PLA/PEG analogues block copolymers. // International Journal of Pharmaceutics. – 2015. – Vol. 491, № 1-2. – P. 152-161.

52. Suljovrujic E., Miladinovic Z.R.,Krstic M. Swelling properties and drug release of new biocompatible POEGOPGMA hydrogels with VPTT near to the human body temperature // Polymer Bulletin. – 2021. – Vol. 78. – P. 2405-2425.

53. Fink J. K. Handbook of engineering and speciality thermoplastics. Voume
2: Water soluble polymers. – Salem: Wiley, 2011. – 452 p.

54. Schott H. Hydrophilic-lipophilic balance and distribution coefficients of nonionic surfactants // Journal of pharmaceutical sciences. – 1971. – Vol. 60, № 4. – P. 648-649.

55. Sangster J. Octanol-water partition coefficients: fundamentals and physical chemistry. – Chichester: Wiley, 1997. – 178 p.

56. James A. D., Wates J. M., Wynjones E. Determination of the hydrophilicities of nitrogen-based surfactants by measurement of partitions-coefficients between heptanes and water. // Journal of Colloid and Interface Science. – 1993. – Vol. 160, $N_{\rm D}$ 1. – P. 158-165.

57. Okhapkin I. M., Makhaeva E. E., Khokhlov A. R. Two-dimensional classification of amphiphilic monomers based on interfacial and partitioning properties.
1. Monomers of synthetic water-soluble polymers. // Colloid and Polymer Science. – 2005. – Vol. 284, № 2. – P. 117-123.

58. Salehi R., Irani M., Rashidi M. R., Aroujalian A., Raisi A., Eskandani M., Haririan I., Davaran S. Stimuli-responsive nanofibers prepared from poly(Nisopropylacrylamide-acrylamide-vinylpyrrolidone) by electrospinning as an anticancer drug delivery. // Designed Monomers and Polymers. – 2013. – Vol. 16, No 6. – P. 515-527.

59. Okhapkin I. M., Askadskii A. A., Markov V. A., Makhaeva E. E., Khokhlov A. R. Two-dimensional classification of amphiphilic monomers based on interfacial and partitioning properties. 2. Amino acids and amino acid residues. // Colloid and Polymer Science. – 2006. – Vol. 284, $N_{\rm D}$ 6. – P. 575-585.

60. Lee C.-F., Tseng H.-W., Bahadur P., Chen L.-J. Synergistic Effect of Binary Mixed-Pluronic Systems on Temperature Dependent Self-assembly Process and Drug Solubility // Polymers. – 2018. – Vol. 10, № 1, article № 105.

61. Batrakova E.V., Kabanov A.V. Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers // Journal of Controlled Release. -2008. - Vol. 130, No 2. - P. 98-106.

62. de Araújo D.R., Oshiro A., da Silva D.C., Akkari A.C.S., de Mello J.C., Rodrigues T. Poloxamers as Drug-Delivery Systems: Physicochemical, Pharmaceutical, and Toxicological Aspects // In: Durán N., Guterres S., Alves O., editors. Nanotoxicology. Nanomedicine and Nanotoxicology. – New York: Springer, 2014. – P. 281–298.

63. Вережников В.Н. Избранные главы коллоидной химии: учебное пособие для вузов. – Воронеж: ИПЦ ВГУ, 2011. – 187 с.

64. Вережников В.Н. Практикум по коллоидной химии поверхностноактивных веществ. – Воронеж: Изд-во Воронеж. ун-та, 1984. – 224 с.

65. Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах. / Холмберг К., Йенсон Б., Кронберг Б., Линдман Б. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 528 с.

66. Воробьёва, Е. В. Влияние поверхностно-активных веществ на свойства растворов амфифильных полимеров. // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия химических наук. – 2020. – Т. 56, № 3 – С. 278-283.

67. Дебриер Ж., Бабак В. Г. Межфазные свойства амфифильных систем на основе природных полимеров – производных хитина. // Российский химический журнал. – 2008. – Т. 52, № 1 – С. 75-83.

68. Robinson K. L., de Paz-Banez M. V., Wang X. S., Armes S. P. Synthesis of well-defined, semibranched, hydrophilic-hydrophobic block copolymers using atom transfer radical polymerization // Macromolecules. – 2001. – Vol. 34, № 17. – P. 5799-5805.

69. Sasaki Y., Konishi N., Kasuya M., Kohri M., Taniguchi T., Kishikawa K. Preparation of size-controlled polymer particles by polymerization of O/W emulsion monomer droplets obtained through phase inversion temperature emulsification using

amphiphilic comb-like block polymers // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2015. – Vol. 482. – P. 68-78.

70. Shang P., Wu J., Shi X. Y., Wang Z. D., Song F., Liu S. X. Synthesis of Thermo-Responsive Block-Graft Copolymer Based on PCL and PEG Analogs, and Preparation of Hydrogel via Click Chemistry // Polymers. – 2019. – Vol. 11, N_{2} 5, article N_{2} 765.

71. Gambinossi F., Lapides D., Anderson C., Chanana M., Ferri J. K. Effect of Nanoparticle Surface Chemistry on Adsorption and Fluid Phase Partitioning in Aqueous/Toluene and Cellular Systems // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. -2015. - Vol. 15, No 5. - P. 3610-3617.

72. Zhong C., Meng X., Luo T. Effects of Monomer Feed Amounts on Solution Properties and Solution Morphologies for a Comb-like Ter-polymer // Journal of Macromolecular Science Part B-Physics. – 2017. – Vol. 56, № 11-12. – P. 834-852.

73. Szweda D., Szweda R., Dworak A., Trzebicka B. Thermoresponsive poly[oligo(ethylene glycol) methacrylate]s and their bioconjugates – synthesis and solution behavior // Polimery. – 2021. – Vol. 62, N_{2} 4. – P. 298-310.

74. Wilfert S., Iturmendi A., Henke H., Brüggemann O., Teasdale I. Thermoresponsive Polyphosphazene-Based Molecular Brushes by Living Cationic Polymerization // Macromolecular Symposia. – 2014. – Vol. 337, № 1. – P. 116-123.

75. Lu Y., Zhang E., Yang J., Cao Z. Strategies to improve micelle stability for drug delivery // Nano Research. – 2018. – Vol. 11. – P. 4985-4998.

76. Vermaa G., Hassan P.A. Self assembled materials: design strategies and drug delivery perspectives // Physical Chemistry Chemical Physics. -2013. - Vol. 15, No 40. - P. 17016-17028.

77. Lu Y., Yue Z., Xie J., Wang W., Zhu H., Zhang E., Cao Z. Micelles with ultralow critical micelle concentration as carriers for drug delivery // Nature Biomedical Engineering. – 2018. – Vol. 2. – P. 318-325.

78. Alexandridis P., Hatton T.A. Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 1995. – Vol. 96, № 1–2. – P. 1-46.

79. Ning W., Shang P., Wu J., Shi X., Liu S. Novel Amphiphilic, Biodegradable, Biocompatible, Thermo-Responsive ABA Triblock Copolymers Based on PCL and PEG Analogues via a Combination of ROP and RAFT: Synthesis, Characterization, and Sustained Drug Release from Self-Assembled Micelles // Polymers. – 2018. – Vol. 10, No 2, article No 214.

80. Ye Z., Jiang J., Zhang X., Chen H., Han L., Song J., Xian J., Chen W. Synthesis and characterizations of hydrophobically associating water-soluble polymer with nonionic surfmer // Journal of Applied Polymer Science. – 2016. – Vol. 133, $N_{\rm P}$ 11, article $N_{\rm P}$ 43195.

81. Song F., Wang Z., Gao W., Fu Y., Wu Q., Liu S. Novel Temperature/Reduction Dual-Stimulus Responsive Triblock Copolymer [P(MEO2MA-co-OEGMA)-b-PLLA-SS-PLLA-b-P(MEO2MA-co-OEGMA)] via a Combination of ROP and ATRP: Synthesis, Characterization and Application of Self-Assembled Micelles // Polymers. – 2020. – Vol. 12, No 11, article No 2482.

82. Selianitis D., Pispas S. Multi-responsive poly(oligo(ethylene glycol)methyl methacrylate)-co-poly(2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate) hyperbranched copolymers via reversible addition fragmentation chain transfer polymerization // Polymer Chemistry. – 2021. – Vol. 12, N_{2} 45. – P. 6582-6593.

83. Yang Y.Q., Zheng L.S., Guo X.D., Qian Y., Zhang L.J. pH-Sensitive Micelles Self-Assembled from Amphiphilic Copolymer Brush for Delivery of Poorly Water-Soluble Drugs // Biomacromolecules. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 116-122.

84. Laschewsky, A. Molecular concepts, self-organisation and properties of polysoaps // In: Polysoaps/Stabilizers/Nitrogen-15 NMR. Advances in Polymer Science, Vol. 124. – Berlin, Heidelberg: Springer, 1995. – P. 1-86.

85. Su Y.-L., Liu H.-Z. Temperature-dependent solubilization of PEO-PPO-PEO block copolymers and their application for extraction trace organics from aqueous solutions // Korean Journal of Chemical Engineering. – 2003. – Vol. 20. – P. 343-346. 86. Chiu H.-C., Hu C.-H., Chern C.-S. Preparation and Characterization of Amphiphilic Poly(ethylene glycol) Graft Copolymers // Polymer Journal. – 1999. – Vol. 31, № 6. – P. 535-541.

87. Bodratti A.M., Alexandridis P. Formulation of Poloxamers for Drug Delivery // Journal of Functional Biomaterials. – 2018. – Vol. 9, № 1, article № 11.

88. Rapoport N. Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery // Progress in Polymer Science. – 2007. – Vol. 32, № 8-9. – P. 962-990.

89. Riess G. Polymer Micelles: Amphiphilic Block and Graft Copolymers as Polymeric Surfactants // In: P.A. Williams, editor. Handbook of Industrial Water Soluble Polymers. – Oxford: Blackwell Publishing, 2007. – P. 174-238.

90. Zuppardi F., Chiacchio F.R., Sammarco R., Malinconico M., d'Ayala G.G., Cerruti P. Fluorinated oligo(ethylene glycol) methacrylate-based copolymers: Tuning of self assembly properties and relationship with rheological behavior // Polymer. – 2017. – Vol. 112, No 10. – P. 169-179.

91. Wesslén B., Wesslén K.B. Preparation and properties of some watersoluble, comb-shaped, amphiphilic polymers // Journal of Polymer Science. – 1989. – Vol. 27, № 12. – P. 3915-3926.

92. Riabtseva A., Mitina N., Grytsyna I., Boiko N., Garamus V.M., Stryhanyuk H., Stoika R., Zaichenko A. Functional micelles formed by branched polymeric surfactants: Synthesis, characteristics, and application as nanoreactors and carriers // European Polymer Journal. – 2016. – Vol. 75. – P. 406-422.

93. Barreiro-Iglesias R., Bromberg L., Temchenko M., Hatton T.A., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C. Solubilization and stabilization of camptothecin in micellar solutions of pluronic-g-poly(acrylic acid) copolymers // Journal of Controlled Release. – 2004. – Vol. 97, No 3. – P. 537-549.

94. Hurter P., Hatton T. Solubilization of polycyclic aromatic hydrocarbons by poly(ethylene oxide-propylene oxide) block copolymer micelles: Effects of polymer structure // Langmuir. – 1992. – Vol. 8, N_{2} 5. – P. 1291-1299.

95. Alvarez-Lorenzo C., Sosnik A., Concheiro A. PEO-PPO block copolymers for passive micellar targeting and overcoming multidrug resistance in cancer therapy // Current Drug Targets. – 2011. – Vol. 12, № 8. – P. 1112-1130.

96. Oh K., Bronich T., Kabanov A. Micellar formulations for drug delivery based on mixtures of hydrophobic and hydrophilic Pluronic[®] block copolymers // Journal of Controlled Release. – 2004. – Vol. 94, № 2-3. – P. 411-422.

97. Zhang Y., Song W., Geng J., Chitgupi U., Unsal H., Federizon J., Rzayev J., Sukumaran D.K., Alexandridis P., Lovell J.F. Therapeutic surfactant-stripped frozen micelles // Nature Communications. – 2016. – Vol. 7. – P. 11649.

98. Singla P., Singh O., Sharma S., Betlem K., Aswal V.K., Peeters M., Mahajan R.K. Temperature-Dependent Solubilization of the Hydrophobic Antiepileptic Drug Lamotrigine in Different Pluronic Micelles – A Spectroscopic, Heat Transfer Method, Small-Angle Neutron Scattering, Dynamic Light Scattering, and in Vitro Release Study // ACS Omega. – 2019. – Vol. 4, No 6. – P. 11251-11262.

99. Janas C., Mostaphaoui Z., Schmiederer L., Bauer J., Wacker M.G. Novel polymeric micelles for drug delivery: Material characterization and formulation screening // International Journal of Pharmaceutics. – 2016. – Vol. 509, № 1-2. – P. 197-207.

100. Xu M., Zhang C.Y., Wu J., Zhou H., Bai R., Shen Z., Deng F., Liu Y., Liu J. PEG-Detachable Polymeric Micelles Self-Assembled from Amphiphilic Copolymers for Tumor-Acidity-Triggered Drug Delivery and Controlled Release // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2019. – Vol. 11, N_{0} 6. – P. 5701-5713.

101. Bozzuto, G., Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. // International Journal of Nanomedicine. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 975-999.

102. Mishra N., Pant P., Porwal A., Jaiswal J., Samad A.M., Tiwari S. Targeted drug delivery: a review // American Journal of PharmTech Research. -2016. - Vol. 6. - N 1. - P. 1-24.

103. Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C. Long-circulating and targetspecific nanoparticles: theory to practice // Pharmacological Reviews. -2001. - Vol.53, No 2. -P. 283-318. 104. Zhang Y., Huang Y, Li S. Polymeric Micelles: Nanocarriers for Cancer-Targeted Drug Delivery // AAPS PharmSciTech. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 862-871.

105. Lee H., Pietrasik J., Sheiko S.S., Matyjaszewski R. Stimuli-responsive molecular brushes // Progress in Polymer Science. – 2010. – Vol. 35, № 1-2. – P. 24-44.

106. Foster J.C., Varlas S., Couturaud B., Coe Z., O'Reilly R.K. Getting into Shape: Reflections on a New Generation of Cylindrical Nanostructures' Self-Assembly Using Polymer Building Blocks // Journal of the American Chemical Society. – 2019. – Vol. 141, N_{2} 7. – P. 2742-2753.

107. Grandin, H.M., Guillaume-Gentil O., Zambelli T., Mayer M., Houghtaling J., Palivan C.G., Textor M., Höök F. Bioinspired, nanoscale approaches in contemporary bioanalytics // Biointerphases. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. 040801.

108. Logie J., Owen S.C., McLaughlin C.K., Shoichet M.S. PEG-Graft Density Controls Polymeric Nanoparticle Micelle Stability // Chemistry of Materials. – 2014. – Vol. 26, № 9. – P. 2847-2855.

109. Pelras, T., Mahon C.S., Müllner M. Synthesis and applications of compartmentalised molecular polymer brushes // Angewandte Chemie. – 2014. – Vol. 57, № 24. – P. 2847-2855.

110. Zhang, M., Müller A.H.E. Cylindrical polymer brushes // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2005. – Vol. 43, № 16. – P. 3461-3481.

111. Sheiko, S., Sumerlin B.S., Matyjaszewski K. Cylindrical molecular brushes: Synthesis, characterization and properties // Progress in Polymer Science. – 2008. – Vol. 33, № 7. – P. 759-785.

112. Choinopoulos, I. Grubbs' and Schrock's Catalysts, Ring Opening Metathesis Polymerization and Molecular Brushes – Synthesis, Characterization, Properties and Applications // Polymers. – 2019. – Vol. 11, № 2, article № 298.

113. Liow S. S., Dou Q., Kai D., Karim A.A., Zhang K., Loh X.J. Thermogels:
In-situ Gelling Biomaterial // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2016. – Vol.
2, № 3. – P. 295-316.

114. Ju C., Sun J., Zi P., Jin X., Zhang C. Thermosensitive Micelles – Hydrogel Hybrid System Based on Poloxamer 407 for Localized Delivery of Paclitaxel // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 102, No 8. – P. 2707-2717.

115. Moreno E., Schwartz J., Larraneta E., Nguewa P.A., Sanmartín C., Agüeros M., Irache J.M., Espuelas S. Thermosensitive hydrogels of poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) – Pluronic[®] F127 copolymers for controlled protein release // International Journal of Pharmaceutics. – 2014. – Vol. 459, No 1-2. – P. 1-9.

116. El-Say K.M., El-Sawy H.S. Polymeric nanoparticles: promising platform for drug delivery // International Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 528, № 1-2. – P. 675-691.

117. Lutz J.-F., Andrieu J., Üzgün S., Rudolph C., Agarwal S. Biocompatible, Thermoresponsive, and Biodegradable: Simple Preparation of "All-in-One" Biorelevant Polymers // Macromolecules. – 2007. – Vol. 40, № 24. – P. 8540-8543.

118. Qiao Z.-Y., Du F.-S., Zhang R., Liang D.-H., Li Z.-C. Biocompatible Thermoresponsive Polymers with Pendent Oligo(ethylene glycol) Chains and Cyclic Ortho Ester Groups // Macromolecules. – 2010. – Vol. 43, № 15. – P. 6485-6494.

119. Chua G.B.H., Roth P.J., Duong H.T.T., Davis T.P., Lowe A.B. Synthesis and Thermoresponsive Solution Properties of Poly[oligo(ethylene glycol) (meth)acrylamide]s: Biocompatible PEG Analogues // Macromolecules. – 2012. – Vol. 45, N_{2} 3. – P. 1362-1374.

120. Chang C.-W., Bays E., Tao L., Alconcela S.N.S., Maynard H.D. Differences in cytotoxicity of poly(PEGA)s synthesized by reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization // Chemical Communications. – 2009. – \mathbb{N}° 24. – P. 3580-3582.

121. Miladinovic Z.R., Micic M., Mrakovic A., Suljovrujic E. Smart hydrogels with ethylene glycol propylene glycol pendant chains // Journal of Polymer Research. – 2018. – Vol. 25, N_{2} 1, article N_{2} 1.

122. Lutz J.-F., Akdemir O., Hoth A. Point by Point Comparison of Two Thermosensitive Polymers Exhibiting a Similar LCST: Is the Age of Poly(NIPAM) Over? // American Chemical Society. – 2006. – Vol. 128, № 40. – P. 13046-13047.

123. Golmohammadzadeh S., Mortezania S., Jaafari M.R. Improved photostability, reduced skin permeation and irritation of isotretinoin by solid lipid nanoparticles // Acta Pharmaceutica. -2012. -Vol. 62, No 4. -P. 547-562.

124. Hirai Y., Terashima T., Takenaka M., Sawamoto M. Precision Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolymers into Uniform and Self-Sorting Nanocompartments in Water // Macromolecules. – 2016. – Vol. 49, № 14. – P. 5084-5091.

125. Kimura Y., Terashima T., Sawamoto M. Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolyacrylamides into Uniform and Necklace Micelles in Water // Macromolecular Chemistry and Physics. – 2017. – Vol. 218, № 18. – P. 1700230.

126. Iborra A., Díaz G., López D., Giussi J.M., Azzaroni O. Copolymer based on lauryl methacrylate and poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate as amphiphilic macrosurfactant: Synthesis, characterization and their application as dispersing agent for carbon nanotubes // European Polymer Journal. – 2017. – Vol. 87. – P. 308-317.

127. Hattori G, Hirai Y., Sawamato M., Terashima T. Self-Assembly of PEG/Dodecyl-Graft Amphiphilic Copolymers in Water: Consequence of Monomer Sequence and Chain Flexibility for Uniform Micelles // Polymer Chemistry. – 2017. – Vol. 8, N_{2} 46. – P. 7248-7259.

128. Orekhov D.V., Kamorin D.M., Rumyantsev M., Kazantsev O.A., Sivokhin A. P., Gushchin A.V., Savinova M.V. Assembly of oligo(ethylene glycol)- and aminecontaining methacrylic esters in water and water-hexane mixtures // Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects. – 2015. – Vol. 481. – P. 20-30.

129. Orekhov D.V., Kazantsev O.A., Sivokhin A.P., Savinova M.V. Features of the acid-catalyzed hydrolysis of mono- and poly(ethylene glycol) methacrylates // European Polymer Journal. – 2018. – Vol. 100. – P. 18-24.

130. Kazantsev O.A., Orekhov D.V., Sivokhin A.P., Kamorin D.M., Savinova M.V. Concentration effects in the base-catalyzed hydrolysis of oligo(ethylene glycol)and amine-containing methacrylic monomers // Designed Monomers and Polymers. – $2017. - Vol. 20, N_{2} 1. - P. 136-143.$ 131. Kamorin D.M., Shirshin K.V., Orekhov D.V., Sivokhin A.P., Sadikov A.Yu., Kazantsev O.A., Panina E.A. The radical copolymerisation of acrylic acid and methoxypolyethylene glycol methacrylate in an aqueous solution // International Polymer Science and Technology. – 2018. – Vol. 45, No 2. – P. 35-38.

132. Roy D., Brooks W.L.A., Sumerlin B.S. New directions in thermoresponsive polymers // Chemical Society Reviews. – 2013. – Vol. 42, № 17. – P. 7214-7243.

133. Koçal G., Oktay B., Eroğlu G.Ö., Kuruca S.E., Çubuk S., Apohan N.K. Stimuli-responsive smart nanoparticles with well-defined random and triblock terpolymers for controlled release of an anticancer drug // Materials Today Communications. – 2021. – Vol. 26. – P. 101974.

134. Smeets N.M.B., Bakaic E., Patenaudea M., Hoare T. Injectable and tunable poly(ethylene glycol) analogue hydrogels based on poly(oligoethylene glycol methacrylate) // Chemical Communications. – 2014. – Vol. 50, № 25. – P. 3306-3309.

135. Филиппова О.Е. «Восприимчивые» полимерные гели. // Высокомолекулярные соединения, С. 2000. Т. 42, № 12. С. 2328-2352.

136. Miladinovic Z.R., Micic M., Suljovrujic E. Temperature/pH dual responsive OPGMA based copolymeric hydrogels prepared by gamma radiation: an optimisation study // Journal of Polymer Research. – 2016. – Vol. 23, No 4, article No 77.

137. Hinton T.M., Guerrero-Sanchez C., Graham J.E., Le T., Muir B.W., Shi S., Tizard M.L.V., Gunatillake P.A., McLean K.M., Thang S.H. The effect of RAFT-derived cationic block copolymer structure on gene silencing efficiency // Biomaterials. -2012. - Vol. 33, No 30. - P. 7631-7642.

138. Li S., Jiang K., Wang J., Zuo C., Jo Y.H., He D., Xie X., Xue Z. Molecular Brush with Dense PEG Side Chains: Design of a Well-Defined Polymer Electrolyte for Lithium-Ion Batteries // Macromolecules. – 2019. – Vol. 52, № 19. – P. 7234-7243.

139. Cho H.-Y., Suh J.-M. Effects of the synthetic conditions of poly{carboxylate-g-(ethylene glycol) methyl ether} on the dispersibility in cement paste // Cement and Concrete Research. -2005. - Vol. 35, No 5. - P. 891-899.

140. Abo-El-Enein S.A., Hanafi S., El-Hosiny F.I., El-Mosallamy E.-S.H.M., Amin M.S. Effect of Some Acrylate–Poly(Ethylene Glycol) Copolymers as Superplasticizers on the Mechanical and Surface Properties of Portland Cement Pastes // Adsorption Science & Technology. – 2005. – Vol. 23, № 3. – P. 245-254.

141. Fineman M., Ross S.D. Linear method for determining monomer reactivity ratios in copolymerization // Journal of Polymer Science. – 1950. – Vol. 5, № 2. – P. 259-262.

142. Мягченков В.А., Френкель С.Я. Композиционная неоднородность сополимеров. – Л.: Химия, 1988. – 248 с.

143. Zhang X., Da Y. Recent development of brush polymers via polymerization of poly(ethylene glycol)-based macromonomers // Polymer Chemistry. – 2019. – Vol. 10, № 18. – P. 2212-2222.

144. Badi N. Non-linear PEG-based thermoresponsive polymer systems // Progress in Polymer Science. – 2017. – Vol. 66. – P. 54-79.

145. Liu M., Leroux J.-C., Gauthier M.A. Conformation–function relationships for the comb-shaped polymer pOEGMA // Progress in Polymer Science. – 2015. – Vol. 48. – P. 111-121.

146. Lutz J.-F., Hoth A., Schade K. Design of Oligo(ethylene glycol)-Based Thermoresponsive Polymers: an Optimization Study // Designed Monomers and Polymers. – 2009. – Vol. 12, N_{2} 4. – P. 343-353.

147. Neugebauer D. Graft copolymers with poly(ethylene oxide) segments // Polymer International. – 2007. – Vol. 56, № 12. – P. 1469-1498.

148. Zhou T., Wu W., Zhou S. Engineering oligo(ethylene glycol)-based thermosensitive microgels for drug delivery applications // Polymer. – 2010. – Vol. 51, N_{2} 17. – P. 3926-3933.

149. Wang Y., Yuan Z.C., Chen D.J. Thermo- and pH-sensitive behavior of hydrogels based on oligo (ethylene glycol) methacrylates and acrylic acid // Journal of Materials Science. -2012. - Vol. 47, No 3. - P. 1280–1288.

150. Maksym-Bębenek P., Bielab T., Neugebauer D. Water soluble well-defined acidic graft copolymers based on a poly(propylene glycol) macromonomer // RSC Advances. -2015. - Vol. 5, No 5. - P. 3627-3635.

151. Kuznetsova N.A., Kazantsev O.A., Shirshin K.V., Khokhlova T. A., Malyshev A. P. Hydrolysis of N,N-Dimethylaminoethyl Methacrylate and Its Salts in Concentrated Aqueous Solutions // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2003. – Vol. 76, N_{2} 7. – P. 1117-1120.

152. Abdollahi H., Najafi V., Ziaee F., Kabiri K., Narimani F. Radical copolymerization of acrylic acid and OEGMA₄₇₅: Monomer reactivity ratios and structural parameters of the copolymer // Macromolecular Research. – 2014. – Vol. 22, N_{2} 12. – P. 1330-1336.

153. Orekhov D.V, Kamorin D.M., Simagin A.S., Arifullin I.R., Kazantsev O.A., Sivokhin A.P., Savinova M.V. Molecular brushes based on copolymers of alkoxy oligo(ethylene glycol) methacrylates and dodecyl(meth) acrylate: features of synthesis by conventional free radical polymerization // Polymer Bulletin. – 2021. – Vol. 78. – P. 5833-5850.

154. Maiti S., Chatterji P.R. Aggregation and Polymerization of Amphiphilic Macromonomers with a Double Bond at the Hydrophilic Terminal // Journal of Colloid and Interface Science. -2000. - Vol. 232, No 2. - P. 273-281.

155. Chen B. Synthesis of a macromer, MPEGAA, used to prepare an AMPSmodified polyacrylic acid superplasticizer // Journal of Wuhan University of Technology – Materials Science Edition. – 2013. – Vol. 28, № 6. – P.1186-1190.

156. Demidova Yu. V., Demidov P. A., Potekhin V. V., Potekhin V. M. Side products of methacrylic acid esterification with triethylene glycol methyl ether // Russian Journal of General Chemistry. -2016. - Vol. 86, No 6. - P. 1250-1254.

157. Amorim M.C.V., Oliveira C.M.F. Poly(methyl methacrylate)-graft-[poly(ethylene oxide); poly(propylene oxide)] – 1. Synthesis and characterization // European Polymer Journal. – 1992. – Vol. 28, N_{2} 5. – P. 449-452. 158. Cunha H.T., Oliveira C.M.F. Copolymerization of poly(propylene oxide) methacrylate macromonomer with styrene // European Polymer Journal. – 1994. – Vol. 30, № 12. – P. 1489-1491.

159. Li Y., Narain R., Ma Y., Lewisb A.L., Armes S.P. Biomimetic thermoresponsive star diblock gelators // Chemical Communications. – 2004. – № 23. – P. 2746-2747.

160. Pires R.V., Oliveira R.S., Lucas E.F., Martins A.L. Influence of grafted copolymer structures (polyacrylamide-g-polyoxide) on drag-reduction // Journal of Applied Polymer Science. – 2011. – Vol. 119, N_{0} 5. – P. 2502-2510.

161. Miyajima T., Nishiyama K., Satake M., Tsuji T. Synthesis and process development of polyether polyol with high primary hydroxyl content using a new propoxylation catalyst // Polymer Journal. – 2015. – Vol. 47. – P. 771-778.

162. US Patent 6265495, Int. Cl. C07C67/08, Y10S526/932. Method for Production of Esterified Product / T. Hirata, T. Yuasa; Nippon Shokubai Co Ltd. Appl. No US09/399,491. Filed Sep 20.1999; patented Jul 24.2001.

163. US Patent 20040054218. Method for producing alkylpolyalkylene glycol esters of monothylenically unsaturated carboxylic acids / M. Kroner, J. Pfister, D. Faul, H.-J. Raubenheimer, K.-H. Büchner; BASF SE. Appl. No US10/450,529. Filed Dec 14.2001; patented Mar 18.2004.

164. US Patent 6900275. (Meth)acrylic acid (salt) polymer and its production process / T. Tomita, T. Yuasa, H. Kawakami; Nippon Shokubai Co Ltd. Appl. No US10/281,971. Filed Oct 29.2002; patented May 31.2005.

165. US Patent 6756471. Process for the preparation of water-soluble polymers containing polyalkylene glycol ether side chains / M. Kroner, K.-H. Büchner, J. Perner; BASF SE. Appl. No US10/129,110. Filed Nov 21.2000; patented Jun 29.2004.

166. US Patent 6855762. Method for producing water soluble polymer of esters from ethylenically unsaturated carboxylic acids and polyalkylene glycols / M. Kroner, K. Büchner, J. Perner, H. Raubenheimer; BASF SE. Appl. No PCT/EP2000/011343. Filed Nov 16.2000; patented May 15.2005.

167. Ampiah-Bonney R.J. Walmsley A.D. Monitoring of the acid catalysed esterification of ethanol by acetic acid using Raman spectroscopy // The Analyst. – 1999. – Vol. 124, № 12. – P. 1817-1821.

168. Vittorio O., Curcio M., Cojoc M., Goya G.F., Hampel S., Iemma F., Dubrovska A., Cirillo G. Polyphenols delivery by polymeric materials: challenges in cancer treatment // Drug Delivery. -2017. - Vol. 24, No 1. - P. 162-180.

169. Stolnik S., Illum L., Davis S.S. Long circulating microparticulate drug carriers // Advanced Drug Delivery Reviews. – 1995. – Vol. 16, № 2-3. – P. 195-214.

170. Pelras T., Mahon C.S., Müllner M. Synthesis and Applications of Compartmentalised Molecular Polymer Brushes // Angewandte Chemie. – 2018. – Vol. 57, № 24. – P. 6982-6994.

171. Eke I., Elmas B., Tuncel M., Tuncel A. A new, highly stable cationicthermosensitive microgel: Uniform isopropylacrylamidedimethylaminopropylmethacrylamide copolymer particles // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2006. – Vol. 279, № 1-3. – P. 247-253.

172. Jean B., Bokias G., Lee L.-T., Iliopoulos I., Cabane B. Microphase separation of cationic poly(N-isopropylacrylamide) copolymers in water: Effect of the migration of charges // Colloid and Polymer Science. – 2002. – Vol. 280, $N_{\rm P}$ 10. – P. 908-914.

173. Schmitz S., Ritter H. Access to Poly{N-[3- (dimethylamino)propyl](meth)acrylamide} via Microwave-Assisted Synthesis and Control of LCST-Behavior in Water // Macromolecular Rapid Communications. – 2007. – Vol. 28, N_{2} 21. – P. 2080-2083.

174. Çaykara T., Birlik G. Synthesis and network parameters of hydrophobic poly(N-[3-(dimethylaminopropyl)]methacrylamide-co-lauryl acrylate) hydrogels // Journal of Applied Polymer Science. – 2006. – Vol. 101, No 6. – P. 4159-4166.

175. Demirel G.B., Çaykara T. Reentrant phase transition and fast responsive behaviors of poly{N-[3-(dimethylaminopropyl)] methacrylamide} hydrogels prepared in poly(ethylene glycol) solutions // Journal of Applied Polymer Science. – 2009. – Vol. 113, No 1. – P. 547-552.

176. Cotanda P., Wright D.B., Tyler M., O'Reilly R.K. A comparative study of the stimuli-responsive properties of DMAEA and DMAEMA containing polymers // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2013. – Vol. 51, № 16. – P. 3333-3338.

177. Bingol H.B., Agopcan-Cinar S., Bal T., Oran D.C., Kizilel S., Kayaman-Apohan N., Avci D. Stimuli-responsive poly(hydroxyethyl methacrylate) hydrogels from carboxylic acid-functionalized crosslinkers // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2019. – Vol. 107, N_{2} 9. – P. 2013-2025.

178. Das A., Ghosh S., Ray A.R. Unveiling the self-assembly behavior of copolymers of AAc and DMAPMA in situ to form smart hydrogels displaying nanogels-within-macrogel hierarchical morphology // Polymer. – 2011. – Vol. 52, $N_{\rm P}$ 17. – P. 3800-3810.

179. Szymanowski J., Voelkel A. Hydrophile lipophile balance of hydroxyoximes in McGowan scale and their partition and extraction properties // Journal of Chemical Technology and Biotechnology. – 1992. – Vol. 54, $N_{\rm P}$ 1. – P. 19-26.

180. Семчиков Ю.Д. Высокомолекулярные соединения: учебник для вузов / Ю.Д. Семчиков. – 2-е изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия», 2005. – 368 с.

181. Yu Y., Sun H., Cheng C. Brush polymer-based nanostructures for drug delivery // In: E. Andronescu, A. M. Grumezescu, editors. Nanostructures for Drug Delivery. – Elsevier, 2017. – P. 271-298.

182. Wang R., Wei Q., Sheng W., Yu B., Zhou F., Li B. Driving Polymer Brushes from Synthesis to Functioning // Angewandte Chemie. – 2023. – Vol. 62, № 27, article № e202219312.

183. Zhao K., Gao Z., Song D., ZhangP., Cui J. Assembly of catechol-modified polymer brushes for drug delivery // Polymer Chemistry . – 2022. – Vol. 13, № 3. – P. 373-378.

184. Zhang L., Bei H.P., Piao Y., Wang Y., Yang M., Zhao X. Polymer-Brush-Grafted Mesoporous Silica Nanoparticles for Triggered Drug Delivery // ChemPhysChem. 2018. – Vol. 19, № 16. – P. 1956-1964.

185. Feng C., Huang X. Polymer Brushes: Efficient Synthesis and Applications // Accounts of Chemical Research. – 2018. – Vol. 51, № 9. – P. 2314-2323.

186. Becher P. Hydrophile-Lipopb.ile Balance: History and Recent Developments (Langmuir Lecture – 1983) // Journal of Dispersion Science and Technology. – 1984. – Vol. 5, N_{2} 1. – P. 81-96.

187. Грицкова И.А., Панич Р.М., Воюцкий С.С. Физико-химические свойства оксиэтилированных неионных поверхностно-активных веществ // Успехи химии. – 1965. – Т. 34, № 11. – С. 1989-2019.

188. Athawale V.D., Rathi S.C. Role and relevance of polarity and solubility of vinyl monomers in graft polymerization onto starch // Reactive and Functional Polymers. – 1997. – Vol. 34, No 1. – P. 11-17.

189. Fathi Azarbayjani A., Jouyban A., Chan S. Impact of Surface Tension in Pharmaceutical Sciences // Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences. – 2009. – Vol. 12, № 2. – P. 218-228.

190. Buckton G., Ochoa Machiste E. Differences between Dynamic and Equilibrium Surface Tension of Poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) Block Copolymer Surfactants (Poloxamers P407, P237, and P338) in Aqueous Solution // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1997. – Vol. 86, No 2. – P. 163-166.



Рисунок А.1 – ¹Н-ЯМР спектр $C_1P_{5,5}OH$ в ДМСО-d6.



Рисунок А.2 – ¹Н-ЯМР спектр $C_1E_7P_{10,3}OH$ в ДМСО-d6.



Рисунок А.3 – ¹Н-ЯМР спектр $C_1P_{6,6}E_{8,3}OH$ в ДМСО-d6.



Приложение Б (справочное)

Рисунок Б.1 – ¹Н-ЯМР спектр C_1P_5M в ДМСО-d6.



Рисунок Б.2 – ¹Н ЯМР спектр $C_1E_7P_5M$ в ДМСО-Д6.



Рисунок Б.3 – 1 Н-ЯМР спектр С $_{1}E_{7}P_{10}$ М в ДМСО-d6.



Рисунок Б.4 – ¹Н-ЯМР спектр $C_1P_7E_8M$ в ДМСО-d6.



Рисунок Б.5 – 1 Н-ЯМР спектр сополимера С $_{1}P_{8}E_{8}$ М-ДМАПМА (80:20, % мольн.) в CDCl₃


Приложение В (справочное)

Таблица В.1 — Начальные мономерные составы реакционной смеси (M_1, M_2) и полимера (m_1, m_2) и параметры уравнения Файнмана—Росса для пар ООАМ (M_1) - ДМАПМА (M_2) .

M_1	M_2	m_1	m_2	F	f	(f-1)/F	f/F^2
$C_1E_7P_5M$							
0,20	0,80	0,27	0,73	0,25	0,37	-2,53	5,88
0,35	0,65	0,43	0,57	0,54	0,76	-0,44	2,62
0,50	0,50	0,57	0,43	1,00	1,34	0,34	1,34
0,65	0,35	0,72	0,28	1,86	2,58	0,85	0,75
0,80	0,20	0,85	0,15	4,00	5,62	1,16	0,35
C ₁ P ₄ M							
0,20	0,80	0,31	0,69	0,25	0,44	-2,24	7,04
0,35	0,65	0,45	0,55	0,54	0,82	-0,34	2,81
0,50	0,49	0,65	0,35	1,00	1,83	0,83	1,83
0,65	0,35	0,76	0,24	1,86	3,16	1,17	0,92
0,80	0,20	0,86	0,14	3,99	6,28	1,33	0,40
$C_1E_7P_{10}M$							
0,21	0,79	0,23	0,77	0,26	0,30	-2,69	4,43
0,35	0,65	0,40	0,60	0,54	0,68	-0,60	2,32
0,50	0,50	0,57	0,43	1,00	1,32	0,32	1,32
0,65	0,35	0,68	0,32	1,84	2,16	0,63	0,64
0,80	0,20	0,85	0,15	3,95	5,58	1,16	0,36
$C_1P_8E_8M$							
0,20	0,80	0,25	0,75	0,25	0,34	-2,65	5,41
0,35	0,65	0,44	0,56	0,54	0,77	-0,42	2,65
0,50	0,50	0,56	0,44	1,01	1,28	0,28	1,26
0,64	0,36	0,70	0,30	1,81	2,30	0,72	0,70
0,80	0,20	0,83	0,17	3,99	5,00	1,00	0,31