

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОЛЯНЮК КАТЕРИНА АНДРІЇВНА

УДК 66.095.26; 544.77.051; 544.23.057; 544.25.057

ДИСЕРТАЦІЯ

Поліоксазолін- і фтороалкілвмісні поверхнево-активні макроініціатори та
функціональні мікро- і наноструктури на їх основі

102 Хімія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ К.А. Волянчук

Науковий керівник: Заїченко Олександр Сергійович, доктор хімічних наук,
провідний науковий співробітник

Львів-2023

АНОТАЦІЯ

Волянчук К.А. **Поліоксазолін- і фтороалкілвмісні поверхнево-активні макроініціатори та функціональні мікро- і наноструктури на їх основі.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія. – Національний університет “Львівська політехніка”, Міністерство освіти і науки України, Львів, 2023.

Дисертація присвячена синтезу нових поверхнево-активних функціональних макроініціаторів із контрольованими структурними та молекулярно-масовими характеристиками, які містять блоки та/або бічні ланцюги поліоксазолінів (пОкс), фтороалкільних спиртів (ФС) та реакційні кінцеві або бічні фрагменти, а також отриманню на їхній основі функціональних нано- та мікроструктур, міцел та полімерних наночастинок будови «ядро-оболонка». У роботі розвинуто комплексні підходи до синтезу поліамфіфілів – прекурсорів на основі пОкс та ФС із кінцевими та бічними гідроксильними, пероксидними, епоксидними групами, які утворюють вільні радикали або приєднують синтетичні/природні полімерні та низькомолекулярні речовини. Досліджено кінетичні закономірності реакцій утворення, передачі та обриву вільних радикалів у окисно-відновних системах (ОВС) у присутності функціональних передавачів ланцюга (ФПЛ) на основі похідних ізопропілбензену (ІПБ) та вперше отримано похідні пОкс та ФС із пероксидними, епоксидними та нітроксил-радикальними кінцевими групами.

Полімеризація вінільних мономерів, яка ініційована кінцевими гідроксильними або пероксидними групами пОкс та ФС у присутності ФПЛ, а також реакції приєднання за участю кінцевих епоксидних груп полімерів-прекурсорів забезпечують утворення блок-кополімерів із незмінними структурними та молекулярно-масовими характеристиками блоків-ініціаторів та контрольованими довжинами прищеплених блоків. В роботі вперше досліджено синтез та властивості поверхнево-активних лінійних та розгалужених кополімерів приєднанням пОкс по епоксидних групах діанової смоли (ДС) або триепоксиізоціанурату (ТГІЦ). Отримані триблок-кополімери ДС-блок-(пОкс)₂ або

зіркоподібні ТГЩ-графт-(пОкс)₃ містять вторинні гідроксильні групи, які у ОВС із сіллю Церію ініціюють полімеризацію функціональних мономерів, у результаті якої утворюються розгалужені або зіркоподібні полімери або дисперсії полімерних частинок будови «ядро-оболонка». Досліджено нові підходи до цільового синтезу гребенеподібних поверхнево-активних полімерів із бічними ланцюгами пОкс за реакціями його приєднання до бічних епоксидних груп кополімеру гліцидил метакрилату (ГМА) та (ко)полімеризацією пОкс-вмісного метакрилатного макромеру з функціональними вінільними мономерами. В дисертаційній роботі вперше реалізовано підхід до отримання багатоцентрових поверхнево-активних макроініціаторів, які містять блоки пОкс або ФС та олігомерні блоки з бічними пероксидними та іншими функціональними групами, зокрема, їхні координаційні комплекси з катіонами металів змінної валентності. Встановлено, що вони є ефективними макроініціаторами вододисперсійної полімеризації в широкому діапазоні температур та стабілізаторами дисперсій функціональних частинок будови «ядро-оболонка». Значну увагу в дисертаційній роботі приділено дослідженню колоїдно-хімічних властивостей функціональних поліамфіфілів складної архітектури та морфології утворених ними супрамолекулярних структур, встановленню їх залежності від природи, архітектури, функціональності та структурних і молекулярно-масових характеристик полімерів. Показано, що синтезовані міцелоподібні супрамолекулярні структури є ефективними нетоксичними носіями протиракових препаратів, білків, олігонуклеотидів. Це обумовлює можливість їхнього практичного застосування як носіїв-тераностиків терапевтичних засобів для моніторингу терапії у реальному часі, розпізнавання, мічення та візуалізації біологічних об'єктів, зокрема, мікроорганізмів.

У першому розділі наведено аналіз літературних джерел, які присвячені синтезу, властивостям та застосуванню поліамфіфілів складної архітектури із природніми та синтетичними ланцюгами чи фрагментами, зокрема, на основі пОкс та перфторалкілів, бічними та кінцевими реакційними групами, отриманню та застосуванню функціональних супрамолекулярних міцелярних структур та наночастинок на їхній основі.

У другому розділі наведено інформацію про використані реагенти, експериментальні методики синтезу, очищення та характеризувannya полімерів та функціональних наноструктур, систем доставки ліків та олігонуклеотидів, кінетичних та структурних досліджень і розрахунків.

У третьому розділі розглядаються результати досліджень синтезу та структурних характеристик нових поверхнево-активних кополімерів блочної, розгалуженої, гребенеподібної та блочно-гребенеподібної архітектури із ланцюгами пОкс за радикальними та нерадикальними реакціями їхніх кінцевих гідроксильних та пероксидних груп. Вперше розроблено та досліджено метод отримання телехелатних похідних пОкс із кінцевими пероксидними або епоксидними групами в результаті реакцій передачі/рекомбінації радикалів, які утворені пОкс та ФПЛ. Вперше використано для отримання пОкс-вмісних блок-кополімерів телехелатний пОкс із кінцевим стабільним нітрокисильним радикалом, що одержують при взаємодії радикалу, який утворюється гідроксильною групою пОкс у ОВС, із *трет*бутилнітрозою (ТБН). Встановлено вплив концентрації ФПЛ та умов реакції на вихід телехелатних полімерів із кінцевим функціональним фрагментом. Радикальною полімеризацією, ініційованою кінцевими гідроксильною або пероксидною групами телехелатних похідних пОкс, а також реакціями приєднання за участю гідроксильних та епоксидних груп синтезовані лінійні, гребенеподібні, розгалужені або блочно-гребенеподібні кополімери. Взаємодією епоксидних груп ДС, кополімеру N-вінілпіролідону (NBП) та ГМА, ТГЩ із пОкс вперше отримано поверхнево-активні кополімери лінійної, гребенеподібної та розгалуженої будови, відповідно. Досліджено синтез і властивості поверхнево-активних гребенеподібних кополімерів із бічними ланцюгами пОкс, отриманих кополімеризацією пОкс-вмісного макромеру з функціональними вінільними мономерами. Встановлено, що експериментально визначені константи кополімеризації пОкс-МА з NBП та стиренсульфо кислоти (СтСК) є ефективними константами, які не характеризують відносну реакційну здатність макромеру і утворюваного ним радикалу в реакціях із радикалами та іншими комономерами, відповідно. Показано, що незалежно від концентрації

макромеру кополімери збагачені ланками NBП або СтСК, які утворюють блоки різної довжини в залежності від вмісту макромеру, розділені переважно поодинокими ланками пОкс-МА. Отримано поверхнево-активні блок-кополімери похідних пОкс із блоком вінілацетату (ВА), пероксидного мономеру (ВЕР) та малеїнового ангідриду (МА) (ВВМ), який містить бічні пероксидні групи, та координаційні комплекси катіонів Си з пероксидовмісними блоками. Водорозчинні полімери з блоками ВВМ ініціюють полімеризацію у широкому температурному діапазоні та стабілізують отримані за їхньою участю водні дисперсії функціональних полімерних наночастинок. Вододисперсійна полімеризація, ініційована поверхнево-активними пероксидо- або гідроксидовмісними поліоксазолінами та їхніми похідними обумовлює утворення стабільних водних дисперсій функціональних полімерних частинок із прищепленими ланцюгами пОкс. Методами ІЧ та ЯМР спектроскопії підтверджено будову макромолекул після кожного етапу синтезів. Досліджено молекулярно-масові характеристики та функціональність полімерів методами хроматографії.

У четвертому розділі представлені результати досліджень синтезу, перетворень та структурних і молекулярно-масових характеристик полімерів і супрамолекулярних структур, які містять блоки фтороалкільних спиртів. Полімеризацією, ініційованою системою ФС – сіль Ce^{4+} в присутності ФПЛ, отримано нові фтороалкільовмісні сполуки з пероксидною та епоксидною групами, а також фтороалкільовмісний *трет*бутилнітроксидний радикал. Радикальними та нерадикальними реакціями нових похідних ФС синтезовані поверхнево-активні водорозчинні блок-кополімери. Досліджено залежності швидкості та ефективності ініціювання радикальної полімеризації, ініційованої ними, від довжини ФС. Встановлено вплив концентрації ініціатора та ФПЛ на кінетичні характеристики полімеризації. Збільшення концентрації ФПЛ обумовлює незначне зменшення швидкості полімеризації та довжини утворюваного полімерного блоку, що узгоджується із встановленими раніше закономірностями полімеризації у присутності ФПЛ. Методами ІЧ та ЯМР спектроскопії підтверджено будову макромолекул після кожного етапу синтезу.

У п'ятому розділі приведені результати дослідження колоїдно-хімічних характеристик поліамфіфілів блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури з блоками та бічними ланцюгами пОкс та ФС, а також результати дослідження розмірів та морфології утворених ними супрамолекулярних структур, комплексів із терапевтичними речовинами та наночастинок, утворених у результаті дисперсійної полімеризації за їхньою участю як макроініціаторів і стабілізаторів. Вперше досліджено колоїдно-хімічні властивості поверхнево-активних макроініціаторів на основі блок-кополімерів із блоків ФС різної довжини та полімерних блоків на основі вінільних мономерів із кінцевими та бічними пероксидними групами, а також розміри і морфологія отриманих на їхній основі супрамолекулярних структур і наночастинок, зокрема, в результаті вододисперсійної полімеризації, ініційованої ними як макроініціаторами. Дослідженнями поверхневого натягу та динамічного світлорозсіювання (ДСР) та малокутового рентгенівського розсіювання (МРР) встановлено, що колоїдно-хімічні характеристики та морфологія утворених супрамолекулярних структур визначаються природою замісника та довжиною блоків і бічних ланцюгів пОкс та ФС, природою та довжиною інших карболанцюгових блоків та основного ланцюга кополімерів та їхньої архітектури.

У шостому розділі приведені результати дослідження можливостей практичного використання нових функціональних поверхнево-активних полімерів та супрамолекулярних структур на їхній основі. Досліджено утворення міцелярних комплексів нерозчинних у воді протипухлинних засобів із пОкс-вмісними полімерами різної архітектури та їхніх стабільних систем доставки. Дослідженнями у співпраці з біологами з Інституту біології клітини НАНУ *in vitro* та *in vivo* встановлено відсутність власної токсичності носіїв і в той же час високу терапевтичну ефективність їхніх комплексів, що обумовлює можливість суттєвого зниження їхньої дози та, як наслідок, імунної відповіді та ймовірності побічних негативних наслідків лікування. Досліджено успішне застосування блок-кополімеру ФС-блок-пНВП із блоком олігонуклеотиду, комплементарного до РНК певних мікроорганізмів, для їхнього селективного визначення у суміші.

Досліджено ініціювання вододисперсійної полімеризації вторинними гідроксильними групами та пероксидними фрагментами в складі блок-кополімерів на основі пОкс та ФС. Показано недостатню поверхневу активність цих сполук, що веде до низьких швидкості та конверсії мономера. Введення в систему додаткового емульгатора дозволяє досягти високих швидкості та конверсії. Ініціювання вододисперсійної полімеризації координаційними металокомплексами на основі полімеру з бічними пероксидними фрагментами веде до утворення стабільних дисперсій частинок структури «ядро-оболонка», а процес відбувається з високими швидкістю та конверсією мономера.

Ключові слова: вільнорадикальна полімеризація, блок- та графт-кополімер, ступінь заміщення, полімерні міцели, полівінілпіролідон, поліоксазоліни, фтороалкільні спирти, поверхнево-активні макроініціатори, супрамолекулярні структури, емульсійна полімеризація, системи доставки ліків, маркери мікроорганізмів.

ABSTRACT

Volianiuk K.A. **Polyoxazoline- and fluoroalkyl-containing surface-active macroinitiators and functional micro- and nanostructures based on them.** – Qualifying scientific work with manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 102 Chemistry. – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2023.

The dissertation is devoted to the synthesis of new surface-active functional macroinitiators with controlled structural and molecular mass characteristics, which contain blocks and/or side chains of polyoxazolines (pOx), fluoroalkyl alcohols (FA), and reactive terminal or side fragments, as well as the preparation of functional nano- and microstructures, micelles, and polymer nanoparticles of the core-shell structure. The work developed complex approaches to the synthesis of polyamphiphiles - precursors based on pOx and FA with terminal and side hydroxy, peroxide, and epoxy groups that form free radicals or attach synthetic and natural polymeric and low-molecular weight substances. The kinetic regularities of the formation, transfer and termination of free radicals in redox systems (ROS) in the presence of functional chain transmitters (FCT) based on isopropylbenzene (IPB) derivatives were studied, and derivatives of pOx and FA with peroxide, epoxide, and nitroxyl-radical terminal fragments were obtained for the first time.

Polymerization of vinyl monomers initiated by terminal hydroxyl or peroxide groups of pOx and FA in the presence of FCT, as well as addition reactions with the participation of terminal epoxy groups of precursor polymers ensure the formation of block copolymers with unchanged structural and molecular weight characteristics of the initiator blocks and controlled lengths of grafted blocks. In the work, the synthesis and properties of surface-active linear and branched copolymers by attaching pOx to epoxy groups of Dian resin (DR) or triepoxycyanurate (TGIC) were investigated for the first time. The resulting triblock copolymers DR-block-(pOx)₂ or star-shaped TGIC-graft-(pOx)₃ contain secondary hydroxyl groups that initiate the polymerization of functional monomers in ROS with Cerium salt, as a result, branched and star-shaped polymers or

dispersions of polymer particles of the 'core-shell' structure were synthesized. New approaches to the targeted synthesis of comb-like surface-active polymers with side pOx chains via addition reactions of side epoxy fragments of glycidyl methacrylate copolymers and (co)polymerization of a pOx-containing methacrylate macromer with functional vinyl monomers are researched. In the dissertation, for the first time, an approach to obtaining multi-center surface-active macroinitiators, which contain blocks of pOx or FA and oligomeric blocks with side peroxide and other functional groups, in particular, their coordination complexes with cations of metals of variable valence, was implemented. It was established that they are effective macroinitiators of water-dispersion polymerization in a wide temperature range and stabilizers of dispersions of functional particles of the "core-shell" structure. Considerable attention was paid in the dissertation to the study of the colloidal-chemical properties of functional polyamphiphiles with complex architecture and the morphology of the supramolecular structures formed by them, establishing their dependence on the nature, architecture, functionality and structural and molecular mass characteristics of the polymers. It is shown that the synthesized micelle-like supramolecular structures are effective non-toxic carriers of anticancer drugs, proteins, and oligonucleotides. This makes it possible to use them as theranostic carriers of therapeutic agents for real-time monitoring of therapy, recognition, labeling, and visualization of biological objects, including microorganisms.

The **first chapter** provides an analysis of literary sources devoted to the synthesis, properties and application of polyamphiphiles of complex architecture with natural and synthetic chains and fragments, in particular based on pOx and perfluoroalkyls, and side and terminal reactive groups, an obtaining and application of functional supramolecular micellar structures and nanoparticles based on them.

The **second chapter** provides information on the used reagents, experimental methods of synthesis, purification, and characterization of polymers and functional nanostructures, drug and oligonucleotide delivery systems, kinetic and structural studies and calculations.

The **third chapter** examines the results of research on the synthesis and structural characteristics of new surface-active copolymers of a block, branched, comb-like and

block/comb-like architecture with pOx chains by radical and non-radical reactions of their terminal hydroxy and peroxide groups. A method of obtaining telechelic pOx derivatives with terminal peroxide or epoxy groups as a result of transfer/recombination reactions of radicals formed by pOx and FCT was developed and investigated for the first time. A telechelated pOx with a terminal stable nitroxyl radical obtained by the interaction of the radical formed by the hydroxyl group of pOx in the ROS with tert-butyl nitrite (TBN) was used to prepare pOx-containing block copolymers. The influence of FCT concentration and reaction conditions on the yield of telechelic polymers with a terminal functional fragment was determined. Linear, comb-like, branched or block/comb-like copolymers were synthesized by radical polymerization initiated by terminal hydroxy or peroxide groups of telechelic pOx derivatives, as well as by addition reactions involving hydroxy and epoxy groups. Surface-active copolymers of the linear, comb-like and branched structures were obtained for the first time by the interaction of epoxy groups of DR, copolymer of N-vinylpyrrolidone (NVP) and glycidyl methacrylate (GMA), TGIC with pOx, respectively. The synthesis and properties of surface-active comb-like copolymers with pOx side chains obtained by copolymerization of a pOx-containing macromer with functional vinyl monomers. It was found that the experimentally determined copolymerization constants of pOx-MA with NPV and styrene sulfonic acid (SSA) are effective constants that do not characterize the relative reactivity of the macromer and the radical formed by it in reactions with radicals and other copolymers, respectively. It is shown that, regardless of the macromer concentration, the copolymers are enriched with NVP or SSA links, which form blocks of different lengths depending on the macromer content, separated mainly by single pOx-MA links. Surface-active block copolymers of pOx derivatives with a block of vinyl acetate (VA), peroxide monomer (VEP) and maleic anhydride (MA) (VVM), which contains side peroxide groups, and a coordination metal complexes of Cu cations with peroxide-containing blocks were obtained. Water-soluble polymers with pVVM blocks initiate polymerization in a wide temperature range and stabilize aqueous dispersions of functional polymer nanoparticles obtained with their participation. Water-dispersion polymerization initiated by surface-active peroxide- or hydroxy-containing polyoxazolines and their derivatives causes the

formation of stable aqueous dispersions of functional polymer particles with pOx chains. The structure of macromolecules after each stage of synthesis was confirmed by the methods of IR and NMR spectroscopy. The molecular mass characteristics and functionality of polymers were studied using gas-liquid chromatography.

The **fourth chapter** presents the results of research of the synthesis, transformations and structural and molecular mass characteristics of polymers and supramolecular structures containing blocks of fluoroalkyl alcohols. New fluoroalkyl-containing compounds with peroxide and epoxy reactive groups, as well as a fluoroalkyl-containing *tert*butylnitroxide radical, were obtained by polymerization initiated by the system FA - Ce^{4+} salt in the presence of FCT. Surface-active water-soluble block-copolymers were synthesized by radical and non-radical reactions of new FA derivatives. The dependence of the rate and efficiency of initiation on the length of the FA was studied. The influence of the initiator concentration and FCT on the kinetic characteristics of the polymerization was established. An increase in the concentration of FCT leads to a slight decrease in the rate of polymerization and the length of the formed polymer block, which is consistent with the previously established patterns. The structure of macromolecules after each stage of synthesis was confirmed by the methods of IR and NMR spectroscopy.

The **fifth chapter** presents the results of studying the colloidal and chemical characteristics of polyamphiphiles of block, comb-like, branched, and block/comb-like architecture with blocks and side chains of pOx and FA, as well as the results of studying the size and morphology of formed by them supramolecular structures, complexes with therapeutic substances, and nanoparticles formed as a result of dispersion polymerization with their participation as macroinitiators and stabilizers. The colloidal-chemical properties of surface-active macroinitiators based on block-copolymers of FA blocks of different lengths and polymer blocks based on vinyl monomers with terminal and side peroxide groups, as well as the size and morphology of supramolecular structures and nanoparticles obtained on their basis, in particular as a result of water dispersion polymerization initiated by them as macroinitiators, were studied for the first time. Studies of surface tension and dynamic light scattering (DLS), and small-angle X-ray

scattering (SAXS) have shown that the colloidal and chemical characteristics and morphology of the formed supramolecular structures are determined by the nature of the substituent and the length of the pOx and FA blocks and side chains, the nature and length of other carbochains blocks and the main chain of copolymers and their architecture.

The **sixth chapter** presents the results of research of the possibilities of the practical use of new functional surface-active polymers and supramolecular structures based on them. The formation of micellar complexes with water-soluble and water-insoluble anticancer with pOx-containing polymers of various architectures and their stable delivery systems was studied. In cooperation with biologists from the Institute of Cell Biology of the National Academy of Sciences, *in vitro* and *in vivo* studies have established the absence of own toxicity of the carriers and, at the same time, high therapeutic efficacy of their complexes, which makes it possible to significantly reduce their dose and, as a result, the immune response and the probabilities of negative consequences of treatment. The successful use of the block-copolymer FA-block-pNVP with a block of oligonucleotide complementary to the RNA of certain microorganisms for their selective detection in a mixture was investigated.

The initiation of water-dispersion polymerization by secondary hydroxyl groups and peroxide fragments in the composition of block copolymers based on pOx and FS was investigated. The insufficient surface activity of these compounds has been shown, which leads to low rates and conversion of the monomer. The introduction of an additional emulsifier into the system allows achieving high rates and conversion. The initiation of water-dispersion polymerization by coordination metal complexes based on a polymer with side peroxide fragments leads to the formation of stable dispersions of particles of the core-shell structure, and the process proceeds at high rates and monomer conversion.

Key words: free radical polymerization, block and graft copolymer, degree of substitution, polymer micelles, polyvinylpyrrolidone, polyoxazolines, fluoroalkyl alcohols, surface-active macroinitiators, supramolecular structures, emulsion polymerization, drug delivery systems, microbial markers.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ABSTRACT	8
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	18
ЧАСТИНА 1	27
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.....	27
1.1. Функціональні супрамолекулярні структури на основі поліамфіфілів складної архітектури для застосування у сучасній терапії.	28
1.2..... Методи конструювання поліамфіфілів складної архітектури.	35
1.3. Поверхнево-активні полімери полі(2-оксазоліну) та функціональні супрамолекулярні структури на їх основі.	40
1.4. Поверхнево-активні фторовмісні полімери та супрамолекулярні структури на їх основі для передових біомедичних застосувань.	43
РОЗДІЛ 2	47
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	47
2.1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристика.	47
2.2. Методики синтезів та експериментів.....	51
2.3. Методики кінетичних досліджень.	57
2.4. Біологічні дослідження.	64
РОЗДІЛ 3	66
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ МАКРОІНІЦІАТОРІВ НА ОСНОВІ ПОЛІОКСАЗОЛІНІВ.	66
3.1. Поверхнево-активні лінійні блок-кополімери поліоксазолінів	66
3.1.1. Синтез телехелатних похідних поліоксазолінів.	66
3.1.2. Синтез лінійних блок-кополімерів поліоксазолінів.....	72
3.2. Синтез гребенеподібних похідних поліоксазолінів	87
3.2.1. Синтез гребенеподібних похідних поліоксазолінів приєднанням до бічних епоксидних груп карболанцюгового кополімеру.	87

3.2.2. Синтез гребенеподібних кополімерів методом кополімеризації із пОкс-метакрилатом.	89
3.3. Синтез похідних поліоксазолінів блочно-розгалуженої та розгалуженої архітектури.	94
3.3.1. Синтез блочно-розгалужених кополімерів методом полімеризації.	94
3.3.2. Синтез блочно-розгалужених кополімерів методом приєднання телехелатних гребенеподібних кополімерів.	96
3.3.3. Синтез розгалужених похідних поліоксазолінів методом полімеризації, ініційованої вторинними гідроксильними групами в ОВС.	99
РОЗДІЛ 4	104
ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ БЛОК-КОПОЛІМЕРИ З ФТОРОВМІСНИМИ БЛОКАМИ.	104
4.1. Телехелатні похідні фтороалкільних спиртів із реакційними кінцевими групами	104
4.2. Синтез поверхнево-активних фторовмісних блок-кополімерів методом радикальної полімеризації	109
РОЗДІЛ 5	125
КОЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ПОЛІОКСАЗОЛІНІВ, ФТОРОАЛКІЛЬНИХ СПИРТІВ ТА НАНО – І МІКРОСТРУКТУР НА ЇХНІЙ ОСНОВІ.....	125
5.1. Колоїдно-хімічні характеристики поверхнево-активних похідних поліоксазолінів.	126
5.1.1. Колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів на основі поліоксазолінів.....	126
5.1.2. Колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних кополімерів	136
5.1.3. Колоїдно-хімічні характеристики блочно-розгалужених кополімерів на основі поліоксазолінів.	142

5.1.4. Колоїдно-хімічні характеристики розгалужених полімерних похідних поліоксазолінів на основі діанової смоли та триепоксиізоціанурату.	143
5.2. Колоїдно-хімічні характеристики поверхнево-активних полімерних похідних фторовмісних спиртів.	153
РОЗДІЛ 6	159
ШЛЯХИ ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІАМФІФІЛІВ ТА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНИХ СТРУКТУР НА ОСНОВІ ПОЛІОКСАЗОЛІНІВ ТА ФТОРОВМІСНИХ СПИРТІВ.	159
6.1. Поверхнево-активні макроініціатори-стабілізатори на основі полімерних похідних поліоксазолінів та фторовмісних спиртів.	159
6.2. Поверхнево-активні полімерні похідні поліоксазолінів як перспективні носії терапевтичних засобів.	164
6.3. Люмінесцентні фторовмісні гібридні триблок кополімери як маркери бактерій та клітин.	168
ВИСНОВКИ.....	170
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	173
ДОДАТКИ.....	199
Список опублікованих праць за темою дисертації	199
ІЧ спектри.....	205
ЯМР спектри	212
Біологічні дослідження.....	213

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АТРП	радикальна полімеризація з передачею атома
БА	бутилакрилат
БМА	бутилметакрилат
ВА	вінілацетат
ВС	вініловий спирт
ВЕП	5-(<i>трет</i> бутилперокси)-5-метил-1-гексен-3-ін
ГЛБ	гідрофільно-ліпофільний баланс
ГМА	гліцидилметакрилат
ДАК	N,N'-азо-ізобутиронітрил
ДМАЕМ	N,N-диметиламіноетилметакрилат
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамід
Докс	доксорубіцин гідрохлорид
ДС	діанова смола
ДСР	динамічне світлорозсіювання
ДФПГ	2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил
Е-30	емульгатор (натрій пентадецил сульфонат)
ЕПХГ	епіхлоргідрин
ІПБ	ізопропілбензен
ІЧ	інфрачервона
ОВС	окисно-відновна система
ОМК	олігопероксидний метолакомплекс
КГЕ	2-{[(4-ізопропіл бензил)окси]метил} оксиран
ККМ	критична концентрація міцелоутворення
кріоТЕМ	кріогенна проникна мікроскопія
КС	куменовий спирт
МА	малеїновий ангідрид
ММ	макромер
МП	1-(1- <i>трет</i> бутилперокси-1-метилетил)-4-(або 3)-ізопропілбензен

MPP	малокутове рентгенівське розсіювання
MCC	міцелоподібна супрамолекулярна структура
НМП	нітроксид-індукована полімеризація
пВВМ	полі(ВЕР-ко-ВА-ко-МА)
ПЕГ	поліетиленгліколь
ПЕГМА	полі(етилен гліколь) метил етер метакрилат
пОкс	полі(2-оксазолін)
пЕОкс	полі(2-етил-2-оксазолін)
пЕОксМА	полі(2-етил-2-оксазолін) метакрилат
пМОкс	полі(2-метил-2-оксазолін)
пФОкс	полі(2-фенил-2-оксазолін)
ПРЦ	полімеризація з розкриттям циклу
РАФТ	радикальна полімеризація з передачею ланцюга за механізмом приєднання/фрагментації
Ст	стирен
СтСк	стирен-сульфо кислота
ТБН	<i>трет</i> бутилнітроза
ТГФ	тетрагідрофуран
ТЕМ	трансмійна електронна мікроскопія
УФ	ультрафіолетова
ФМА	фторалкіл метакрилат
ФНР	фтороалкільний нітроксильний радикал
ФПЛ	функціональні передавачі ланцюга
ФС	фтороалкільний спирт
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
IC ₅₀	концентрація напівмаксимального інгібування
PDI	індекс полідисперсності
M _n	середньочислова молекулярна маса
P _n	середньочисловий ступінь полімеризації
NBP	N-вінілпіролідон

ВСТУП

Актуальність теми. Розвиток високотехнологічних галузей науки та промисловості визначає конкурентоздатність країни на внутрішньому і зовнішньому ринках, спроможність вирішувати важливі задачі охорони здоров'я, оборони, екології, освіти. Це потребує постійного інтенсивного пошуку нових сучасних матеріалів та методів їхнього отримання і використання. Численність публікацій, присвячених створенню функціональних матеріалів, зокрема, нано- і мікророзмірних структур, міцел, міжмолекулярних комплексів, гелів, частинок на основі синтетичних, природних та гібридних полімерів різної архітектури з контрольованими структурними і молекулярно-масовими характеристиками та їхньому застосуванню для вирішення сучасних задач діагностики і терапії захворювань, біотехнології, захисту та очищення від забруднення оточуючого середовища свідчить про **актуальність** їхнього цільового конструювання і застосування. Поверхнево-активні полімери бажаної архітектури, які містять гідрофільні та гідрофобні блоки та/або бічні ланцюги з контрольованим вмістом епоксидних, пероксидних, карбоксильних, гідроксильних, амінних та інших реакційних груп є серед предметів особливої уваги дослідників як зручний інструмент для отримання міцелярних носіїв ліків і генетичного матеріалу, діагностики захворювань. Останнім часом серед носіїв ліків та інших полімерів біомедичного призначення особливої уваги набули поверхнево-активні біосумісні похідні поліоксазолінів, що обумовлено практичною відсутністю імунної відповіді організму на їхню дію. Однак, систематичний цільовий синтез поверхнево-активних полімерних похідних поліоксазолінів складної архітектури з контрольованими функціональністю, структурними, молекулярно-масовими характеристиками і морфологією та розмірами супрамолекулярних структур на їхній основі є мало дослідженим. Викликають також підвищений інтерес водорозчинні поверхнево-активні полімери із фторовмісними фрагментами та ланцюгами для застосування як носії - тераностики терапевтичних засобів та МРТ моніторингу терапії у реальному часі, а також специфічних маркерів клітин та мікроорганізмів.

Наведений вище аналіз стану досліджень функціональних полімерів свідчить про **актуальність** та **доцільність** розроблення нових методів цільового отримання нових поверхнево-активних функціональних похідних поліоксазолінів та фтороалкільних спиртів і міцелярних супрамолекулярних структур на їхній основі із визначеними архітектурою, структурними характеристиками та контрольованими колоїдно-хімічними властивостями.

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

Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії Національного університету “Львівська політехніка”, а саме розробленню реакційноздатних функціональних поверхнево-активних полімерів для отримання супрамолекулярних структур на поверхнях та в об'ємі, активації міжфазних шарів сумішей полімерів, конструювання наповнених композитів, синтезу біосумісних міцелярних носіїв ліків, нуклеїнових кислот та інших біоактивних сполук синтетичного та природного походження, маркерів патологічних клітин та мікроорганізмів. Дисертація виконана в межах науково-дослідних робіт: ДБ/АМФ «Методи молекулярного конструювання амфіфільних полімерів та супрамолекулярних ансамблів на їх основі в об'ємі і поверхнях» (Державний реєстраційний номер: 0118U000260), ДБ/Поліструктура «Полімер/неорганічні супрамолекулярні структури високо розгалужених зіркоподібних макромолекул для біомедицини, каталізу та енергетики» (Державний реєстраційний номер: 0122U000861), грант CRDF № FSA3-20-66705-0-2 «Ефективні мультиферментні комплекси для гідролізу целюлози у виробництві біопалива: експерименти, теорія і комп'ютерне моделювання» («Efficient multi-enzyme complexes for cellulose hydrolysis in biofuel production: experiments, theory and computer simulations») (2020-2021 pp.), спільні українсько-китайські проєкти “Нековалентні комплекси нерозчинних у воді ліків з синтетичними наноміцелями для їх доставки та збільшення біологічної активності» (М/60-2022 (0122U002632) та М/4-2023 (0123U10336)).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розроблення методів контрольованого синтезу нових поліоксазолін- і фтороалкільмісних поверхнево-

активних макроініціаторів із заданими архітектурою, структурними і молекулярно-масовими характеристиками та функціональних мікро- і наноструктур на їхній основі для застосування як носіїв терапевтичних засобів та маркерів патологічних клітин і мікроорганізмів.

Для досягнення мети необхідно було виконати наступні **завдання**:

- Розробити методи та дослідити закономірності радикальних та нерадикальних реакцій молекулярного збирання поверхнево-активних макроініціаторів на основі пОкс блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури із реакційними кінцевими функціональними групами;
- встановити структурні та молекулярно-масові характеристики поверхнево-активних макроініціаторів на основі пОкс блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури з реакційними кінцевими функціональними групами;
- Розробити методи та дослідити закономірності радикальних та нерадикальних реакцій молекулярного збирання поверхнево-активних макроініціаторів на основі фтороалкільних спиртів із реакційними кінцевими функціональними групами;
- встановити структурні та молекулярно-масові характеристики поверхнево-активних макроініціаторів на основі фтороалкільних спиртів із реакційними кінцевими функціональними групами;
- дослідити закономірності утворення міцелоподібних супрамолекулярних структур поверхнево-активними макроініціаторами на основі пОкс та встановити залежності їхніх колоїдно-хімічних властивостей, розмірів та морфології від архітектури, природи та структури полімерів;
- дослідити закономірності утворення міцелоподібних супрамолекулярних структур поверхнево-активними макроініціаторами на основі фтороалкільних спиртів та встановити залежності їхніх колоїдно-хімічних властивостей, розмірів та морфології від архітектури, природи та структури полімерів;

- дослідити закономірності утворення міцелоподібних супрамолекулярних структур комплексами протипухлинних терапевтичних засобів із поверхнево-активними полімерними похідними пОкс та встановити залежності їхніх колоїдно-хімічних властивостей, розмірів та морфології від архітектури, природи та структури полімерів і терапевтичних речовин;
- дослідити закономірності утворення маркерів патологічних клітин та мікроорганізмів на основі фтороалкільних спиртів та олігонуклеотидів та встановити їхні колоїдно-хімічні властивості;
- дослідити кінетичні закономірності, топохімію дисперсійної полімеризації, ініційованої поверхнево-активними макроініціаторами - стабілізаторами на основі похідних пОкс та фтороалкільних спиртів із пероксидними та гідроксильними групами та колоїдно-хімічні характеристики і морфологію функціональних частинок;
- визначити напрямки практичного використання поверхнево-активних макроініціаторів та супрамолекулярних структур на їхній основі як носіїв ліків, пептидів, олігонуклеотидів, МРТ контрастних маркерів патологічних клітин та мікроорганізмів.

Об’єкт дослідження. Радикальна полімеризація, ініційована бічними та кінцевими гідроксильними та пероксидними групами за участю ФПЛ, реакції приєднання за участю бічних та кінцевих епоксидних груп, телехелатні пероксиди та епоксиди пОкс і ФС, функціональні поверхнево-активні полімери та кополімери пОкс і ФС блочної, гребенеподібної та розгалуженої архітектури, міцелоподібні супрамолекулярні структури, колоїдно-хімічні властивості та морфологія супрамолекулярних структур.

Предмет дослідження. Закономірності радикальної полімеризації в присутності ФПЛ; закономірності ініціювання радикальної полімеризації гідроксильними групами пОкс, ФС та інших сполук, зокрема, вторинними гідроксильними групами похідних пОкс; закономірності приєднання блоків та ланцюгів пОкс до кінцевих та бічних, відповідно епоксидних груп полімерів,

закономірності полімераналогічних перетворень ФС та їхніх функціональних похідних, закономірності кополімеризації пОкс-вмісних макромерів із вінільними мономерами, закономірності утворення та колоїдно-хімічні властивості, розмір і морфологія супрамолекулярних структур на основі пОкс та ФС, встановлення залежностей між архітектурою, функціональним складом, структурними характеристиками та колоїдно-хімічними властивостями полімерів та водних систем доставки ліків на їхній основі.

Методи дослідження. Дилатометрія, гравіметрія, ІЧ та ^1H , ^{19}F ЯМР спектроскопія, елементний та функціональний аналіз, газо-рідинна хроматографія, фотоколориметрія, мас-спектрометрія, визначення поверхневого натягу методом Ребіндера, динамічне світлорозсіювання (ДСР), проникна електронна мікроскопія (ТЕМ), малокутове рентгенівське розсіювання (МРР), нанорозмірна вторинна іонна мас-спектрометрія (NanoSIMS), кондуктометрія, турбідиметрія. Токсичність та терапевтичну дію водних систем доставки препаратів досліджували *in vitro*¹.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено та досліджено стратегію молекулярного збирання та синтезовано нові функціональні поверхнево-активні макроініціатори на основі похідних пОкс і ФС блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури та супрамолекулярні структури на їхній основі поєднанням радикальних та нерадикальних реакцій бічних та кінцевих реакційних центрів молекул полімерів-прекурсорів.

Вперше досліджено закономірності реакцій передачі та обриву вільних радикалів, утворених гідроксильними групами пОкс і ФС у ОВС із сіллю Ce^{4+} в присутності ФПЛ і ТБН, та отримано їхні телехелатні похідні з кінцевими пероксидною та епоксидною групами та стабільним нітроксильним радикалом.

Реакціями ініціювання радикальної полімеризації вінільних мономерів гідроксильними групами пОкс і ФС у ОВС із сіллю Ce^{4+} вперше отримані

¹Дослідження здійснено в Інституті біології клітини НАН України під керівництвом проф.д.б.н., чл.-кор. НАН України Р. С. Стойки

поверхнево-активні блок-кополімери, які містять незмінні блоки пОкс або ФС та блоки полімерів контрольованої довжини та, зокрема, кінцеві реакційні фрагменти ФПЛ та *трет*бутилнітрокисьного радикалу, та досліджені їхні реакції полімераналогічних перетворень.

Вперше реалізований та досліджений підхід до отримання блок-кополімерів із визначеними структурними характеристиками методом обриву полімерних ланцюгів, що ростуть, молекулами пОкс і ФС із кінцевим стабільним нітрокисьним радикалом.

Вперше приєднанням пОкс до епоксидних груп ДС і ТГЩ, відповідно, та наступної реакції радикальної полімеризації отримані розгалужені та зіркоподібні розчинні у воді поверхнево-активні кополімери з ланцюгами пОкс і НВП та супрамолекулярні структури на їхній основі.

Розроблено та досліджено нові підходи до отримання гребенеподібних поверхнево-активних кополімерів із карболанцюговим основним ланцюгом та бічними гетероланцюговими молекулами пОкс: 1) приєднанням молекул пОкс до бічних епоксидних груп кополімеру полі(БЕП-ко-ГМА); 2) реакцією кополімеризації пОкс-вмісного макромеру з функціональними вінільними мономерами. Визначено ефективні константи кополімеризації та параметри мікроструктури кополімерів і встановлено, що в результаті дифузійного контролю полімеризації кополімери містять блоки з ланок низькомолекулярних вінільних мономерів, розділені поодинокими ланками макромеру.

Вперше синтезовані багатоцентрові поверхнево-активні макроініціатори блочної архітектури, які містять блоки пОкс або ФС та олігомерні блоки з бічними пероксидними, ацетатними та карбоксильними групами та їхні координаційні комплекси з катіонами Купруму та досліджені реакції полімеризації, ініційовані ними для отримання частинок будови «ядро-оболонка».

Вперше досліджено емульсійну полімеризацію, ініційовану гідроксильними та пероксидними групами поверхнево-активних похідних пОкс і ФС, та досліджено колоїдно-хімічні характеристики отриманих в результаті полімерних наночастинок будови «ядро-оболонка».

Практичне значення одержаних результатів. Нові функціональні полімерні похідні пОкс блочної, гребенеподібної та розгалуженої архітектури разом із біологами Інституту біології клітин НАНУ (проф., чл.-кор. Р. Стойка) досліджували *in vitro* та *in vivo* як міцелярні носії в системах доставки протипухлинних терапевтичних засобів різної природи, доксорубіцин та нерозчинні у воді похідні тіозалідінонів та алкалоїдів берберину. Дослідження довели нетоксичність носіїв до інтактних та пухлинних клітин, відсутність імунної відповіді та одночасно високу протипухлинну ефективність, що обумовлює можливість зниження необхідної терапевтичної дози та відсутність негативних побічних наслідків терапії. Три-блок-кополімер ФС-блок-пNBП-блок-олігонуклеотид використаний як аналітичний реагент для селективного детектування певних бактерій *Pseudomonasputida* в їхніх сумішах методами люмінесцентної спектроскопії та мас-спектроскопії вторинних іонів. Ініціюванням макроініціаторами похідними пОкс та ФС блочної будови водо дисперсійної полімеризації отримано полімерні нано- та мікрочастинки будови «ядро-оболонка» з контрольованими розміром, розподілом за розміром та функціональністю оболонки, які є перспективними як аналітичні реагенти для діагностики та маркери патологічних клітин.

Особистий внесок здобувача. Пошук та аналіз літературних джерел із наукової проблеми, підготовка та здійснення експериментів та обробка експериментальних даних виконані автором особисто. Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом із науковим керівником – д.х.н., провідним науковим співробітником О.С. Заїченком та д.х.н., старшим науковим співробітником Н.Є. Мітіною. Синтез та аналіз пОкс та деяких їхніх похідних здійснювали у співпраці з к.х.н., с.н.с. Х.І. Гаргай. Похідні пОкс та ФС з кінцевим стабільним нітроксильним радикалом були отримані та досліджені у співпраці з д.х.н., с.н.с. Шевчуком О.М. ФС різних довжин були синтезовані в Інституті органічної хімії НАНУ під керівництвом д.х.н, проф. Ю.Г. Шермолевича. Спектральні та молекулярно-масові характеристики полімерів досліджували у

співпраці з проф. Ю.Г. Шермолівичем. Мікроскопічні дослідження поводити у співпраці з проф. М. Шлоуфом (Інститут Макромолекулярної хімії Чеської АН, м. Прага, Чеська Республіка). Дослідження морфології мицелярних структур методами МРР проведено у Центрі прибережних досліджень та матеріалів імені Гельмгольца (м. Гестхахт, Німеччина) у співпраці з Др. В.М. Харамусом. Нові протиракові препарати на основі тіозалідинону були синтезовані та надані д.фарм.н., проф. Р.Б. Лесиком (Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького). Системи доставки ліків на основі нових носіїв досліджували у співпраці з науковцями Інституту біології клітини НАНУ під керівництвом д.б.н., проф., чл.-кор. НАНУ Р.С. Стойки. Дослідження біомаркерів мікроорганізмів здійснювали методами люмінесцентної мікроскопії та NanoSIMS у співпраці з Др. Г.З. Стриганюком та Др. Н. Мусат у Центрі дослідження навколишнього середовища імені Гельмгольца GmbH-UFZ (м. Лейпциг, Німеччина). Автор вдячний всім колегам за співпрацю в отриманні результатів, які увійшли у спільні наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на таких конференціях:

VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, International research and practice conference “Frühjahrssymposium FJS – 2018”, XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, Conference of young scientists at East West Chemistry Conference – 2018, International conference “East West Chemistry Conference – 2018”, International conference “Physical Organic Chemistry: Recent developments in instrumentation, structure, theory, and mechanisms”, IX Міжнародна науково-технічна конференція «ХІМІЯ ТА СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ», International conference “THE SFNANO – C’NANO JOINT MEETING 2019”, International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2019), International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2020), I Міжнародна науково-практична інтернет-конференція “ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ”, International

conference for young professionals in physics and technology, XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІЇ», International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2021), International Conference on Oxide Materials for Electronic Engineering – fabrication, properties and applications (OMEE-2021), III Міжнародна науково-практична конференція «Topical issues of modern science, society and education», IV Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми практики, науки і шляхи їх рішення», XIII міжнародна науково-практичної інтернет-конференції, International Scientific Online Conference "Modern Advances in Organic Synthesis, Polymer Chemistry and Food Additives" in honor of Prof. Stanislav Voronov, dedicated to the 80th anniversary of birth”, V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», The 7th International scientific and practical conference “Modern research in world science”, The 8th International scientific and practical conference “Modern research in world science” (October 29-31, 2022), «Modern directions and movements in science Luxembourg», «Стратегічні напрямки розвитку науки: фактори впливу та взаємодії», «Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття».

Публікації.

Основні положення дисертації відображені в 34 наукових публікаціях, з яких 7 статей (1 стаття в науковому фаховому виданні України; 6 статей у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та Web of Science) та 27 тез доповідей на міжнародних і вітчизняних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 214 сторінках. Робота складається з анотації, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел (259 найменування) і додатків.

ЧАСТИНА 1

Літературний огляд. Сучасний стан проблеми.

В останнє десятиліття найбільш помітним явищем у галузі синтезу полімерів, яке фактично перевернуло звичні уявлення про міжмолекулярну взаємодію макромолекул, став своєрідний «парад» високо розгалужених макромолекул, включаючи гребенеподібні, гіперрозгалужені та зіркоподібні, а також унікальних матеріалів на їх основі.

У роботах [1-3] продемонстровано надзвичайно високий рівень регулювання властивостей матеріалів, який досягнутий за рахунок контролю архітектури таких полімерів. Запропонований підхід до регулювання тривимірної (надмолекулярної) структури за принципом «властивості-через-архітектуру» відноситься до найбільш прогресивних методів керування властивостями полімерного матеріалу на стадії синтезу («знизу-вгору») та відкриває можливість застосування передових технологій при створенні сучасних матеріалів. Архітектура розгалужених та гребенеподібних полімерів, на відміну від архітектури лінійних полімерів, забезпечує значні переваги при проектуванні нових матеріалів із заданими властивостями [4]. По-перше, властивості матеріалу можуть варіюватися в широкому діапазоні без порушення хімічного складу полімерів шляхом зміни тільки архітектури прищеплених блоків, що визначається набором параметрів (ступеня полімеризації відповідних бічних ланцюгів, відстанями між прищепленими ланцюгами тощо). Наприклад, значення модуля пружності можна змінити на чотири порядки за рахунок щільності прищеплення та довжин бічних ланцюгів [5-6]. Це значно розширює можливості полімерних технологій, у яких фізичні властивості матеріалу зазвичай задавались його хімічним складом. По-друге, маючи безліч незалежно контрольованих параметрів архітектури полімерів, можна програмувати різні фізичні (ступінь набрякання, температура плавлення тощо) та колоїдно-хімічні (поверхнева активність, розміри міцелярних структур та їх морфологія) властивості. І, що найважливіше, змінювати ці параметри можна незалежно один від одного [7]. Це відкриває можливості отримання матеріалів із унікальною комбінацією зазвичай несумісних властивостей, таких, наприклад, як

м'якість і водночас пружність [8-9]. Зазвичай поєднання таких властивостей характерне лише для біологічних тканин. По-третє, розгалужені макромолекули мають підвищену реакційну здатність завдяки наявності безлічі потенційно функціональних реакційноздатних кінцевих фрагментів бічних ланцюгів, які у подальшому використовують для отримання кополімерів складнішої архітектури [10-11]. Це обумовлює особливий теоретичний та практичний інтерес полімерів складної архітектури для широкого спектру застосування, зокрема, для цільового отримання функціональних супрамолекулярних структур, які перспективні як носії терапевтичних засобів та генетичного матеріалу.

1.1. Функціональні супрамолекулярні структури на основі поліамфіфілів складної архітектури для застосування у сучасній терапії.

Функціональні супрамолекулярні структури, міцели, везикули, міжмолекулярні, зокрема, інтерполіелектролітні комплекси, гелеві, полімерні та полімер-неорганічні частинки, які утворюють синтетичні, природні або гібридні полімери, набули важливого значення та застосування у діагностиці, терапії, біотехнології, енергетиці, каталізі та інших галузях [12-14]. Створені на їх основі водні системи доставки ліків і нуклеїнових кислот вирішують важливі проблеми хемо- та генної терапії, наприклад, адресної доставки не розчинних у воді ліків, запобігання їх токсичній дії при транспортуванні, небажаним побічним наслідкам протиракової терапії, подолання набутої резистентності до дії ліків та існуючих в організмі біологічних бар'єрів [15].

Процеси їх утворення внаслідок самоорганізації амфіфільних макромолекул відкривають унікальні можливості для розробки нових матеріалів для застосування у нанотехнологіях [16-17]. І, як показали дослідження, термодинамічна несумісність різних блоків кополімерів викликає просторову організацію та утворення нано- та мікророзмірних супрамолекулярних структур керованої морфології з новими властивостями [18-19]. Такі приклади можна знайти у біосистемах, де організація у структури різних амфіфільних макромолекул та їх інтегровані дії дозволяють виконувати високо специфічні функції у живих клітинах [18, 20]. Використання

поліамфіфілів складної архітектури обумовлює можливість прогнозованого керування такими складними процесами як контроль морфології супрамолекулярних структур в результаті здійснення в них «м'яких», зокрема гідрофобних і електростатичних взаємодій, утворення водневих зв'язків.

Оборотність нековалентних взаємодій дозволяє змінювати морфологію та функції супрамолекулярних структур у відповідь на різні зовнішні стимули, що додатково забезпечує гнучкість конструювання та виготовлення інтелектуальних амфіфільних матеріалів та функціональних пристроїв [21]. Так лінійні блок-кополімери утворюють міцели аналогічно до самозбирання у міцели низькомолекулярних поверхнево-активних речовин (ПАР). І в той же час, оскільки ланцюг блок-кополімеру складаються з більшого числа мономерних ланок, вільна енергія міцелоутворення для них є більшою ніж при утворенні міцел низькомолекулярними ПАР. Це пояснюється переплутуванням полімерних ланцюгів та їх сильнішою взаємодією, яка перешкоджає швидкому молекулярному обміну складових компонентів міцел порівняно з низькомолекулярними ПАР [22]. Із збільшенням концентрації блок-кополімеру, один із блоків якого є розчинний при низькій концентрації, блоки агрегують і утворюють міцелоподібні супрамолекулярні структури, при цьому сольовфільний блок утворює набряклу корону навколо сольовфобного ядра. На відміну від міцел низькомолекулярних ПАР, в полімерних міцелах є ковалентний зв'язок в індивідуальних молекулах всередині гідрофобного ядра. Цей зв'язок перешкоджає динамічному обміну мономерних ланок між вільними та зв'язаними у полімерних міцелах [23]. У водному середовищі поверхнево-активні блок-кополімери збираються у сферичні, трубкоподібні або циліндричні структури міцел та везикул. Це забезпечує їх жорсткість і стабільність [24]. Морфологія цих структур залежить від багатьох факторів: функціональності та архітектури полімеру, його концентрації, наявності домішок і природи розчинників тощо [25], варіювання яких обумовлює широкий діапазон міцелярних структур від простих сферичних і циліндричних міцел до більш складних неперервних і двошарових (ламелі, везикули) структур. Основним же фактором, який впливає на морфологію міцел, є гідрофільно-гідрофобний

баланс кополімерів [26], що визначається гідрофільною об'ємною фракцією f . Для амфіфільних блок-кополімерів із значенням f 35% утворюються полімерні везикули, тоді як при значенні f більше 45% утворюються сферичні міцели [27]. Морфологія міцел також залежить від природи середовища, температури та рН. Міцели, які отримано з триблок-кополімеру [28], дендримерного блок-кополімеру [29] або зіркоподібного блок-кополімеру [30], демонструють унікальну морфологію тороїдів [31] або багатокомпонентних міцел [32], які не утворюються із диблок-кополімерів. Фактори, які визначають розмір полімерних міцел, включають молекулярну масу поліамфіфілів, число агрегації, відносну частку гідрофільних і гідрофобних ланцюгів та умов синтезу [33-34]. Варіюванням структурних та молекулярно-масових характеристик амфіфільних кополімерів здійснюють контроль розміру, форми та морфології полімерних міцел.

Ошибка! Зкладка не определена.. У міцелярному ядрі утворюється гідрофобний домен, який може бути використаний для солюбілізації гідрофобних молекул, зокрема, нерозчинних у воді ліків. Більшість погано розчинних у воді ліків може бути легко включена в ядро полімерних міцел для подолання проблем із розчинністю, що забезпечує можливість їх парентерального застосування у фізіологічному розчині [35]. Це обумовлює перспективність застосування міцел та структур, утворюваних поверхнево-активними блок-кополімерами та полімерами іншої архітектури, для цільової доставки ліків [36]. Як правило, нерозчинні у воді терапевтичні засоби можуть бути завантажені в гідрофобне ядро шляхом фізичного захоплення або взаємодії з сегментами, які утворюють ядро, тоді як гідрофільна частина оболонки забезпечує стабілізацію міцел у воді. Необхідна концентрація лікарського засобу повинна підтримуватися в межах терапевтичного діапазону протягом тривалого часу. Оскільки міцелярний носій лікарського препарату виводиться із організму шляхом клубочкової фільтрації або поглинанням ретикуло-ендотеліальною системою [37], слід уникати біотрансформації або метаболізму полімерів, які утворюють міцелу, в організмі. Це досягається шляхом контролю молекулярної маси полімеру, розмірів та функціональності поверхні носія [38-39].

Блок-кополімерні та інші полімерні міцели розробляють для ряду спеціалізованих застосувань, включаючи доставку препаратів до селективних клітин з функціональними фрагментами, які реагують на різні подразники, зокрема, рН [40] або температуру [41]. Полімерні міцели можуть містити люмінесцентні мітки [42], зокрема, квантові точки [43], контрастні магнітні наночастинки [44] для мічення патологічних клітин і є суттєво стійкішими за міцели з молекул низькомолекулярних ПАР і тому виявляють меншу цитотоксичність [45]. Гідрофільна оболонка та контрольований розмір полімерних міцел запобігають їх механічному видаленню шляхом фільтрації та небажаному накопиченню в селезінці [46]. Це забезпечує продовжений кровообіг препарату в організмі. Функціональна полімерна оболонка, яка стабілізує міцелу, взаємодіє з білками плазми та клітинними мембранами, що сприяє особливому поглинанню терапевтичних речовин у шлунково-кишковому тракті. Крім того, немає необхідності в зміні хімічної структури лікарських засобів для покращення, наприклад, їх розчинності у воді [47].

Можливість молекулярного контролю функціональності та архітектури макромолекул, їх структурних та молекулярно-масових характеристик обумовлює отримання широкого асортименту супрамолекулярних структур із необхідними розмірами та морфологією [36, 48] і стимулює розвиток розробки матеріалів із заданими властивостями [49-50]. У роботі [51] представлені результати досліджень простого синтезу ліпосом, модифікованих аргінілгліціласпарагіновою кислотою, поліетиленгліколем і холестеринном для можливого застосування в системах доставки нерозчинного у воді протипухлинного засобу паклітакселю. На даний час інтерес дослідників до створення супрамолекулярних структур носіїв викликають розгалужені, гіперрозгалужені, зіркоподібні та дендритні полімери [52-53]. Ці класи макромолекул привернули увагу через їх унікальні властивості, зумовлені розгалуженою архітектурою та великою кількістю функціональних груп, які забезпечують високу розчинність і, як правило, низьку в'язкість розчинів [54]. Природа функціональних груп на поверхні супрамолекулярних структур визначає їх взаємодію та стабільність у системах доставки, а топологічна та хімічна

різноманітність функціональних груп в “ядрі” (внутрішній частині розгалуженого полімеру) забезпечує необхідний розмір, абсорбційну здатність та контрольоване вивільнення різних речовин, лікарських препаратів або молекул хімічних каталізаторів [55-56]. Супрамолекулярні структури розгалужених полімерів, лінійно-розгалужених блок-кополімерів та інших полімерів складної архітектури є перспективними функціональними матеріалами для передових технологій, контрольованої доставки ліків, штучних ферментів та біосенсорів. Поєднання в одній макромолекулі кількох полімерних ланцюгів різної природи було використано для отримання міцелярних структур різноманітної морфології та розмірів. Так в результаті оборотного синтезу з контрольованою передачею ланцюга отримано нові фторовмісні поліамфіфіли диблочної, гребенеподібної, розгалуженої архітектури [57]. В результаті модифікації циклодекстрину синтезовано полімери у формі каракатиці [58] та медузи та досліджено їх самозбирання у міцелоподібні супрамолекулярні структури [59]. Розгалужені (ко)полімери є універсальними будівельними блоками для створення чутливих до зовнішніх чинників нанорозмірних функціональних матеріалів, зокрема, чутливого до світла гіперрозгалуженого Янус-полімеру (JHBP), який складається з двох різних гіперрозгалужених полімерів [60]. У звичайних поліамфіфілів гідрофобні та гідрофільні фрагменти зв'язані ковалентними зв'язками. У поліамфіфілів складної архітектури ієрархічна самоорганізація реалізується в результаті нековалентних рушійних взаємодій, зокрема, утворення водневих зв'язків, клатратних структур типу «господар-гість», електростатичної взаємодії, утворення координаційних комплексів із катіонами металів. Зворотна природа нековалентних взаємодій обумовлює динамічне переключення структури, морфології та функції у відповідь на різні зовнішні чинники, концентрацію розчину, рН середовища, тиск, температуру, електромагнітне випромінювання [61]. В цьому випадку кінцева морфологія супрамолекулярних структур визначається структурними особливостями будівельних блоків та балансом між гідрофобними та гідрофільними сегментами поліамфіфілів [62]. Ефективний розподіл гідрофільних та гідрофобних ділянок є первинною нековалентною рушійною силою для

утворення таких структур, як міцели, везикули, мікроемульсії, ліотропні рідкі кристали. Дизайн супрамолекулярних структур поліамфіфілів може бути здійснений введенням до їх складу комплементарних груп або полімерних блоків, які сприяють міжмолекулярній взаємодії та самоорганізації та визначають її морфологію [63].

Функціональні полімерні міцели відіграють ключову роль в оптимізації рецептур водних систем адресної доставки терапевтичних засобів [64] та захисту сполук, які легко розкладаються при транспортуванні [65]. Важливою функцією систем цільової доставки ліків є їх затримка та вивільнення у локальних зонах органів-мішеней [66], захист від ферментативної деградації, посилення клітинного поглинання. Ці аспекти мають значний вплив на ефективність лікування [67]. Цільова локалізована терапія, необхідна для безпечного та ефективного лікування, особливо при використанні токсичних препаратів, забезпечується їх контрольованим вивільненням в органі-мішені в результаті дії внутрішніх або зовнішніх подразників [68]. Полімерні та полімер - неорганічні нано- та мікроструктури використовуються також як діагностичні реагенти – тераностики, які забезпечують одночасне діагностування, лікування та контроль перебігу терапії в реальному часі методами МРТ або КТ [69].

Незважаючи на низку проблем, які запобігають широкому використанню нанорозмірних структур для терапії, наприклад, їх потенційна токсичність і низька кореляція властивостей *in vivo* та *in vitro*, все більша кількість наноструктурованих полімерних носіїв ліків схвалена до терапії або проходить клінічні випробування [70]. У порівнянні із іншими носіями полімерні носії відрізняються контрольованими розміром, наявністю специфічних векторів, високим навантаженням діючих речовин, які забезпечують тривалий час циркуляції ліків у крові [71], їх адресну доставку та полегшене проникнення у пухлини [72]. На відміну від наночастинок та ліпосом, полімерні міцелярні носії можна отримати та масштабувати за дешевими і простими технологіями [73]. Полімерні носії покращують біодоступність препарату та забезпечують контрольоване вивільнення ліків у локальних зонах, що зменшує їх загальну токсичність і небажані побічні

наслідки терапії [74]. Дослідження морфології полімерних міцел є важливим для прогнозування їх поведінки *in vivo*, оскільки їх форма, розмір і будова впливають на час циркуляції, біорозподіл та поглинання клітинами [75].

Зазвичай терапевтичні засоби не є селективними і вражають здорові клітини. Це призводить до систематичних побічних ефектів, які обмежують ін'єкційну дозу ліків. Тому актуальними є роботи з підвищення протипухлинної ефективності та зменшення побічної дії терапевтичних речовин. На поверхні полімерних міцел іммобілізують специфічні молекули векторів для активного націлювання на певні патологічні клітини, що є необхідним для ефективної хіміотерапії раку [76]. Різноманітні вектори на поверхнях нанорозмірних носіїв, антитіла або лектини, які можуть розпізнавати патологічні клітини, були досліджені та широко застосовувані для селективного націлювання на пухлини [77], що суттєво збільшує ефективність хіміотерапії. Полімерні міцели є об'єктом інтенсивних досліджень щодо використання для кількох шляхів доставки ліків, однак досі вони використовуються переважно для внутрішньовенної інфузії хіміотерапевтичних препаратів [78]

Із аналізу літератури видно, що поверхнево-активні полімери із контрольованими архітектурою, функціональністю, структурними та молекулярно-масовими характеристиками відіграють важливу роль у створенні супрамолекулярних нано- і мікроструктур із потрібними розміром, формою, морфологією та властивостями, які є необхідними для цільового застосування у медицині, біотехнології та інших передових високотехнологічних галузях. В той же час, незважаючи на їх високий терапевтичний потенціал, полімерні міцелярні носії все ще мають незначний внесок у загальну область лікувальних засобів [79], очевидно внаслідок недостатнього асортименту біологічно толерантних поверхнево-активних полімерів із необхідними та прогнозованими архітектурою, структурними, колоїдно-хімічними та біологічними характеристиками.

1.2. Методи конструювання поліамфіфілів складної архітектури.

Розвиток методів синтезу та модифікації полімерів та кополімерів дозволив підійти до вирішення найважливіших практичних завдань сучасних технологій отримання поверхнево-активних полімерів із необхідними та прогнозованими архітектурою, структурними, колоїдно-хімічними та біологічними характеристиками для конструювання супрамолекулярних міцелоподібних структур на їх основі. Синтезу та властивостям блочних, гребенеподібних, розгалужених і високо розгалужених полімерів, які здатні до самоорганізації в супрамолекулярні структури та властивості яких можуть змінюватись в залежності від структури та природи прищеплених блоків, ступеня розгалуженості полімерних ланцюгів, присвячені роботи [80-81]. При цьому все різноманіття описаних у літературі методів синтезу таких структур можна розділити на три основні підходи: отримання блочного та гребенеподібного полімеру методом "прищеплення від" із одним або декількома кінцевими або бічними реакційними центрами полімерного ініціатора, отримання гребенеподібного полімеру "прищепленням через" кополімеризацією з функціональним макромером і отримання блочного та гребенеподібного полімеру шляхом "прищеплення до" до різних реакційних центрів полімеру" [82]. Кожен із цих підходів має свої переваги та недоліки, які потрібно враховувати при плануванні синтезу блочних, гребенеподібних, розгалужених та блочно-розгалужених поліамфіфілів. Ще у 80-х роках минулого століття синтезовано полімери складної архітектури. В роботі [83] описані способи утворення блочних та розгалужених поліамфіфілів за реакціями кінцевих та бічних карбоксильних, амінних та цвіттеріонних груп лінійних полімерів, причому для отримання бічних полімерних ланцюгів використовували такі синтез.

У 1991 році Канаока зі співавторами були першими, хто синтезував розгалужені кополімери вінілових естерів методом живої катіонної полімеризації [84]. Після зняття захисту блок полярного 2-гідроксиетилвінілового ефіру містив гідроксильні групи для забезпечення розчинності у воді, тоді як неполярний блок *трет*бутилвінілового естеру забезпечував розчинність у неполярних розчинниках, причому справжню розчинність у воді набували полімери з великим вмістом

фрагментів полярного полімерного блоку. Так само у 1992 р. Сандерс із співавторами синтезували амфіфільний розгалужений зіркоподібний блок-кополімер на основі похідних норборнену шляхом метатезної полімеризації з розкриттям кільця (ring-opening metathesis polymerisation, ПРЦ). Хоча включення до структури полімеру карбоксильних функціональних груп на периферії покращувало розчинність у полярних розчинниках, проте не вдалося отримати розгалужені полімери, які б розчинялись у воді, навіть у лужних середовищах [85]. Протягом останніх кількох десятиліть розробка «живих» методів полімеризації в більш м'яких умовах, наприклад, полімеризація з розкриттям лактонного циклу та контрольована радикальна полімеризація, обумовила створення синтетичних методів отримання розгалужених і гіперрозгалужених полімерів, розширивши універсальність їх властивостей. Меєр зі співавторами в 2004 році повідомив про розробку синтетичних підходів і синтез цілого ряду розгалужених і зіркоподібних блок-кополімерів, що складаються з ПЕГ-розгалуженого ядра та прищепленого полі(капролактону різної довжини [86]. Методом радикальної полімеризації з переносом атома (ATRP) Панг із співавторами [87] синтезували розгалужений амфіфільний кополімер. Причому на першій стадії синтезу був отриманий полімерний ініціатор - блок-кополімер на основі циклодекстрину з кількома відгалуженнями, які містили бромідні фрагменти. Стирен і *трет*бутилакрилат були обрані як мономер на другій стадії полімеризації. Для отримання поліамфіфілів синтезований полімер обробляли кислотою для утворення акрилатних карбоксильних груп. Аналогічний АТРП підхід використовували Порее і співавтори для отримання ряду амфіфільних розгалужених блок-кополімерів із полярним полі[оліго(етиленгліколь)-метакрилатним] первинним внутрішнім блоком та неполярним полі(лаурил метакрилатним) зовнішнім прищепленим блоком, регулюючи кількість ініціюючих центрів на полі[оліго(етиленгліколь)метакрилаті] [88]. Скей та співавтори показали, що розгалужені та зіркоподібні полімери за типом полі(амінокислот) можуть бути синтезовані методом оборотної полімеризації з передачею ланцюга [89-90]. Для отримання розгалужених кополімерів Хедрик та колеги використовували двох

стадійний синтез. На першій стадії на основі полі(капролактону) був отриманий полімерний АТРП ініціатор із бромідними групами, яким потім ініціювали кополімеризацію метилакрилату та гідроксиетилметакрилату [91]. Автори показали, що цей простий та ефективний синтетичний підхід дозволяє легко контролювати молекулярну масу, гнучкість макромолекул та кількість полімерних розгалужень [92]. Спираючись на цю роботу, Цао зі співавторами синтезували амфіфільні гібридні кополімери з гідрофобним розгалуженим полі(L-лактидним) ядром і прищепленими гідрофільними аліфатичними поліестерами [93], які використали для створення мембран [94]. Юань та співавтори аналогічним методом синтезували термочутливий кополімер, включивши до складу прищеплених ланцюгів оліго(етиленгліколеві) фрагменти [95-96]. Отримані полімери містили гідрофобну полі(капролактонову) основу та прищеплений статистичний кополімер 2-(2-метоксиетокси)етилметакрилату та олігоетиленгліколь метакрилату. Одним із простих та зручних синтетичних підходів для отримання полімерів складної архітектури є використання телехелатних полімерів із кінцевими функціональними групами. Такі полімери використовуються як агенти для утворення просторово зшитих полімерних сіток [97], прекурсори для отримання лінійних, гребенеподібних та зіркоподібних макромолекул [98]. Полімери з кінцевими функціональними групами можуть застосовуватись для отримання термопластичних еластомерів, поверхнево-активних речовин, емульгаторів і стабілізаторів водних або органічних дисперсій, синтезу функціональних макромерів для модифікації поверхні [99]. Полімери з кінцевими функціональними фрагментами отримують методами контрольованої поліконденсації, полімер аналогічних перетворень або радикальної полімеризації за участю функціональних передавачів ланцюга, так званих телогенів [100-101]. Основними перевагами методу радикальної полімеризації є висока швидкість процесу, простота здійснення та широкий вибір мономерів, які здатні до полімеризації. Для синтезу полімерів складної архітектури із використанням телехелатних реакційноздатних полімерів застосовують методи контрольованої радикальної полімеризації, які дозволяють отримувати полімери з регульованими молекулярною масою,

структурою та функціональністю [102], а саме: радикальна полімеризація з переносом атома (АТРП), опосередкована нітроксидом радикальна полімеризація (НМП), полімеризація з оборотним приєднанням-відщепленням передавача ланцюга (РАФТ). Проте при застосуванні всіх цих методів кінцевий продукт забруднений великою кількістю солей відновника, які значно ускладнюють отримання чистого продукту. Крім того, не всі мономері, наприклад, ненасичені кислоти, можуть бути використані для отримання полімерів та кополімерів такими методами [103].

Введення кінцевих функціональних груп в молекули телехелатних олігомерів здійснюється також використанням радикальних ініціаторів або агентів передачі ланцюга, які містять функціональні фрагменти [104]. Використання агентів передачі полімерних ланцюгів є зручним та ефективним методом, який забезпечує контроль довжин кінетичних та матеріальних ланцюгів, тобто швидкість і вихід полімеризації та контрольовану молекулярну масу та звужений молекулярно-масовий розподіл макромолекул. Однак участь функціональних передавачів ланцюга при радикальній полімеризації не обмежується можливістю контролю кінетичних параметрів полімеризації та молекулярно-масових характеристик утворюваних полімерів. Входження в результаті реакційних кінцевих груп функціональних фрагментів передавача в молекули олігомерів надає можливість їх цільового використання для полімераналогічних перетворень для отримання блок-кополімерів за різними механізмами. Було показано [105], що наявність кінцевого пероксидовмісного фрагменту в молекулі олігомеру, отриманого за участю похідного ізопропілбензену з пероксидною групою, забезпечує його використання як олігомерного ініціатора для отримання блок-кополімерів.

Синтез блок-кополімерів методом радикальної полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами, дає ряд переваг у порівнянні з іншими методами: окисно-відновна полімеризація зводить до мінімуму побічні реакції та процес відбувається при низьких температурах [106-107]. Як ініціатори часто використовуються системи на основі солей Ce^{4+} або перманганатів, які

поєднуються з відновником, який містить у структурі гідроксильну, амінну або карбоксильну групу [108].

В роботі [109] описана полімеризація метилметакрилату (ММА), ініційована церій амоній нітратом та відновниками політетрафурандіолом (ПТФФ-діол) або полікапролактондіолом (ПКЛ-діол) у водній азотній кислоті, в результаті чого отримано блок-кополімери пММА-блок-ПТФ пММА-блок-ПКЛ. Чакмак і співавтори [110] використовували окисно-відновні реакції для ініціювання полімеризації та отримання блок-кополімерів акриламід у та етиленгліколю (пААм-ПЕГ), які містили азогрупи в основному ланцюзі.

В роботах [111-112] описаний синтез функціональних блок кополімерів, зокрема, термочутливих, де використовували для ініціювання окисно-відновну систему на основі нітрату церію та макроініціатора ПЕГ.

Синтез блок-кополімеру полі(метилметакрилат)-блок-полі(N-ізопропіл акриламід) [ПММА-блок-ПНІПАМ] був здійснений у дві стадії, на першій стадії використовували окисно-відновну систему церій(IV) амоній нітрат та ініціатор бром-1-пропанол. Синтезований ПММА з кінцевим бромовмістним фрагментом в подальшому був використаний на другій стадії полімеризації як ініціатор радикальної полімеризації з переносом атома для отримання блоку ПНІПАМ [113].

Поєднанням методів АТРП та окисно-відновної полімеризації синтезували розгалужений полі(гідроксиетилметакрилат)-*графт*-полі(акриламід) [114]. Автори досліджень продемонстрували можливість утворення таких розгалужених структур – полімерних щіток – ковалентно прищеплених до скляної поверхні.

Використанням окисно-відновної системи диперйодатокупрат (III) калію ($[\text{Cu}(\text{H}_3\text{IO}_6)(\text{H}_2\text{O})_2]$) [ДПК]/ПЕГ в лужному водному середовищі отримано блок-кополімери метилакрилату і полі(етиленгліколю) [115].

Функціональні кополімери блочної, гребенеподібної, зіркоподібною архітектури, а також полімерні щітки, отримували синтезом, який поєднує методи традиційної радикальної полімеризації, контрольованої радикальної полімеризації та окислювально-відновною полімеризацією, а також реакціями взаємодії бічних та кінцевих реакційноздатних груп полімерів із комплементарними функціональними

полімерними ланцюгами. Із аналізу літературних джерел зрозуміло не лише високий інтерес дослідників, але реальні можливості синтетичної полімерної хімії до цільового конструювання полімерів складної архітектури з контрольованими функціональністю та структурними характеристиками складових ланцюгів та блоків.

1.3. Поверхнево-активні полімери полі(2-оксазоліну) та функціональні супрамолекулярні структури на їх основі.

Поліоксазоліни (пОкс) (полі(2-алкіл/арил-2-оксазолін)) або полімери, що містять ланцюги пОкс, викликають зростаючий інтерес для біомедичного використання [116]. Унікальні властивості пОкс, такі як біосумісність та непомітність для імунної системи в організмі визначають їх як потенційну альтернативу системам доставки ліків на основі поліетиленгліколю (ПЕГ), золотого стандарту для біомедичного застосування [117]. Проблеми потенційної імуногенності полімерів ПЕГ [118] і способів його біодеградації [119] спонукали пошук полімерів, які могли б його замінити або доповнити. Серед полімерів, які розглядалися в цьому контексті, особливо перспективними вважаються гребенеподібні полі(оліго-(етиленгліколь)метакрилати [120-121], полі(N-(2-гідроксипропіл)-метакриламід [122], полісаркозин [123], полівінілпіролідон [124] і поліцвіттеріони [125]. Слід зазначити, що пОкс продемонстрував один із найбільш перспективних результатів, а його кон'югат із засобом для лікування хвороби Паркінсона в даний час проходить клінічні випробування [126]. Поліоксазоліни синтезують катіонною полімеризацією з розкриттям циклу (CROP). Жива катіонна полімеризація з розкриттям циклу 2-оксазолінів ідеально підходить для отримання амфіфільних блок-кополімерів, оскільки як гідрофільні, так і гідрофобні полі(2-оксазоліни) легко отримати змінюючи природу замісника в бічному ланцюгу мономеру, а блок-кополімери можуть бути легко одержані послідовним додаванням другого мономеру після повної конверсії першого мономеру. Наприклад, Біндер і Грубер повідомили про синтез ряду блок-кополімерів із полі(2-метил-2-оксазоліном) як гідрофільним блоком у поєднанні з різними гідрофобними

2-оксазолінами з утворенням гідрофобного блоку [127]. Ці амфифільні кополімери самозбираються у водному розчині, причому зі збільшенням молекулярної маси та масової частки гідрофобного блоку збільшується і розмір агрегатів.

Для регулювання хімічних і фізичних властивостей синтезованих полімерів використовують відповідні функціональні ініціатори та обривачі полімерного зростаючого ланцюга, що дає можливість отримати полімери з реакційними кінцевими фрагментами [128-129]. Включення довгих алкільних фрагментів при використанні відповідних ініціаторів або функціональних передавачів ланцюга при полімеризації 2-оксазолінів також дозволяє отримувати амфифільні структури, що утворюють міцели. Волет і Аміел повідомили про міцелоутворюючі полі(2-метил-2-оксазоліни), що були синтезовані при використанні ліпофільного ініціатора [130]. Винник та співавтори продемонстрували утворення міцелярних агрегатів у водних розчинах ряду полі(2-етил-2-оксазолінів) та полі(2-ізопропіл-2-оксазолінів) з кінцевими ноктадецильними ланцюгами та обговорили їхню термореактивну поведінку [131]. Філіпов із співавторами запропонували спосіб включення перфторованих фрагментів у поліоксазолін шляхом обриву зростаючої полімерної ланцюга перфторованою карбоною кислотою замість отримання справжніх гідрофобно-гідрофільних блок кополімерів. Досить широкий спектр доступних перфторкарбонових кислот дозволяє легко варіювати довжину фторованого фрагмента і таким чином впливати на формування супрамолекулярних структур та зменшення критичних концентрацій міцелоутворення через сильну гідрофобність фторованих фрагментів і відсутність взаємодії з вуглеводневими гідрофобними доменами [132].

Описані способи введення кінцевих фрагментів таких як стирен [133], акрилати [134-135] і метакрилати [126, 136], що забезпечує отримання макромерів (ММ), які можна використовувати для утворення розгалужених і гребенеподібних кополімерів. Наприклад, в результаті кополімеризації метилметакрилату і метакрилоїлвмісного полі(2-етил-2-оксазоліна) (пЕОкс) були отримані розгалужені кополімери, що реагують на зміну рН і температуру. Проте при отриманні гребенеподібних і розгалужених полімерів на основі пЕОкс методами

вільнорадикальної, РАФТ або нітроксид-радикальної полімеризації (Nitroxide-mediated radical polymerization, НМП) дослідники зіштовхнулися з труднощами через стеричний ефект, який запобігає досягненню високої конверсії при полімеризації, а полімери, що утворюються, мають ступінь полімеризації менше 25. Метатезна полімеризація з розкриттям кільця (ПРЦ) застосовувалася для синтезу широкого спектру полімерів різноманітної архітектури, гребенеподібних, розгалужених та дендритних [137]. За методом ПРЦ полімеризації макромерів, які містять ПЕГ або поліоксазолін та фрагменти норборнену, з використанням рутенієвих ініціаторів синтезовані полімери з функціональними бічними ланцюгами із контрольованою молекулярною масою та її розподілом [138-139]. Зшивання живих поліоксазолінових ланцюгів призводить до унікальної архітектури: зіркоподібним полімерним щіткам [140], яким властива щільна мономолекулярна міцелоподібна структура з функціональністю, яку можливо контролювати як на периферійних ділянках макромолекули так і в "ядрі". Завдяки цьому макромолекулярна структура може містити терапевтичні засоби та/або рентген-, МРТ- агенти для рентгенівського дослідження, магнітно-резонансної томографії або флуоресцентні мітки для їхньої візуалізації в ближній інфрачервоній області [141].

Наявність функціональних кінцевих фрагментів у молекулах поліоксазолінів забезпечує включення його ланцюгів або блоків у полімери складної архітектури, такі як блок-кополімери, гребене- або зіркоподібні полімери за реакціями приєднання або «click»-реакціями [142-143]. Так само синтезують гібридні біологічно активні кополімери пОкс з білками, пептидами, вуглеводнями для їх потенційного медико-біологічного застосування [144]. Легкий синтез та утворення міцелярних та інших супрамолекулярних наноструктур поверхнево-активними полімерними похідними полі-2-оксазолінів обумовили їх застосування як носіїв для доставки, зокрема, гідрофобних низькомолекулярних препаратів [144].

Синтезовано термочутливі триблок-кополімери типу АВА полі(2-метил-2-оксазолін)-блок-(2-ізопропіл-2-оксазолін-ко-2-бутил-2-оксазолін)-блок-полі(2-метил-2-оксазолін) з різними співвідношеннями мономерних ланок, які досліджено

як носії для цільової доставки та контрольованого вивільнення ліків в організмі [145-146]. Встановлено, що поліоксазоліни з етильним або ізопропільним бічними замісниками мають нижчу критичну температуру розчинності та фазових переходів ніж у їхніх полімерних похідних [147].

Синтезовано градієнтні кополімери з ланцюгами 2-метил-2-оксазоліну та 2-феніл-2-оксазоліну, які були досліджені як носії нерозчинних у воді терапевтичних засобів [148]. Супрамолекулярні структури з їх молекул у водних розчинах є сферичними міцелами, везикулами або складнішими агрегатами в залежності від складу кополімеру. Встановлено, що молекули індометацину при змішуванні з ними проявляють себе як гідрофобні центри агрегації макромолекул, що спричиняло утворення агрегатів великих розмірів. В роботі Седлачека і співавторів проаналізовано залежності колоїдно-хімічних характеристик та ємності міцелярних контейнерів ліків від довжини полімерного ланцюга та довжини блоків градієнтного блок-кополімеру (2-оксазоліну) [149].

Люксенхофер та співробітники синтезували поверхнево-активні кополімери - похідні полі(2-оксазолінів) [150], які запропоновано для застосування як міцелярних носіїв для поліпшення розчинності гідрофобних ліків у водному розчині із їх вмістом від 30 мас.% до 50 мас.%. Встановлено, що міцелярні структури похідних пОкс є перспективними високо ємнісними платформами для доставки не лише одного, а й для кількох лікарських засобів [151], що забезпечує їх синергетичну дію і збільшення терапевтичної ефективності лікування.

1.4. Поверхнево-активні фторовмісні полімери та супрамолекулярні структури на їх основі для передових біомедичних застосувань.

Фторовмісні полімери являють винятковий інтерес для різноманітних галузей промисловості, зокрема, для біомедичного застосування. Висока термостабільність фторовмісних полімерів забезпечується міцним C-F зв'язком. Їх інші корисні властивості включають гідрофобність та ліпофобність, стійкість до хімічних реагентів і погодних умов, низьку поверхневу енергію та високі ізоляційні властивості. Їх змочувальні та гідрофобні характеристики варіюються залежно від

складу і структури полімерів [152]. Яо та ін. [153] показали, що фторовмісні групи мають нижчу поверхневу енергію ніж функціональні вуглецеві ланцюги та відокремлюються від поверхні, щоб зменшити загальну поверхневу енергію, та підвищують гідрофобність поверхні. Перфторовані полімери надзвичайно інертні завдяки високій міцності зв'язку C-F (480 кДж моль [154]) і захисним ефектам, які фторовмісні замісники надають основному вуглецевому скелету. Перфторвуглеводні поширені як антипірени, барвники, поверхнево-активні речовини, зокрема, спеціальні полімери [155-156], аналітичні реагенти візуалізації [157], мастила тощо. Перфторвуглеводні є інертними речовинами, що обумовлює можливості їх використання у медицині. Їх можна використовувати як високоефективні переносники кисню [158], як мітки для неінвазивної візуалізації за методом медичної резонансної томографії (МРТ) [159], для підвищення ефективності доставки ліків [160-161] та для забезпечення спорідненості до клітинних мембран [162]. Фторовмісні носії використовують для доставки олігонуклеотидів для покращення їх проникнення через клітинну мембрану при терапії та підвищення стійкості до нуклеази [163]. Встановлено, що ДНК [164] та ПНК (пептидо-нуклеїнові кислоти) [165], модифіковані перфторвуглецевими ланцюгами, виявляють підвищену здатність до проникнення в клітини. Враховуючи можливості використання фторовмісних полімерів для МРТ-візуалізації та контролю біологічних властивостей нуклеїнових кислот, існує інтерес до синтезу структур тераностиків на основі фторовмісних кон'югатів ДНК [166]. Як надмолекулярні будівельні блоки перфторвуглеці мають тенденцію мінімізувати взаємодію з іншими сполуками, створюючи окрему фазу як від гідрофільної так і ліпофільної фаз, так званий "ефект фтору" [167-168]. Введення фторовмісних ланок у наноструктури ДНК збільшує діапазон використання ДНК-нанотехнологій генної терапії та інженерії [169]. Серед розмаїття галузей використання фторовмісних полімерів окремої уваги заслуговує магнітно-резонансна томографія ^{19}F (^{19}F МРТ), яка є різновидом неінвазивної, нерадіоактивної діагностичної методики без ендогенних фонових сигналів та обмеження глибини проникнення, що забезпечує однозначні та кількісні методи

фізіологічних та фармацевтичних досліджень [170]. Впровадження ^{19}F МРТ зондів варіюється від націлювання на клітини [171] та відстеження мічених клітин *in vivo* [172], діагностики раку [173], моніторингу запалення [174], виявлення амілоїдних бляшок [175], визначення *in situ* парціального тиску кисню (pO_2) [176], дослідження метаболізму ліків, наприклад, 5-фуроурацилу [177], вимірювання внутрішньоклітинного/позаклітинного рН [178] або концентрації катіонів у клітинах і тканинах [179]. Зонди ^{19}F були випробувані в імунотерапії колоректального раку з міченими дендритними клітинами, тривають інші клінічні випробування [180-181]. ^{19}F магнітно-резонансна томографія у разі перфторовмісних амфіфілів є складною задачею, оскільки для отримання інтенсивного сигналу потрібна велика кількість атомів фтору. Однак агрегація цих поліамфіфілів у нерухому фазу може зменшити або повністю погасити сигнал [182]. Контроль розташування та вмісту атомів фтору в полімерах у результаті їх цільового синтезу забезпечує підсилення та оптимізацію сигналів у МРТ дослідження. Застосування МРТ ^{19}F значною мірою було обмежено асортиментом контрастних речовин - наноемульсії супергідрофобних перфторованих сполук, перфтороктил броміду, перфторполіетерів або циклічного перфтор-15-краун-5-етеру, які були першим поколінням контрастних речовин ^{19}F МРТ [183-184]. Їх ефективність для молекулярної візуалізації була незадовільною через неоднорідність, погану стабільність, особливо швидке накопичення та затримку в печінці, а також розщеплення перфторованих речовин, що спричиняє зменшення інтенсивності сигналу. Нанорозмірні зонди, які отримано збиранням амфіфільних фторовмісних полімерів у супрамолекулярні міцелярні структури, є не лише універсальними платформами-носіями з унікальними фізико-хімічними властивостями та функціональними можливостями, які контролюють рН середовища [185], забезпечують ферментативну активність [186], забезпечують контроль окислювально-відновного потенціалу [187] та активних форм кисню [188], але і достатньо високу інтенсивність МРТ сигналу. Розробка бажаних контрастних речовин для ^{19}F МРТ візуалізації все ще лишається актуальною проблемою, вирішення якої потребує необхідність отримання фторовмісних міток

із наступними властивостями: 1) високий магнітно-еквівалентний вміст ^{19}F ; 2) вузький пік сигналу ^{19}F МРТ *in vivo*; 3) постійна швидкість релаксації в складному біологічному середовищі; 4) лінійна кореляція між інтенсивністю сигналу ^{19}F МРТ та кількістю контрастних речовин; 5) біосумісність та низька імуногенність.

Емульсії перфорованих полімерів, які мають високу газорозчинну здатність, у 1960-х роках досліджено як кровозамінники [189]. Розчинність кисню (при 37°C, 1 атм) у перфорованих полімерах становить 40–50 об.%, порівняно з 2,5 об.% для води. На відміну від стехіометричного зв'язування кисню з порфірин-залізними ділянками гемоглобіну, для яких властива сигмоподібна крива зв'язування кисню, розчинення кисню в перфторованих полімерах є пасивним процесом і розчинність газу в рідині перфторованих полімерів прямо пропорційна його парціальному тиску. Властивості рідин перфторованих полімерів, які розчиняють газ у дихальних шляхах, обумовили їх використання в медичній біотехнології для рідкої вентиляції недоношених дітей, які страждають на респіраторні захворювання [190], та для посилення газопостачання клітин у їх культурах [191]. Зрозуміло, що особливі властивості та можливості застосування таких полімерів обумовлюють надзвичайно високий інтерес для розвитку досліджень та створення нових фторовмісних полімерів із керованими функціональними характеристиками.

Таким чином, аналіз літератури свідчить про актуальність та доцільність цільового синтезу нових перспективних функціональних поверхнево-активних полімерів, зокрема, макроініціаторів, із бажаними архітектурою, функціональністю, структурними та молекулярно-масовими характеристиками та на їх основі супрамолекулярних нано- та мікроструктур із контрольованими розмірами та морфологією для застосування в сучасних технологіях діагностування, терапії та біотехнології.

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристика.

Мономери:

N,N-диметиламіноетил метакрилат (ДМАЕМ) (Fluka) – вміст основної речовини 98 %, використовували без додаткової очистки; $d_4^{20} = 933 \text{ кг/м}^3$; $n_D^{20} = 1,439$.

Гідрат натрієвої солі 4-стиренсульфонової кислоти (CmCk) (Sigma-Aldrich) – використовували без додаткової очистки.

2-третбутилперокси-2-метил-5-гексен-3-ін (БЕП) був отриманий за методикою [192], висушений над сульфатом магнію, після очистки вакуумною перегонкою продукт мав наступні константи: $d_4^{20}=0,867$ (літ. 0,8670), $n_D^{20}=1,4480$ (літ.1,4482) .

Вінілацетат (ВА), *бутилакрилат* (БА), *бутилметакрилат* (БМА), *N-вініл-2-піролідон* (NBП) були очищені вакуумною перегонкою, після чого їх константи співпадали з літературними [193].

Малеїновий ангідрид (МА) був очищений сублімацією у вакуумі. Температура його топлення після очистки була 325 К (літ. 325,9 К) [194].

Гліцидилметакрилат (ГМА) (Sigma-Aldrich) – використовували без додаткової очистки.

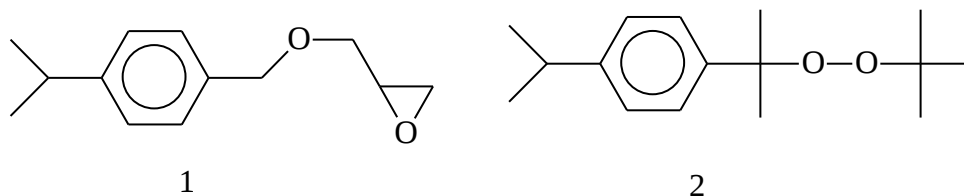
Полі(етилен гліколь метил етер) метакрилат (ПЕГМА) (Aldrich) – вміст основної речовини 97 %, використовували без додаткової очистки. Молекулярна маса ПЕГМА = 475 г/моль.

ФПЛ:

Ізопропілбензен (ІПБ), *куменовий спирт* (КС) (Sigma-Aldrich) – використовували без додаткової очистки.

2-(4-Ізопропілбензилокси)метилоксиран (КГЕ) (рис. 2.1, сполука 1) отримували взаємодією кумінового спирту з епіхлоргідрином у присутності

1-ізопропіл-4-[1-(третбутилперокси)-1-метилетил]бензен (МІП) (рис. 2.1, сполука 2) синтезували за методикою [196], сушили над сульфатом магнію, після очистки вакуумною дистиляцією продукт мав наступні константи: $d_4^{20}=0,867$ (літ. 0,867); $n_d^{20}=1,448$ (літ. 1,448).



2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил (ДФПГ) (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки: ($M_w = 394$ г/моль).

E-30 – натрій алкілсульфонат $C_{15}H_{31}SO_3Na$, якій мав наступні колоїдно-хімічні характеристики: ККМ = 0,037%, $\sigma = 34$ мН/м [198].

N,N'-азо-ізобутиронітрил (ДАК) очищали перекристалізацією. $T_{пл}$ після очистки 378-379 К.

Гідроксид натрію (“ХЧ”, ГОСТ 4328-77); гідроксид калію (“ХЧ”, ГОСТ 24363-80).

Епоксидна смола діанова (Епоксид А, (ДС)) - Дигліцидиловий етер бісфенолу, $M_n = 340,4$ Да (Sigma-Aldrich).

2-Метил-2-нітропропан (третбутилнітроза, ТБН) (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки.

Біологічно активні речовини, використані у роботі:

(8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезоксі- α -L-ліксогексопіранозил)окси-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксилацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендіон (рис. 2.2., доксорубіцин, Докс), цитотоксичний перепарат, антибіотик антрациклінового ряду, що володіє протипухлинною активністю. Для досліджень використовували розчин доксорубіцину гідрохлориду з концентрацією діючої речовини 50мг/мл торгової марки TEVA (Ізраїль).

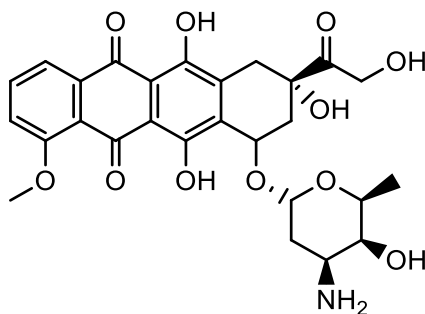


Рис. 2.2. Структурна формула Докс.

Олігонуклеотид C6-EUB338-Fam-6 (Biomers Pte Ltd.) з послідовністю нуклеотидів 5'- ГЦТ ГЦЦ ТЦЦ ЦГТ АГГ АГТ -3' ($M = 6000$ г/моль) містить

універсальну бактеріальну пробу *EUB338* мічену флуоресцеїном, що дозволяє візуалізувати бактерії (за рахунок флуоресцентної гібридизації *in situ*) [199].

(Z)-5-(5-бромо-2-оксоіндолін-3-іліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-3-(нафтален-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)тіазол-4(5H)-он (Les3833), (рис. 2.3).

Водонерозчинний протираковий препарат на основі тіозалідинону. Синтезований та наданий д.фарм.н., проф. Р.Б. Лесиком (Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького).

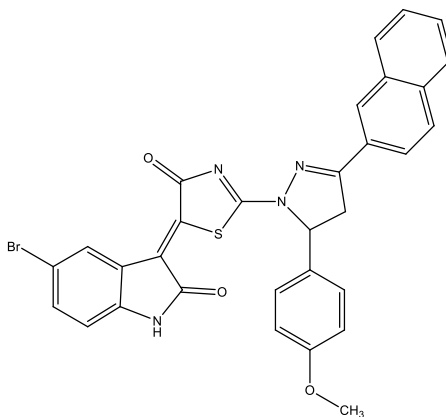


Рис. 2.3. Структурна формула Les3833.

9,10-диметокси-5,6-дигідро-[1,3]диоксоло[4,5-g]ізохіноліно[3,2-a]ізохінолін-7-іум хлорид (берберин) (рис. 2.4а) використовувався при виконанні біологічної частини досліджень в Інституті біології клітини НАНУ під керівництвом чл.-кор. проф. Р. Стойки.

9-(гексилокси)-10-метокси-5,6-дигідро-[1,3]диоксоло[4,5-g]ізохіноліно [3,2-a]ізохінолін -7-іум хлорид (похідна берберину, 9-ОГПБ) (рис. 2.4б) використовувався при виконанні біологічної частини досліджень в Інституті біології клітини НАНУ під керівництвом чл.-кор. проф. Р. Стойки.

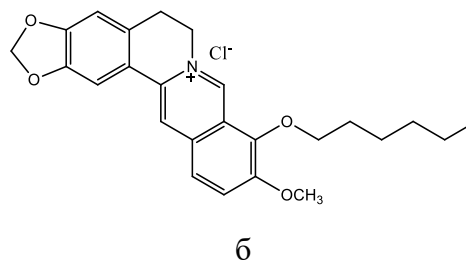
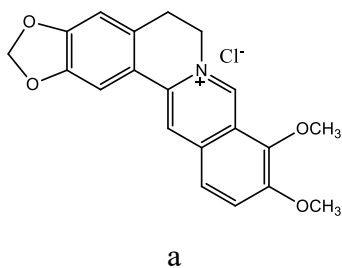


Рис. 2.4. Структурні формули берберину та 9-ОГПБ.

2.2. Методики синтезів та експериментів.

Поліоксазоліни були синтезовані та проаналізовані к.х.н., с.н.с. Х.І. Гаргай та використовувались без додаткової очистки.

пОкс-ФПЛ. Наважку пОкс (0,01 моль/л) розчиняли в ацетоні та завантажували в круглодонну колбу, захищену від світла. Додавали передавач ланцюга (0,005-0,03 моль/л) та розчин солі Церію в ацетоні (0,01 моль/л). Реакційну суміш термостатували при 298 К впродовж 8 годин. Відганяли розчинник пониженому тиску. Продукт відмивали гексаном та водним розчином аміаку (0,25 %) з подальшим центрифугуванням. Кінцевий продукт сушили до сталої ваги при пониженому тиску.

пОкс-епоксидна група (синтез через ЕПХГ). В реактор зі зворотнім холодильником та магнітною мішалкою завантажили 1 г пОкс, 0,2 мл епіхлоргідрину (ЕПХГ) та триетилбензиламоній хлорид (ТЕБАХ) (каталітичну кількість). Додавали 25 мл безводного ДМФА, розчиняли при 333 К при перемішуванні та поступово всипали 0,1 г порошкоподібного NaOH. Перемішували реакційну масу 8 год при 333 К. Відфільтровували осад, а фільтрат пропускали через колонку з Al_2O_3 . Продукт сушили у вакуумі.

пОкс-ТБН. Окремо готували розчини пОкс, ТБН та солі Церію в ДМФА. $[пОкс] = [сіль\ Церію] = 0,05-0,1$ моль/л, $[пОкс] : [ТБН] = 1 : 1,2-1,5$. Після повного розчинення всі компоненти переносили в затемнену ампулу і продували аргоном. Ампулу запаювали і термостатували на 24 год при 298 К. Після синтезу пОкс-ТБН висаджували в бензен, сушили, розчиняли в 0,25 % аміачному розчині, центрифугували осад, а серум сушили до постійної ваги.

Полімери пОкс-NBП (метод “grafting from”). Наважку пОкс-МП (0,01-0,04 моль/л) розчиняли в 2-пропанолі (або діоксані у випадку пФОкс-МП) та поміщали в калібрований дилатометр з ціною поділки 0,01 мл. Додавали вінілпіролідон (1 моль/л), продували аргоном та термостатували 6 годин при 363 К. Цільовий полімер виділяли переосадженням гексаном з ацетону. Сушили до постійної ваги за температури 323 К та тиску 2 мм.рт.ст.

Лінійний полімер пNBП-КГЕ отримували за методикою [101].

Полімери nПЕГМА-блок-nФМА-КГЕ, nПЕГМА-КГЕ, nФМА-блок-nNBП-КГЕ, отримували за методиками [200].

Полімер-блок-nЕОкс (метод “grafting to”). В реактор зі зворотнім холодильником та магнітною мішалкою завантажували 0,15 г пЕОкс, 0,5 г полімеру із кінцевим епоксидним фрагментом та 10 мл безводного CH_2Cl_2 . Розчиняли за температури 313 К при перемішуванні та прикапували розчин 0,12 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в 3 мл CH_2Cl_2 . За вказаної температури перемішували реакційну масу 15 год. Відфільтровували осад та сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст. за температури 313 К.

nЕОкс-блок-полімер (метод “grafting from”). В круглодонний дилатометр з ціною поділки 0,01 мл поміщали розчин пЕОкс в ацетоні (0,005 моль/л), мономер (1 моль/л) та розчин солі Церію (0,005 моль/л). Дилатометр закривали від світла та термостатували 6 годин при 298 К. Цільовий полімер виділяли переосадженням гексаном з ацетону. Сушили до постійної ваги при 333 К та тиску 2 мм.рт.ст..

ГЛЦ-nNBП-КГЕ. Гліцидол (ГЛЦ) (0,02-0,2 моль/л) розчиняли в ацетоні, додавали NBП (1 моль/л) та КГЕ (0,05-0,2 моль/л). Реакційну суміш поміщали в закритий від світла дилатометр. Додавали розчин солі Церію (0,02-0,2 моль/л), продували аргоном та термостатували 6 годин при 298 К. Продукт очищали трикратним переосадженням гексаном з ацетону та промиванням водним розчином аміаку з подальшим центрифугуванням. Надосадочний розчин сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст. до сталої маси.

nNBП-блок-(nМОкс)₂. В реактор зі зворотнім холодильником та магнітною мішалкою завантажували 1,16 г пМОкс (1100 Да) та 1,75 г ГЛЦ-nNBП-КГЕ. (3500 Да). Додавали 10 мл безводного CH_2Cl_2 та 20 мл безводного діоксану. Розчиняли при перемішуванні при 313 К та прикапували розчин 0,15 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в 2 мл безводного CH_2Cl_2 . Перемішували реакційну масу 8 год та залишали на ніч. Фільтрували через скляний фільтр та відганяли розчинник за температури 353 К та сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст..

ДС-блок-(nОкс)₂. В реактор зі зворотнім холодильником та магнітною мішалкою завантажували 0,002 моль ДС та 0,0042 моль пОкс. Додавали 30 мл безводного CH_2Cl_2 . Прикапували розчин 0,15 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в 2 мл CH_2Cl_2 .

Перемішували реакційну масу 8 год при 313 К. Фільтрували через скляний фільтр та відганяли розчинник при 353 К та сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст..

ДС-блок-(пОкс)₂-графт-(пНВІІ)₂. Наважку ДС-блок-(пОкс)₂ (0,001 моль/л) розчиняли в ацетоні, додавали НВІІ (1 моль/л) та розчин солі Церію (0,002 моль/л). Реакційну суміш поміщали в захищені від світла дилатометри з ціною поділки 0,1 мл та термостатували 15 годин при 298 К. Цільовий продукт очищали діалізом (3500 Да). Одержані полімери сушили під вакуумом до постійної маси.

ТГІЦ отримували за відомою методикою [201].

ТГІЦ-графт-(пОкс)₃: в реактор зі зворотнім холодильником та магнітною мішалкою завантажували попередньо 0,15 г ТГІЦ та 2,1 г пОкс. Додавали 20 мл безводного CH₂Cl₂. Прикапували 0,1 мл розчину BF₃·OEt₂ в 2 мл безводного CH₂Cl₂. Перемішували реакційну масу 18 год при 313 К. Відганяли розчинник при 353 К та сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст.

ТГІЦ-графт-(пОкс)₃-графт-(пНВІІ)₃. Наважку ТГІЦ-графт-(пОкс)₃ (0,001 моль/л) розчиняли в ацетоні, додавали НВІІ (1 моль/л) та розчин солі Церію (0,003 моль/л). Реакційну суміш поміщали в захищені від світла дилатометри з ціною поділки 0,1 мл та термостатували 15 годин при 298 К. Цільовий продукт очищали діалізом (3500 Да). Одержані полімери сушили під вакуумом до постійної маси.

Полімер п(ВЕП-ко-ГМА) отримували за методикою [202].

п(ВЕП-ко-ГМА)-графт-пОкс. Мольне співвідношення пОкс і ГМА-ланок 1:2. Наважки пОкс, п(ВЕП-ко-ГМА) та BF₃·OEt₂ розчиняли окремо у діоксані. Розчин каталізатора додавали по краплинах до розчину полімеру при перемішуванні. Цей розчин додавали по краплинах до розчину пОкс при перемішуванні при 313 К. Після 8 годин до реакційної суміші додавали надлишок метанолу для розкриття епоксидних груп, що не вступили в реакцію, та продовжували перемішування ще 1 годину. Очищення продукту проводили методом діалізу (6000 Да). Одержані кополімери сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст. до постійної маси.

Мономер пОксМА. В реактор зі зворотнім холодильником та магнітною мішалкою завантажували 0,9 г безводного пОкс та розчиняли в 20 мл безводного CH₂Cl₂, додавали 0,2 мл ГМА та гідрохінон. При перемішуванні при 298 К

прикапували розчин $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 мл в 1 мл CH_2Cl_2). Перемішували реакційну масу 18 год при 313 К. Фільтрували реакційну масу, відганяли розчинник при 313 К, промивали продукт ацетоном та сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст. до постійної маси.

n(*n*ОксМА)-ко-мономер). Окремо готували розчини ДАК в 1-пропанолі (0,055 моль/л), та комономеру (СтСК та НВП) (0,19 моль/л) та макромеру пОксМА (0,01 моль/л). Реакційну суміш поміщали в дилатометри з ціною поділки 0,1 мл та термостатували 15 годин при 338 К. Цільовий продукт очищали методом діалізу (3500 Да). Одержані кополімери сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст. до постійної маси.

*n*ВВМ. В дилатометри з ціною поділки 0,1 мл поміщали 0,05 моль/л ДАК, по 1 моль/л ВА, ВЕП та МА, 0,1 моль/л ФПЛ (КГЕ або КС) в етилацетаті. Суміш термостатували 6 годин при 338 К. Одержані полімери виділяли послідовним переосадженням гексаном з ацетону. Одержані кополімери сушили у вакуумі 0-2 мм.рт.ст. до постійної маси.

*n*Окс-*n*ВВМ. В реактор зі зворотнім холодильником та магнітною мішалкою завантажували 0,65 г пОкс-КГЕ або пОкс-ЕПХГ та 1 г пВВМ. Додавали 25 мл безводного ДМФА. Прикапували розчин (0,1 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в 1 мл ДМФА). Реакційну суміш перемішували 16 год при 313 К. Віддували розчинник при 298 К та очищали діалізом.

Полімеризацію ВА в присутності *n*Окс або *n*Окс-ТБН проводили в цільнопаяних дилатометрах з ціною поділки 0,1 мл. Розчин ВА (1 моль/л) в етанолі поміщали в дилатометр. Додавали розчин пОкс або пОкс-ТБН (0,3-2 %мон) та розчин ДАК (0,02 моль/л). Реакційну суміш термостатували 6 годин при 333 К.

ФС різних довжин були синтезовані в Інституті органічної хімії НАНУ під керівництвом д.х.н, проф. Ю.Г. Шермолевича (табл. 2.1):

Табл. 2.1.

Молярна маса та умовне позначення ФС різної довжини

Брутто-формула ФС	Умовне позначення	Молярна маса, г/моль
$\text{HO}-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_6\text{H}$	$\text{FC}(\text{CF}_2)_6$	332
$\text{HO}-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_8\text{H}$	$\text{FC}(\text{CF}_2)_8$	432
$\text{HO}-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_{10}\text{H}$	$\text{FC}(\text{CF}_2)_{10}$	532
$\text{HO}-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_{12}\text{H}$	$\text{FC}(\text{CF}_2)_{12}$	632

ФС-ФПЛ. Окремо у ацетоні розчиняли ФС (0,15 моль/л) та еквімолярні кількості ФПЛ та солі Церію. Всі розчинені речовини змішувались та завантажувались у калібровані круглодонні дилатометри з ціною поділки 0,01мл. Зразки витримували в темряві 48 годин при 298 К. Одержані продукти очищали послідовним переосадженням у аміачному розчині з наступним центрифугуванням та гексаном з ацетону. Сушили зразки при 298 К до постійної маси. Вихід продукту визначали за допомогою газової хроматографії за кількістю пероксидних фрагментів у відмитому зразку.

ФС-ТБН. Окремо готували розчини ФС, ТБН та солі Церію в ацетоні. $[\text{пОкс}] = [\text{сіль Церію}] = 0,05\text{-}0,1$ моль/л, $[\text{пОкс}]:[\text{ТБН}] = 1:1,2\text{-}1,5$. Після повного розчинення всі компоненти переносили в затемнену ампулу і продували аргоном. Ампулу запаювали і термостатували на 24 год при 298 К. Після синтезу ФС-ТБН сушили від ацетону, відмивали гексаном, сушили та розчиняли у воді. До водорозчинної фракції додавали 0,25 % аміачний розчин, центрифугували осад, а серум сушили до постійної ваги.

ФС-nNBП (через реакцію термолізу кінцевої пероксидної групи). Синтез полімеру здійснювали методом радикальної полімеризації, ініційованою кінцевим пероксидним фрагментом. Наважку ФС-ФПЛ (0,05-0,3 моль/л) розчиняли в 1-пропанолі. Додавали NBП (1 моль/л). Суміш завантажували у калібровані круглодонні дилатометри з ціною поділки 0,01мл. Зразки витримували 10 годин при 358 К. Одержані продукти виділяли послідовним переосадженням у воді з наступним центрифугуванням. Сушили зразки при 298 К до постійної маси.

ФС-полімер-ФПЛ. Наважку солі Церію розчиняли у ацетоні без доступу світла. Паралельно у ацетоні розчиняли ФС (0,02-0,2 моль/л), мономер (1-2 моль/л) та ФПЛ (0 – 0,6 моль/л). Всі розчинені речовини змішувались та завантажувались у калібровані круглодонні дилатометри з ціною поділки 0,01мл. Зразки витримували в темряві 24 год при 298 К. Одержані полімери виділяли послідовним переосадженням у воді та аміачному розчині з наступним центрифугуванням після кожного етапу. Сушили зразки при 298 К до постійної маси.

ФС-*n*NBП-*n*ДМАЕМ. Наважку ФС-пNBП-МП (0,05-0,2 моль/л за кількістю О-О) розчиняли в ДМФА. Додавали ДМАЕМ (1 моль/л). Суміш завантажували у калібровані круглодонні дилатометри з ціною поділки 0,01мл. Зразки витримували 10 год при 363 К. Одержані полімери виділяли послідовним переосадженням гексаном з ацетону. Сушили зразки при 298 К до постійної маси.

ФС-блок-*n*NBП-блок-олігонуклеотид. Наважку ФС-блок-пNBП-КГЕ розчиняли у воді при постійному перемішуванні на магнітній мішалці. До розчину полімеру поступово додавали водний розчин олігонуклеотиду. Отриману систему витримували без доступу світла протягом 48 год при 293 К. Продукт очищали діалізом (8 кДа). Мольне співвідношення ФС-блок-пNBП-КГЕ до олігонуклеотиду складало 10:1.

Полімеризацію NBП в присутності ФС-ТБН проводили в цільнопаяних дилатометрах з ціною поділки 0,1 мл. Розчин NBП (1 моль/л) в етанолі поміщали в дилатометр. Додавали розчин ФС-ТБН (1-5 %мон) та розчин ДАК (0,03 моль/л). Реакційну суміш термостатували 6 годин при 343 К.

Полімеризацію БМА за відсутності та в присутності ТБН проводили в цільнопаяних дилатометрах з ціною поділки 0,1 мл захищених від світла. Розчин БМА (1 моль/л) в ацетоні поміщали в дилатометр. Окремо готували та додавали розчини ФС (5-10 %мон), солі Церію (5-10 %мон) та ТБН (0,1-0,5 %мон). Реакційну суміш термостатували 6 годин при 298 К.

Синтез олігопероксидного металокомплексу (ОМК) проводився за наступною методикою: в трьох горлу колбу з мішалкою та термометром при температурі 298 К завантажували 10% спиртовий розчин полімеру і спиртовий розчин солі Купруму. Реакційну суміш перемішувалась протягом заданого часу, після чого ОМК був виділений з розчину переосадженням у дистильовану воду. ОМК відмитий від солі водою на фільтрі Шотта. Отримані ОМК сушилися під вакуумом до постійної маси.

Методика фракціонування полімерів за допомогою діалізу. Полімери фракціонували також методом діалізу [203], використовуючи діальзні мембрани з різною величиною пор для різних фракція полімерів: MWCO 12-14 кДа; MWCO 6-

8 кДа; MWCO 3,5 кДа; MWCO 1 кДа. Для проведення діалізу використовувалися целюлозні мембрани виробництва Sigma-Aldrich. Розчин полімеру поміщали в целюлозний мішечок (діалізну мембрану) і занурювали в чистий розчинник. Для уникнення сорбції макромолекул на поверхню мембрани розчинник постійно перемішували, діаліз проводили 24 години при кімнатній температурі

2.3. Методики кінетичних досліджень.

Конверсію макромерів (S) визначали дилатометричним методом [204]:

$$S = \frac{\Delta V}{V \cdot k} \cdot 100\% \quad (2.1),$$

Де V – вихідний об'єм мономеру при визначеній температурі, мл; ΔV – зміна об'єму мономеру за визначений проміжок часу, мл; k – коефіцієнт контракції мономеру при визначеній температурі [205].

Швидкість полімеризації W визначали з стаціонарної ділянки кінетичної кривої загальної зміни конверсії мономеру від часу $S=f(\tau)$.

Швидкість полімеризації (моль/л·с) розраховували за формулою:

$$W = \frac{W_p \cdot [M]}{100} \quad (2.2),$$

де W_p – швидкість полімеризації, %/с; [M] – концентрація мономеру, моль/л.

Окрім контролю за перебігом полімеризації поруч з дилатометричним використовують гравіметричний метод. Пробу реакційної суміші вносили в попередньо зважений бюкс, зважували з точністю 0,0002 г і сушили під вакуумом до постійної ваги. Конверсію мономеру розраховували за формулою:

$$S = (M_p/M_M) \cdot 100\% \quad (2.3),$$

де M_p - маса полімеру, визначеного гравіметрично, г; M_M - маса мономерів у вихідній суміші, перерахована на масу наважки, г.

Порядок реакції за реагентами визначали з логарифмічних залежностей швидкості полімеризації від концентрації реагентів в початковий момент часу.

Ефективну константу швидкості полімеризації визначали з рівняння [206]:

$$W = k_{ef} \cdot [I]^n \cdot [M]^m \quad (2.4),$$

де W – швидкість полімеризації, моль/(л·с); $[I]$ – концентрація ініціатора, моль/л; $[M]$ – концентрація мономеру, моль/л; n, m – порядок реакції за ініціатором та мономером відповідно.

Методика визначення констант кополімеризації. Для визначення r_1 і r_2 використовували метод Файнемана-Росса [207]. У цьому методі рівняння складу кополімеру має вигляд:

$$\frac{m_1[M_1]}{m_2[M_2]} = \frac{[M_2] + r_1[M_1]}{[M_1] + r_2[M_2]} \quad (2.5),$$

де $[M_1]$; $[M_2]$ – концентрація мономерів; m_1, m_2 – вміст ланок M_1 и M_2 в кополімері.

Розділивши чисельник і знаменник правої частини на $[M_1]$ і позначивши $m_1/m_2 = f$ и $[M_1]/[M_2] = F$, отримаємо:

$$f \cdot F = \frac{1/F + r_1}{1 + r_2 \cdot 1/F} \text{ або } F(1 - f) = r_2 - F^2 f \cdot r_1 \quad (2.6),$$

Побудувавши графік залежності $-F(1 - f)$ від $F^2 f$, можна знайти константи. Тангенс кута нахилу прямої дорівнює r_1 , а відрізок, що відсікається на осі ординат, відповідає r_2 зі зворотним знаком.

Відносна константа передачі полімерного ланцюга ($C_{\text{ФНР}} = k_t/k_p$) на ФНР, визначена із експериментальних кінетичних даних за рівнянням [208]:

$$1/P_n = 1/(P_n)_0 + C_{\text{ФНР}} \cdot ([\text{ФНР}]/[M]) \quad (2.7),$$

де P_n – ступінь полімеризації полімеру, отриманого при певній концентрації ФНР, $(P_n)_0$ – ступінь полімеризації полімеру, отриманого без ФНР. Тоді відносну константу передачі ланцюга на ФНР ($C_{\text{ФНР}}$) можна визначити по нахилу лінійної залежності $1/P_n$ від $[\text{ФНР}]/[M]$ ($[\text{ФНР}]/[M]$ – співвідношення концентрацій ФНР та мономеру).

Константа передачі ($k_{\text{ТФНР}}$) на ФНР розраховується за формулою:

$$k_{\text{ТФНР}} = k_p \cdot C_{\text{ФНР}}, \quad (2.8),$$

де k_p – константа росту ланцюга відповідного мономеру.

Визначення відносної константи передачі ланцюга на ФПЛ ($C_{ФПЛ}$) проводили за методикою [209], використовуючи рівняння:

$$1/P_n = 1/(P_n)_0 + C_{ФПЛ} \cdot ([ФПЛ]/[M]) \quad (2.9),$$

де P_n - ступінь полімеризації полімеру, отриманого при певній концентрації ФПЛ, $(P_n)_0$ - ступінь полімеризації полімеру, отриманого без ФПЛ. Тоді $C_{ФПЛ}$ можна визначити по нахилу лінійної залежності $1/P_n$ від $[ФПЛ]/[M]$. Константа передачі ($k_{tФПЛ}$) на МП розраховується за формулою

$$k_{tФПЛ} = k_p \cdot C_{МП} \quad (2.10),$$

де k_p - константа росту полімерного ланцюга відповідного мономера.

Дослідження кінетики реакції нітросиловмісних радикалів (НР) зі стабільним радикалом дифенілпікрилгідрозилом (ДФПГ) і визначення вмісту нітросильних радикалів у вихідній сполуці. Реакцію взаємодії НР з ДФПГ проводили в метанолі. $[НР] = [ДФПГ] = 5,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Вміст радикалів, які прореагували, визначали за залишковою концентрацією ДФПГ в розчині за його оптичною густиною на спектрофотометрі. Для цього побудували калібрувальну пряму залежності оптичної густини розчину від концентрації ДФПГ. Готували розчин ДФПГ та нітросиловмісної сполуки та паралельно розчин ДФПГ тієї ж концентрації, як стандарт. Розчини термостатували при 313К і через певні проміжки часу з них відбирались аліквоти для визначення поточної концентрації ДФПГ. Концентрація нітросильних радикалів, що прореагувала, визначалась, як різниця між концентраціям ДФПГ у розчині-стандарті та в робочому розчині, який містив НР.

Визначення вмісту ланок NBП або ДМАЕМ визначали за результатами елементного аналізу на Нітроген [206]. Якщо за даними аналізу вміст Нітроген складає a %мас, тоді вміст NBП або ДМАЕМ буде рівним (A , %мас):

$$A = \frac{a \cdot m_1}{14}, \text{ де} \quad (2.11),$$

де m_1 – молекулярна маса ДМАЕМ або NBП.

Вміст пероксидних груп визначали методом газорідинної хроматографії продуктів розкладу полімеру в ізокінетичній точці (483 К) за відомою методикою

[210]. Для визначення вмісту пероксидних груп зразки завантажували в ампули і заливали толуолом, опісля охолоджували, відкачували повітря і заповнювали ампули аргоном. Запаяні ампули витримували 10-15 хв у термостаті при 483 К. Методом газорідинної хроматографії продуктів розкладу [211], у якій використовуються значення площі піків ацетону і *трет*бутанолу, визначали вміст пероксидних фрагментів в полімері. Як внутрішній стандарт використовували хлороформ. Дослідження проводили на хроматографі "Селмі Хром-1".

Вміст епоксидних фрагментів. розраховували з результатів титрування незв'язаної епоксидної групи розчином гідроксиду натрію в присутності фенолфталеїну [206]. Вміст епоксидних груп (X, %) в наважці полімеру (g, г) розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_2 - V_1) \cdot F \cdot 0,0043 \cdot 100}{g}, \quad (2.12),$$

де V_1 – об'єм 0,1 н розчину NaOH, витраченого на титрування контрольної проби, мл; V_2 – об'єм 0,1 н розчину NaOH, витраченого на титрування робочої проби, мл; F – поправочний коефіцієнт для 0,1 н розчину NaOH; 0,0043 – кількість епоксидних груп, що відповідає 1 мл точно 0,1 н розчину NaOH, г; g – наважка полімеру, г.

Поверхневий натяг водних розчинів полімерів вимірювали за методом, що ґрунтується на вимірюванні максимального тиску розриву бульбашки, використовуючи прилад ППНЛ-1 [206]. Для здійснення експерименту готували водні розчини полімерів в діапазоні концентрацій $5 \cdot 10^{-4}$ - $5 \cdot 10^{-2}$ г/мл та витримували їх 24 години при 298 К. Значення максимального тиску в середині бульбашки фіксували в часовій точці 5 с від утворення бульбашки.

Значення граничної адсорбції Γ_{∞} (моль/м²) та площі, що припадає на одну молекулу в насиченому адсорбційному шарі (S_{∞} , Å²) розраховували за формулами:

$$a = R \cdot T \cdot \tilde{A}_{\infty} \quad (2.13),$$

$$S_{\infty} = \frac{1}{\tilde{A}_{\infty} \cdot N_A} \quad (2.14),$$

де R – універсальна газова стала; $R = 8,31$ Дж/(моль·К); T – температура розчину, К; N_A – стала Авогадро ($N_A = 6,022 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹).

Визначення молекулярних мас кополімерів. Молекулярну масу визначали методом гел'проникної хроматографії [212], використовуючи рідинний хроматограф „Waters GPC/HPLC” на стирогелевих колонках, елюент – тетрагідрофуран, швидкість – 0,5 мл/хв. Для калібрування колонок були використані стандарти (полістирен) з вузьким молекулярно-масовим розподілом.

Характеристичну та приведену в'язкість визначали віскозиметричним методом за допомогою віскозиметра Бішофа у воді або органічному розчиннику за відомою методикою [206] і розраховували за формулою:

$$\eta_{\text{пр}} = \tau_1 - \tau_0 / (\tau_1 \cdot C), \quad (2.15),$$

де τ_1 та τ_0 - час витікання розчину полімеру та розчинника, відповідно (с); C - концентрація розчину полімеру, г/100 мл розчинника

Гідродинамічні розміри міцелярних структур утворених полімерами у водному середовищі вимірювали методом динамічного світлорозсіювання (ДСР) на приладі DynaProNanoStar (Wyatt Technology, USA) за технологією неінвазивного зворотного світлорозсіювання при температурі 298К. Концентрація зразків змінювалась в діапазоні 0,5 – 50 мг/мл.

Трансмисійна електронна мікроскопія (ТЕМ-мікроскопія). Зображення міцелоподібних структур одержано на електронному мікроскопі Теснаі G2 Spirit Twin 12 (FEI, Чеська Республіка) з використанням режиму візуалізації у світлому полі при прискорювальній напрузі 120 кВ. Зразки готували наступним чином: 3 мкл розчину полімеру прикапували на мідну ТЕМ-решітку, покриту тонкою електроно-проникною вуглецевою плівкою. Після 1 хв від розчину полімеру позбувались, торкаючись до нижньої частини решітки фільтрувальним папером, після чого зразки залишали до повного висихання при кімнатній температурі.

КріоТЕМ-мікроскопія. 3 мкл розчину зразка наносили на решітку для електронної мікроскопії, покриту пористою вуглецевою підтримуючою плівкою (C-flat 2/1–4 С, Electron Microscopy Science), яку гідрофілізували безпосередньо

перед експериментом під дією тліючого розряду (Expanded Plasma Cleaner, Harrick Plasma, США). Надлишок розчину видаляли фільтрувальним папером (Whatman № 1) протягом ~ 1 с, решітку занурювали у рідкий етан при 92 К. Заморожений зразок повільно переносили в мікроскоп та спостерігали при 100 К, при прискорювальній напрузі 12 кВ.

УФ, ІЧ, ЯМР спектроскопія. Спектри полімерів в ультрафіолетовій та видимій областях записували на приладі Specord – М40. Спектри водних препаратів систем доставки лікарських речовин записували на приладі Nanodrop ND-1000 (Thermo Scientific, USA). Інфрачервоні спектри синтезованих полімерів записували на приладі Specord –М80 у таблетці KBr, вазеліновій олії (нуйолі) або в плівках з розчину у тетрагідрофурані за відомою методикою [213]. ЯМР-спектри записували на спектрометрі ядерного магнітного резонансу ^1H , ^{13}C , ^{19}F Varian-VXR-300 з робочою частотою 299,943 МГц в розчинах дейтерованих розчинників.

Визначення складу кополімеру із поліоксазолін вмісним макромером. Склад бінарного кополімеру визначали за відомою методикою за вмістом Вуглецю у складі кополімеру [206]. А також підтверджували вміст ланок поліетілоксазолінвмісного метакрилату за результатами ЯМР спектроскопі, для кількісного визначення концентрації ланок макромеру у кополімері була використана методика [214] із визначення будь-якої речовини за допомогою ЯМР спектроскопії і розраховуючи її концентрацію за формулою:

$$n_{\text{пОксМА-ланки}}/n_{\text{ст}}=(I_{\text{х}}/I_{\text{ст}})(N_{\text{ст}}/N_{\text{х}}) \quad (2.16),$$

де $n_{\text{пОксМА-ланки}}$ та $n_{\text{ст}}$ –концентрація речовини та стандарту в розчині, $I_{\text{х}}$ та $I_{\text{ст}}$ – інтегральні площі відповідного сигналу в ЯМР спектрі речовини та стандарту, $N_{\text{х}}$ та $N_{\text{ст}}$ кількість ядер речовини, які вносять свій вклад в цей сигнал.

У даному дослідженні як стандарт використовували спектр розчину того ж самого макромеру відомої концентрації ($[\text{пОксМА}]=51$ мг/мл).

Концентрацію ланок (% мас) макромера у кополімері розраховували

$$[\text{пОксМА-ланки}]=(n_{\text{пОксМА-ланки}}/n_{\text{макр}})\cdot 100\% \quad (2.17)$$

$n_{\text{пОксМА-ланки}}$ — концентрація ланок макромеру в розчині, що була розрахована,
 $n_{\text{макр}}$ — концентрація кополімеру в розчині.

Табл. 2.2.

**Вміст ланок пОксМА, розрахований із даних ЯМР спектрів в кополімерах
 п(пОксМА-ко-NBP) та п(пОксМА-ко-СтСК)**

Зразок	Співвідношення мономерів при синтезі $M_{(\text{пОксМА})}:M_2$ %мол	Інтенсивність сигналу стандарту, площа сигналів – $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$ макромеру $I_{\text{ст}}$	Інтенсивність сигналу в кополімері, площа сигналів – $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$ $I_{\text{х}}$	[Стандарт пОксМА]; мг/мл $n_{\text{ст}}$	[Кополімер], мг/мл $n_{\text{х}}$	[пОксМА-ланки] в розчині, мг/мл	[пОксМА-ланки] в кополімері, %мас
пОксМА	Макромер з пОксМА	0,2	-	27	-	-	-
M ₂ - NBP							
Кополімер п(пОксМА-ко-NBP)-МП	33,3:66,7	-	0,25	-	41	33,75	82,32
	14,3:85,7	-	0,27	-	59	36,45	61,78
	6,4:93,6	-	0,21	-	61	28,35	46,48
	2,0:98,0	-	0,12	-	60	16,20	27,00
M ₂ - СтСК							
Кополімер п(пОксМА-ко-СтСК)	12,3:87,7	-	0,11	-	61	14,85	24,34
	8,0:92,0	-	0,09	-	58	12,15	20,95
	4,1:95,9	-	0,06	-	53	8,10	15,28

Малокутове рентгенівське розсіювання (SAXS)². Вимірювання кривих малокутового рентгенівського розсіювання (MPP, SAXS) проводилися на установці P12 BioSAXS Європейської лабораторії молекулярної біології (EMBL) в накопичувальному кільці PETRA III Німецького Електронного Синхротрона (DESY, Гамбург, Німеччина) з використанням Pilatus 2M детектора (1475×1679 пікселів; Dectris, Швейцарія) і синхротронним випромінюванням з довжиною хвилі $\lambda = 1 \text{ \AA}$. Відстань між зразком і детектором становила 4м, що дозволяло проводити виміри в q-діапазоні від 0,6 до 4 nm^{-1} ; q-діапазон був відкалібрований за допомогою дифрактограми стандарту - бегената срібла ($\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{Ag}$). Експериментальні дані були нормалізовані з врахуванням фонового розсіяння водного буфера. Вимірювання фіксувалися кожні 0,05 с. Для того щоб переконатися, що ніяких відхилень в результаті радіаційних ушкоджень не спостерігалось, всі записані криві

² Автор висловлює вдячність др.В.Харамусу (Центр прибережних досліджень та матеріалів ім Геймгольца (Гестхат, Німеччина)) за допомогу при обробці і інтерпретації даних SAXS експерименту.

розсіювання порівнювалися з контрольним виміром (зазвичай першою експозицією) і, потім оброблялися за допомогою автоматизованої програми за методикою [215].

2.4. Біологічні дослідження.

Люмінесцентна мікроскопія³. Для цитоморфометричних досліджень люмінесценції використовували мікроскоп Мікмед-2-12 (ЛОМО, РФ). У роботі використовували флуоресцентний барвник акридиновий оранжевий (довжина хвилі збудження 450-480 нм, емісії 510-540 нм) для виявлення конденсації хроматину та фрагментації ядра, робоча концентрація 0,3 мкг/мл. Фотографування проводили цифровою камерою Canon Power Shot A630.

Спектроскопія вторинних іонів при аналізі бактерій полягає в їх інкубації з міченим субстратом в умовах *in situ*. Після цього підвибірки хімічно фіксують на провідній поверхні і гібридизують зі специфічним олігонуклеотидним зондом, далі клітини аналізують за допомогою епіфлуоресцентної мікроскопії для SIMS-FISH.

Клітини та їх культивування⁴. Для здійснення ряду експериментів використовували наступні клітини: аденокарциноми молочної залози людини лінії MCF-7, промієлоцитарного лейкозу людини лінії HL-60, Т-лейкозу людини лінії Jurkat, гепатокарциноми людини лінії HepG2. Усі лінії клітин отримали з колекції Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології НАН України (Київ). Клітини культивували в культуральному середовищі ДМЕМ (середовище Ігла в модифікації Дульбекко) торгової марки Sigma-Aldrich з додаванням 10 % телячої ембріональної сироватки, 2 мМ глутаміну та 25 мкг/мл гентаміцину та інкубували в зволоженій атмосфері 95% повітря та 5% вуглекислого газу при 310 К. Клітини пересівали в співвідношенні 1:3 через 3-4 дні.

³ Дослідження біомаркерів мікроорганізмів здійснювали методами люмінесцентної мікроскопії та NanoSIMS у співпраці з Др. Г.З. Стриганюком та Др. Н. Мусат у Центрі дослідження навколишнього середовища імені Гельмгольца GmbH-UFZ (м. Лейпциг, Німеччина).

⁴ Автор висловлює вдячність д.б.н. Стойці Р.С. (Інститут біології клітини НАН України) за допомогу у проведенні експериментів та обговоренні результатів

Визначення цитотоксичної дії досліджуваних речовин. Клітини лінії L929 висівали у 24-лункові пластикові планшети в середовищі ДЕМЕМ за присутності 10% сироватки ембріонів великої рогатої худоби. Через 24 год додавали досліджувану речовину в різних концентраціях. Клітини ліній L1210 і Jurkat висівали у 96- або 24-лункові планшети. Досліджувану речовину в різних концентраціях додавали відразу після висівання клітин. Підрахунок кількості клітин здійснювали через певні проміжки часу в гемоцитометричній камері Горяєва. Ефективність досліджуваних речовин визначали за відносним приростом клітин відносно початкової кількості клітин у середовищі. Для підрахунку клітин використовували 0,1% стоковий розчин трипанового синього. При кінцевій концентрації 0,01% трипанового синього у суспензії клітин слід зачекати 1-2 хвилини перед початком підрахунку клітин.

Вивчення токсичності полімерних носіїв in vivo. Для з'ясування гострої токсичності полімерних носіїв були проведені дослідження на білих лабораторних мишах 3-4-місячного віку з масою тіла 20-22 г і на білих щурах лінії Вістар -4-місячного віку з масою тіла 170-190 г. У роботі дотримувалися Наказу МОЗ України №944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», а також Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) і Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [216-219].

Дослідження цитотоксичної дії речовин методом МТТ-тесту. Цитотоксичність кополімерів оцінювали 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-тетразоліум бромід (МТТ) тестом проведеним у відповідності з протоколом виробника (Sigma-Aldrich, США).

РОЗДІЛ 3

Синтез та властивості поверхнево-активних макроініціаторів на основі поліоксазолінів.

Із огляду літературних джерел (розділ 1) видно, що поліоксазоліни (пОкс) та їхні функціональні похідні є перспективною альтернативою добре дослідженим полімерам на основі поліетиленгліколів (ПЕГ) як носіїв ліків. ПОкс позбавлені багатьох недоліків, які є притаманними для ПЕГ-вмісних систем доставки ліків. Для них властиві звужений розподіл за довжиною ланцюга, біосумісність і низька токсичність *in vivo*. Ці властивості, а також їхня хімічна стабільність та простота отримання обумовлюють можливості застосування пОкс, їхніх поверхнево-активних похідних та утворюваних ними супрамолекулярних структур, в системах адресної доставки терапевтичних засобів та нуклеїнових кислот.

Серед недоліків пОкс можна назвати низьку поверхневу активність, яка обмежує їхнє використання для контрольованого утворення супрамолекулярних структур, зокрема, полімерних міцел. Тому синтез поверхнево-активних похідних пОкс та міцелоподібних структур на їхній основі із заданими функціональністю, розміром і морфологією є в центрі уваги дослідників.

В цьому розділі представлено експериментальні результати із розроблення нових підходів до синтезу реакційних поверхнево-активних похідних пОкс та нано-і мікроструктур на їхній основі з керованими функціональністю, структурними і колоїдно-хімічними характеристиками.

3.1. Поверхнево-активні лінійні блок-кополімери поліоксазолінів

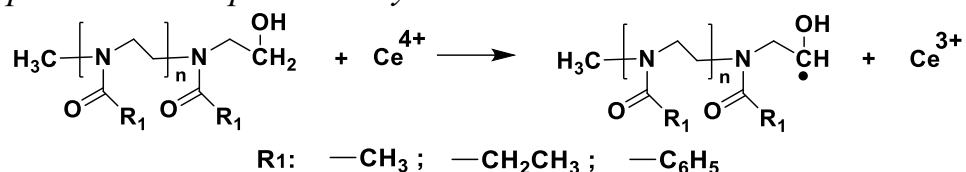
3.1.1. Синтез телехелатних похідних поліоксазолінів.

Серед різноманітних методів отримання блок-кополімерів особливе місце займають радикальні та нерадикальні реакції кінцевих функціональних груп в молекулах пОкс та їхніх похідних для приєднання інших полімерних блоків. У підрозділі представлено результати отримання телехелатних макроініціаторів радикальної полімеризації та реагентів для приєднання на основі пОкс із кінцевими пероксидними та епоксидними групами, зокрема, дослідження вперше

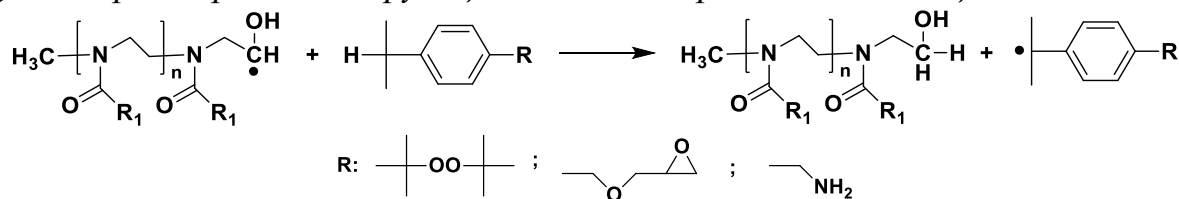
запропонованого нами методу синтезу олігомерів із кінцевими реакційними фрагментами реакціями рекомбінації радикалів, які утворені гідроксильними групами пОкс в окисно-відновних системах (ОВС) із сіллю Ce^{4+} , з радикалами, які утворені функціональними передавачами ланцюга (ФПЛ).

На загальній схемі (рис. 3.1) представлено можливі реакції утворення радикалів кінцевими гідроксильними групами пОкс у ОВС з сіллю Ce^{4+} та їхніх реакцій з ФПЛ і радикалами, які утворюються молекулами ФПЛ в результаті відриву рухливого атому Гідрогену.

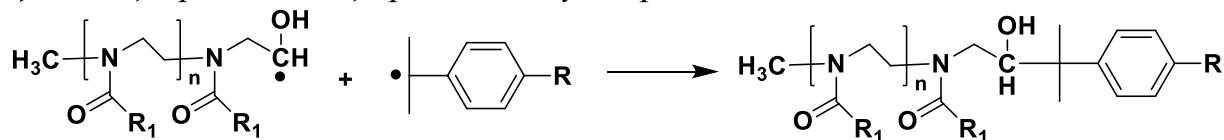
1) Утворення вільних радикалів у ОВС системою сіль Ce^{4+} - пОкс:



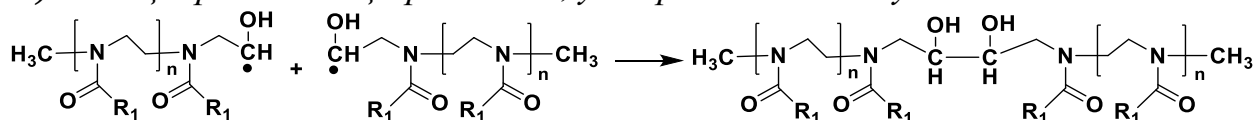
2) Утворення радикалів функціональними передавачами ланцюга:



3) Реакція рекомбінації радикалів, утворюваних пОкс та ФПЛ:



4) Реакція рекомбінації радикалів, утворюваних молекулами пОкс:



5) Реакція обриву радикалу при взаємодії із катіоном Церію [108]:

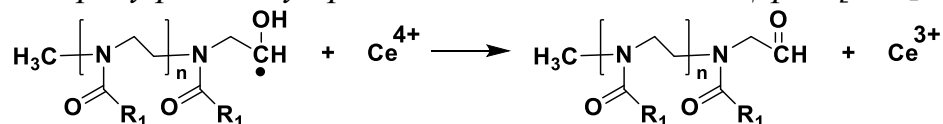


Рис. 3.1. Загальна схема утворення телехелатних похідних пОкс із кінцевими функціональними фрагментами ФПЛ.

Встановлено, що при суттєвому надлишку ФПЛ основним продуктом, виділеним із реакційної суміші, є телехелатний пОкс із кінцевим функціональним фрагментом. Надлишок ФПЛ легко відмивається переосадженням за методикою, наведеною у 2 розділі.

Вміст вихідного пОкс, який використовували як ініціатор, та, відповідно, утворюваних ним радикалів у ОВС з сіллю Ce^{4+} , є значно меншим порівняно з вмістом у реакційній системі молекул ФПЛ та утворюваних із них малоактивних радикалів. Виходячи з аналізу загальної схеми (рис. 3.1) та результатів дослідження продуктів реакцій, внеском реакцій 4 та 5, які перешкоджали би утворенню цільового телехелатного пОкс, можна знехтувати. До того ж утворення продукту за реакцією 4 та 5 експериментально не встановлено. Однак вихід цільового продукту також є невисоким, очевидно, внаслідок низької ефективності взаємодії радикалів пОкс з молекулами ФПЛ (табл. 3.1).

Табл. 3.1.

Характеристики телехелатних похідних пОкс, отриманих в ОВС з Ce^{4+} в присутності ФПЛ ($[\text{Ce}^{4+}] = [\text{пОкс}] = 0,01$ моль/л, ацетон, 298 К)

Назва	Замісник в пОкс	Мп (пОкс), Да	ФПЛ	Вміст ФПЛ в системі, моль/л	Вміст кінцевого фрагменту ФПЛ, %	Вихід цільового продукту, %
p-МП-10	Метил	1400	МП	0,005	0,74	4,9
p-МП-11				0,008	1,63	10,8
p-МП-8				0,012	3,62	23,9
p-МП-7	Етил	3100		0,012	1,84	22,8
p-МП-6		2100		0,012	2,81	24,0
p-МП-5		600		0,012	9,10	22,0
p-МП-9	Феніл	1300		0,012	0,64	3,3
p-КГЕ-1	Етил	3100	КГЕ	0,012	0,95	11,7
p-КГЕ-2	Метил	1620		0,012	1,51	9,7

На нашу думку, це пояснюється більшою ймовірністю перебігу реакції 5 (рис. 3.1). Відомо [220-221], що катіони перехідних металів, зокрема Ce^{4+} , приймають участь у реакціях обриву полімерних радикалів. Хоча вміст катіонів Ce^{4+} та Ce^{3+} в системі є незначним, але співрозмірним із вмістом молекул пОкс, які утворюють радикали, що обумовлює ймовірність їхньої взаємодії з катіонами Церію. Із результатів дослідження синтезу телехелатних пОкс різної природи та довжини ланцюга видно (табл. 3.1), що із збільшенням вмісту ФПЛ у вихідній реакційній суміші зростає вихід цільових похідних пОкс, які містять кінцеві пероксидні або епоксидні групи. Помітно також, що вихід телехелатних похідних залежить від природи пОкс та ФПЛ. Це, очевидно, пояснюється впливом бічних замісників пОкс на їхню реакційну здатність при утворенні вільних радикалів у ОВС та, відповідно,

на активність радикалів у взаємодії з ФПЛ. Вплив функціональних замісників у бензеновому ядрі молекул ФПЛ на рухливість атому Гідрогену в ізопропільній групі ізопропілбензену (ІПБ) та, відповідно, на перебіг їхніх реакцій із радикалами, утворюваними пОкс, пояснює різницю входження кінцевих фрагментів ФПЛ в структуру пОкс. На відміну від низького виходу телехелатних пОкс із кінцевою епоксидною групою за реакцією з епоксидовмісним ФПЛ, синтез пОкс з кінцевою епоксидною групою за реакцією з епіхлоргідрином (ЕПХГ) забезпечує високий вихід такої похідної (понад 70%) (див 2 розділ).

Функціональний склад телехелатних похідних пОкс підтверджували елементним та функціональним аналізами та дослідженнями їхніх ЯМР і ІЧ спектрів (рис. 3.2 додаток Б.1).

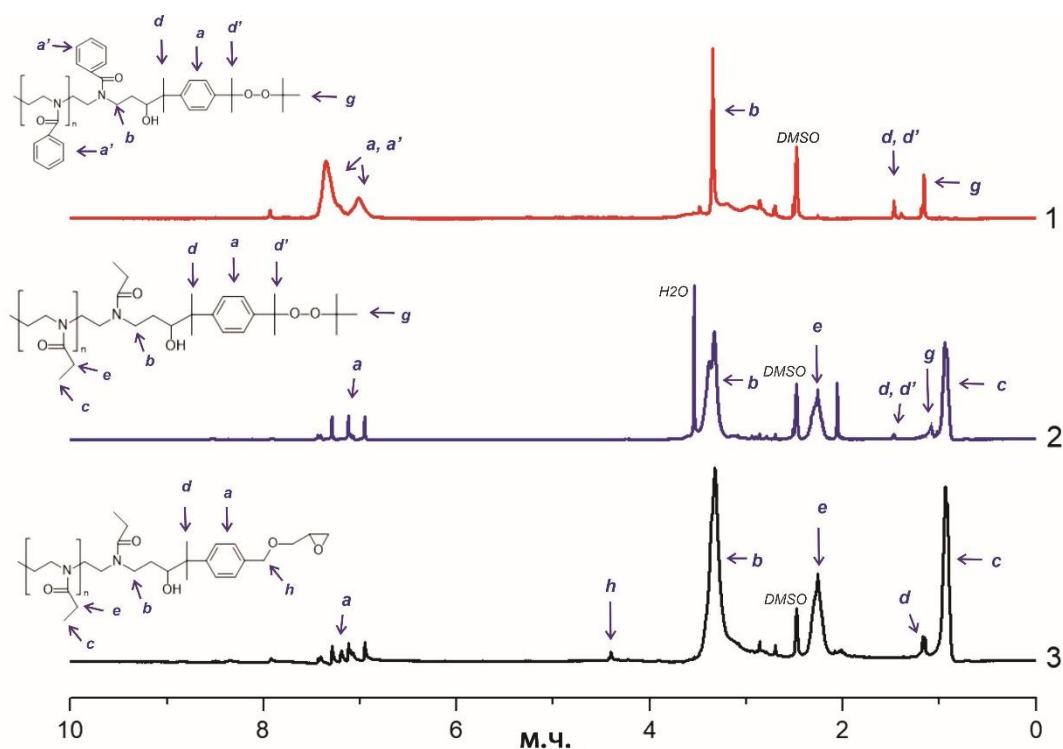


Рис. 3.2. ^1H -ЯМР спектри пФОкс-МП (1), пЕОкс-МП (2), пЕОкс-КГЕ (3).

В результаті взаємодії радикалу, утворюваного гідроксильною групою пОкс з *трет*бутилнітрозою (ТБН) в ОВС із сіллю Церію утворюється телехелатний стабільний нітросильний радикал пОкс (пОкс-ТБН) (рис. 3.3 та табл. 3.2).

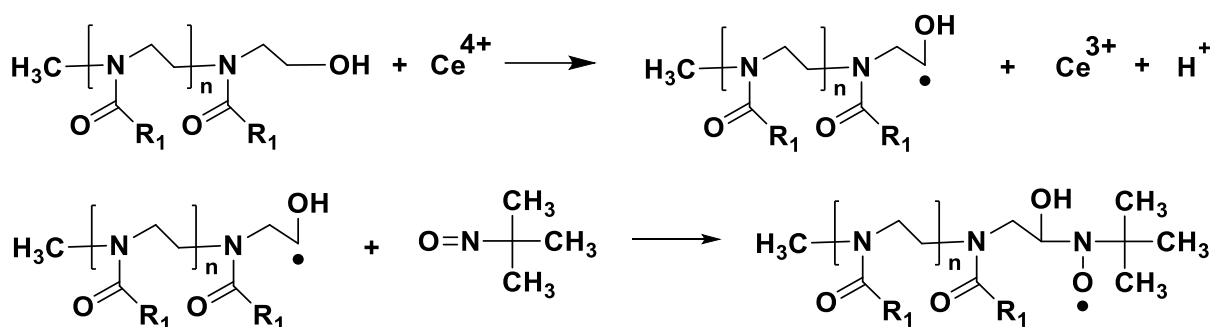


Рис. 3.3. Схема утворення стабільного нітроксильного радикалу пОкс.

Табл. 3.2.

Характеристики пОкс-ТБН ([ОН-групи] : [ТБН] = 1 : 1,5, ДМФА, 298 К)

Мп (пМОкс), Да	Концентрація гідроксильного фрагменту в ОВС, моль/л	Вихід, %
1400	0,08	96

Радикальну природу отриманого продукту підтверджували фотоколометричним дослідженням його взаємодії з дифеніл пікрилгідразином (ДФПГ) (рис. 3.4 та 3.5), а наявність ланцюга пОкс – ІЧ спектроскопією.

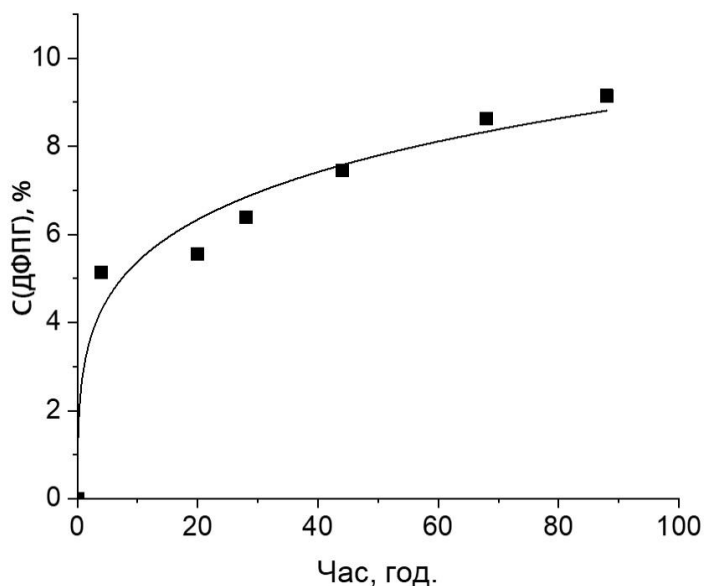


Рис. 3.4. Залежність кількості ДФПГ, що прореагував з пОкс-ТБН, від часу.

Спектр продукту взаємодії поліоксазоліну та ТБН майже ідентичний спектру вихідного пОкс. З'являється лише одна смуга 1308 см^{-1} , якої немає в спектрі вихідного пОкс, але немає і в спектрі ТБН.

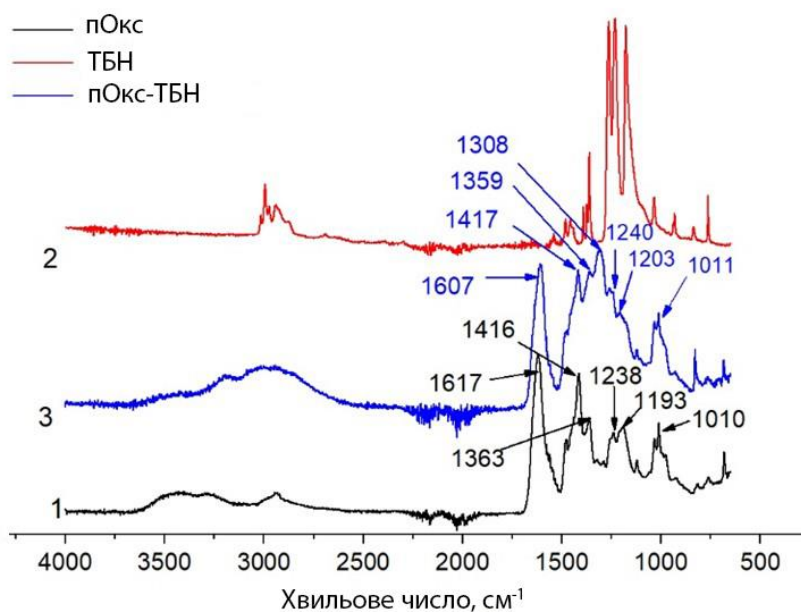


Рис. 3.5. ІЧ спектри пОкс (1), ТБН (2) та пОкс-ТБН (3).

Незважаючи на невисокий вихід телехелатних похідних пОкс, які отримано за цим методом, їхній вміст у реакційній суміші є достатнім для отримання поверхнево-активних блок-кополімерів із незмінним блоком пОкс та блоками інших функціональних полімерів із контрольованими структурними параметрами. Виходячи з різниці молекулярних мас блок-кополімерів та вихідних пОкс, цільові блок-кополімери можуть бути виділені із реакційної суміші методами діалізу та осадження (див. 2 розділ).

Однак, як свідчать результати кінетичного та структурного аналізів, більш перспективним методом синтезу поверхнево-активних макроініціаторів, які містять блоки пОкс, та реагентів для приєднання є полімеризація функціональних мономерів, ініційована кінцевою ОН-групою пОкс в ОВС з сіллю Ce^{4+} в присутності ФПЛ або пероксидною групою в результаті її термолізу також в присутності ФПЛ. Результати досліджень синтезу та структурних характеристик поверхнево-активних макроініціаторів ді- та триблочної будови описані у наступному підрозділі.

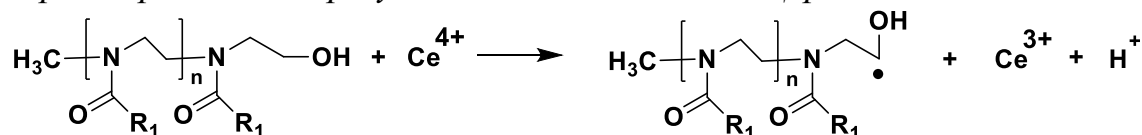
3.1.2. Синтез лінійних блок-кополімерів поліоксазолінів.

Поліоксазоліни з кінцевими гідроксильними групами та їхні телехелатні похідні, зокрема, блок-кополімери з кінцевими пероксидною та епоксидною групами, є прекурсорами для прямого введення блоків ПОкс в молекули поверхнево-активних полімерів. Вони можуть бути використані як ініціатори радикальної полімеризації та реагенти для нерадикального приєднання блоків інших полімерів, наприклад, полімерів природного походження з кінцевими гідроксильними або амінними групами, а також олігомерних блоків із бічними пероксидними та іншими функціональними групами.

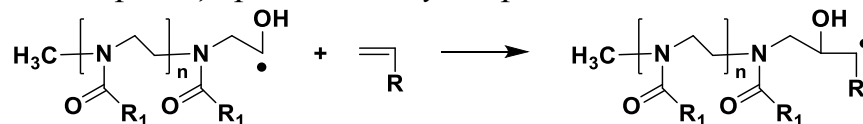
3.1.2.1. Синтез лінійних блок-кополімерів поліоксазолінів методом радикальної полімеризації

У загальній схемі (рис. 3.6) представлено ймовірні реакції похідних ПОкс як ініціаторів полімеризації в присутності ФПЛ, в результаті чого утворюються поверхнево-активні макроініціатори диблочної будови, які містять блок ПОкс незмінної структури та довжини та блоки полімерів і кополімерів із контрольованими функціональністю та структурними характеристиками.

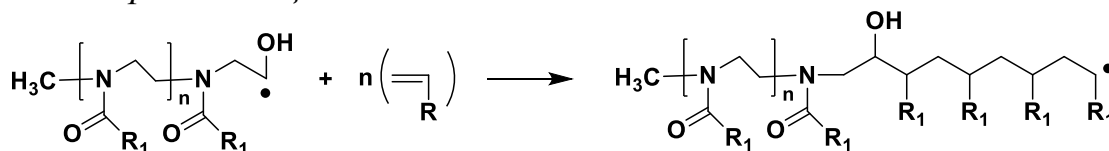
1) Утворення радикалів в результаті взаємодії йона Церію з ПОкс:



2) Ініціювання полімеризації радикалом, утворюваним ПОкс:

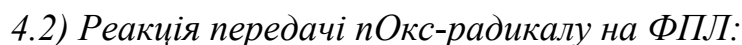


3) Ріст полімерного ланцюга:

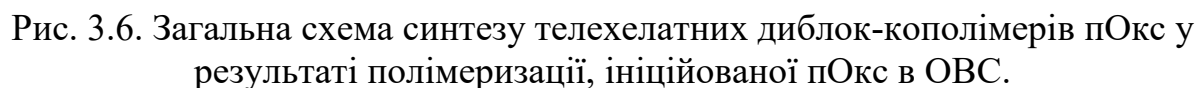


4) Утворення радикалів функціональними передавачами ланцюга

4.1) Реакція передачі полімерними радикалами, що ростуть, на ФПЛ:



6.1) Реакції загибелі радикалів, що ростуть:



73

надлишку ФПЛ кількості побічних продуктів, які не містять кінцевих фрагментів ФПЛ, ймовірних за реакціями 6.1 та 6.2 є знехтуване малими (рис. 3.6).

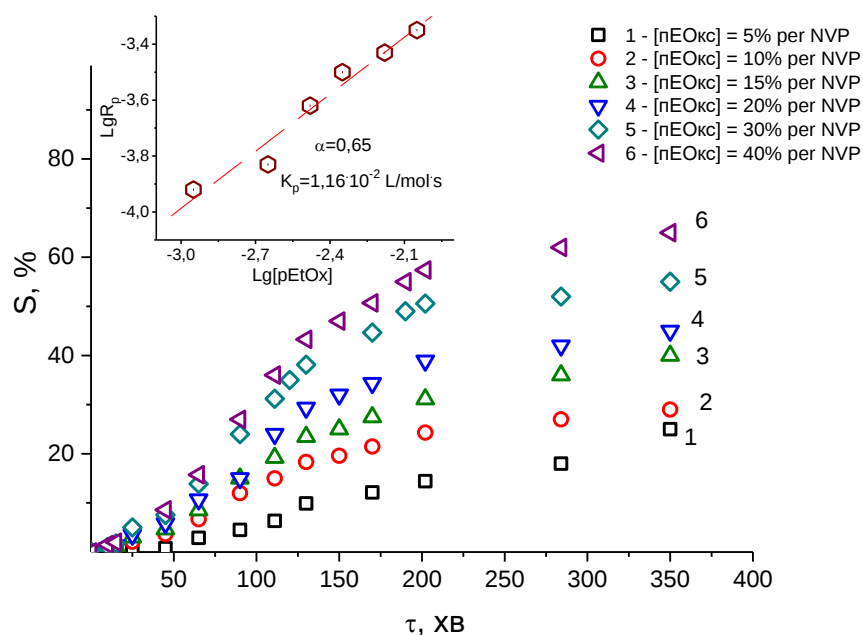


Рис. 3.7. Залежність ступеня перетворення НВП при полімеризації, ініційованої пЕОкс, від часу при концентрації пЕОкс на мономер: 5 % (1), 10 % (2), 15 % (3), 20 % (4), 30 % (5), 40 % (6) ($[NVP] = 1$ моль/л, $[Ce^{4+}] = [пЕОкс]$, H_2O , 298 К). На виносці залежність швидкості полімеризації від концентрації пЕОкс.

Полімеризація, ініційована гідроксильною групою пЕОкс у ОВС із сіллю Ce^{4+} , відбувається з достатньо високими швидкостями до високих ступенів перетворення мономерів і в результаті утворюються блок-кополімери, які містять блок пОкс (рис. 3.7, табл. 3.3). Порядок швидкості полімеризації НВП за концентрацією ініціюючої системи пЕОкс ($M_n = 5000$ Да) - сіль Ce^{4+} становить 0,65 (рис. 3.7), що свідчить про певний внесок реакції лінійного обриву полімерних радикалів на катіони $Ce^{4/3+}$.

Видно, що полімеризація, ініційована ОН-групами поліоксазолінів у ОВС, підпорядковується відомим закономірностям радикальної полімеризації в розчинах. Швидкість полімеризації збільшується, а довжина прищеплюваних блоків карболанцюгових полімерів зменшується із збільшенням концентрації пЕОкс в ОВС, причому довжина ланцюга макроініціатора на кінетичні та молекулярні маси блоків полімерів практично не впливає.

Табл. 3.3.

Характеристики блок-кополімерів з блоками пОкс та полімерів з кінцевими епоксидними (КГЕ) та пероксидними (МП) групами (ацетон, 298 К, [пЕОкс] : [Ce⁴⁺] = 1 : 1, M_n (пЕОкс) = 3300 Да)

Природа прищепленого полімеру	Умови синтезу			Характеристика полімерів			Відносна константа передачі на ФПЛ C _{гТп}	Константа передачі на ФПЛ k _t , л/(моль·с)*
	ФПЛ	[пЕОкс] · 10 ³ , моль/л	[ФПЛ], %мон	M _n , кДа	Вміст ФПЛ-ланок, %мас	Вихід продукту з кінцевим фрагментом		
пNBП	КГЕ	3,6	5	5,8	3,6	0,84	0,047	53,3
			10	5,4	3,9	0,83		
			20	5,0	4,1	0,84		
			30	4,3	4,7	0,83		
		7,9	10	5,2	3,5	0,73	0,053	80,0
			25	5,1	3,8	0,78		
			35	4,8	3,9	0,75		
			50	4,0	4,5	0,72		
		1,6	10	6,5	3,2	0,84	-	-
		3,2		5,6	3,8	0,75		
		6,9		5,0	4,3	0,84		
		10,7		4,8	4,3	0,83		
		15,9		4,2	4,9	0,83		
		1,6	25	7,2	2,8	0,80	-	-
		7,9		5,1	3,8	0,78		
		15,9		5,0	3,8	0,75		
	МП	1,6	10	8,5	1,5	0,51	-	-
		7,9		7,5	2,3	0,70		
		15,9		6,8	3,5	0,81		

* - для розрахунку константи передачі на ФПЛ використовували константу росту полімерних радикалів NBП - $k_p = 1111 \text{ л/(моль·с)}$ (полімеризація в масі, 298 К) [209]

При полімеризації NBП в присутності ФПЛ, спостерігається встановлений раніше [200, 222-223] обрив кінетичних та матеріальних ланцюгів внаслідок передачі на ФПЛ, результатом чого є зменшення швидкості полімеризації та молекулярних мас полімерів та збільшення вмісту кінцевого фрагменту ФПЛ (табл. 3.3, рис. 3.8) при збільшенні вмісту ФПЛ в реакційній суміші. Розраховані за результатами цих дослідів величини констант передачі на ФПЛ мають близькі значення до констант передачі, розрахованих раніше [200].

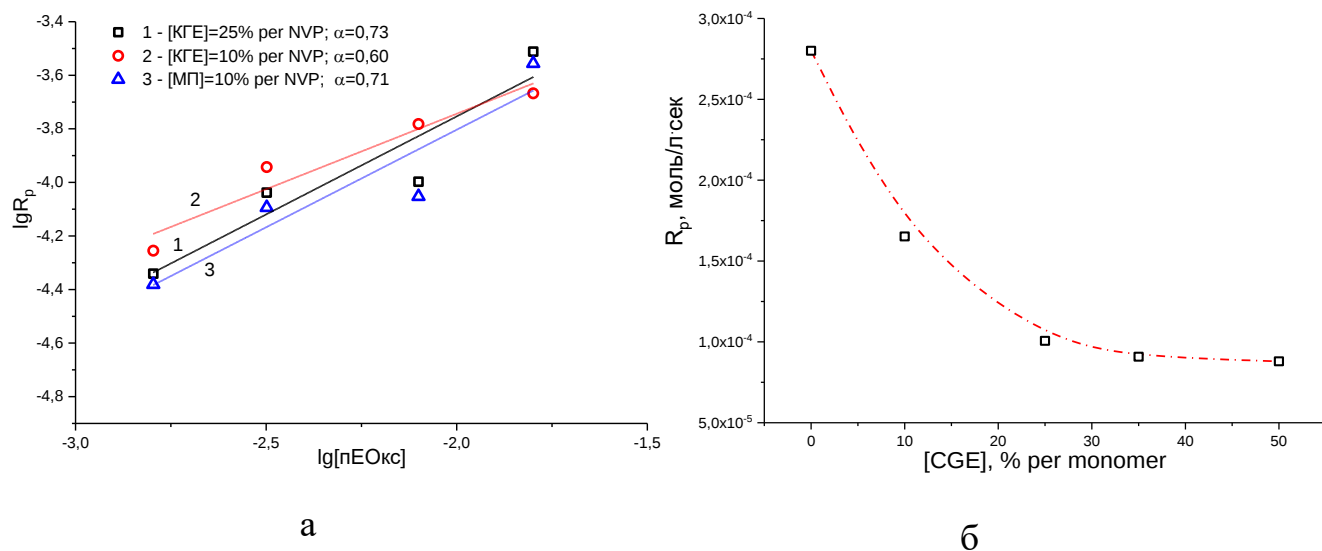


Рис. 3.8. Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації пЕОкс при вмісті ФПЛ: 1 – [КГЕ] = 25 %мон, 2 – [КГЕ] = 10 %мон, 3 – [МП] = 10 %мон ($[pEOx] = [Ce^{4+}]$) (а) та залежність швидкості полімеризації від концентрації КГЕ у реакційній суміші ($[pEOx] = [Ce^{4+}] = 7,9 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[NBП] = 0,9$ моль/л, ацетон, 298 К) (б).

В той же час швидкість полімеризації та довжина прищеплюваних полімерів залежать від природи мономерів, що пояснюється суттєвим впливом активності зростаючих радикалів. Так відомо [224], що полімерний радикал, який закінчується ланкою NBП, суттєво активніший за радикал із кінцевою ланкою ДМАЕМ. Такі закономірності полімеризації обумовлюють можливості прогнозованого контролю довжин блоків отримуваних блок-кополімерів та, як наслідок, їхньої розчинності та колоїдно-хімічних характеристик. Полімеризація NBП та ДМАЕМ, ініційована системою пЕОкс - сіль Ce^{4+} в присутності ФПЛ, підпорядковується відомим [101, 225] закономірностям слабоінгібованої полімеризації внаслідок участі ФПЛ у реакціях передачі з утворенням малоактивних радикалів, що обумовлює обрив кінетичних та матеріальних ланцюгів та входження кінцевих фрагментів ФПЛ у блоки прищеплюваних полімерів (табл. 3.4). При цьому зростає порядок швидкості за концентрацією ініціюючої системи, що є властивим для полімеризації за участю ФПЛ внаслідок зростання лінійного обриву радикалів, що ростуть [226].

Табл. 3.4.

Характеристики полімеризації та утворюваних блок-кополімерів
([Мономер] = 1 моль/л; [Ce⁴⁺] = [пЕОкс])

№	Умови полімеризації			R _p , моль/л·с ×10 ⁴	S, %	Склад блок-кополімеру			M _n блок- кополімеру, кДа
	M _n (пЕОкс), кДа	[пЕОкс], моль/л (% _{мон})	Мономер			[пЕОкс - ланки], %мол	[NBП- ланки], %мол	[ДМАЕМ- ланки], %мол	
1	1,45	7,1 (10)	NBП	5,0	82	6,7	93,3	-	18,0
2	3,30	4,1 (10)		3,1	80	14,0	86,2	-	25,0
3	1,45	7,1 (10)	ДМАЕМ	2,0	65	26,7	-	73,3	4,5
4	3,30	4,1(10)		0,9	58	57,4	-	42,6	6,1
5	5,00	2,9 (10)		0,8	59	66,7	-	33,3	7,5
6	5,00	1,5 (5)		0,6	60	50,0	-	50,0	10,0

Склад блок-кополімерів із блоком пОкс підтверджували дослідженням ЯМР спектрів (рис. 3.9).

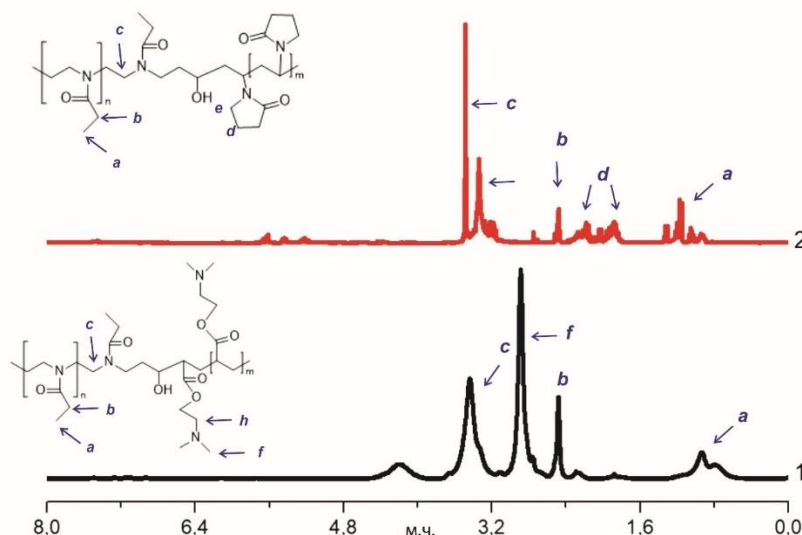


Рис. 3.9. ¹H-ЯМР спектри блок-кополімерів пЕОкс-блок-пNBП (1) та пЕОкс-блок-пДМАЕМ (2).

Синтез блок-кополімерів із блоками пОкс також здійснювали полімеризацією в розчині, ініційованою пОкс з кінцевою пероксидною групою при підвищеній температурі (див. 3.1.1). Із кінетичних кривих (рис. 3.10) видно, що полімеризація, ініційована пЕОкс-МП, пМОкс-МП та пФОкс-МП, відбувається із швидкостями та ступенями перетворення мономеру, які обмежуються недостатнім вмістом активних молекул пОкс із кінцевими пероксидними групами (див. 3.1.1). Швидкість полімеризації збільшується із збільшенням концентрації

макроініціатора і залежить від молекулярної маси пОкс. Експериментально визначені значення констант швидкостей свідчать, що швидкість полімеризації, яка ініційована пЕОкс-МП з молекулярною масою 3,3 кДа, значно більша за швидкість полімеризації, яка ініційована пФОкс-МП з молекулярною масою 1,2 кДа. Така особливість полімеризації за участю макроініціаторів пояснюється, очевидно, її перебігом у локальних зонах із підвищеною в'язкістю, що утруднює квадратичний обрив полімерних радикалів. Значення порядку швидкості за концентрацією макроініціатора (пОкс з більшою молекулярною масою) показує помітну тенденцію до лінійного обриву ланцюгів, що ростуть (рис. 3.10а).

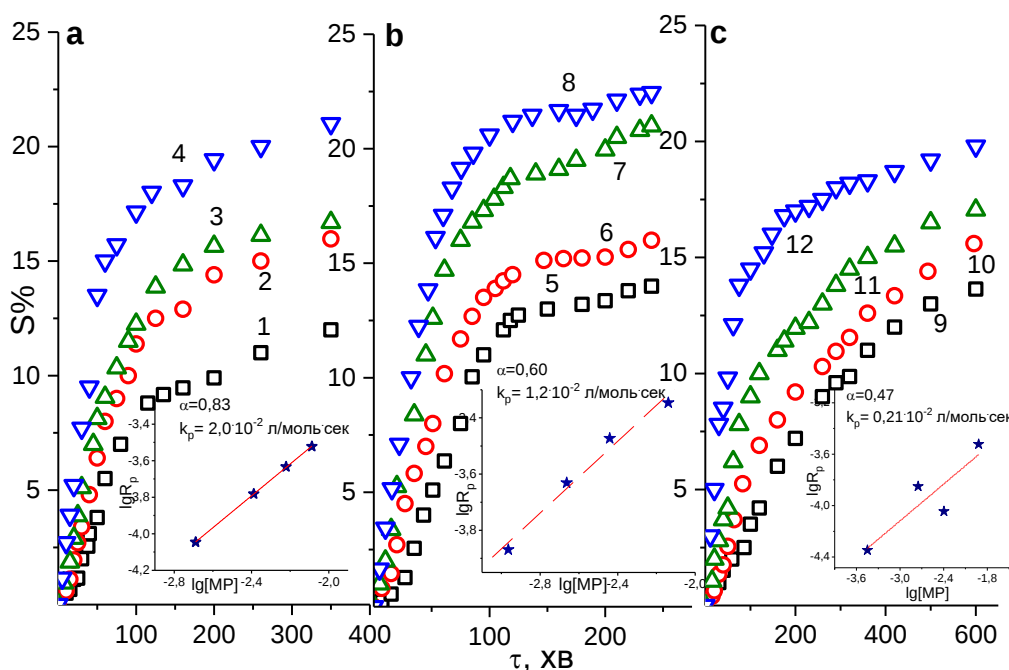


Рис. 3.10. Залежність ступеню перетворення НВП від часу полімеризації, ініційованої пЕОкс-МП (а), пМОкс-МП (б), пФОкс-МП (с), концентрація МП-фрагментів в системах: 0,3 (1); 0,5 (2); 0,8 (3); 1,1 (4,5); 2,2 (6); 3,6 (7); 7,3 (8); 1,6 (9); 4,0 (10); 8,0 (11); 10,2 (12) ммоль/л (на виносках залежності швидкості полімеризації НВП від концентрації МП фрагментів у логарифмічних координатах) (н-пропанол (А та В), діоксан (С), 358 К).

Із експериментально визначених характеристик продуктів полімеризації видно (табл. 3.5), що отримані блок-кополімери містять незмінні блоки поліоксазолінів та олігомерні блоки пНВП, довжина яких визначається природою та концентрацією телехелатних пероксидовмісних похідних поліоксазолінів.

Табл. 3.5.

Характеристики блок-кополімерів пОкс-блок-пNBП, отриманих у результаті полімеризації, ініційованої телехелатними похідними пОкс-МП (н-пропанол, 363 К, [NBП] = 1 моль/л)

№	Умови синтезу					Характеристика полімеру			
	Природа замісника в пОкс-МП	[пОкс-МП], %мон	[пОкс-МП] $\times 10^2$, моль/л	[МП-фрагмент] $\times 10^3$, моль/л	S, %	Блок пОкс		Блок пNBП	
						[Окс-фрагмент], %мол	Мп, кДа	[NBП-фрагмент], %мол	Мп, кДа
1	Етил	47	1,68	4,1	35	37,5	3,1	62,5	5,0
2		71	2,53	6,0	42	41,5	3,1	58,5	4,2
3		94	2,37	8,2	47	47,4	3,1	52,6	3,3
4	Метил	15	1,0	2,2	31	22,4	1,7	77,6	6,5
5		27	1,8	3,6	40	25,4	1,7	74,6	5,5
6		51	3,4	7,3	48	34,7	1,7	65,3	3,5
7	Феніл	52	3,7	1,8	31	27,0	1,5	73,0	3,0
8		78	5,6	2,6	36	35,0	1,5	65,0	2,1

Утворення блок-кополімерів полімеризацією, ініційованою телехелатними пОкс з кінцевою пероксидною групою, підтверджували методом ЯМР спектроскопії (рис. 3.11).

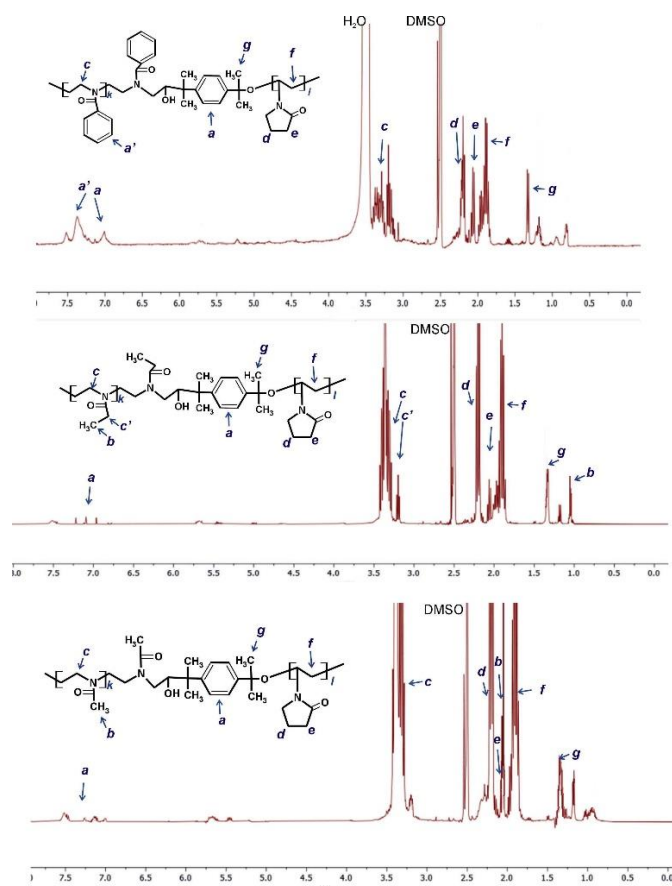


Рис. 3.11. ^1H -ЯМР спектри пFOкс-блок-пNBП (1), пEOкс-блок-пNBП (2), пMOкс-блок-пNBП (3).

Альтернативним методом отримання блок-кополімерів, які в своїй структурі поєднують блоки пОкс та функціональних карболанцюгових полімерів, є приєднання або телехелатних полімерів із кінцевими аміно- та гідроксильними групами, зокрема, природного походження, до епоксидних груп телехелатних пОкс (табл. 3.1) та їхніх диблок-кополімерів (табл. 3.3), або навпаки, приєднання пОкс з кінцевою гідроксильною групою до епоксидовмісного функціонального полімеру. Цей підхід дозволяє отримувати блок-кополімери пОкс із блоків із наперед визначеними характеристиками.

3.1.2.2. Синтез лінійних блок-кополімерів взаємодією телехелатних поліоксазолінів з полімерами, які містять комплементарні кінцеві групи

Функціональні телехелатні полімери, які містять одну або дві кінцеві епоксидні групи, отримували полімеризацією, ініційованою епоксидовмісним ініціатором, та/або в присутності КГЕ [227-228] (див. розділ 2), до яких потім приєднували молекули пОкс із кінцевою гідроксильною групою (рис. 3.12).

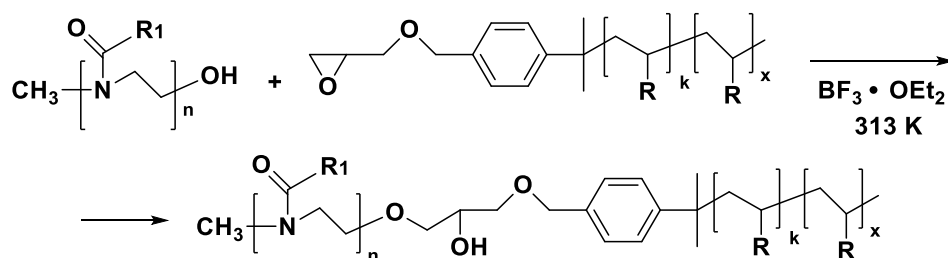


Рис. 3.12. Схема отримання блок-кополімерів пОкс за реакцією приєднання.

Характеристики блок-кополімерів пОкс-блок-пНВП із різними довжинами блоків поліоксазолінів та функціональних карболанцюгових полімерів демонструють можливості контролю структурних властивостей синтезованих за цим методом похідних пОкс (табл. 3.6).

Утворення та функціональний склад блок-кополімерів підтверджували ^1H -ЯМР та ІЧ спектроскопічними методами (рис. 3.13 та додаток Б.2).

Характеристики блок-кополімерів пЕОкс-блок-пNBП отриманих за методом приєднання

№	M _n пЕОкс, Да	M _n пNBП-КГЕ, Да	Склад блок-кополімеру		M _n блок- кополімеру, Да
			[пЕОкс-ланки], %мол	[пNBП-ланки], %мол	
1	600	9000	6,9	93,1	9600
2	3100		27,7	72,3	12100
3	600	5000	11,8	88,2	5600
4	3100		40,8	59,2	8100
5	600	4500	12,9	87,1	5100
6	3100		43,3	56,7	7600
7	600	3500	16,0	84,0	4100
8	3100		49,6	50,4	6600

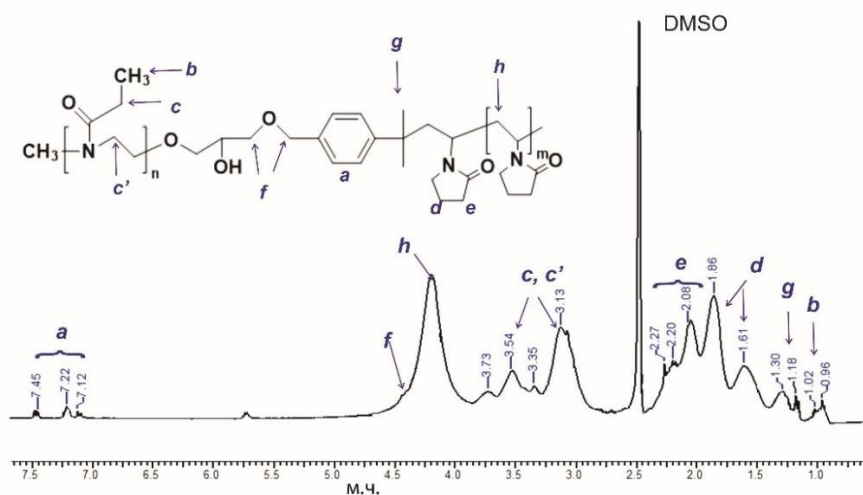


Рис. 3.13. ¹H-ЯМР спектр пNBП-КГЕ-блок-пЕОкс.

Симетричні похідні поліоксазолінів триблочної будови отримували взаємодією пОкс та телехелатних функціональних полімерів, зокрема, пNBП або діанової смоли (ДС), з двома кінцевими епоксидними групами за схемою (рис. 3.14). Вихідний телехелатний діепоксид пNBП отримували за розробленим методом, описаним у 2 розділі.

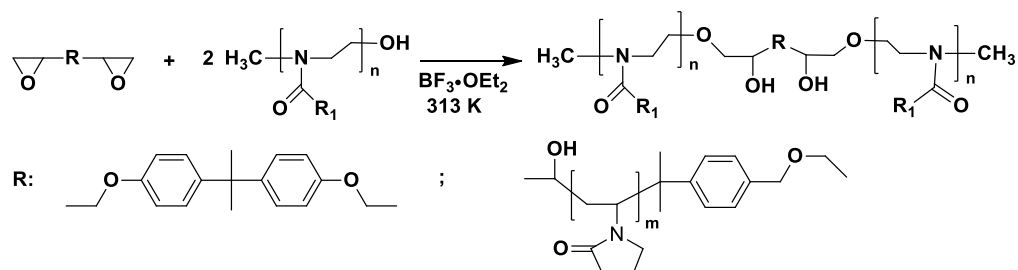


Рис. 3.14. Схема синтезу симетричних триблок-кополімерів приєднанням пОкс.

Результати елементного аналізу (табл. 3.7) свідчать про добре погодження теоретично розрахованих та експериментально визначених Карбону та Гідрогену в молекулах триблок-кополімерів ДС та пОкс, що підтверджує утворення запропонованої структури кополімеру з центральним гідрофобним блоком ДС та двома гідрофільними блоками пОкс. Структурні характеристики триблок-кополімеру, отриманого приєднанням двох молекул пОкс до кінцевих епоксидних груп пНВП, наведені в таблиці 3.8. Зазвичай виходи отриманих блок-кополімерів після виділення діалізом складали 60-70%.

Табл. 3.7.

Характеристики триблок-кополімерів ДС із пОкс

	M, Да	[C _{теор}], %	[C _{пр}], %	[H _{теор}], %	[H _{пр}], %	Вихід, %
ДС	340	74,12	73,99	7,06	7,15	-
пЕОкс	3100	60,37	54,15	9,13	9,50	-
ДС-(пЕОкс) ₂	6540	61,08	56,01	8,99	8,90	97,3
пМОкс	1400	56,03	54,71	8,33	6,20	-
ДС-(пМОкс) ₂	3140	58,00	55,21	8,19	8,00	94,8

Табл. 3.8.

Характеристики пНВП-блок-(пМОкс)₂

Mn пМОкс, Да	Mn ГЦЛ-пНВП-КГЕ, Да	Склад блок-кополімеру		Mn блок-кополімеру, Да
		[пМОкс- ланки], %мол	[пНВП-ланки], %мол	
1400	3000	48,2	51,8	5800

Експериментально визначено структурні та молекулярно-масові характеристики похідних пОкс триблочної будови підтверджуються дослідженнями їхніх ЯМР та ІЧ спектрів (рис. 3.15, 3.16 та додаток Б.3).

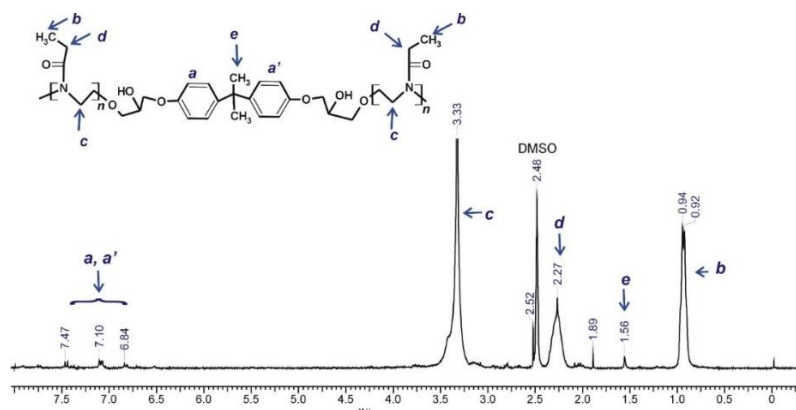


Рис. 3.15. ¹H-ЯМР спектр триблок-кополімеру ДС-блок-(пЕОкс)₂.

В табл. 3.9 представлені функціональні та структурні характеристики блок-кополімерів пОкс-блок-пВВМ.

Табл. 3.9.

Характеристики блок-кополімерів пОкс-блок-пВВМ

Поліоксазолін			Склад блок-кополімеру, %мас					Мп блок-кополімеру, кДа	Вихід цільового продукту, % *
Природа бічного замісника	Природа кінцевого фрагменту	Мп, кДа	Фрагмент пОкс	ВА-ланки	ВЕР-ланки	МК-ланки	Cu ²⁺		
ЕОкс	через ЕПХГ	1,9	52,1	10,4	15,7	21,8	-	4,9	65
			51,0	10,1	15,3	21,2	2,4	4,9	50
МОкс	КГЕ	1,7	57,5	9,2	13,9	19,3	-	4,7	25

*Після послідовного діалізу у середовище із рН 7,8 та 6,5

Використання телехелатних пОкс-епоксидів, отриманих реакцією пОкс з епіхлоргідрином, на відміну від пОкс, який містить кінцевий фрагмент КГЕ, забезпечує суттєво більший вихід цільового блок-кополімеру (табл. 3.9). Це пояснюється більшим вмістом реакційних пОкс-епоксидів з кінцевим фрагментом ЕПХГ в системі у порівнянні з пОкс-КГЕ внаслідок особливостей реакцій введення епоксидних груп в їхні молекули, показаним у попередньому підрозділі. ЯМР та ІЧ спектри підтверджують утворення блок-кополімерів пОкс-блок-пВВМ (рис. 3.18, додаток Б.4 та В.1).

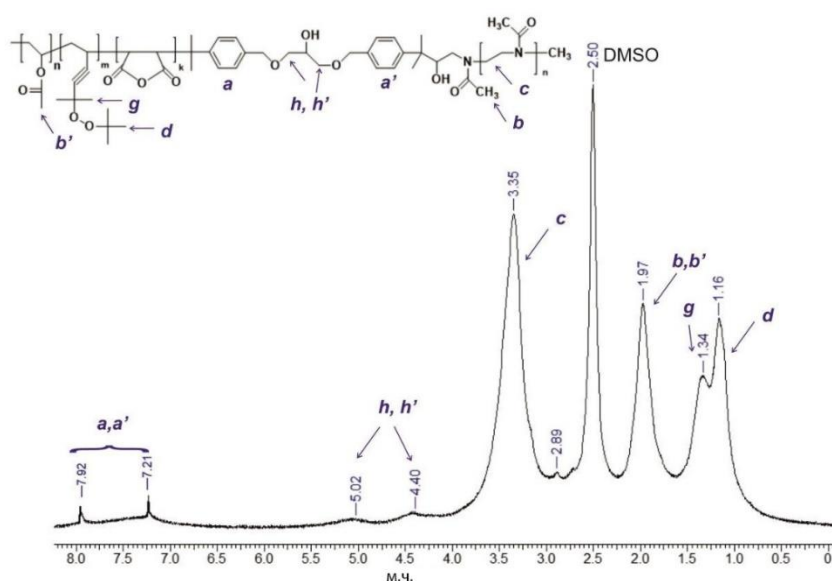


Рис. 3.18. ¹H-ЯМР спектр кополімеру пМОкс-блок-пВВМ.

3.1.2.3. Синтез лінійних блок-кополімерів поліоксазолінів методом обриву полімерних радикалів телехелатним нітроксильним радикалом поліоксазоліну.

Практично недосліджений до даної роботи метод отримання лінійних блок-кополімерів з блоком пОкс заданої будови полягає у поєднанні радикальної полімеризації функціональних мономерів та обриву полімерних радикалів з них стабільним нітроксильним радикалом пОкс-ТБН відповідно до схеми (рис. 3.19).

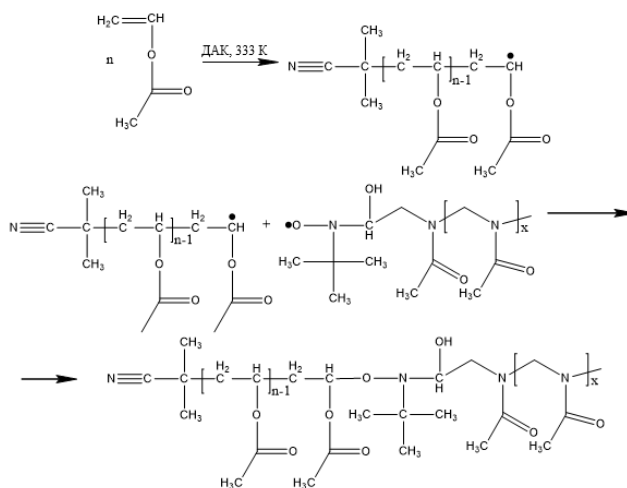


Рис. 3.19. Схема отримання диблок-кополімеру пВА-блок-пОкс через реакцію обриву полімерного радикала, що росте, нітроксильним радикалом пОкс-ТБН.

Дослідження полімеризації вінілацетату (ВА) в присутності пОкс-ТБН показали, що, якщо швидкість полімеризації ВА в присутності пОкс, незважаючи на появу індукційного періоду, практично співпадає із швидкістю полімеризації ВА у відсутності пОкс, то полімеризація в присутності стабільного радикалу пОкс-ТБН помітно уповільнюється. Це свідчить про обрив кінетичних ланцюгів внаслідок взаємодії зростаючих радикалів із стабільними нітроксильними радикалами. Причому збільшення вмісту пОкс-ТБН у вихідній мономерній суміші обумовлює зменшення швидкості полімеризації (рис. 3.20 і табл. 3.10).

Табл. 3.10.

**Полімеризація ВА в присутності пОкс та пОкс-ТБН
([ВА] = 1 моль/л, [ДАК] = 0,02 моль/л), етанол, 333 К)**

	С _{пОкс} , %	R _p , %/с	Індукційний період, хв	S, %
-	-	0,50	5	66
пОкс	1,0	0,54	50	61
пОкс-ТБН	0,3	0,27	15	72
	1,0	0,24	25	67
	2,0	0,19	25	61

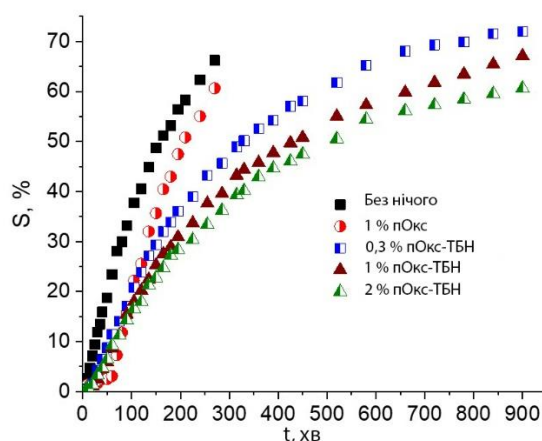


Рис. 3.20. Кінетичні криві полімеризації ВА за відсутності та в присутності пОкс та пОкс-ТБН.

В ІЧ спектрах блок-кополімерів (рис. 3.21) є смуги поглинання, які відповідають функціональним групам ВА (1730 см^{-1} , 1224 см^{-1}) і нітрозильному радикалу пОкс-ТБН (1612 см^{-1} , 1308 см^{-1}). Причому, смуга 1308 см^{-1} відсутня в спектрі чистого пОкс, але присутня у спектрі пОкс-ТБН.

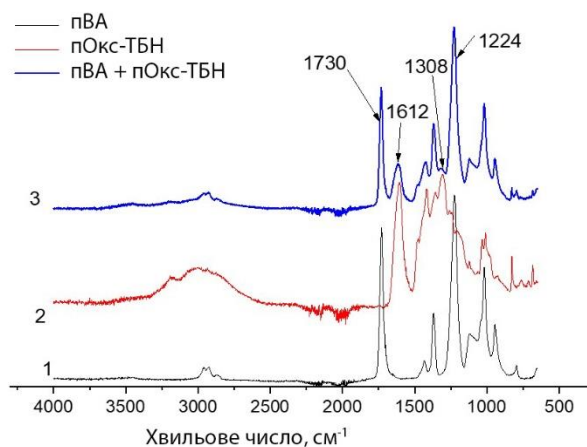


Рис. 3.21. ІЧ спектри 1) пВА, 2) пОкс-ТБН, 3) пВА, синтезованого в присутності 2% пОкс-ТБН.

Після фракціонування кополімеру, отриманого у присутності пОкс-ТБН, були виділені розчинна та нерозчинна у воді фракції. ІЧ спектр (рис. 3.22) нерозчинної у воді фракції повністю співпадає зі спектром пВА. В спектрі водорозчинної фракції спостерігається смуги поглинання, характерні для пОкс-ТБН і присутня смуга при 1730 см^{-1} , яка відповідає карбонілу ВА-ланки. При цьому

маса водорозчинної фракції на 10% більша за теоретичний вміст пОкс-ТБН, що підтверджує утворення блок-кополімеру пВА-блок-пОкс.

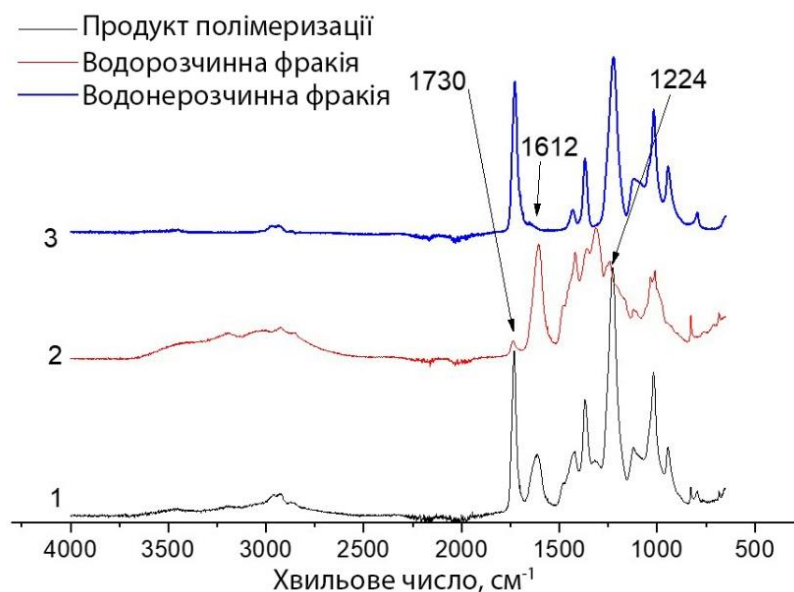


Рис. 3.22. ІЧ спектри нерозділеного продукту полімеризації ВА, отриманого в присутності пОкс-ТБН (1), його (2) водорозчинної та (3) нерозчинної у воді фракцій.

3.2. Синтез гребенеподібних похідних поліоксазолінів

3.2.1. Синтез гребенеподібних похідних поліоксазолінів приєднанням до бічних епоксидних груп карболанцюгового кополімеру.

Аналіз літератури свідчить про значний інтерес дослідників до функціональних поверхнево-активних полімерів складної, зокрема, гребенеподібної, розгалуженої та зіркоподібної архітектури та супрамолекулярних структур, які вони утворюють, для застосування як носіїв ліків та нуклеїнових кислот. Досліджені в роботах [230-232] гребенеподібні полімерні носії з бічними поліетиленгліколевыми або поліелектролітними ланцюгами катіонного типу продемонстрували високу ефективність доставки протиракових речовин та плазмідної ДНК, відповідно, та одночасно низьку токсичність і відсутність небажаних побічних наслідків при використанні їх для терапії. Однак певну засторогу дослідників досі викликають полімерні носії ліків, які містять ПЕГ ланцюги та блоки, обумовлені незначною імунною відповіддю при їхньому терапевтичному застосуванні у певної групи онкологічних хворих. Тому, очевидно,

що задача розроблення альтернативних аналогів носіям на основі ПЕГ із високою терапевтичною ефективністю, але позбавлених їхніх недоліків, є актуальною задачею терапії.

Із схеми (рис. 3.23) видно, що гребенеподібні похідні пОкс отримували методом їх приєднання до бічних епоксидних груп карболанцюгового кополімеру ВЕП та ГМА, описаного раніше [233] (див. 2 розділ).

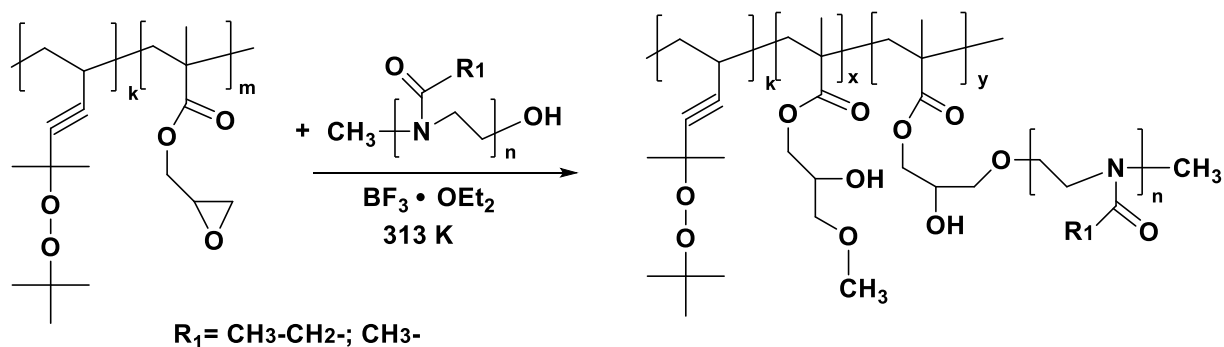


Рис. 3.23. Схема отримання гребенеподібних кополімерів з бічними пОкс ланцюгами реакцією бічних епоксидних груп із ОН-групами пОкс.

Функціональний склад кополімерів із бічними ланцюгами пОкс розраховано із результатів елементного та функціонального аналізів (табл. 3.11) та підтверджено дослідженнями ЯМР (рис. 3.24) та ІЧ спектроскопії (додаток Б.5).

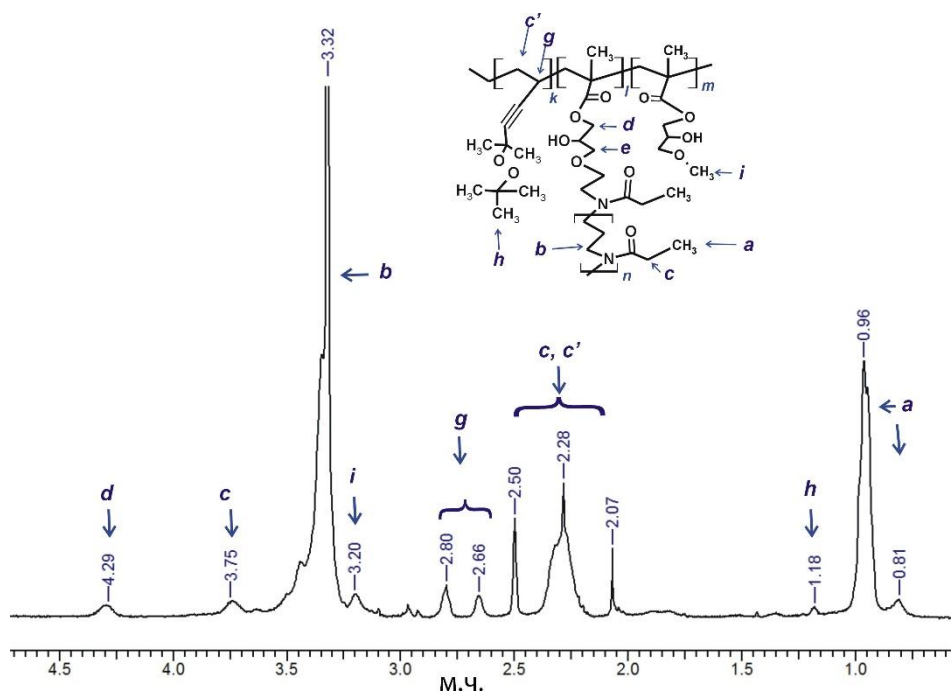


Рис. 3.24. ^1H -ЯМР спектр п(ВЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс

**Характеристики пОкс-вмісних гребенеподібних кополімерів.
([ГМА-ланки] : [пОкс] = 1:1,2, діоксан, 313 К)**

Характеристика вихідного кополімеру			Характеристика вихідного пОкс		Склад кополімеру, %мол				M _n , кДа
ВЕР-ланки, %мол	ГМА-ланки, %мол	M _n , кДа	пОкс	M _n , кДа	ВЕР-ланки	Залишк. ГМА-ланки*	ГМА-графт-пЕОкс	ГМА-графт-пМОкс	
4	96	60	пЕОкс	3,4	0,7	12,8	87,5	-	350
			пЕОкс-NH ₂	2,0	1,0	16,9	82,1	-	250
			пМОкс	1,7	1,1	18,5	-	80,4	240

* - залишкові ГМА-ланки, які утворюються після розкриття епоксидного кільця метанолом на останній стадії синтезу (див. розділ 2)

На відміну від карболанцюгового кополімеру п(ВЕР-ко-ГМА), який не розчиняється у воді, утворюваний гребенеподібний кополімер із бічними ланцюгами пОкс, особливо, пМОкс, добре розчиняються у воді та утворюють в розчині міцелоподібні супрамолекулярні структури, які детально обговорюються у розділі 5.

Радикальна кополімеризація ПЕР- або пОкс-вмісних макромерів із гідрофільними та гідрофобними функціональними мономерами є зручним методом синтезу гребенеподібних поверхнево-активних кополімерів [126, 135] із заданими архітектурою та розташуванням ПЕР або пОкс бічних ланцюгів та функціональних бічних груп. Метод є простим та доступним і обумовлює контроль характеристик основного та бічних ланцюгів шляхом варіювання кількісного та функціонального складу вихідної мономерної системи та ступеню її перетворення. Синтез дослідженого в реакціях кополімеризації з комерційними мономерами поліоксазоліновмісного макромеру (пОксМА) детально описаний у розділі 2.

3.2.2. Синтез гребенеподібних кополімерів методом кополімеризації із пОкс-метакрилатом.

Важливою особливістю полімеризації та кополімеризації досліджених макромерів є зменшення їхнього входження у структуру кополімеру із збільшенням ступеня полімеризації та довжини замісника макромеру [234-235]. В роботі [236] це пояснюється перебігом полімеризації в локальних зонах підвищеної в'язкості при досягненні певного ступеню перетворення мономерів, що утруднює

дифузію макромерів до полімерних радикалів та перешкоджає їхньому росту та обриву. Однак до даної роботи кінетичні та структурні особливості кополімеризації макромерів із поліоксазоліновими замісниками систематично не досліджували.

Із кінетичних кривих кополімеризації пЕОксМА з NBП та СтСК (рис. 3.25 і 3.26) видно, що на них спостерігаються дві ділянки з різними швидкостями. На першій ділянці швидкість збільшується із збільшенням концентрації макромеру у вихідній суміші, на другій – спостерігається зменшення швидкості кополімеризації із збільшенням концентрації макромеру. На нашу думку, це пояснюється переходом процесу полімеризації із кінетичної області в область дифузійного контролю внаслідок утворення гребенеподібного кополімеру та зростання в'язкості в зонах перебігу елементарних реакцій. Це обумовлює утруднення дифузії макромеру та росту і обриву ланцюгів одночасно. На користь припущення свідчить зростання різниці швидкостей на першій та другій ділянках при збільшенні вмісту макромеру у вихідній суміші, а також зростання порядку швидкості полімеризації на другій ділянці кінетичної кривої на відміну від його значення на першій ділянці. Причому, тенденція до лінійного обриву ланцюга зростає із збільшенням вмісту макромеру у мономерній суміші (рис.3.27).

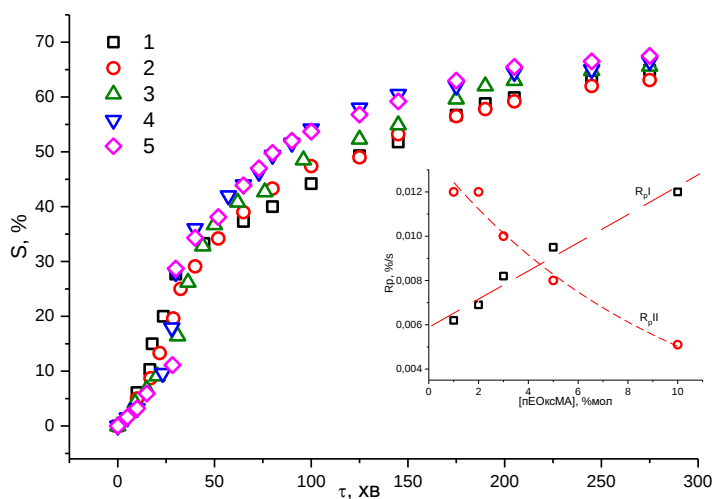


Рис. 3.25. Залежність ступеня перетворення суміші пОксМА та NBП від часу полімеризації. Співвідношення NBП : пОксМА (%мол): 85,7 : 14,3 (1); 93,6 : 6,4 (2); 96,7 : 3,3 (3); 98 : 2 (4); 98,7 : 1,3 (5) ($[NBП] = 0,2$ моль/л; $[ДАК] = 0,06$ моль/л, н-пропанол, 343 К). На виносках залежність швидкості кополімеризації від концентрації макромеру на I та II ділянках кінетичної кривої.

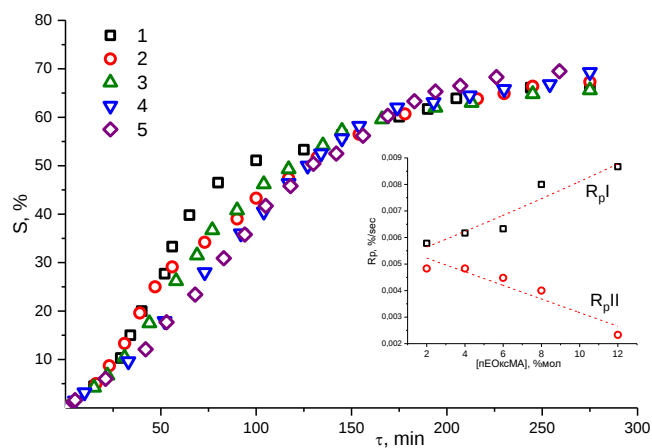


Рис. 3.26. Залежність ступеня перетворення суміші пОксМА та СтСК від часу полімеризації. Співвідношення СтСК : пОксМА (%мол): 87,7 : 12,3 (1); 92,0 : 8,0 (2); 95,9 : 4,1 (3); 94,1 : 5,9 (4); 98,4 : 1,6 (5) ($[СтСК] = 0,3$ моль/л; $[ДАК] = 0,06$ моль/л, н-пропанол + HCl , 343 К). На виносці залежність швидкості кополімеризації від концентрації макромеру на I та II ділянках кінетичної кривої.

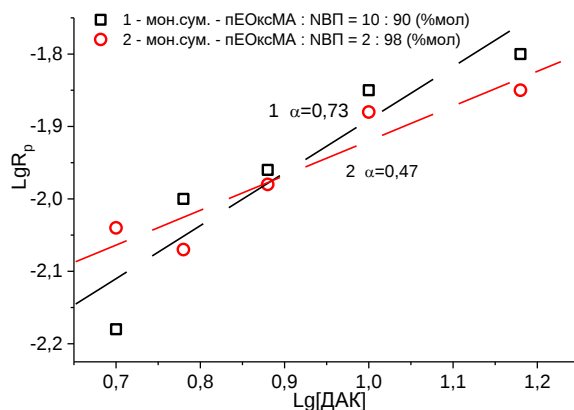


Рис. 3.27. Залежність швидкості кополімеризації пОксМА та NBП від концентрації ініціатора для систем із різним вмістом макромеру: співвідношення NBП : пОксМА (%мол): 85,7 : 14,3 (1); 98,0 : 2,0 (2) ($[NBП] = 0,2$ моль/л; $[ДАК] = 0,06$ моль/л, н-пропанол, 343 К).

Важливою особливістю кополімеризації пОксМА є залежність його входження до ланцюга кополімеру від вмісту у мономерній суміші внаслідок дифузійного контролю реакції перехресного росту ланцюга. Низьке входження пОксМА, очевидно, пояснюється його олігомерною природою, яка утруднює входження макромеру в зону реакції, а також приєднання до ланцюга, який закінчується його ланкою. Це означає, що експериментально визначені константи кополімеризації NBП - пОксМА та СтСК - пОксМА є ефективними константами, які не характеризують відносну реакційну здатність макромеру і утворюваного ним

радикалу в реакціях із радикалом і мономером, відповідно, іншого комономеру. При вмісті від 0,1 до 13 %мол пОксМА в системі з NBП ефективні константи дорівнюють $r_{\text{NBП}} = 0,92$ та $r_{\text{пОксМА}} = 0,1$. Ефективні константи кополімеризації для мономерних сумішей, розраховані в діапазоні меншої концентрації пОксМА від 0,1 до 4 %мол становлять $r_{\text{NBП}} = 0,7$ та $r_{\text{пОксМА}} = 5,9$. Незалежно від концентрації макромеру кополімер збагачений ланками NBП, які утворюють блоки різної довжини в залежності від вмісту макромеру, розділені переважно поодинокими ланками пОксМА (рис. 3.28 та табл. 3.12). Аналогічні особливості спостерігаються при кополімеризації пОксМА з СтСК та іншими мономерами, що підтверджує визначальну роль дифузійного контролю на кінетику утворення та мікроструктуру гребенеподібних кополімерів при кополімеризації з макромером. Розраховані за ефективними константами кополімеризації діаграми складу кополімерів погоджується із експериментально визначеними складами.

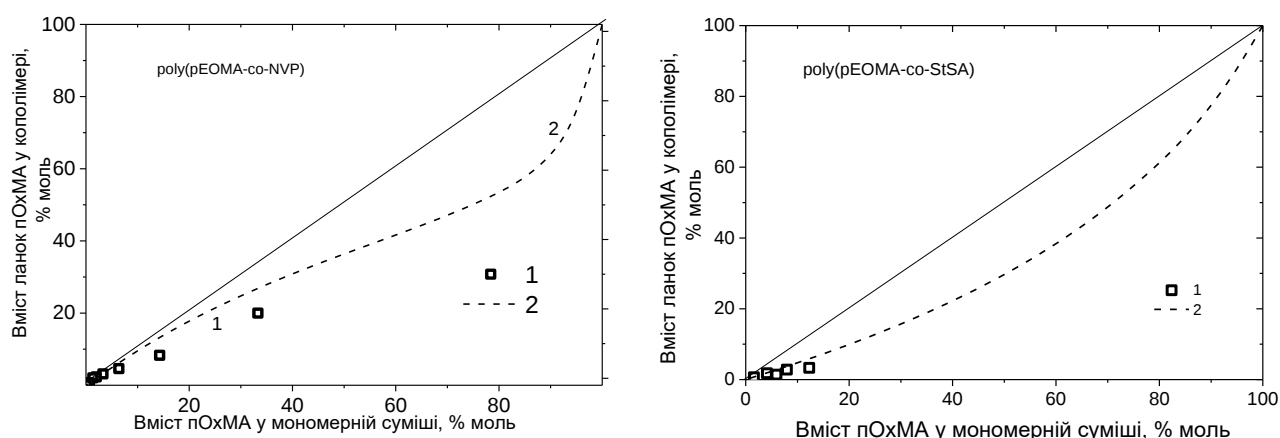


Рис. 3.28. Залежність вмісту пОксМА ланок (%) у кополімері п(пОксМА-ко-NBП)-МП (1) та п(пОксМА-ко-СтСК) (2) від вмісту пОксМА (%) у мономерній суміші (штрихова лінія розрахований склад кополімеру із рівняння кополімеризації (2 розділ)).

Табл. 3.12.

Ефективні константи кополімеризації пОксМА (M_1) - NBП та СтСК (M_2)

Склад мономерної суміші		$r_{1(\text{пОксМА})}$	r_2	$r_1 \cdot r_2$
M_1	M_2			
пОксМА	NBП	0,10	0,92	0,09
	СтСК	0,36	2,26	0,81

*молекулярна маса пОксМА – 2,1 кДа

Характеристики гребенеподібних кополімерів, досліджених методами елементного та функціонального аналізів та ЯМР спектрів (табл. 3.13 та рис. 3.29), показують наявність контрольованого вмісту ланцюгів пОкс та блоків з ланок комономерів.

Табл. 3.13.

Структурні характеристики гребенеподібних кополімерів з бічними ланцюгами пОкс ([мономер]= 0,2 моль/л, [ДАК] = 0,06 моль/л, 343 К)

№	Склад мономерної суміші, %мол		Склад кополімеру, %мол		Характеристика мікроструктури		
	пОксМА	Комономер (M ₂)	пОксМА (M ₁)	Комономер (M ₂)	l _{пОксМА}	l _{M₂}	R
Комономер - NBП							
1	33,3	66,7	19,5	80,5	1,05	2,84	46,9
2	14,3	85,7	8,3	91,7	1,02	6,51	22,2
3	6,4	93,6	4,6	95,4	1,01	14,46	11,2
4	3,3	96,7	3,2	96,8	1,00	27,96	6,7
5	2,0	98,0	2,3	97,7	1,00	46,08	4,4
6	1,3	98,7	2,0	98,0	1,00	70,85	3,7
Комономер - СтСК							
7	12,3	87,7	3,3	96,7	1,05	17,11	8,8
8	8,0	92,0	2,8	97,2	1,03	26,99	6,3
9	4,1	95,9	1,8	98,2	1,02	53,86	3,6
10	5,9	94,1	1,4	98,6	1,02	37,05	4,0
11	1,6	98,4	0,7	99,3	1,01	140,00	1,4

l – середня довжина блоків з ланок комономеру, R – кількість блоків з однакових ланок на 100 ланок кополімеру (розрахунок за методикою [237], див розділ 2)

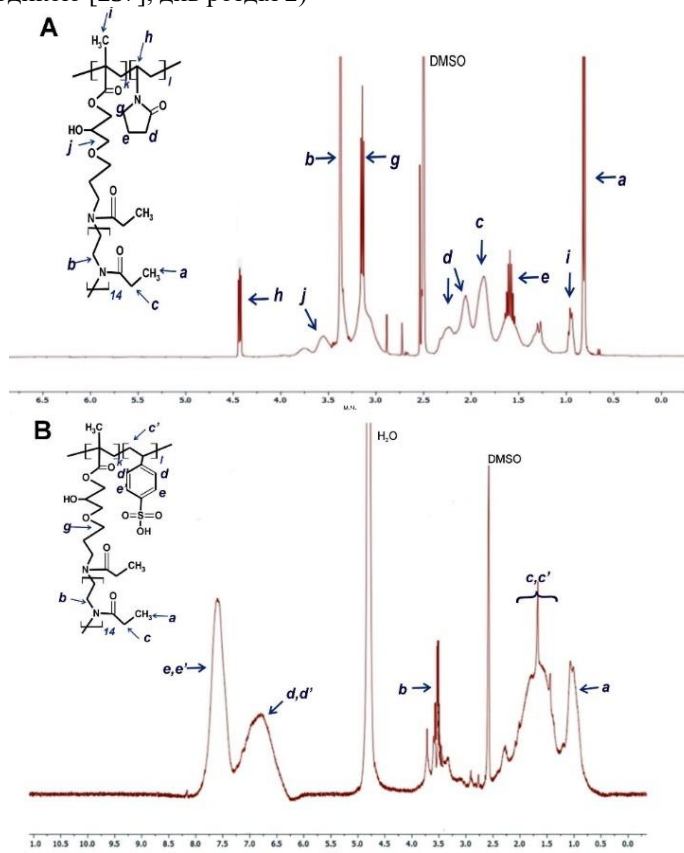


Рис. 3.29. ¹H-ЯМР спектри пОксМА-ко-пNBП (3,2 : 96,8 %мол) (А) та пОксМА-ко-СтСК (2,8 : 97,2 %мол) (В).

В ЯМР спектрах кополімерів п(пОксМА-ко-NBП) та п(пОксМА-ко-СтСК) (Рис. 3.29) із зміною вмісту мономерних ланок змінюється співвідношення інтенсивностей сигналів протонів, які відповідають ланкам пОкс та комономерів. Величини відносних змін інтегралів сигналів у мономерних ланках наведені в розділі 2.

3.3. Синтез похідних поліоксазолінів блочно-розгалуженої та розгалуженої архітектури.

3.3.1. Синтез блочно-розгалужених кополімерів методом полімеризації.

Хоча у полімерних носіїв на основі ПЕГ, на відміну від пОкс, спостерігається імунна відповідь у певної категорії онкологічних хворих [238], їх використання дозволяє подовжити час циркуляції препаратів у крові, зменшити ниркову ультрафільтрацію [239-241] та опсонізацію сироватковими білками крові і здійснити ефективну доставку ліків до органів [238]. Поліоксазоліни забезпечують ефективну доставку і подолання імунної відповіді та набутої резистентності організму до дії ліків внаслідок їхньої непомітності для плазмових білків крові [242-243]. В той же час пОкс є менш розчинним у воді і має схильність до седиментації, що зменшує час циркуляції фармацевтичних препаратів у крові та негативно впливає на їхню доставку [244].

Дослідження, представлені у цьому підрозділі, націлені на створення нових полімерних носіїв терапевтичних засобів, які поєднують в структурі ланцюги і блоки пОкс та ПЕГ і максимально позбавлені недоліків, властивих обома полімерам і, в той же час, надають їм комплекс важливих для носіїв властивостей.

Розроблений підхід, який базується на полімеризації макромеру ПЕГМА, ініційованій кінцевим пероксидним фрагментом МП в молекулі диблок-кополімеру пЕОкс-блок-пNBП-МП, обумовлює отримання похідних пОкс блочно-розгалуженої архітектури (рис. 3.30).

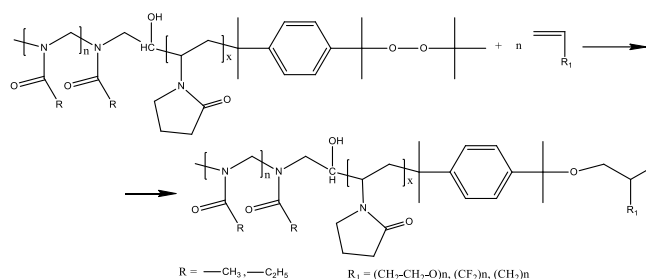


Рис. 3.30. Схема отримання блочно-гребенеподібних поліоксазоліновмісних кополімерів реакцією прищеплювальної полімеризації.

Як і при вище описаній кополімеризації макромеру з замісником пОкс, на кінетичних кривих полімеризації ПЕГМА (рис. 3.31, табл. 3.) спостерігаються дві ділянки, які суттєво відрізняються швидкостями полімеризації. Причому, якщо на початку в кінетичній області полімеризація підпорядковується звичайним закономірностям полімеризації в розчині, при якій швидкість збільшується із концентрацією макроініціатора. А при досягненні певного ступеню перетворення ПЕГМА полімеризація уповільнюється і їхні швидкості набувають протилежної залежності від концентрації пЕОкс-блок-пНВП-МП. На нашу думку, це пояснюється переходом процесу полімеризації із кінетичної області в область дифузійного контролю в результаті утворення блочно-розгалуженого кополімеру та зростання в'язкості в локальних зонах перебігу елементарних реакцій, що утруднює дифузію ПЕГМА.

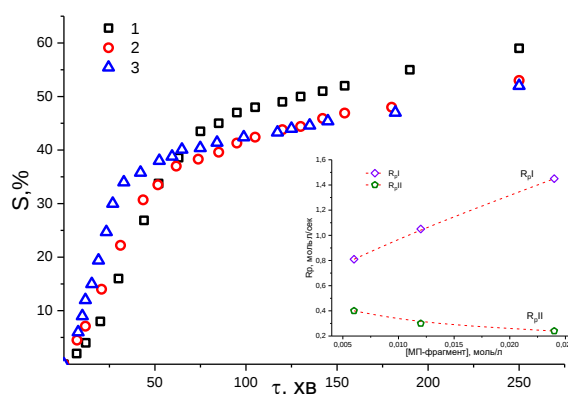


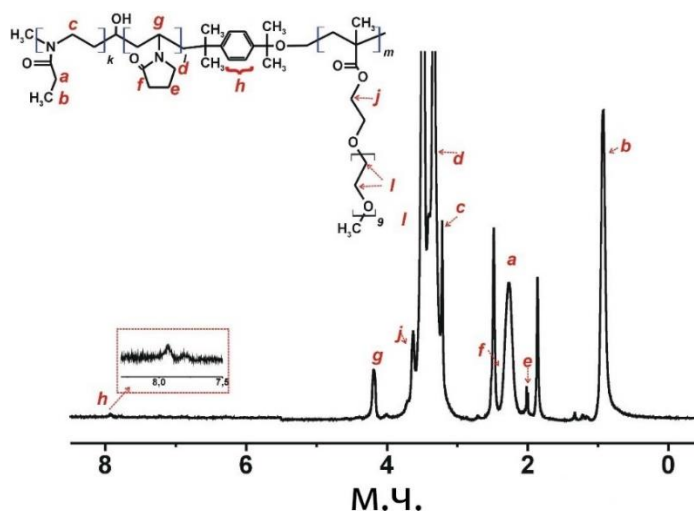
Рис. 3.31. Залежності ступеня перетворення ПЕГМА (475 Да) при полімеризації, ініційованій пЕОкс-блок-пНВП-МП. [МП-фрагмент] = 0,006 моль/л (1); 0,012 моль/л (2); 0,024 моль/л (3) ([ПЕГМА]=1,0 моль/л, діоксан, 363 К). На виносці залежність швидкості полімеризації на I та II ділянці кінетичної кривої від концентрації пероксидних груп.

Табл. 3.14.

Характеристики блочно-гребенеродібних кополімерів пОкс-блок-пNBП-блок-пПЕГМА, отриманих у результаті полімеризації, ініційованої пЕОкс-блок-пNBП-МП ([ПЕГМА] = 1 моль/л, діоксан, 363 К)

№	Умови синтезу				Характеристика полімеру				
	[пЕОкс- блок-пNBП- МП], %мон	[пЕОкс- блок-пNBП- МП] ×10 ² , моль/л	[МП- фрагмент] ×10 ³ , моль/л	S, %	Блок пЕОкс-блок-пNBП-МП		Блок пПЕГМА		
					Склад Блок А, %мол		Блок А Мп, кДа	[ПЕГМА- ланки], %мол	Мп, кДа
					ЕОкс- ланки	NBП-ланки			
1	21,0	1,0	0,6	56	24,9	35,4	8,5	39,7	25,0
2	42,1	2,0	1,2	65	29,6	42,1	8,5	28,3	15,0
3	84,2	5,0	2,4	75	33,0	47,0	8,5	20,0	9,5

Структура отриманого триблок-кополімеру пЕОкс-блок-пNBП-блок-пПЕГМА була підтверджена ЯМР спектроскопією (рис.3.32).

Рис. 3.32. ^1H -ЯМР спектр пЕОкс-блок-пNBП-блок-пПЕГМА

3.3.2. Синтез блочно-розгалужених кополімерів методом приєднання телехелатних гребенеподібних кополімерів.

Альтернативним методу радикальної полімеризації є метод отримання блочно-гребенеподібних кополімерів із керованими функціональністю, архітектурою та структурними характеристикам за методом приєднання відповідних добре охарактеризованих блоків із комплементарними кінцевими фрагментами, представлений на загальній схемі (рис. 3.12.).

Так приєднанням пПЕГМА з $M_n = 15,0$ кДа з кінцевою епоксидною групою до пЕОкс з $M_n = 2,0$ кДа та пФОкс з $M_n = 1,8$ кДа отримано поверхне-активні блок-кополімери, які містять лінійний блок пОкс та гребенеподібний блок пПЕГМА. За методом приєднання до блок-кополімерів з кінцевою епоксидною групою отримані кополімери більш складної блочно-розгалуженої архітектури, які містять, окрім блоків пОкс, блоки поліфторметакрилату (пФМА) та/або блоки пНВП і пПЕГМА. Прекурсорами для отримання таких три блок-кополімерів були диблок-кополімери пФМА-блок-пНВП та пПЕГМА-блок-пФМА з кінцевими епоксидними групами, синтез яких детальніше описаний у розділі 2. Поєднання в їхніх структурах блоків розчинних у воді полімерів, які зарекомендували себе як носії лікарських субстанцій, та блоків пФМА з контрольованим вмістом атомів Флуору, які можуть реєструватися методами МРТ, обумовлює можливість їхнього використання як тераностиків для дослідження перебігу терапії у реальному часі.

Табл. 3.15.

Характеристики ди- та триблок-кополімерів, які отримано приєднанням поліоксазолінів до телехелатних епоксидовмісних полімерів

Склад Блоку А			Склад Блоку Б						Мп всього блок-кополімеру, кДа
			Блок Б'			Блок Б''			
Природа Замісника в ПОкс	[Окс-ланок], %мол	Мп, кДа	Природа	[мономерні ланки], %мол	Мп, кДа	Природа	[мономерні ланки], %мол	Мп, кДа	
Етил	38,8	2,0	пПЕГМА	61,2	15,0	-	-	-	17,0
Феніл	25,9	1,8		74,1		-	-	-	17,0
Етил	1,9	1,5	пФМА	10,4	25,0	пНВП	87,7	78,0	104,5
	3,3			18,1	25,0		78,6	40,0	66,5
	1,8			7,1	18,0		91,1	85,0	93,6
	11,0	0,8	пПЕГМА	43,3	15,0	пФМА	45,7	10,0	25,8

Функціональний склад кополімерів, представлений у табл. 3.15, підтверджували дослідженнями їхніх ЯМР спектрів (рис. 3.33).

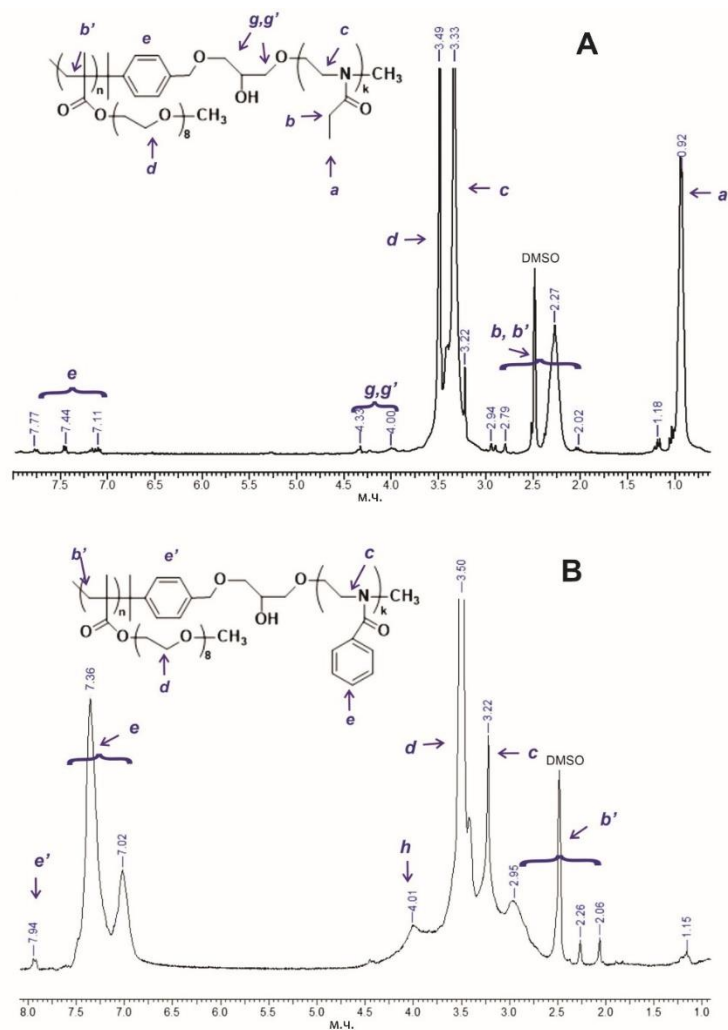


Рис. 3.33. ^1H -ЯМР спектр диблок-кополімерів пПЕГМА-блок-пФОкс (А) та пПЕГМА-блок-пЕОкс (В).

Про наявність блоку пЕОкс в кополімері пФМА-блок-пНВП-блок-пЕОкс свідчать наступні сигнали (рис. 3.34):

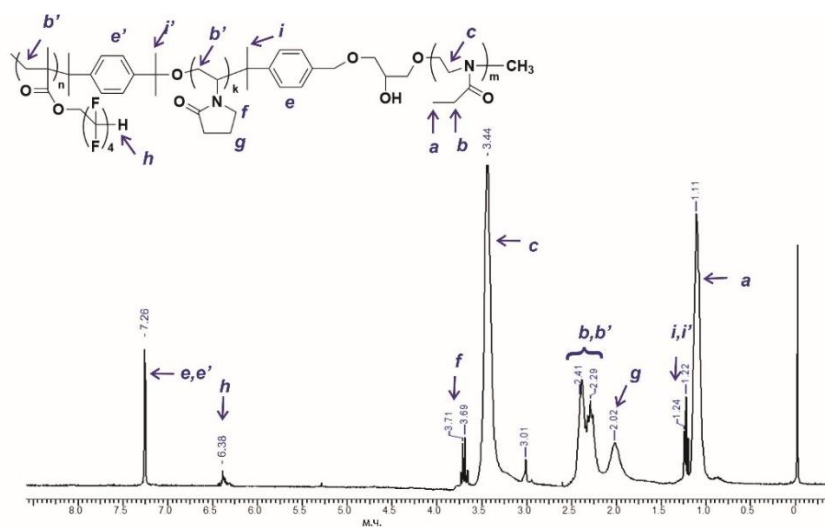


Рис. 3.34. ^1H -ЯМР спектр пФМА-блок-пНВП-блок-пЕОкс.

ІЧ спектроскопією підтверджена структура триблок-кополімеру пПЕГМА-блок-пФМА-блок-пЕОкс (рис. 3.35).

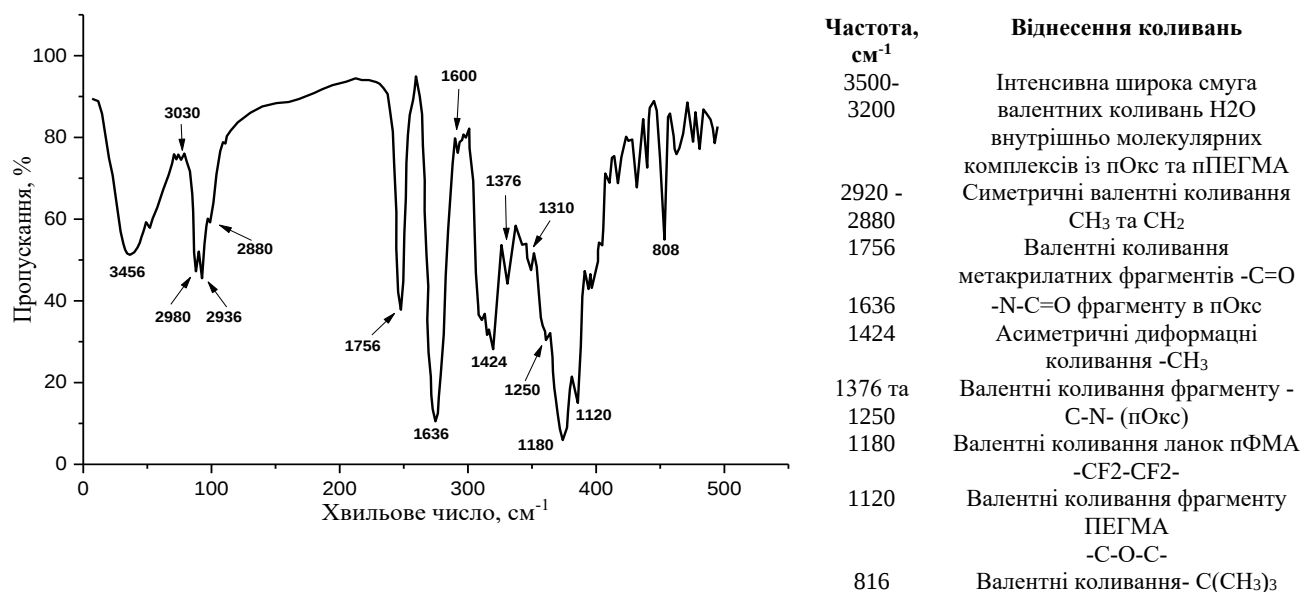


Рис. 3.35. ІЧ спектр пПЕГМА-блок-пФМА-блок-пЕОкс.

3.3.3. Синтез розгалужених похідних поліоксазолінів методом полімеризації, ініційованої вторинними гідроксильними групами в ОВС.

Наявність вторинних гідроксильних груп у похідних пОкс, зокрема в молекулі триблок-кополімеру ДС-блок-(пЕОкс)₂, обумовлює їхнє використання як макроініціаторів в ОВС із солями Се⁴⁺, в результаті чого утворюються розгалужені макромолекули, які, окрім блоків пОкс, містять ланцюги функціональних карболанцюгових полімерів, як це показано на схемі (рис. 3.36).

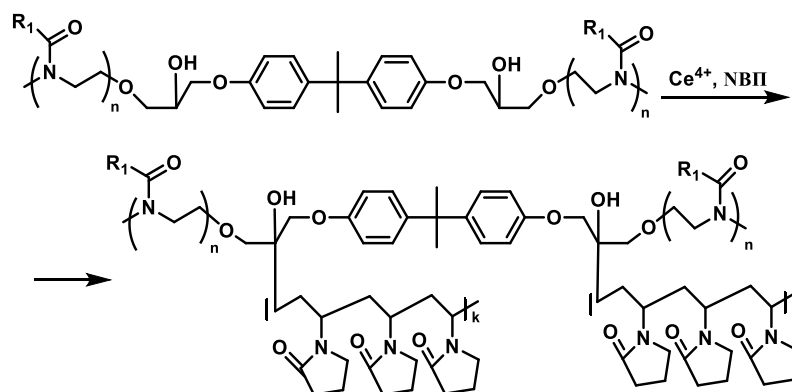


Рис. 3.36. Загальна схема отримання блочно-розгалужених похідних пОкс полімеризацією, ініційованою вторинними ОН-групами ДС-блок-(пЕОкс)₂.

При полімеризації НВП, ініційованій вторинними гідроксильними групами ДС-блок-(пЕОкс)₂ у ОВС із сіллю Церію (рис. 3.36), спостерігається звичайні закономірності розчинної полімеризації – збільшення швидкості полімеризації і конверсії при збільшенні концентрації ініціюючої системи. Експериментально визначене значення порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора (табл. 3.16) свідчить про низьку ефективність ініціювання [245], очевидно, внаслідок просторових утруднень приєднання мономерів до макрорадикалів, утворюваних молекулами триблок-кополімерів. Однак із результатів (табл. 3.16, рис. 3.37) видно, що, незважаючи на низьку ефективність ініціювання, полімеризація в досліджених умовах відбувається із високими швидкостями та виходами цільових кополімерів.

Табл. 3.16.

Характеристики полімеризації НВП, ініційованої вторинними гідроксильними групами ДС-блок-(пЕОкс)₂ в ОВС із сіллю Ce^{4+}

Ініціатор	Мп (Ініц), Да	[Ініц] · 10 ³ , моль/л	Розчинник	S, %	R _p · 10 ³ , моль/(л·с)	α	K · 10 ³ , л/(моль·с)
ДС-блок-(пЕОкс) ₂	6540	1,70	Вода	42	0,40	0,37	1,6
		0,85	Ацетон	38	0,25		
		1,70		44	0,30		
		3,39		54	0,42		
	4140	4,02		58	2,28	-	-
ДС-блок-(пМОкс) ₂	3140	7,07	Вода	71	1,29	-	-

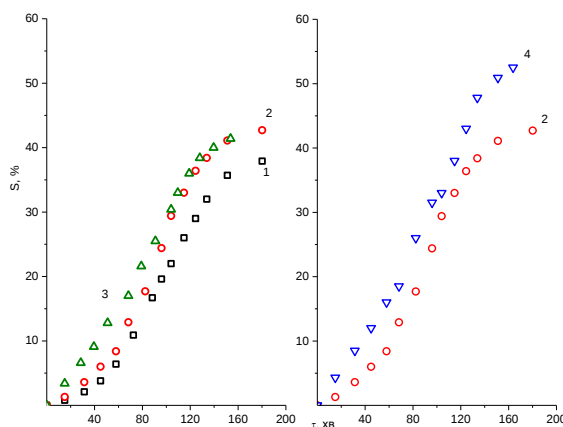


Рис. 3.37. Залежність ступеня перетворення НВП в ацетоні (1-3) та у воді (4) при ініціюванні полімеризації у ОВС ДС-блок-(пЕОкс)₂ (6,5 кДа) - сіль Ce^{4+} (298 К, $[\text{Ce}^{4+}] = 0,85 \cdot 10^{-3}$ (1); $1,7 \cdot 10^{-3}$ (2, 4) та $3,4 \cdot 10^{-3}$ (3) моль/л).

Функціональний склад та структурні характеристики досліджували спектроскопічними методами (рис. 3.38). Сигнали протонів, які відносяться до пНВП, мають більшу інтенсивність у порівнянні із сигналами протонів пОкс, що, очевидно, свідчить про більші молекулярні маси прищеплених пНВП ланцюгів.

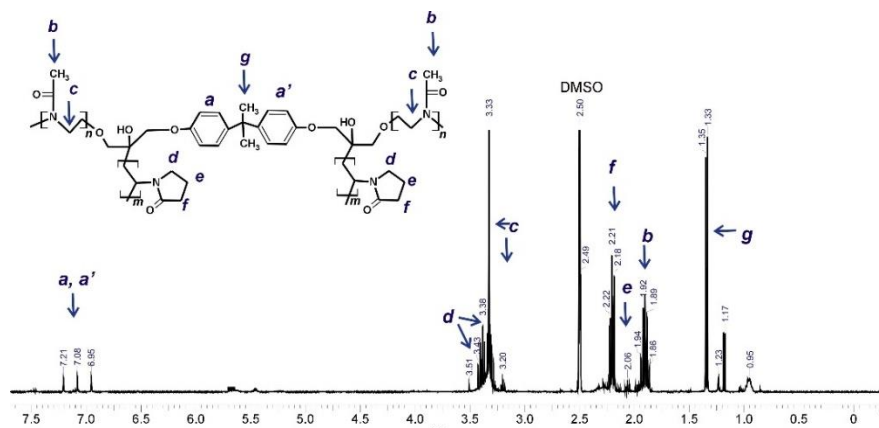


Рис. 3.38. ^1H -ЯМР спектр ДС-блок-(пЕОкс) $_2$ -графт-(пНВП) $_2$.

Похідні поліоксазоліну, які отримували приєднанням їх до епоксидних груп тригліцидилізоціанурату (ТГІЦ) відповідно до схеми (рис. 3.39), містять 3 вторинні гідроксильні групи. В ОВС вони із сіллю Ce^{4+} утворюють вільні радикали та ініціюють полімеризацію, результатом якої є утворення розгалуженого зіркоподібного полімеру із прищепленими гетероланцюговими блоками пОкс та функціональних карболанцюгових полімерів.

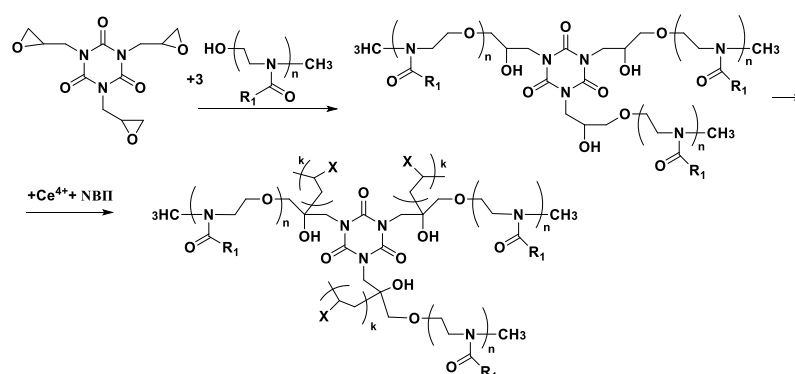


Рис. 3.39. Загальна схема отримання ТГІЦ-графт-(пМОкс) $_3$ -графт-(пНВП) $_3$.

Кінетичні характеристики полімеризації НВП, ініційованої гідроксильними групами ТГІЦ-графт-(пОкс) $_3$ у ОВС із сіллю Церію, демонструють високі

швидкості і виходи утворення цільового розгалуженого полімеру (табл. 3.17). Збільшення концентрації ініціатора в системі призводить до збільшення швидкості полімеризації та конверсії мономеру. Порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора, як при полімеризації, ініційованій ДС-блок-(пЕОкс)₂, низький, що свідчить про низьку ефективність ініціювання. Але швидкості полімеризації є помітно вищими (табл. 3.17), очевидно, внаслідок збільшення вмісту ініціюючих вторинних гідроксильних груп у порівнянні із ДС-блок-(пЕОкс)₂.

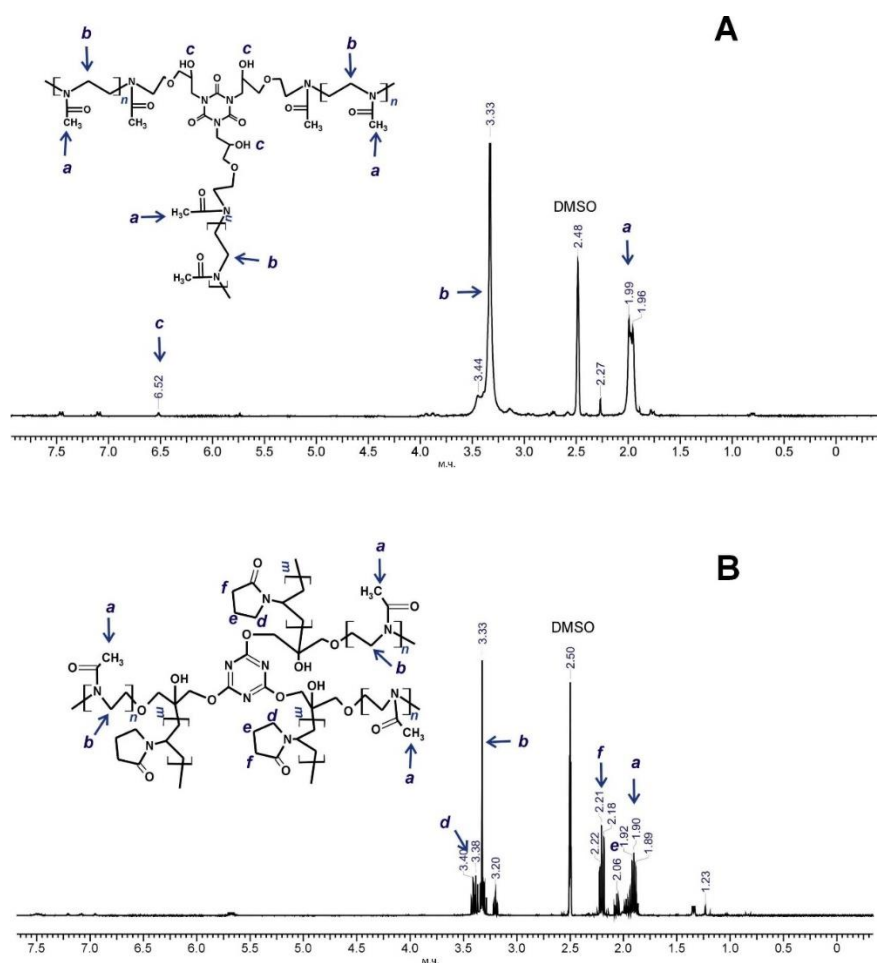


Рис. 3.40. ¹H-ЯМР спектри ТГЦ-графт-(пМОкс)₃ (А) та ТГЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ (В).

Табл. 3.17.

Кінетичні характеристики розчинної полімеризації НВП, ініційованої ТГЦ-графт-(пМОкс)₃ у ОВС із сіллю Церію (ацетон, 298 К)

Назва	Мп, Да	[Ініц]·10 ³ , моль/л	S, %	R _p ·10 ³ , моль/(л·с)	α	K·10 ³ , л/(моль·с)
T-NBP-1	5500	1,0	62,46	0,89	0,34	9,2
T-NBP-2		2,5	66,35	1,13		
T-NBP-3		5,0	78,54	1,55		

Функціональний склад та структурні характеристики похідних пОкс із ланцюгами пНВП, приєднаних до молекули ТГЦ, досліджували методами елементного і функціонального аналізів та ЯМР спектроскопії (табл. 3.18, рис. 3.40).

Табл. 3.18.

Структурні характеристики ТГЦ-графт-(пМОкс)₃

М(ТГЦ), Да	М(пМОкс), Да	М(ТГЦ-(пМОкс) ₃), Да	W(ТГЦ), %	W(пМОкс-ланки), %
297	1400	4497	6,60	93,4

Із результати досліджень, представлених в третьому розділі, видно, що розвинута стратегія конструювання макромолекул за участю радикальних і нерадикальних реакцій приєднання обумовлює перспективні можливості отримання нових функціональних полімерів на основі пОкс з контрольованими архітектурою, функціональністю, структурними і молекулярно-масовими характеристиками. В цьому розділі запропоновано і досліджено нові методи синтезу та ряд нових перспективних функціональних похідних пОкс. Детальні дослідження їхніх властивостей і, зокрема, колоїдно-хімічних характеристик і морфології утворюваних нано- і мікророзмірних супрамолекулярних структур, а також можливостей їхнього практичного застосування розглянуті у п'ятому та шостому розділах, відповідно.

РОЗДІЛ 4

Поверхнево-активні блок-кополімери з фторовмісними блоками.

Фторовмісні полімери та супрамолекулярні структури на їхній основі набули останнім часом важливого значення як особливий клас сучасних функціональних матеріалів біомедичного застосування. У першому та третьому розділах згадувалися роботи з модифікації полімерів, зокрема, пОкс, введенням в їхні молекули фторовмісних фрагментів та ланцюгів для покращення їхньої поверхневої активності та створення діагностичних реагентів для візуалізації терапевтичних засобів за методом МРТ. Особливий інтерес викликають водорозчинні поверхнево-активні фторовмісні полімери та утворювані ними у водних розчинах супрамолекулярні структури, які є більш ефективними ПАР ніж їхні вуглеводневі аналоги.

Серед проаналізованих у першому розділі різноманітних методів синтезу водорозчинних поверхнево-активних полімерів, які поєднують в молекулах фтороалкільні фрагменти та блоки, практично відсутні розвинуті в цій роботі нові підходи до синтезу нових фторовмісних полімерів, які базуються на радикальних реакціях гідроксильної групи фтороалкільних спиртів (ФС) в ОВС із сіллю Ce^{4+} .

4.1. Телехелатні похідні фтороалкільних спиртів із реакційними кінцевими групами

Як показано у попередньому розділі, телехелатні похідні пОкс та їхні блок-кополімери з реакційними пероксидними або епоксидними кінцевими групами є прекурсорами для отримання поверхнево-активних ді- та триблок-кополімерів, відповідно. Синтез телехелатних похідних ФС відбувається за реакціями, аналогічними до реакцій, які обумовлюють отримання телехелатних похідних пОкс (Розділ 3). Однак, до даної роботи не досліджувалися реакції утворення вільних радикалів гідроксильними групами ФС у ОВС із сіллю Ce^{4+} та їхня взаємодія із радикалами, утвореними ФПЛ, для отримання телехелатних фтороалкільних пероксидів та епоксидів.

Із результатів дослідження синтезу телехелатних похідних ФС видно (табл. 4.1 та 4.2), що вихід цільового продукту ФС-МП, який містить блок з 12 ланок CF_2 та кінцевий фрагмент МП, є невеликим у дослідженому діапазоні концентрацій ФПЛ і збільшується із вмістом ФПЛ у реакційній системі подібно до утворення телехелатних похідних ПОкс (розділ 3).

Табл. 4.1.

Характеристики телехелатних пероксидовмісних похідних ФС

Назва	Природа ФС	Мольне співвідношення при синтезі [МП] : [ФС]	МП-фрагмент в цільовому продукті, %мол	Вихід, %
ФС(CF_2) ₁₂ -МП-17	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_{12}\text{H}$	0,2	3,2	4,5
ФС(CF_2) ₁₂ -МП-18		0,5	4,2	5,9
ФС(CF_2) ₁₂ -МП-16		1	8,8	11,2
ФС(CF_2) ₁₂ -МП-20		2	6,8	9,6

Важливою особливістю отримання телехелатних похідних ФС є залежність виходу продукту від довжини ланцюга ФС (табл. 4.2 та 4.3). Видно, що зі збільшенням довжини ФС зменшується його активність або активність утворюваного ним радикалу, що призводить до меншого виходу похідної з кінцевим фрагментом ФПЛ. Однак, при певному вмісті CF_2 ланок утворюється цільовий продукт з виходом, достатнім для його подальших перетворень.

Табл. 4.2.

**Характеристики телехелатних фтороалкільних пероксидів
ФС(CF_2)_n-МП ([МП] : [ФС] = 1 : 1, ацетон, 298 К)**

Назва	Природа ФС	МП-фрагмент в цільовому продукті, %мол	Вихід, %
ФС(CF_2) ₄ -МП-22	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_4\text{H}$	21,9	25,82
ФС(CF_2) ₆ -МП-21	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_6\text{H}$	21,6	25,19
ФС(CF_2) ₈ -МП-14	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_8\text{H}$	20,4	24,52
ФС(CF_2) ₁₀ -МП-15	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_{10}\text{H}$	11,0	15,93
ФС(CF_2) ₁₂ -МП-16	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_{12}\text{H}$	8,8	11,21

Табл. 4.3.

**Характеристики телехелатних фтороалкільних епоксидів ФС-КГЕ
([ФС] = 0,5 моль/л, ацетон, 298 К)**

Назва	Природа ФС	Мп ФС-КГЕ, Да	[КГЕ], моль/л В реакційній системі	КГЕ-фрагмент в цільовому продукті, %мол	Вихід, %
ФС(CF_2) ₈ -КГЕ-1	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_8\text{H}$	636	0,060	8,3	25,4
ФС(CF_2) ₈ -КГЕ-2			0,025	4,9	15,1
ФС(CF_2) ₈ -КГЕ-3			0,005	1,1	3,4
ФС(CF_2) ₁₀ -КГЕ-4	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_{10}\text{H}$	736	0,060	5,1	18,1
ФС(CF_2) ₁₁ -КГЕ-5	$\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_{12}\text{H}$	838		2,9	11,6

Утворення телехелатних похідних ФС із кінцевими пероксидними (ФС-МП) або епоксидними групами (ФС-КГЕ) в результаті реакцій в ОВС та перетворення за участю відповідних кінцевих фрагментів ФПЛ відбувається аналогічно описаному у попередньому розділі і підтверджується дослідженнями ^1H та ^{19}F -ЯМР (рис. 4.1 та 4.2) та ІЧ спектрів (додаток Б.6)

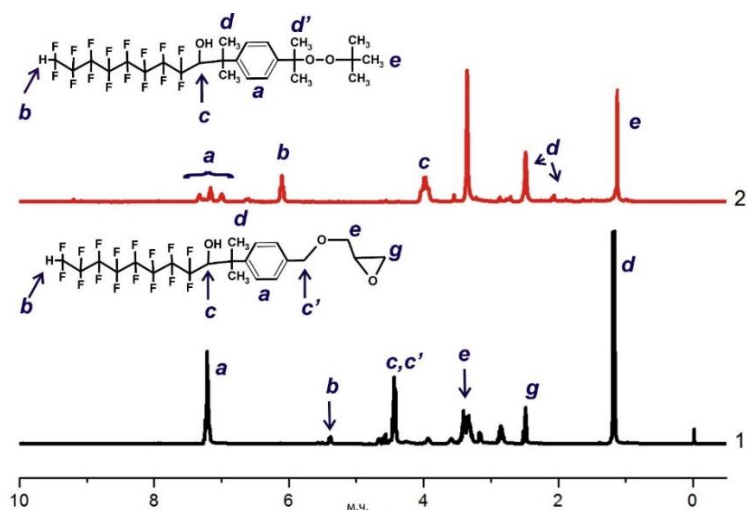


Рис. 4.1. ^1H -ЯМР спектри телехелатних похідних ФС з епоксидною $\text{ФС}(\text{CF}_2)_8$ -КГЕ (1) та пероксидною $\text{ФС}(\text{CF}_2)_8$ -МП (2) групами.

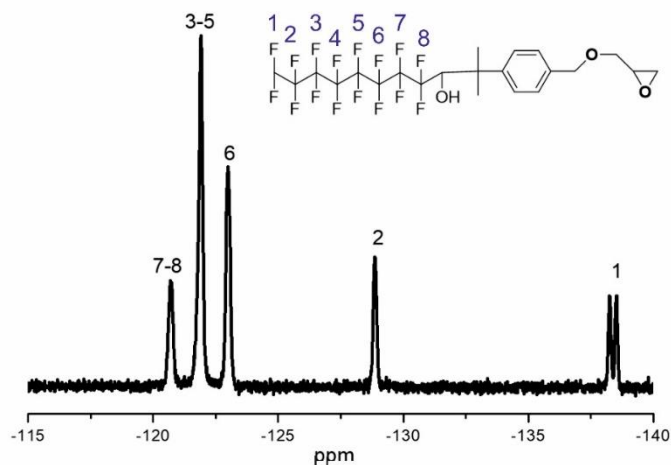


Рис. 4.2. ^{19}F -ЯМР спектр телехелатної похідної ФС з епоксидною групою.

У попередньому розділі досліджено утворення телехелатних похідних пОкс із кінцевим стабільним нітрокисильним радикалом та його використання для синтезу блок-кополімерів пОкс із блоком функціонального карболанцюгового полімеру. Аналогічний підхід використано для синтезу поверхнево-активних блок-кополімерів, які поєднують блоки водорозчинних функціональних карболанцюгових полімерів та гідрофобних блоків ФС через отримання та

F F F



T=57.44

DC

	[ФГ]			Водопозиция
--	------	--	--	-------------

		17.50	00	01
--	--	-------	----	----

107

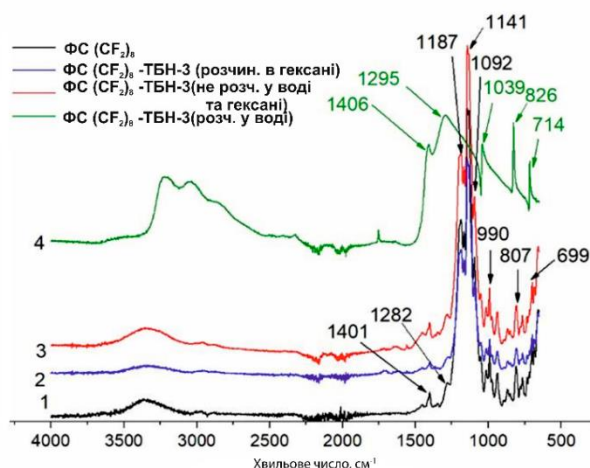


Рис. 4.4. ІЧ спектри вихідного $\text{ФС}(\text{CF}_2)_8$ (1) та продуктів його взаємодії з ТБН: розчинний в гексані (2), нерозчинний (3) та розчинний у воді (4).

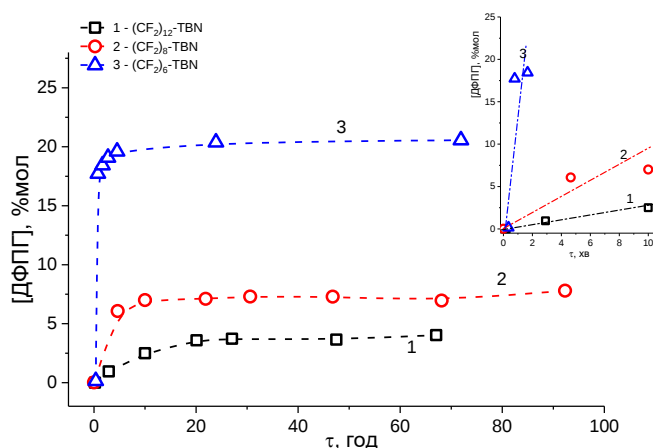


Рис. 4.5. Залежності вмісту ДФПГ в розчині, який містить стабільні ФНР на основі ФС: 1 – $\text{ФС}(\text{CF}_2)_{12}$ -ТБН; 2 – $\text{ФС}(\text{CF}_2)_8$ -ТБН; 3 – $\text{ФС}(\text{CF}_2)_{12}$ -ТБН від часу. На виносці показана початкова ділянка кінетичних кривих.

Дослідження кінетики реакції стабільного фтороалкільного нітрокисильного радикалу (ФНР) із стабільним радикалом ДФПГ підтверджує радикальну природу кінцевого нітрокисильного фрагменту і дозволяє визначити його вміст у фтороалкільній похідній (рис. 4.5).

Як видно із кінетичних кривих, кількість ФНР, які прореагували з ДФПГ, зростає на початку, після чого крива залежності концентрації ДФПГ від часу виходить на плато як і при взаємодії нітрокисильного радикалу пОкс-ТБН з ДФПГ. Причому спостерігається тенденція до збільшення виходу продуктів взаємодії ФНР

з ДФПГ із зменшенням довжини ланцюга спирту, що погоджується із рядом виходу цільових продуктів, визначених іншим методом (табл. 4.4). Значення виходів ФНР, визначених різними методами, відрізняються, очевидно, внаслідок низької ефективності взаємодії стабільного радикалу ДФПГ із стабільним нітроксильним радикалом, що обмежує використання цього методу, але підтверджує радикальну природу отриманого цільового продукту. ЯМР спектр підтверджує утворення продуктів взаємодії ФНР та стабільного радикалу ДФПГ (рис. 4.6).

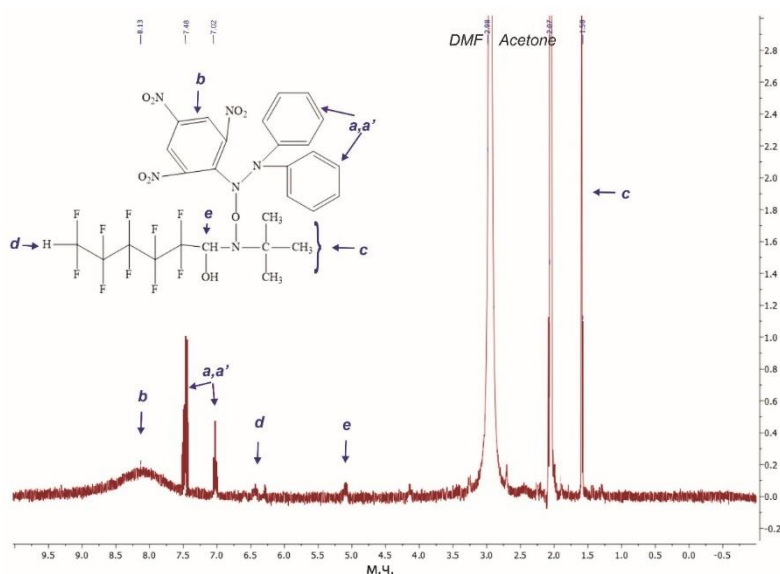


Рис. 4.6. ^1H -ЯМР спектр продукту взаємодії ФС-ТБН і ДФПГ.

4.2. Синтез поверхнево-активних фторовмісних блок-кополімерів методом радикальної полімеризації

Поверхнево-активні блок-кополімери, які містять фтороалкільні блоки та блоки функціональних полімерів, отримували методом радикальної полімеризації, ініційованої гідроксильною групою ФС у ОВС із сіллю Церію при кімнатній або підвищеній температурі кінцевим пероксидним фрагментом ФС-МП аналогічно до розглянутого у третьому розділі синтезу лінійних блок-кополімерів пОкс. Використання ФС як макроініціатора обумовлює не лише входження фтороалкільного блока певної довжини ($M_n = 300-600$ г/моль) в молекулу блок-кополімеру, але й контроль кінетичних параметрів полімеризації і довжин

прищеплюваних полімерних ланцюгів внаслідок різної активності утворюваних ними радикалів.

Найбільш простим і ефективним методом отримання блок-кополімерів, в яких є фтороалкільний блок, це радикальна полімеризація, ініційована гідроксильною групою ФС в ОВС з сіллю Ce^{4+} . Введення в реакційну систему пероксид- або епоксидовмісного ФПЛ забезпечує можливість конструювання блочних або розгалужених фторовмісних кополімерів. Контроль вмісту атомів фтору у фтороалкільних фрагментах молекул фторовмісних кополімерів здійснювали використанням ФС різних довжин $(\text{ONCH}_2(\text{CF}_2)_n\text{H}, n=6-12)$ як ініціаторів у ОВС, а полімеризація в присутності ФПЛ з епоксидними або пероксидними групами забезпечує контроль довжини функціонального полімерного блока та входження кінцевого реакційного фрагменту ФПЛ. Детально реакції полімеризації, ініційованої гідроксильними групами низькомолекулярних та полімерних сполук в присутності ФПЛ, розглянуті у 3 розділі.

Неочікуваним виявився експериментально визначений перший порядок швидкості полімеризації НВП, ініційованої ФС у певному діапазоні їх довжин у ОВС, навіть за відсутності ФПЛ (рис. 4.7, 4.8). Причому порядок, який свідчить про лінійний обрив полімерного ланцюга, та константа швидкості полімеризації збільшуються в ряду, в якому збільшується активність радикалів, утворюваних ФС у ОВС, із зменшенням їхніх довжини (рис. 4.8).

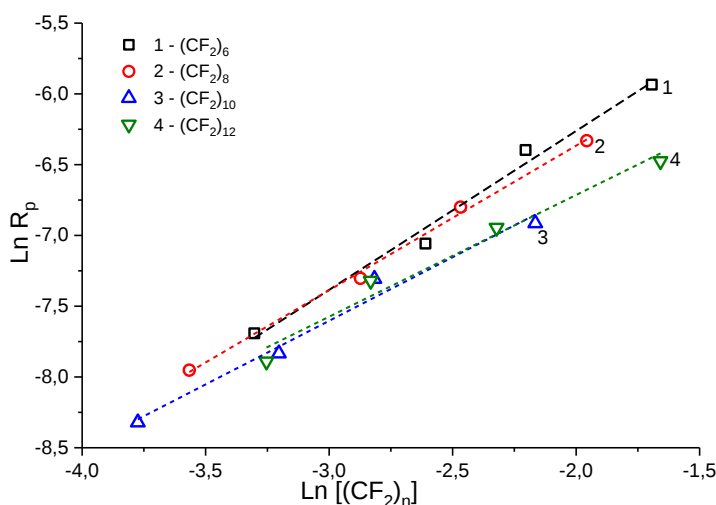


Рис. 4.7. Логарифмічна залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації ФС як ініціатора ($[\text{ФС}] = [\text{Ce}^{4+}]$, ацетон, 298 К).

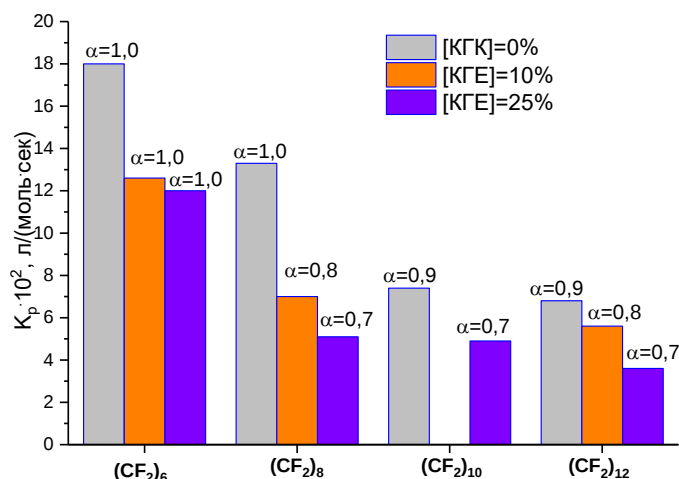
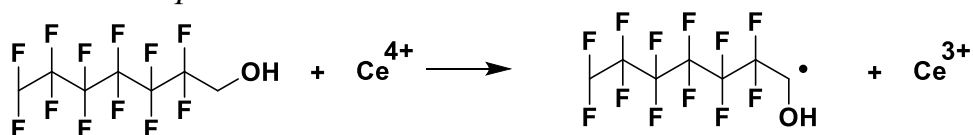


Рис. 4.8. Залежність константи та порядку швидкості полімеризації за концентрацією ОВС від довжини ФС ($[Ce^{4+}] : [ФС] = 1 : 1$, $[NBП] = 2$ моль/л, ДМФА, 298 К).

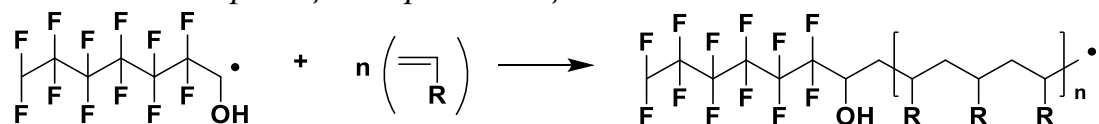
На нашу думку, це пояснюється участю активних радикалів, утворюваних ФС, не лише в ініціюванні полімеризації, але і у обриві активних полімерних радикалів з кінцевою NBП ланкою (рис. 4.9, реакція 5). Радикали, які утворює ФС, є конкурентами стабільних радикалів, утворюваних ФПЛ, в реакції обриву полімерних радикалів, що ростуть. Збільшення відносного вмісту ФС у реакційній системі із ФПЛ призводить до зростання кількості полімерних радикалів, які гинуть внаслідок лінійного обриву. Це свідчить, на нашу думку, про більшу активність радикалів, утворюваних ФС, в реакціях обриву полімерних радикалів у порівнянні з обривом, в якому приймають участь менш активні радикали, які утворює ФПЛ. Не можна виключати, очевидно, і накопичення в реакційній системі та зростання внеску реакцій обриву за їхньою участю радикалів, утворюваних ФПЛ при взаємодії із радикалами, утворюваними ФС у ОВС. Зменшення частки лінійного обриву в присутності ФПЛ з епоксидною групою, очевидно, обумовлене його меншою активністю в реакції передачі ланцюга [200].

В той же час можлива реакція рекомбінації радикалів, утворюваних ФС з радикалами, утворюваними ФПЛ, що підтримує певний баланс радикалів в системі.

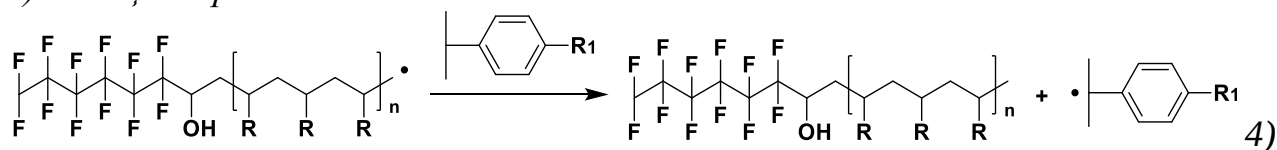
1) Утворення вільних радикалів в ОВС сіль Ce^{4+} - ФС:



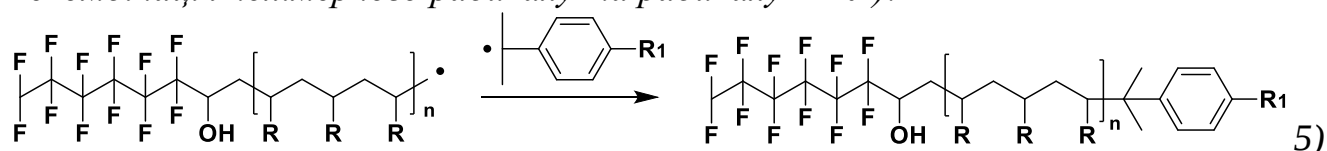
2) Ініціювання полімеризації та ріст ланцюга:



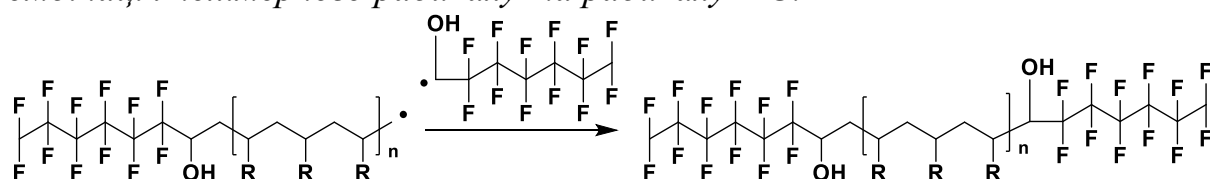
3) Реакція передачі на ФПЛ:



Рекомбінація полімерного радикалу та радикалу ФПЛ):



Рекомбінація полімерного радикалу та радикалу ФС:



6) Взаємодія радикалів, утворених ФС та ФПЛ :

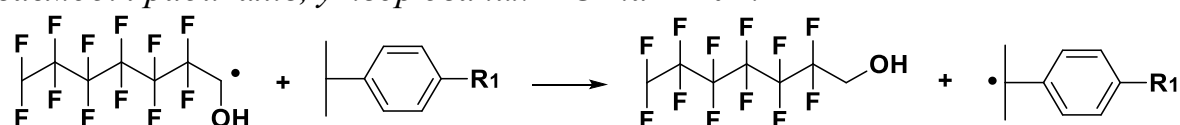


Рис. 4.9. Загальна схема полімеризації, що ініційована ОВС ФС - сіль Ce^{4+} .

Наслідком участі радикалів, утворених з ФС, в реакціях ініціювання та обриву, є імовірність утворення симетричних три блок-кополімерів з центральним гідрофільним блоком пНВП та двома гідрофобними блоками ФС. Із реакційної суміші, отриманої при полімеризації НВП, ініційованої ФС $\text{FC}(\text{CF}_2)_{13}$ у ОВС, був виділений нерозчинний у воді полімер, в ^{19}F ЯМР спектрі (Рис. 4.9) якого спостерігався інтенсивний сигнал, властивий для атомів F, та сигнали, які характеризують ланцюг пНВП, а також був виділений водорозчинний пНВП, в ПМР спектрі якого є сигнал, властивий для кінцевого фрагменту ФПЛ (Рис. 4.10), але слабший сигнал атомів Фтору у ^{19}F ЯМР спектрі не спостерігався, очевидно, внаслідок його меншого вмісту в макромолекулі або екранування його сигналів катіонами Церію, які важко відмити від пНВП ланцюга, з яким катіони Церію утворюють координаційні зв'язки. Екранування сигналів атомів F у його ^{19}F ЯМР спектрах спостерігається у всіх кополімерів, які містять блоки пНВП.

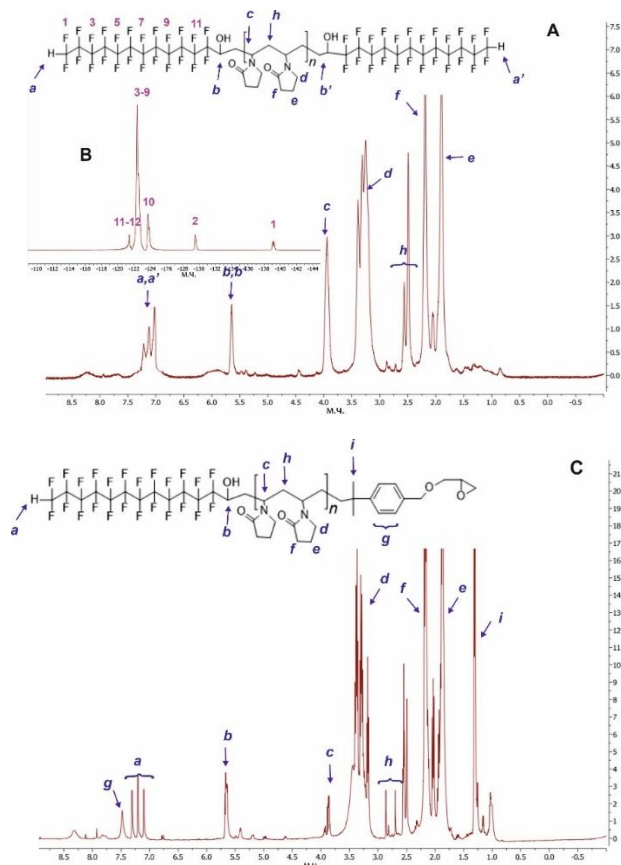


Рис. 4.10. ^1H - (А, С) та ^{19}F -ЯМР (В) спектри ФС-блок-пНВП-КГЕ (полімеризація, ініційована ОВС ФС - Ce^{4+}). А та В – нерозчинний у воді ФС-блок-пНВП-КГЕ; С – водорозчинний ФС-блок-пНВП-КГЕ.

Полімеризація, ініційована ФС у ОВС із сіллю Церію в присутності ФПЛ, підпорядковується відомим закономірностям слабоінгібованої полімеризації, при якій спостерігається зменшення швидкості та молекулярних мас утворюваних полімерів із збільшенням вмісту передавача ланцюга в реакційній системі (рис. 4.11, табл. 4.5). Найбільш помітний вплив концентрації ФПЛ на швидкість спостерігається (рис. 4.11а, лінія 3) при полімеризації, ініційованій менш активним ФС, що, очевидно, підкріплює зроблене припущення про участь радикалів, утворюваних ФС, в ініціюванні і обриві полімерних радикалів, що ростуть. Переважно квадратичний обрив полімерних радикалів при полімеризації, ініційованій гідроксильними групами пОкс в ОВС (3 розділ), та малий внесок лінійного обриву полімерних радикалів при взаємодії із радикалами, утворюваними гідроксильними групами пОкс, пояснюється їхніми меншими активністю та рухливістю внаслідок більшої молекулярної маси.

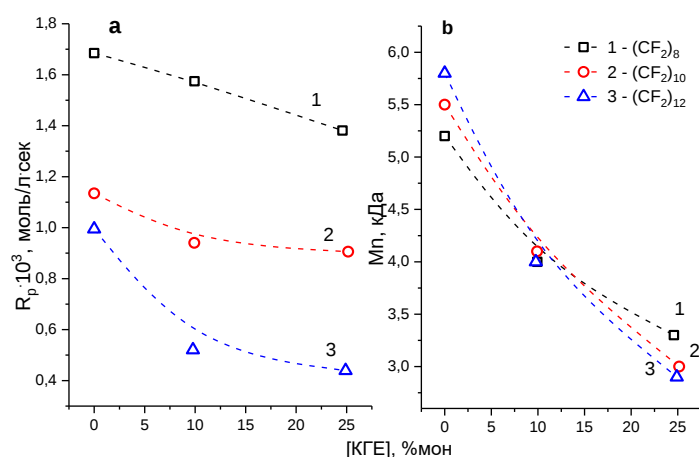


Рис. 4.11. Залежність швидкості полімеризації NBП (a) та M_n pNBП (b) від концентрації КГЕ у реакційній суміші: 1 – $FC(CF_2)_8$; 2 – $FC(CF_2)_{10}$; 3 – $FC(CF_2)_{12}$. ($[FC] = 8,6 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[Ce^{4+}] : [FC] = 1 : 1$, $[NBП] = 2$ моль/л, 298 К).

Табл. 4.5.

Характеристика полімеризації NBП, ініційованої гідроксильними групами ФС у ОВС із сіллю Церію та утворюваних блок-кополімерів.
($[Мономер] = 2$ моль/л; $[Ce^{4+}] = [ФС]$)

№	Умови полімеризації				$R_p \cdot 10^4$, моль/л·сек	$K_p \cdot 10^3$, л/моль·с	Порядок за ініціатором (α)	Характеристики блок- кополімеру	
	Природа ФС	Мономер	$[ФС] \cdot 10^2$, моль/л	$[ФПЛ]$, %мон				Вміст кінцевих фрагментів, %мол	M_n блок- кополімеру, кДа
ФПЛ: <i>КГЕ</i>									
1	$FC(CF_2)_6$	NBП	3,68	10	7,6	12,6	1,0		
2			7,36		13,7				
3			11,00		19,3			4,4	3,8
4			18,40		30,1			4,7	3,4
5	$FC(CF_2)_8$		2,83		3,8	7,0	0,82		
6			5,65		6,5				
7			8,48		9,2			3,5	4,4
8			14,10		14,1			4,1	3,9
9	$FC(CF_2)_{12}$		2,83	3,2	5,6	0,81			
10			5,65	5,5					
11			8,48	7,7			3,0	4,6	
12			14,10	11,8			4,2	3,9	
13	$FC(CF_2)_6$		3,68	25	4,6	12,0	0,99	3,1	4,8
14			7,36		8,6			3,6	4,0
15			11,0		1,7			4,6	3,3
16			18,40		26,5			5,8	2,5
17	$FC(CF_2)_8$		2,83		3,5	5,1	0,70	3,4	4,6
18			5,65		6,7			3,5	4,4
19			8,48		11,1			4,5	3,7
20			14,10		17,8			5,0	3,3
21	$FC(CF_2)_{10}$		2,29	2,4	4,9	0,70	2,5	5,7	
22			4,06	4,0			3,1	5,1	

23	ΦC(CF ₂) ₁₂		5,98		6,7	3,6	0,71	3,5	4,3
24			11,48		9,9			4,5	3,6
25			3,86		3,7			3,0	5,3
26			5,89		6,6			4,0	4,1
27			9,81		9,6			5,0	3,4
28			19,04		15,4			5,5	2,2
ΦΠΛ: <i>МП</i>									
29	ΦC(CF ₂) ₈	НВП	3,82	25	2,9	7,24	0,85	5,5	3,7
30			6,37		8,0			7,5	3,3
31			12,73		11,0			8,8	2,5
Без ΦΠΛ									
32	ΦC(CF ₂) ₁₂	БА	18,40	0	15,2	-	-	-	5,8
33	ΦC(CF ₂) ₁₂	БА	18,40	0	28,4	-	-	-	12,2

На відміну від ¹⁹F-ЯМР спектру ФC-блок-пНВП, представлені на рис. 4.12 ¹H та ¹⁹F-ЯМР спектри блок-кополімерів ФC-блок-пБА та ФC-блок-пВС, отриманого алкоголізом ФC-блок-пВА, підтверджують функціональний склад блок-кополімерів та наявність в них блоків, які містять атому Фтору. В ¹⁹F-ЯМР спектрі ФC-блок-пВС спостерігається зміщення сигналів атомів F. В роботі [246] показано, що розташування мономерних ланок в полімері «голова-голова-хвіст-хвіст» створює асиметричне середовище і приводить до хімічних зсувів атомів Фтору і, відповідно, зсувів їх сигналів в спектрі. Очевидно, зміщення сигналів в спектрі ФC-блок-пВС також пояснюється створенням асиметричного середовища в результаті міжмолекулярних взаємодій молекул блок-кополімеру.

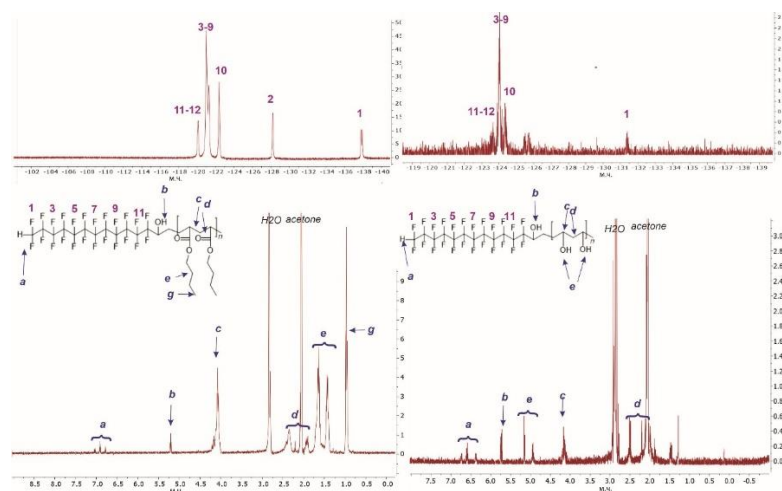


Рис. 4.12 ¹⁹F-ЯМР та ¹H-ЯМР спектри блок-кополімерів ФC-блок-пБА (ліворуч) та ФC-блок-пВС (праворуч).

Телехелатний фторовмісний макроініціатор з кінцевим пероксидним фрагментом МП ФС-МП ініціює радикальну полімеризацію при підвищеній температурі, в результаті утворюються блок-кополімери, які містять гідрофобний блок ФС заданої довжини та блок полімерів необхідних функціональності та контрольованої довжини. Полімеризації ДМАЕМ та NBП (рис. 4.13), ініційована кінцевою пероксидною групою ФС-МП $\text{FC}(\text{CF}_2)_8\text{-МП}$, підпорядковується відомим кінетичним закономірностям. Полімеризація відбувається до відносно високого ступеню перетворення мономерів з відносно високою швидкістю залежно від концентрації макроініціатора та природи мономера, що пояснюється, очевидно, їх різною активністю та різною активністю утворюваних ними радикалів, що ростуть. У порівнянні із константою швидкості полімеризацією ДМАЕМ константа швидкості полімеризації NBП і максимальна конверсія помітно збільшуються.

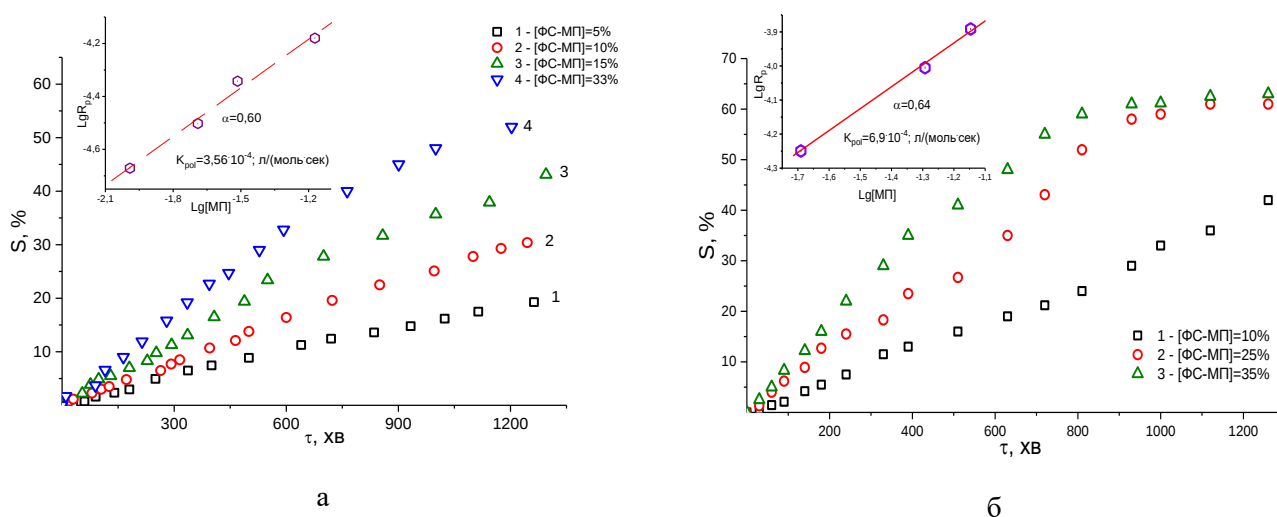


Рис. 4.13. Залежність ступеня перетворення ДМАЕМ (а) та NBП (б) при полімеризації, ініційованій $\text{FC}(\text{CF}_2)_8\text{-МП}$ ($[\text{МП-фрагм.}] = 6,8\%$), від часу при концентрації $\text{FC}(\text{CF}_2)_8\text{-МП}$ в реакційній системі: а) 5 % (1), 10 % (2) 15 % (3), 33 % (4) та б) 10 % (1), 25 % (2), 35 % (3) ($[\text{мономер}] = 1$ моль/л, $[\text{КС}] = 0,1$ моль/л, діоксан, 363 К). На виносках залежність швидкості полімеризації від концентрації пероксидних груп в системі.

На відміну від полімеризації, ініційованої ФС з кінцевою гідроксильною групою в ОВС, порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора ФС-МП становить 0,6, що свідчить про переважно квадратичний обрив полімерних радикалів та, на нашу думку, про більшу активність радикалів, утворюваних ФС в

результаті взаємодії гідроксильних груп із сіллю Церію в ОВС у порівнянні із радикалами, які утворюються пероксидними групами ФС-МП при їхньому термічному розкладі.

В результаті полімеризації НВП або ДМАЕМ, ініційованої телехелатними ФС-МП, утворюються розчинні у воді полімери, які містять гідрофобний фтороалкільний блок заданої довжини та блоки водорозчинних полімерів з контрольованими структурними характеристиками. Блок-кополімери можуть бути виділені із реакційної суміші завдяки різній розчинності та молекулярним масам полімерів та вихідних ФС.

^1H -ЯМР спектр кополімеру ФС-пНВП, отриманого ініціюванні полімеризації телехелатним ФС-МП, підтверджує структуру утвореного кополімеру (рис. 4.14).

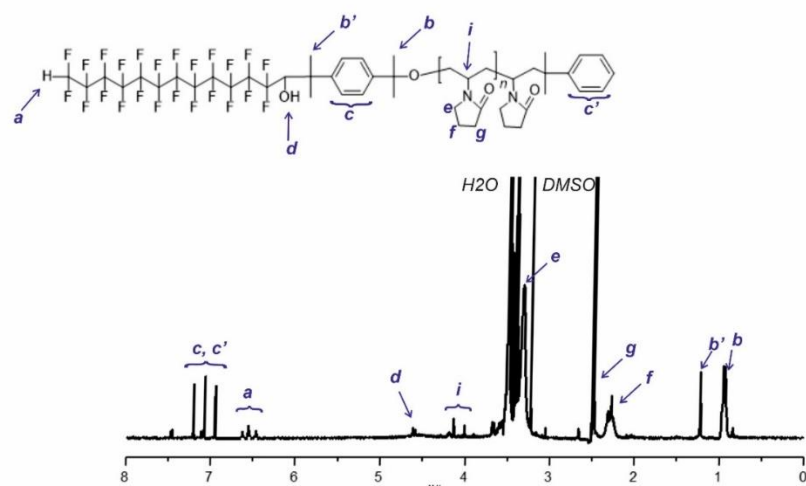


Рис. 4.14. ^1H -ЯМР спектр полімеру ФС-блок-пНВП, отриманий в результаті радикальної полімеризації НВП, ініційованій ФС-МП.

Невисокий вміст фтороалкільних похідних, які містять кінцевий пероксидний фрагмент, а також утворення при полімеризації, ініційованій в результаті гомолітичного розкладу пероксидної групи, полімерів, які не містять фторовмісні фрагменти, обмежує практичну доцільність використання цього методу отримання водорозчинних поверхнево-активних фторовмісних блок-полімерів.

Телехелатні нітроксильні похідні ФС із кінцевим стабільним радикалом були використані, як показано на схемі (рис. 4.15), для синтезу розчинних у воді блок-

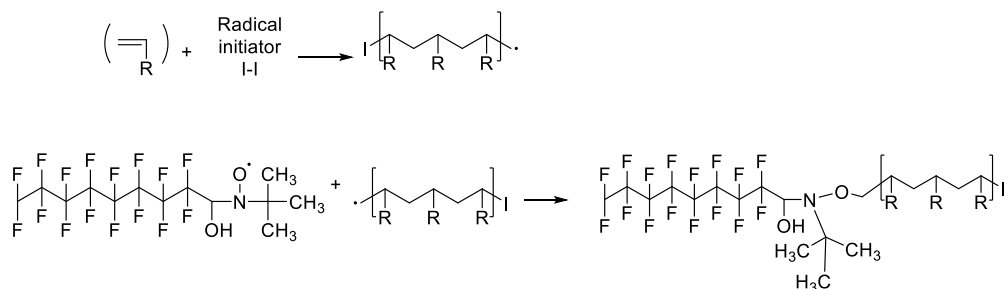


Рис. 4.15. Схема отримання фторовмісного блок-кополімеру за участю нітросильного радикалу ФС-ТБН

Полімеризацію NBП в присутності ФНР здійснювали ініціюванням ДАК. ФС-ТБН обриває кінетичні та матеріальні ланцюги полімерних радикалів, що ростуть, причому спостерігається зворотна залежність швидкості полімеризації NBП та довжини полімерного блоку від концентрації фторовмісного стабільного радикалу, який утворює гідрофобний фтороалкільний блок у молекулі блок-кополімеру ФС-блок-пNBП (рис. 4.16 та табл. 4.6).

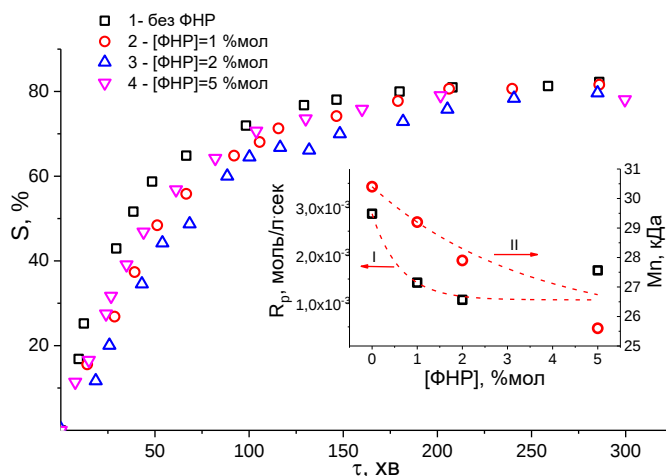


Рис. 4.16. Залежність ступеня перетворення НВП від часу полімеризації при різних концентраціях ФНР на основі ФС(CF₂)₈: [ФНР] = 0 (1), 1 (2), 2 (3) та 5 %мол (4) (етанол, [НВП] = 1 моль/л, [ДАК] = 0,03 моль/л, 343 К). На виносці: I – залежність швидкості полімеризації від концентрації ФНР; II – залежність Мп пНВП від концентрацій ФНР.

Залежність швидкості полімеризації NBП та M_n пNBП від концентрації ФНР на основі $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ (ацетон, 298 К)

ФНР, %	R_p , %/с	$M_n(\text{NBП})$, кДа
0	0,033	30,4
1	0,016	29,2
2	0,012	27,9
5	0,019	25,6

Участь ФНР в обриві ланцюгів, що ростуть, підтверджує відносна константа передачі полімерного ланцюга ($C_{\text{ФНР}} = k_T/k_p$) на ФНР (рис. 4.17.).

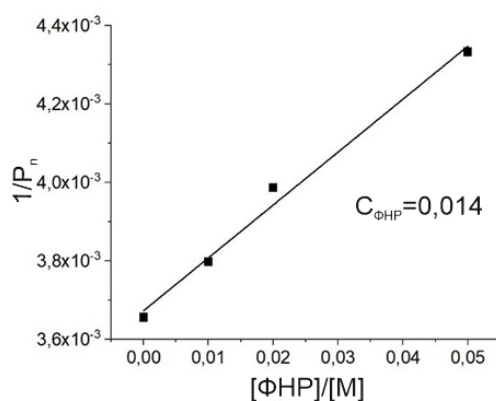


Рис. 4.17. Залежність ступеню полімеризації пNBП $1/P_n$ від співвідношення концентрацій ФНР на мономер.

ІЧ спектри (рис. 4.18) блок-полімерів, отриманих при полімеризації NBП в присутності ФНР, відрізняються від спектру пNBП, отриманого без ФНР, інтенсивністю смуг поглинання та появою інтенсивної смуги поглинання в області 1350 cm^{-1} , яку можна віднести до валентних коливань C-N фрагменту ФНР.

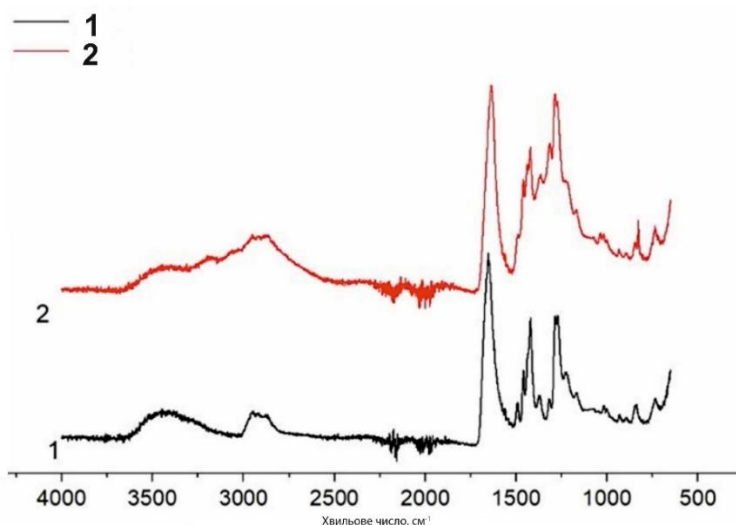


Рис. 4.18. ІЧ спектри полімерів пNBП, отриманих без (1) та з ФНР (2).

Три блок-кополімери із фторовмісним блоком ФС були отримані на основі реакцій за різними механізмами диблок-кополімерів ФС-блок-пНВП-МП та ФС-блок-пНВП-КГЕ, синтезованих за методом радикальної полімеризації в присутності МП та КГЕ як ФПЛ відповідно.

Представлені на рис. 4.19 та в табл. 4.7 кінетичні залежності полімеризації ДМАЕМ, ініційованої ФС-блок-пНВП-МП, що конверсія мономеру залежить від концентрації радикального макроініціатора і при певній його концентрації у реакційній системі конверсія мономеру досягає практично величин.

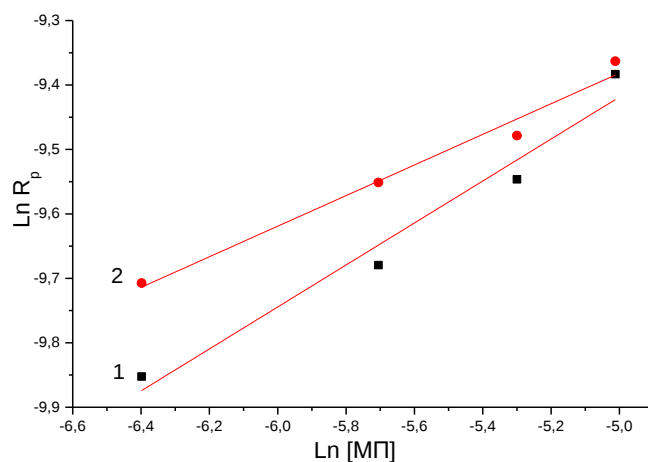


Рис. 4.19. Логарифмічна залежність швидкості полімеризації ДМАЕМ, ініційованої $FS(CF_2)_8$ -блок-пНВП-МП, від концентрації в присутності КС (1) та ІПБ (2) (вміст МП-фрагментів = 5,5%, $[DMAEM] = 1$ моль/л, діоксан, 363 К).

Табл. 4.7.

Кінетичні характеристики полімеризації ДМАЕМ, ініційованої $FS(CF_2)_8$ -блок-пНВП-МП (вміст МП-фрагментів в кополімері = 5,5%, $M_n = 3,3$ кДа, $[DMAEM] = 1$ моль/л, $[ФПЛ] = 0,1$ моль/л, діоксан, 363 К)

ФПЛ	C(ФС-блок-пНВП-МП), %	[МП-фрагмент] $\cdot 10^3$, моль/л	$R_p \cdot 10^5$, моль/л·с	S, %	Порядок реакції за ініціатором α	Константа швидкості полімеризації $K \cdot 10^3$, л/моль·с	Структурні характеристики триблок-кополімеру			
							M_n , кДа	ФС-фрагмент	НВП-ланки	ДМАЕМ-ланки
КС	0,75	1,7	5,3	23	0,33	0,41	-	-	-	-
	1,5	3,3	6,3	47			11,2	1,3	37,9	60,8
	2,5	5,0	7,2	45			10,2	1,4	41,2	57,4
	3,0	6,7	8,4	65			9,7	1,5	43,1	55,4
	0,75	1,7	6,1	26			18,7	0,8	23,5	75,7
ІПБ	1,5	3,3	7,1	55	0,30	0,28	13,7	1,1	31,5	67,4
	2,5	5,0	7,7	63			11,7	1,2	36,4	62,4
	3,0	6,7	8,6	73			10,7	1,3	39,5	59,2

Будова триблок-кополімеру підтверджується появою додаткових піків на ^1H -ЯМР спектрі (рис. 4.20).

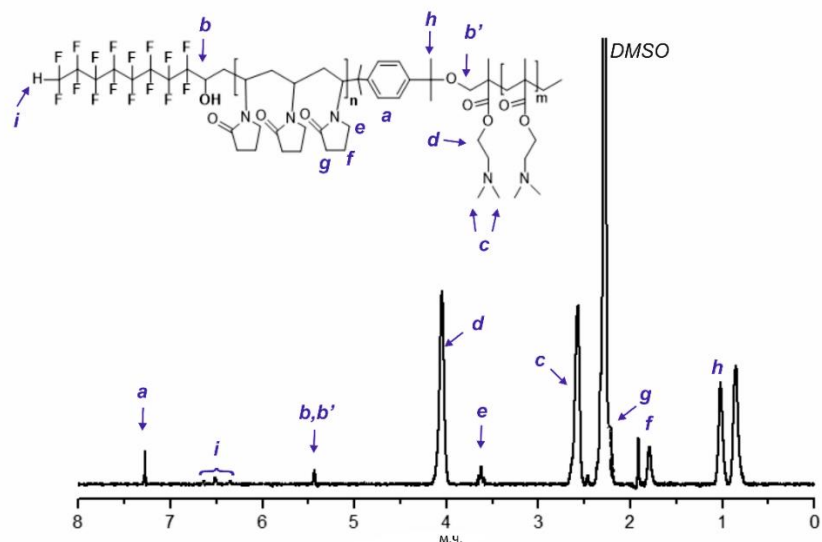


Рис. 4.20 . ^1H -ЯМР спектр ФС-блок-пNVP-блок-пДМАЕМ.

Реакціями приєднання гідроксильовмісних сполук до кінцевої епоксидної групи ФС-блок-пNVP-КГЕ отримані функціональні фторовмісні три блок-кополімери. В табл. 4.8 представлений склад отриманих триблок-кополімерів, структури яких підтверджено ^1H -ЯМР спектрами (рис. 4.21).

Табл. 4.8.

**Характеристика блок кополімерів ФС-блок-пNVP-блок-пОкс
отриманих методом «прищеплення до»**

	Вихідний фторований блок-кополімер		Вихідний блок пОкс		Склад блок-кополімеру, %мол			Мп блок-кополімеру, кДа
	Структура	Мп, кДа	Замісник	Мп, кДа	[ФС-фрагмент]	[NVP-ланки]	[пОкс-ланки]	
1	ФС(CF ₂) ₁₀ -блок-пNVP-КГЕ	4,3	пЕОкс	3,0	1,8	63	35,2	7,3
2	ФС(CF ₂) ₈ -блок-пNVP-КГЕ	3,7		3,0	2	59,7	38,3	6,7
3	ФС(CF ₂) ₆ -блок-пNVP-КГЕ	3,2	пФОкс	1,8	2,6	67,7	29,7	5,0

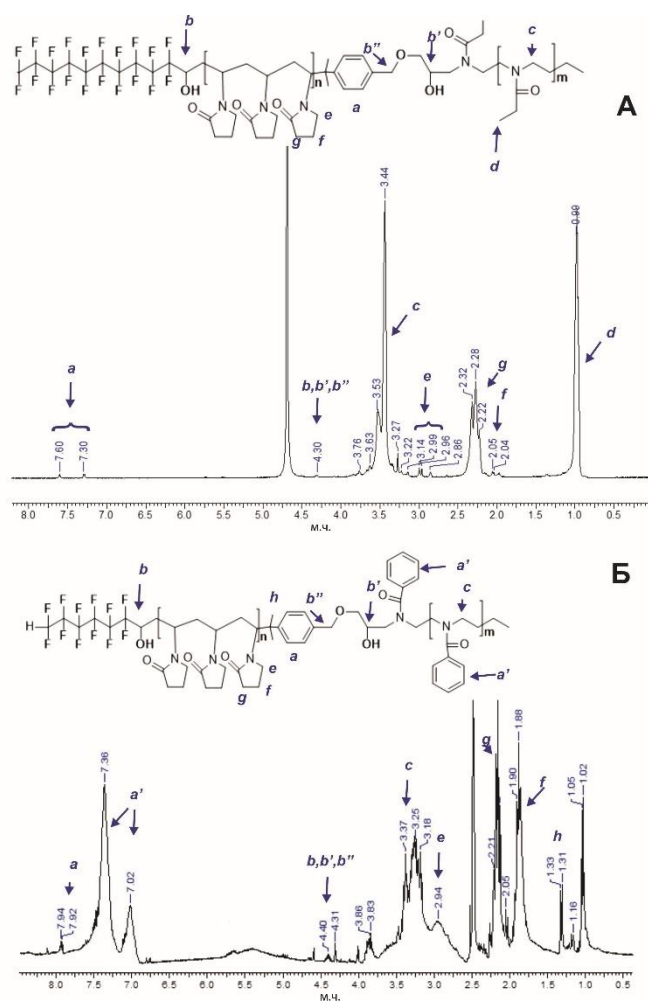


Рис. 4.21. ^1H -ЯМР спектри блок-кополімерів $\text{FC}(\text{CF}_2)_{10}$ -блок-пНВП-блок-пЕОкс (А) та $\text{FC}(\text{CF}_2)_6$ -блок-пНВП-блок-пФОкс (Б).

В табл. 4.9 представлені функціональні та структурні характеристики блок-кополімерів $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-блок-пВВМ та $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пВВМ, отриманих приєднанням пВВМ з кінцевою гідроксильною (синтез приведений у 2 розділі)групою до кінцевої епоксидної групи фторовмісних кополімерів.

Табл. 4.9.

Характеристики блок-кополімерів $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-блок-пВВМ та $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пВВМ

Фторовмісний блок	Мп фторовмісного блоку, кДа	Склад блок-кополімеру, %мас					Мп блок- кополімеру, кДа	Вихід цільового продукту , % *
		Блок А		Блок-Б				
		ФС- фрагмент	НВП- ланки	ВА- ланки	ВЕР- ланки	МК- ланки		
ФС(CF ₂) ₈ -блок-пНВП- КГЕ	3,3	8,4	46,6	19,7	19,7	20,5	5,8	79
ФС(CF ₂) ₈ -КГЕ	0,7	18,0	-	18,7	27,5	35,6	2,8	41

*Після послідовного діалізу у середовище із рН 7,8 та 6,5

Видно (табл. 4.9), що приєднання пероксидовмісного блоку до $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пNBП-КГЕ, на відміну від телехелатного полімеру $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -КГЕ, забезпечує більший вихід цільового блок-кополімеру, що пояснюється більшим вмістом реакційних макромолекул $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пNBП з кінцевою епоксидною групою КГЕ. ІЧ спектри підтверджують утворення блок-кополімерів $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пNBП-блок-пВВМ та $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пВВМ, (Додаток Б.7, Б.8).

Приєднанням до фторовмісних амфіфільних блок-кополімерів, які містять кінцеву епоксидну групу, олігонуклеотиду (EUB338-FITC) (Eub338-FITC) отримано FC -блок-пNBП-блок-ОН. ^1H -ЯМР спектр підтверджує структуру отриманого гібридного кополімеру (рис 4.22. Проба EUB338, яка є комплементарною до частини гену 16S у складі плазмідної РНК, забезпечує високу специфічність визначення бактерій. З універсальним бактеріальним зондом EUB338-FITC бактерії можуть бути виявлені за допомогою технології FISH (флуоресценція в умовах гібридизації).

На спектрі блок кополімеру із блоком олігонуклеотиду (рис. 4,22) можна спостерігати сигнали при 4,5 м.ч., що відносяться до протонів аміногруп олігонуклеотидів аденіну або гуаніну [259], також змінюється інтенсивність сигналів в області 7-8 м.ч., що відносяться до сигналів протонів бензенового кільця та кінцевого фрагменту $-\text{CF}_2\text{H}$, що може бути пояснено збільшенням молекулярної маси блок кополімери в наслідок прищеплення олігонуклеотиду (із M_n -6 кДа) і , відповідно, зменшенням частки цих фрагменті у складі речовини.

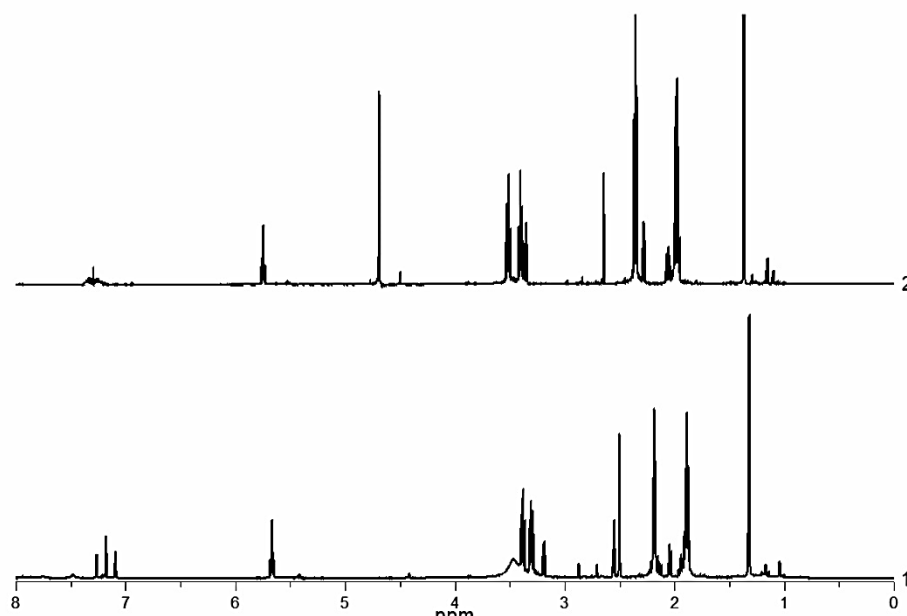


Рис. 4.22 . ^1H -ЯМР спектри ФС-блок-пNBП-КГЕ (1) та ФС-блок-пNBП-блок-Eub338-FITC (2)

Із результатів досліджень, представлених в четвертому розділі, видно, що розвинута стратегія конструювання макромолекул за участю радикальних і нерадикальних реакцій приєднання є універсальною для цільового синтезу ряду нових функціональних полімерів складної архітектури, зокрема розчинних у воді фторовмісних поверхнево-активних полімерів. Детальні дослідження їхніх властивостей і, зокрема, колоїдно-хімічних характеристик і морфології утворюваних нано- і мікророзмірних супрамолекулярних структур, а також можливостей їхнього практичного застосування розглянуті у п'ятому та шостому розділах, відповідно.

РОЗДІЛ 5

Колоїдно-хімічні властивості похідних поліоксазолінів, фтороалкільних спиртів та нано – і мікроструктур на їхній основі.

Розроблення нових нано- та мікророзмірних супрамолекулярних структур із визначеними розміром, функціональністю, морфологією і контрольованими хімічними, фізичними і біологічними властивостями для сучасних медицини, біотехнології, хімічних та фізичних технологій є в центрі уваги дослідників [247-248]. Серед таких структур особливе місце належить полімерним міцелам, везикулам, міжмолекулярним комплексам, які утворюються в результаті самозбирання із поліамфіфілів, як носіям для цільової доставки ліків та нуклеїнових кислот [249-250]. Фактори, які визначають розмір, число агрегації, заряд, морфологію та спеціальні властивості полімерних міцел, це архітектура, молекулярна маса та функціональність поліамфіфілів, співвідношення в них гідрофобних та гідрофільних фрагментів та ланцюгів [36]. До сих пір відома лише обмежена кількість досліджень, присвячених синтезу, структурним, молекулярно-масовим та колоїдно-хімічним характеристикам і застосуванню поверхнево-активних похідних пОкс та фторовмісних, зокрема, на основі ФС, полімерів, особливо складної архітектури.

В цьому розділі представлено результати досліджень морфології і колоїдно-хімічних характеристик функціональних супрамолекулярних структур, а також їхніх комплексів із терапевтичними речовинами, та наночастинок на основі вперше отриманих поверхнево-активних полімерів - макроініціаторів, похідних поліоксазолінів та фтороалкільних спиртів.

5.1. Колоїдно-хімічні характеристики поверхнево-активних похідних поліоксазолінів.

5.1.1. Колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів на основі поліоксазолінів.

Як показано у 1-му [143] та 3-му розділах, основні синтетичні підходи для отримання поверхнево-активних похідних водорозчинних пОкс полягають у включенні до їхньої структури гідрофобних фрагментів або блоків і ланцюгів.

Видно (рис. 5.1), що похідна пОкс з гідрофобним пероксидним фрагментом МП відрізняється більшою поверхневою активністю у порівнянні із вихідним пОкс, що є особливо помітним для поліоксазолінів із коротшим ланцюгом внаслідок більшого внеску гідрофобного кінцевого фрагменту МП.

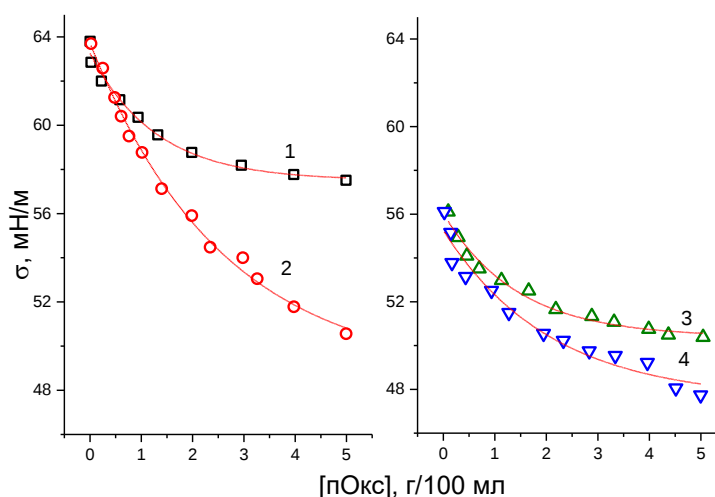


Рис. 5.1. Ізотерми поверхневого натягу вихідних пЕОкс (1 – 600 Да 3 – 2100 Да) та відповідних пЕОкс-МП (2, 4).

Для блок-кополімерів пОкс-МП-блок-пНВП, отримуваних ініціюванням кінцевим фрагментом МП. Спостерігається незначне зменшення їхнього поверхневого натягу у порівнянні із вихідним пОкс та залежність колоїдно-хімічних характеристик розчинів кополімерів від довжини пОкс і природи його бічного замісника. Особливо помітні зміни властиві, очікувано, для водонерозчинного пФОкс (рис. 5.2). Наявність у структурі блок-кополімерів гнучкого карболанцюгового блоку пНВП сприяє ущільненню утворюваних в розчині міцел та обумовлює зменшення площадки, яка припадає на

макромолекулу, та, відповідно, збільшення величини їхньої адсорбції на межі розділу розчин - повітря у порівнянні із вихідними пЕОкс-МП та пМОкс-МП (табл. 5.1). Видно, що ці параметри залежать від природи і довжин блоків пОкс та довжин блоків пNBП, які визначають поверхневу активність кополімерів, їхню здатність до міцелоутворення та морфологію утворюваних міцел.

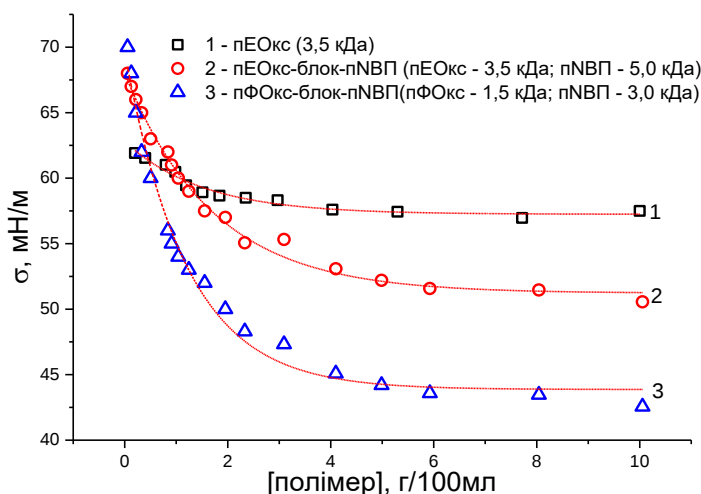


Рис. 5.2. Ізотерми поверхневого натягу пЕОкс (3,5 кДа) (1), блок-кополімерів: пЕОкс-блок-пNBП (8,5 кДа) (2) та пФОкс-блок-пNBП (4,5 кДа) (3).

Табл. 5.1.

Колоїдно-хімічні характеристики пЕОкс та блок-кополімерів пЕОкс-блок-пNBП та пФОкс-блок-пNBП (рН = 7.2, 298 К)

Полімер	M _n блок-кополімеру, кДа		ККМ·10 ³ моль/л	σ _{ККМ} , мН/м	Γ _∞ ·10 ⁶ , моль/м ²	S ₀ , Å ²
	M _n пОкс	M _n пNBП				
пЕОкс	3,5	-	7,0	57	1,43	115
пЕОкс-блок-пNBП	3,5	5,0	8,0	49	4,31	39
пФОкс-блок-пNBП	1,5	3,0	17,0	42	8,05	21

Отримання лінійних блок-кополімерів пОкс-блок-пNBП радикальною полімеризацією, ініційованою кінцевою ОН-групою у ОВС із сіллю Церію, або приєднанням пОкс за реакцією ОН-групи з кінцевим епоксидовмісним фрагментом пNBП-КГЕ забезпечує контроль довжин обох блоків та, відповідно, прогнозовані колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів. Обидва методи обумовлюють (див. 3 розділ) збільшення вмісту поверхнево-активних блок-кополімерів в цільовому продукті і, як наслідок, збільшення поверхневої активності та схильності до утворення міцелоподібних супрамолекулярних структур (МСС) із звуженим розподілом за розміром та числом агрегації (табл. 5.2,

рис. 5.3). Із результатів колоїдно-хімічних досліджень та аналізу гідродинамічних радіусів (рис. 5.3-5.7) видно, що МСС, які утворені макромолекулами пОкс, властивий бімодальний розподіл за розміром, що пояснюється існуванням в розчині одночасно агрегатів та поодиноких макромолекул пОкс [251]. Дослідження ДСР водних розчинів пОкс та їхніх блок-кополімерів показало наявність фракції МСС розміром 100-200 нм (рис. 5.3В).

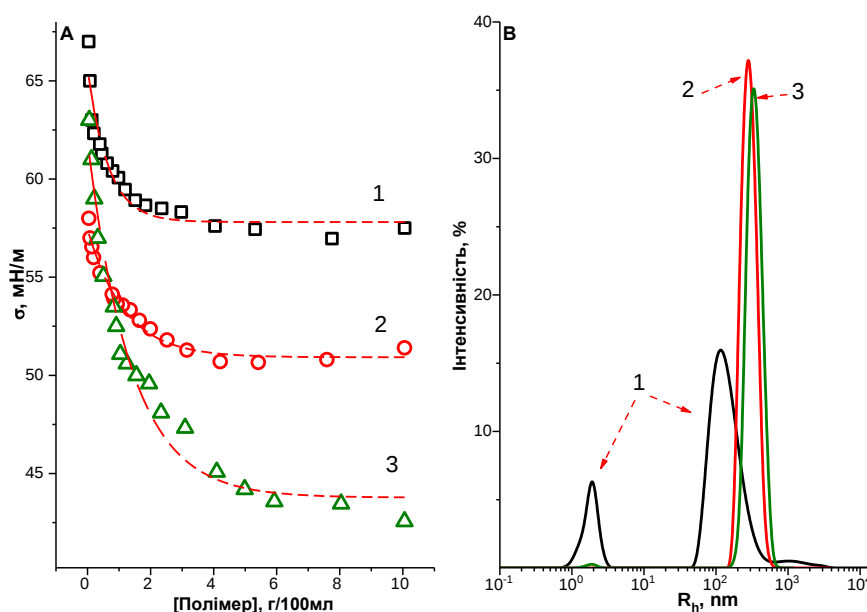


Рис. 5.3. Ізотерми поверхневого натягу (А) та гідродинамічні радіуси полімерних міцел (В) (пЕОкс, 3,5 кДа) (1) та пЕОкс-блок-пNBП – полімеризація у ОВС (2) та приєднання пЕОкс до пNBП-КГЕ (3).

Індекси полідисперсності за розміром 0,2-0,3, розраховані з аналізу ДСР, відповідають широкому розподілу утворюваних пОкс у розчині структур та свідчать про наявність двох фракцій. Фракція з розміром 2-5 нм відноситься, очевидно, до молекул пОкс. Блок-кополімери із карболянцюговим блоком утворюють полімерні міцели більшого розміру із суттєво вужчим 0,03-0,07 розподілом за розміром (рис. 5.3). Результати ДСР добре погоджуються із дослідженнями ТЕМ зображень, які підтверджують полідисперсність структур пОкс та унімодальний розподіл за розміром міцел, утворюваних блок-кополімером пЕОкс-блок-пNBП (рис. 5.4-5.5).

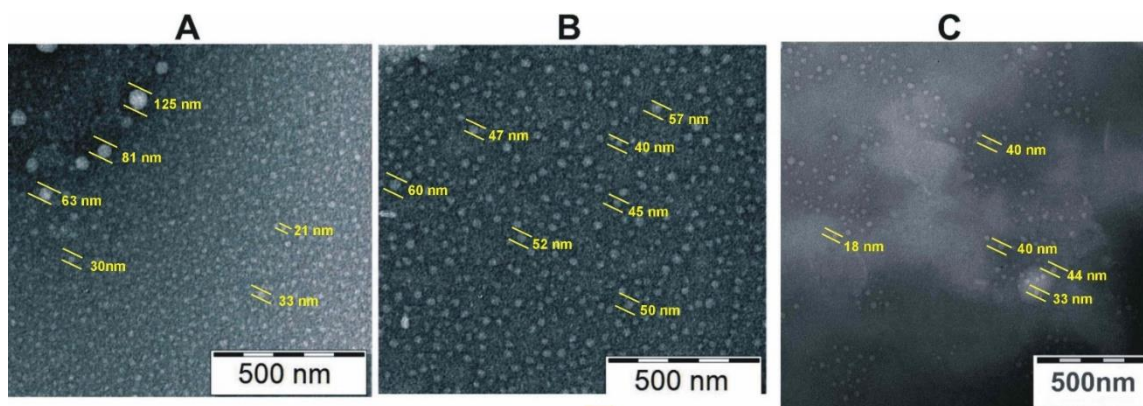


Рис. 5.4. ТЕМ зображення полімерних міцел, утворюваних пЕОкс (3,5 кДа) (А) та блок-кополімерами пЕОкс-блок-пНВП, які отримували полімеризацією у ОВС (В) та приєднанням пЕОкс до пНВП-КГЕ (С).

Із гістограм розподілу МСС за розмірами видно (рис. 5.6), що блок-кополімери, отримані ініціюванням полімеризації пОкс у ОВС або приєднанням до епоксидного кінцевого фрагменту пНВП-КГЕ, утворюють практично монодисперсні супрамолекулярні структури з розміром та розподілом за розміром, які залежать від методу отримання блоків та, відповідно, від довжини та розподілу за довжиною карболанцюгових блоків пНВП. Полімеризація НВП в присутності ФПЛ обумовлює утворення полімеру із переважно звуженим розподілом за довжиною ланцюга.

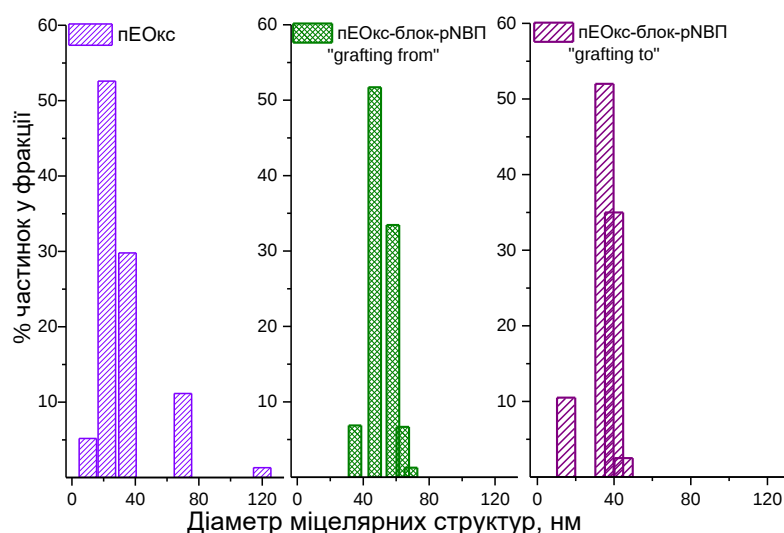


Рис. 5.5. Гістограми розподілу за розміром міцелярних структур, які утворюються пОкс (3,5 кДа) (А), пЕОкс-блок-пНВП (полімеризація у ОВС) (В) та приєднанням пЕОкс до пНВП-КГЕ (С) (розраховано з ТЕМ зображень з відбором більше 1000 частинок).

Ізотерми поверхневого натягу (рис. 5.6) розчинів блок-кополімерів пЕОкс-блок-пДМАЕМ свідчать про їхню поверхневу активність та відносно низькі значення ККМ, при яких у водному розчині в результаті самозбирання утворюються монодисперсні МСС (рис. 5.7, табл. 5.2). Зменшення довжини блоку пЕОкс та наявність гнучкішого блоку пДМАЕМ обумовлюють збільшення поверхневої активності полімерів та схильність до самозбирання макромолекул у міцели. Вплив довжини блоку пДМАЕМ на колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів у дослідженому діапазоні є менш помітним. Розмір міцел при цьому також зменшується.

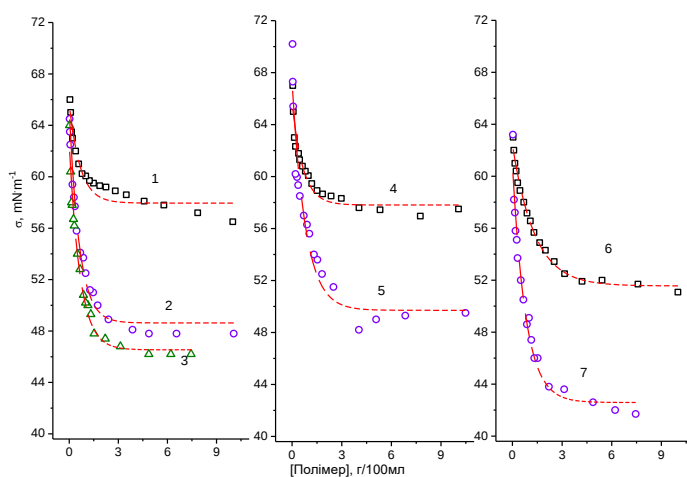


Рис. 5.6. Ізотерми поверхневого натягу розчинів пОкс (1, 4, 6) та їхніх блок-кополімерів пЕОкс-блок-пДМАЕМ (2, 3, 5, 7). **1** – $M_{n\text{пЕОкс}}$ 5,0 кДа; **2** – $M_{n\text{пЕОкс}}$ 5,0 кДа; $M_{n\text{пДМАЕМ}}$ 2,5 кДа; **3** – $M_{n\text{пЕОкс}}$ 5,0 кДа; $M_{n\text{пДМАЕМ}}$ 5,0 кДа; **4** – $M_{n\text{пЕОкс}}$ 3,3 кДа; **5** – $M_{n\text{пЕОкс}}$ 3,3 кДа; $M_{n\text{пДМАЕМ}}$ 2,8 кДа; **6** – $M_{n\text{пЕОкс}}$ 1,45 кДа; **7** – $M_{n\text{пЕОкс}}$ 1,45 кДа; $M_{n\text{пДМАЕМ}}$ 3,15 кДа.

Наявність у структурі блок-кополімерів карболанцюгових блоків незалежно від їхньої природи обумовлює їхню поверхневу активність, здатність утворювати полімерні міцели з відносно високим числом агрегації, причому природа блоків помітно впливає на колоїдно-хімічні характеристики кополімерів. Але визначальний вплив на утворення міцел та їхню морфологію має довжина блока пОкс. Із результатів, представлених у таблиці, видно, що, окрім методів отримання блок-кополімерів, основними факторами, які визначають їхню поверхневу активність та колоїдно-хімічні характеристики, є природа та M_n блоків пОкс та карболанцюгових полімерних блоків.

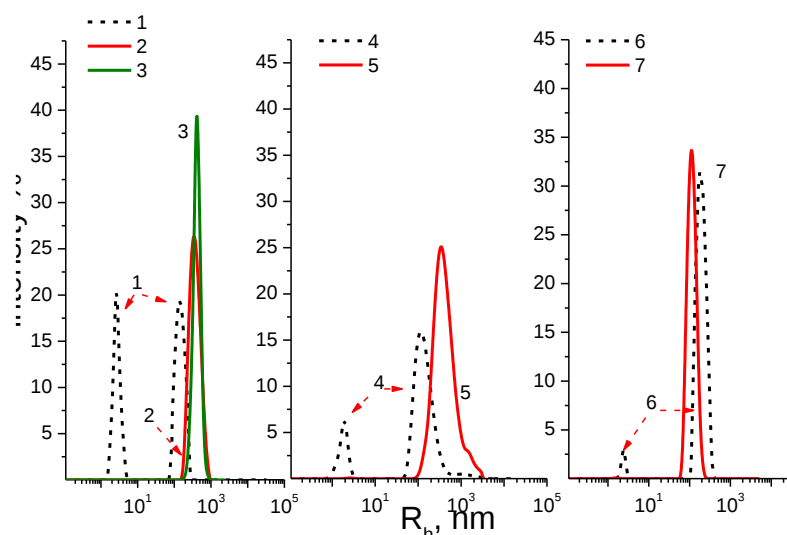


Рис. 5.7. Гідродинамічні радіуси міцел пЕОкс різної молекулярної маси (1, 4, 6) та їхніх блок-кополімерів пЕОкс-блок-пДМАЕМ (2, 3, 5, 7). 1 – $M_{пЕО} 5,0$ кДа; 2 – $M_{пЕОкс} 5,0$ кДа; $M_{пДМАЕМ} 2,5$ кДа; 3 – $M_{пЕОкс} 5,0$ кДа; $M_{пДМАЕМ} 5,0$ кДа; 4 – $M_{пЕОкс} 3,3$ кДа; 5 – $M_{пЕОкс} 3,3$ кДа; $M_{пДМАЕМ} 2,8$ кДа; 6 – $M_{пЕОкс} 1,45$ кДа; 7 – $M_{пЕОкс} 1,45$ кДа; $M_{пДМАЕМ} 3,15$ кДа.

Табл. 5.2

Колоїдно-хімічні властивості пЕОкс та блок-кополімерів пОкс-блок-пДМАЕМ та пОкс-блок-пNBП (рН=7,2, 298 К)

Полімер	M_n , кДа	$ККМ \cdot 10^3$, моль/л	$\sigma_{ККМ}$, мН/м	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, моль/м ²	S_0 , А ²	Середній D_H (ДРС), нм	PDI	N_{agg}
пЕОкс	3,5	8,0	57	3,1	55	180	0,130 бімодал	1,5
метод «прищеплення від»								
пЕОкс(3,3)-блок- пДМАЕМ1	6,1	3,0	49	4,0	42	600	0,134	7,4
пЕОкс(3,3)-блок-пNBП	24,8	1,0	51	0,5	343	500	0,040	400,0
пЕОкс(3,5)-блок-пNBП	8,5	2,9	50	3,3	49			
пЕОкс(3,5)-блок-пNBП-КГЕ	7,0	1,5	31	6,8	24			
пМОкс	1,7	16,4	44	18,5	9,0	150	0,13 бімодал	1,1
пМОкс(1,7)-блок-пNBП	8,7	2,4	41	2,6	64			
пМОкс(1,7)-блок-пNBП-КГЕ	6,7	3,0	37	7,3	23			
метод «прищеплення до»								
пNBП-блок-пЕОкс(3,3)	15,3	2,6	46	1,9	86	516	0,050	520,0

Наявність блоку пNBП збільшує поверхневу активність блок-кополімерів з пЕОкс та пМОкс (табл. 5.2, рис. 5.3, 5.6). Скорочення довжини блоку пNBП при полімеризації за участю ФПЛ спричиняє збільшення поверхневої активності блок-кополімеру, очевидно, внаслідок більшого внеску блоків пЕОкс та пМОкс у ГЛБ макромолекул та сприяє утворенню МСС в розчині.

Зменшення величин ККМ та збільшення числа агрегації є характерним для всіх блок-кополімерів, особливо для тих, які містять більш гнучкий блок пNBП у порівнянні із блоком пДМАЕМ. З аналізу величин площадок, які припадають на міцели, адсорбовані на межі розділу розчин - повітря, їхніх розмірів, визначених за методом ДСР, та розрахованих чисел агрегації, можна припустити специфічну морфологію МСС, утворюваних блок-кополімерами в розчині. Наявність в молекулі жорсткого блоку пОкс та гнучкого блоку пNBП обумовлює утворення структур з ядром із блоків пNBП різної щільності пакування в залежності від його довжини та оболонки, утвореної з блоків пОкс. Співвідношення довжин блоків визначає розміри і числа агрегації утворюваних МСС та щільність пакування ядра. Коротші блоки пДМАЕМ у порівнянні із блоком пNBП в молекулах блок-кополімерів менш схильні до утворення міцел із щільно запакованим ядром, про що свідчать малі числа агрегації та великі розміри утворюваних в розчині міцелярних структур.

Дослідженнями малокутового рентгенівського розсіювання (МРР) МСС, утворюваних вихідними пОкс та блок-кополімерами пОкс-блок-пNBП в розчині (рис. 5.8), встановлено суттєві відмінності їхньої морфології та розмірів. Криві МРР структур пОкс демонструють їхню складну багаторівневу будову і свідчать про існування декількох масштабів лінійних розмірів різних елементів, з яких утворюються рихлі МСС. На нашу думку, це пояснюється їхнім жорстким ланцюгом, який запобігає утворенню ними класичних міцелярних структур із гідрофобним ядром. Наявність більшого за розміром гідрофобного етильного замісника у структурі пЕОкс обумовлює утворення молекулами пЕОкс структур із помітно більшим ущільненням у порівнянні із структурами, утворюваними із молекул пМОкс. Наявність більш гнучкого блоку пNBП в молекулах лінійних блок-кополімерів пОкс-блок-пNBП забезпечує утворення ними також рихлих структур, але з помітно більшим ущільненням у порівнянні із структурами із молекул вихідних пОкс. Причому, структури, утворювані молекулами із блоками пЕОкс, відрізняються більшою щільністю пакування ніж структури із молекул пМОкс-блок-пNBП.

Знайдені із ММР досліджень значення α , які відповідають режиму Порода та характеризують тип фрактальної структури, становили для пЕОкс та блок-кополімеру пЕОкс-блок-пНВП 1,97 та 2,4, відповідно (рис. 5.8а). Це свідчить про те, що досліджувані МСС не є компактними утвореннями. Однак, молекули блок-кополімерів утворюють МСС типу масового фракталу з щільнішим ядром у порівнянні із агрегатами, які утворюють молекули пЕОкс. Блок-кополімери з блоком пМОкс, на відміну пЕОкс-блок-пНВП, не утворюють агломератів типу масового фракталу, що, очевидно, пояснюється кращою розчинністю пМОкс та меншою схильністю до утворення їхніми молекулами МСС внаслідок їхніх гідрофобно-гідрофобних взаємодій у воді. Значення α 1,2 і 1,56 у дифрактограмах ММР структур, утворюваних пМОкс і пМОкс-блок-пНВП (рис. 5.8б), свідчать про утворення фрактальних структур за механізмом кластер-кластерної агрегації. Однак, для МСС пМОкс-блок-пНВП також властива тенденція до певного ущільнення внутрішнього ядра.

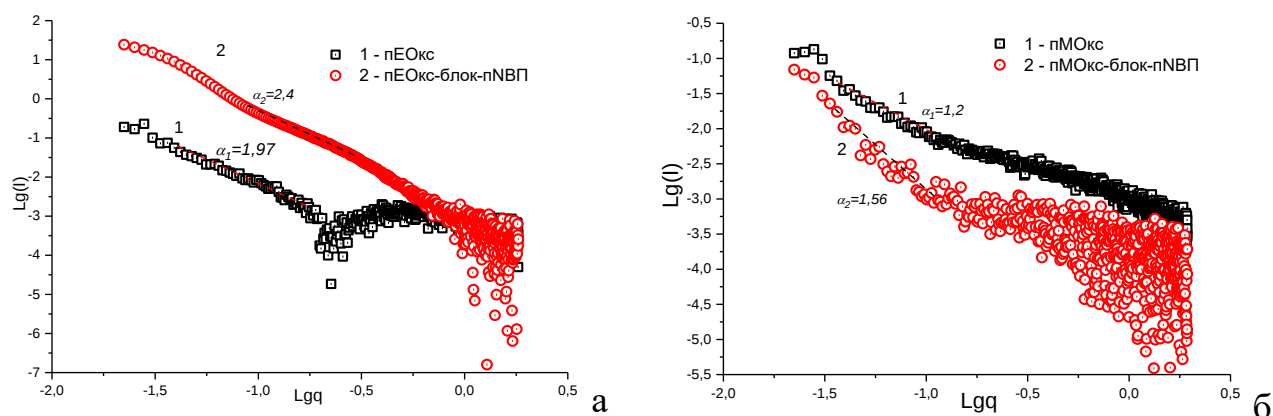


Рис. 5.8. ММР дифрактограми пЕОкс та блок-кополімеру пЕОкс-блок-пНВП (а), пМОкс та блок-кополімеру пМОкс-блок-пНВП (б). Суцільні лінії - лінійна апроксимація відповідно до концепції масштабування.

Внаслідок жорсткої структури, низької поверхневої активності та специфічної морфології агломератів пЕОкс не утворює стабільні комплекси із доксорубіцином (Докс). На відміну від нестабільних комплексів пЕОкс...Докс комплекси пЕОкс(3,3)-блок-пНВП (24,8 кДа) (табл. 5.2.) із Докс, утворюють стабільні монодисперсні супрамолекулярні міцелоподібні структури (рис. 5.9). ТЕМ зображення (рис. 5.10а) свідчать, що структури пЕОкс...Докс є

полідисперсними агрегатами, на відміну від монодисперсних стабільних структур комплексів пЕОкс-блок-пНВП...Докс із розміром в діапазоні 85-100 нм (рис. 5.10а). Очевидно, утворення зв'язків молекул Докс із внутрішніми фрагментами міцелярних структур блок-кополімерів пЕОкс(3,3 кДа)-блок-пНВП сприяє гідрофобізації та ущільненню ядра структур комплексів.

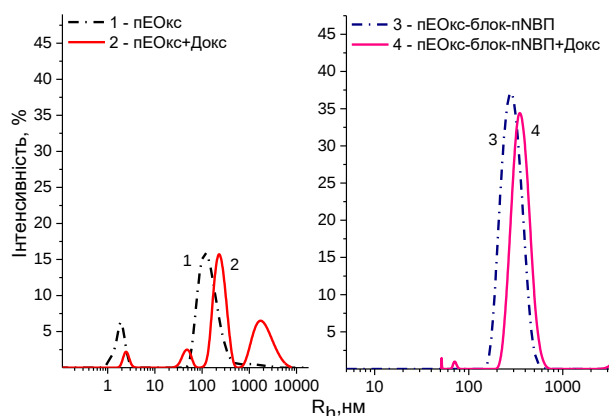


Рис. 5.9. Гідродинамічні радіуси міцелярних структур, утворюваних пЕОкс (1) та пЕОкс(3,3)-блок-пНВП (3), а також їхніх комплексів із Докс (2 та 4), відповідно.

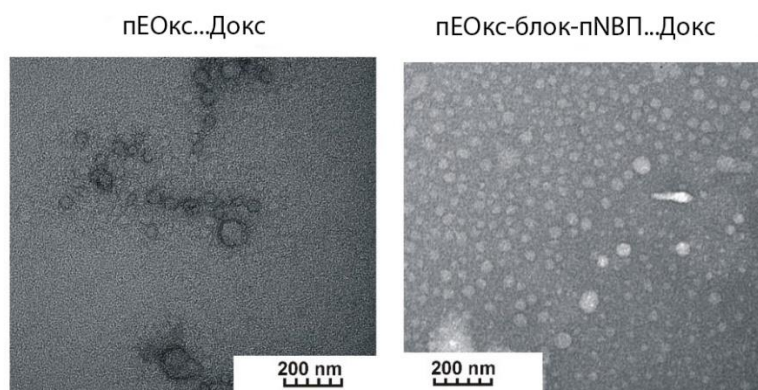


Рис. 5.10. ТЕМ зображення структур, утворюваних у водних розчинах комплексами пЕОкс...Докс та пЕОкс(3,3)-блок-пНВП...Докс (зразки для ТЕМ зображень фарбували 2% розчином ураніацетату).

Дослідження за методом МРР лінійних блок-кополімерів, які містять блоки пОкс і блок аніонного олігоелектроліту пВВМ з бічними пероксидними та карбоксильними групами (табл. 3.8), свідчать про утворення ними міцелоподібних супрамолекулярних структур, які кардинально відрізняються від структур, утворюваних олігомерами пМОкс, пЕОкс та пВВМ (рис. 5.11). Видно, що пВВМ який розчиняється лише у лужному середовищі і знаходиться в ньому у жорсткій розгорнутій конформації, утворює фрактальні агломерати із витягнутих молекул,

яким відповідає параметр $\alpha = 1,01$ дифрактограми. Фронтальним агломератам з молекул пМОкс є властивою витягнута структура з параметром $\alpha = 1,56$, який свідчить про утворення сплюснутих плоских частинок. В той же час молекули блок-кополімеру пМОкс-блок-пВВМ утворюють супрамолекулярні структури типу масового фракталу, якому відповідає значення $\alpha = 2,5$. Такі структури складаються із нещільного гідрофобного ядра, утвореного нерозчинним у нейтральному середовищі блоком пВВМ, та рихлої гідрофільної оболонки із блоків пМОкс. Внаслідок більшої гідрофобності блоку пЕОкс в молекулі блок-кополімеру пЕОкс-блок-пВВМ вони також, очевидно, приймають участь у гідрофобно-гідрофобних взаємодіях при утворенні ядра супрамолекулярних структур з молекул блок-кополімерів, що приводить до меншого ущільнення гідрофобного ядра, на відміну від структур з молекул пМОкс-блок-пВВМ. Значення $\alpha = 2,2$, визначене для структур, утворених молекулами пЕОкс-блок-пВВМ, є більшим значення $\alpha = 1,97$ для структур, утворених вихідним пЕОкс, але є меншим за значення $\alpha = 2,5$ для структур з молекул пМОкс-блок-пВВМ (табл. 5.3). Відповідне зменшення величин радіусів гірації R_g супрамолекулярних структур з молекул блок-кополімерів у порівнянні із R_g структур, утворених молекулами пОкс, підтверджує ущільнення структур в дослідженому ряду блок-кополімерів (табл. 5.3.) та підкріплює запропоновані пояснення.

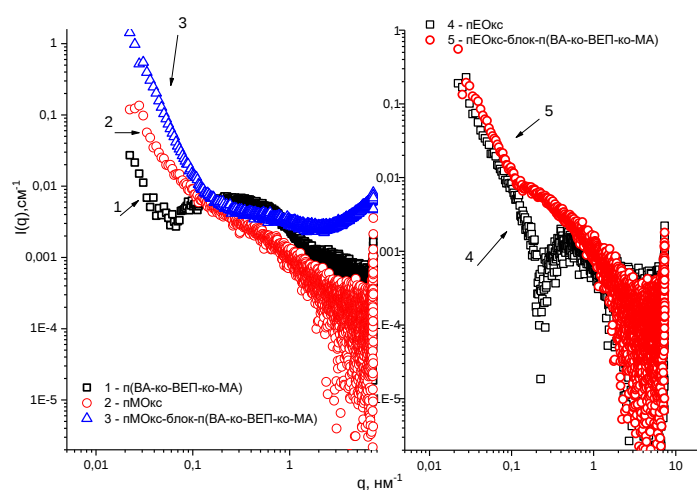


Рис. 5.11. МРР дифрактограми пВВМ (1), пМОкс (2), пМОкс-блок-пВВМ (3), пЕОкс (4) і пЕОкс-блок-пВВМ ([полімер] = 0,1 г/100мл, рН = 7 (2-5) та 9 (1)).

Табл. 5.3.

Характеристики супрамолекулярних структур, утворюваних блок-кополімерами на основі пОкс та пВВМ

Полімер	Параметри розраховані із МКРР		Результати дослідження ДРС	
	Параметр α $I(q) \sim q^{-\alpha}$	Радіус гірації, R_g , нм	D_h , нм	Індекс полідисперсності (PDI)
пВВМ	1,01	4,9		
пМОкс(1,7 кДа)	1,56	7,1	200	0,13 бімодал
пМОкс-блок-пВВМ	2,50	5,5		
пЕОкс (3,5 кДа)	1,97	11,5	250	0,55 бімодал
пЕОкс-блок-пВВМ ₂	2,20	8,7		

5.1.2. Колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних кополімерів

Досліджений раніше (див. розділ 2) гідрофобний кополімер п(ВЕР-ко-ГМА) не розчиняється у воді. Отримані приєднанням до нього бічних ланцюгів пОкс гребенеподібні кополімери набувають розчинності у воді, причому поєднання в їхній структурі гідрофобного основного та гідрофільних бічних ланцюгів обумовлює їхню помітно більшу поверхневу активність у порівнянні із вихідним пОкс та здатність утворювати у водних розчинах МСС (рис. 5.12а та 5.13а). Зменшення розмірів МСС (рис. 5.12б та 5.13б), утворюваних молекулами п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс, та помітне звуження їхнього розподілу за розміром у порівнянні із структурами вихідного пОкс свідчать про більшу поверхневу активність гребенеподібних кополімерів (табл. 5.4).

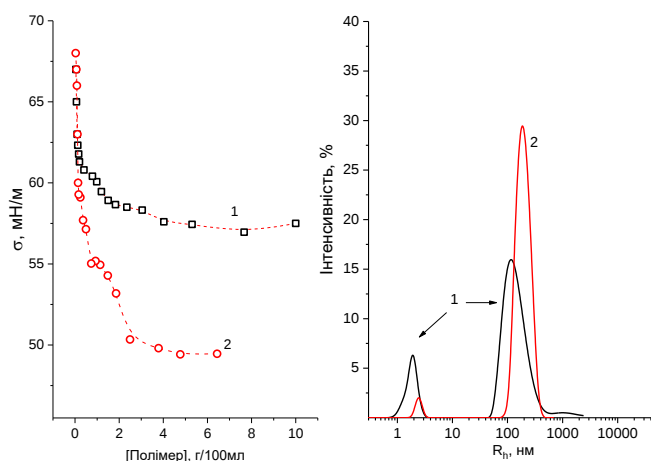


Рис. 5.12. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів (а) та гідродинамічні радіуси (б) міцелярних структур, утворюваних пЕОкс (1) (3,5кДа) та п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс (2).

Аналогічні колоїдно-хімічні характеристики є властивими для кополімерів п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс, але вони мають більшу поверхневу активність і утворюють суттєво менші за розміром полімерні міцели у порівнянні із кополімерами із пЕОкс бічними ланцюгами (рис. 5.13).

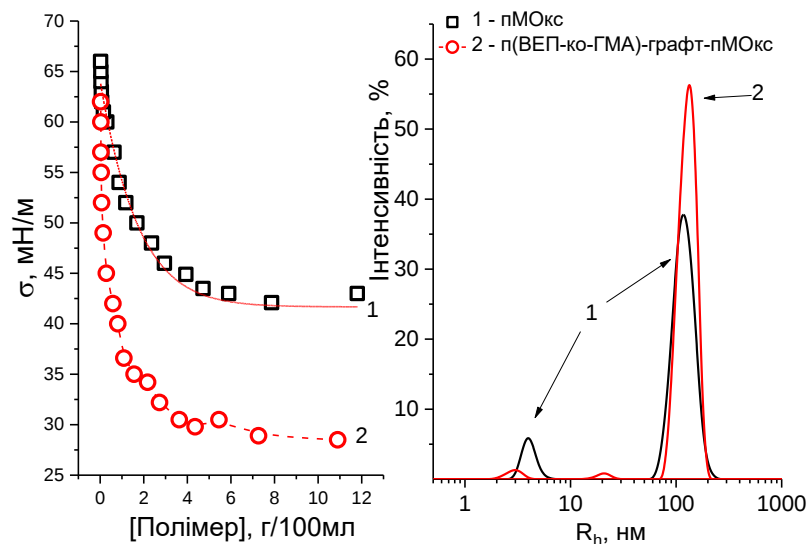


Рис. 5.13. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів (а) та гідродинамічні радіуси (б) міцелярних структур, утворюваних пМОкс (1,7 кДа) (1) та гребенеподібним кополімером п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс.

Табл. 5.4.

Колоїдно-хімічні характеристики пОкс та гребенеподібних кополімерів п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пОкс (рН = 7.2, 298 К)

Полімер*	M_n кополімеру, кДа	$KKM \cdot 10^3$, моль/л	σ_{KKM} , мН/м	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, моль/м ²	S_0 , А ²	Середній D_n нм
пЕО	3,4	6.71	58.7	2.38	70	180
п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс (0,7:12,8:87,5 %мол)	350	0.021	49.8	0.08	2035	440
пМОкс	1,7	16,4	44,0	18,5	9,0	110
п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс (1,1:18,5: 80,4 %мол)	240	0,12	30,2	0,13	1350	250

* - структурні характеристики кополімерів представлені в табл. 3.8

Як і у попередньому підрозділі, дослідження МРР свідчать про відмінність морфології МСС, які утворюють вихідні пОкс і гребенеподібні кополімери з бічними ланцюгами пОкс. Значення $2 < \alpha < 3$ для структур (рис. 5.14), які утворюють молекули п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пОкс, характерні для структур типу масового фракталу з нещільними ядром і поверхнею.

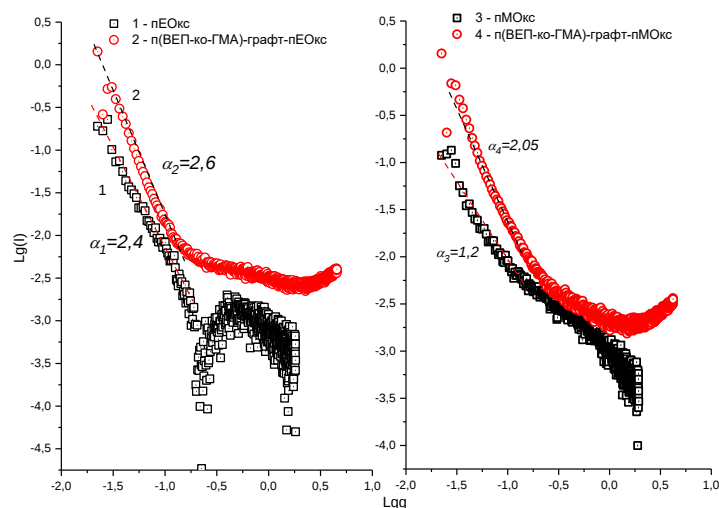


Рис. 5.14. MPR дифрактограми пЕОкс (1) та п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс (2), пМОкс (3) та п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс (4). Суцільні лінії представляють лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування.

Значення α із MPR досліджень для міцел п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс та його комплексів із терапевтичними засобами Докс та похідною 4-тіазолідинону Les3833 відповідають структурі масових та поверхневих фракталів ядра та поверхні [252-253]. Для міцел вихідного полімеру $\alpha = 2,05$, що є характерним для сплюснутих частинок із нещільним пакуванням ядра та оболонки (рис. 5.15а). MPR дослідженням міцелярних комплексів гребенеподібного полімерного носія із Докс та Les3833 встановлено збільшення параметру α до 3, що відповідає поверхневому фракталу для обох структур із щільнішим пакуванням ядра і рихлою поверхнею. Як згадувалося у попередньому підрозділі, ущільненню структур, утворених комплексами з Докс, сприяє утворення ним зв'язків із фрагментами макромолекул, які знаходяться в структурі ядра. Причому, ущільнення ядра міцелярних структур комплексів внаслідок утворення зв'язків із молекулами водорозчинного Докс можна порівняти із щільним ядром структур із гідрофобних наночастинок Les3883, які утворюються в результаті їхньої нуклеації в темплатах з молекул кополімеру. Це погоджується із результатами досліджень МСС, утворених комплексами Les3883 із п(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ із бічними ланцюгами ПЕГ(750), в яких встановлено одночасне ущільнення і ядра і оболонки [254].

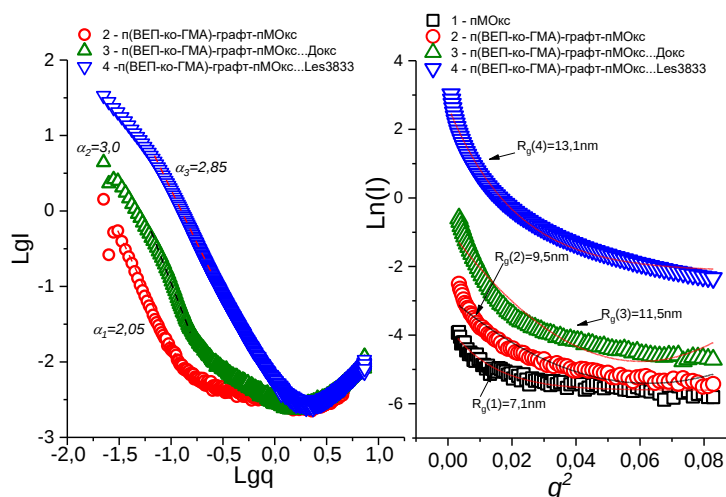


Рис. 5.15. МРР дифрактограми (а) та залежності в координатах рівняння Гін'є (б) для міцелярних структур пМОкс, п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс та його комплексів з Докс і Les3833.

В ряду пМОкс, п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс, та комплексів носія із ліками збільшуються розраховані із МРР радіуси гірації МСС, утворюваних їхніми молекулами (рис. 5.15б). Ці величини залежать від розмірів макромолекули та чинників, які визначають щільність пакування. Результати добре погоджуються із значеннями гідродинамічних радіусів МСС (рис. 5.16).

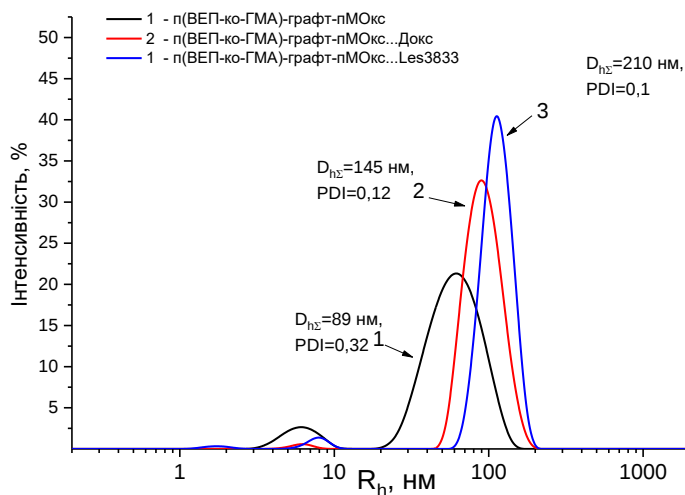


Рис. 5.16. Гідродинамічні радіуси міцелярних структур, утворюваних макромолекулами п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс (1) та комплексами п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс...Докс (2) та п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс...Les3833 (3)

Із результатів колоїдно-хімічних досліджень (рис. 5.17) видно, що гідродинамічним радіусам МСС, утворюваних макромолекулами пЕОкс (1,4 кДа),

і макромеру пЕОксМА (метакрилату з замісником пЕОкс) властивий бімодальний розподіл за розміром (табл. 5.5). Це пояснюється існуванням одночасно в розчині агрегатів та поодиноких макромолекул пОкс та макромеру. На відміну від полідисперсності за розміром структур, утворюваних молекулами пЕОкс та макромеру пЕОксМА, у гребенеподібних кополімерів з бічними ланцюгами пЕОкс, які отримували в результаті кополімеризації пЕОксМА, ДСР дослідження показують утворення великої основної фракції супрамолекулярних структур кополімерів із звуженим розподілом за розміром і незначної фракції, очевидно, із макромолекул залишкового макромеру. На користь цього свідчать залежності розмірів та вмісту основної фракції МСС кополімерів від природи комономеру та п(пЕОксМА-ко-СтСК) від рН розчину (рис. 5.17). Морфологія МСС, утворюваних в розчинах макромолекулами гребенеподібних кополімерів пЕОксМА, помітно відрізняється від морфології структур із макромолекул п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс, які отримували приєднанням пЕОкс до полімеру із бічними епоксидними групами (розділ 3).

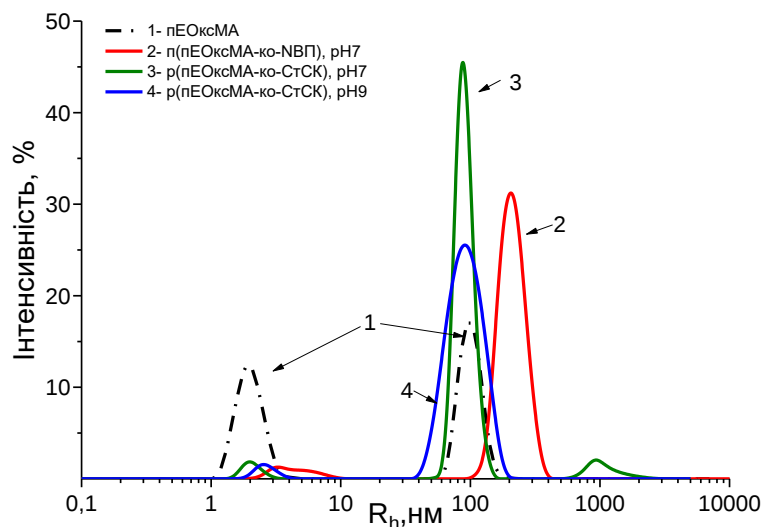


Рис. 5.17. Гідродинамічні радіуси міцелярних структур, утворюваних макромолекулами пЕОксМА (1) та п(пЕОксМА-ко-НВП) (2) і п(пЕОксМА-ко-СтСК) (3, 4) (рН розчинів = 7 (1, 2, 3) та 9 (4))

Результати МРР дослідження (рис. 5.18, табл. 5.5) свідчать про утворення молекулами пЕОкс та макромеру пЕОксМА плоских кластерних структур ($\alpha = 1,97$) та структур із щільнішим пакуванням ($\alpha = 2,23$), відповідно (рис. 5.18а). Схильність

до утворення кластерних фрактальних структур пояснюється, як показано вище, гідрофобно-гідрофобними взаємодіями пЕОкс ланцюгів. Наявність в макромолекулах певної кількості жорстких бічних ланцюгів пЕОкс у ланках пЕОксМА, розділених блоками з ланок NBП або СтСК різної довжини, обумовлює зменшення гнучкості основного ланцюга кополімеру та обмежує набір можливих конформацій макромолекул, сприятливих для утворення міцелярних структур. В результаті взаємодії макромолекул кополімерів утворюються видовжені рихлі лінійні кластери з показниками ступеневої залежності MPP в діапазоні 1,13-1,56, розмір та морфологія яких визначаються природою комономеру та мікроструктурою кополімерів. Це обумовлює суттєве зменшення щільності пакування утворюваних витягнутих плоских структур (рис. 5.18б та табл. 5.5).

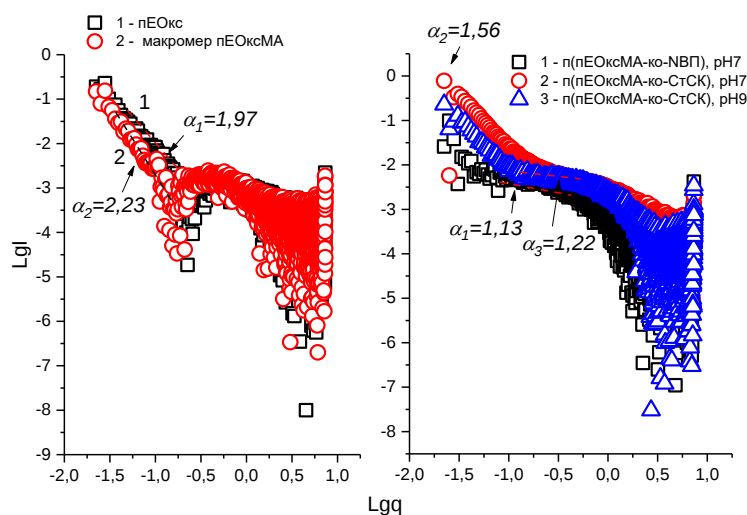


Рис. 5.18. MPP дифрактограми пЕОкс (1), пЕОксМА (2) (а) та кополімерів п(пЕОксМА-ко-NBP) (1) і п(пЕОксМА-ко-СтСК) (2,3) (рН = 7 (1, 2) та 9 (3) (б).

Табл. 5.5.

Характеристики супрамолекулярних структур, утворюваних гребенеподібними кополімерами пЕОксМА

Полімер	Параметри розраховані із MPP		Данні розраховані із ДРС	
	Параметр α $I(q) \sim q^{-\alpha}$	Радіус гірації, R_g , нм	D_h , нм	Полідисперсність структур (PDI)
пЕОкс (1,4 кДа)	1,97	17,2	230	0,35 бімодал
пЕОксМА	2,23	17,3	180	0,37 бімодал
п(пЕОксМА-ко-NBP), рН7	1.13	6,5	359	0,25
п(пЕОксМА-ко-СтСК), рН7	1,56	14,2	140	0,08
п(пЕОксМА-ко-СтСК), рН9	1,22	11,6	160	0,35

На користь утворення супрамолекулярних структур макромолекулами кополімерів, які містять ланки пЕОксМА, у порівнянні із вихідними пЕОкс та пЕОксМА свідчить зменшення величини їхнього радіуса гірації (табл. 5.5).

5.1.3. Колоїдно-хімічні характеристики блочно-розгалужених кополімерів на основі поліоксазолінів.

Як і для лінійних блок-кополімерів блочно-розгалуженим кополімерам пПЕГМА-блок-пОкс властиве збільшення розмірів МСС (рис. 5.19). МСС з макромолекул блок-кополімерів, отриманих приєднанням пОкс до кінцевої епоксидної групи пПЕГМА-КГЕ, властивий менший та звужений за розміром розподіл у порівнянні із структурами із блок-кополімерів, в яких блок пПЕГМА вводили радикальною полімеризацією ПЕГМА. Причому, виходячи із значень гідродинамічних радіусів та ТЕМ зображень (рис. 5.19-5.22), вони також менші за розміром за структури, які утворюють їхні аналоги пПЕГМА-блок-пНВП.

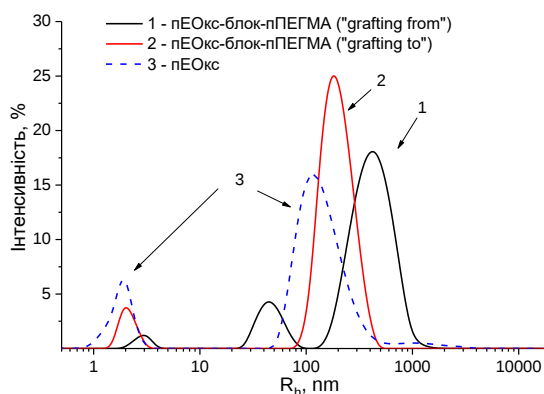


Рис. 5.19. Гідродинамічні радіуси МСС блочно-розгалужених кополімерів пЕОкс(3,5)-блок-пПЕГМА, отриманих радикальною полімеризацією (1) та приєднанням (2); штрихові лінії – гідродинамічний радіус вихідного пЕОкс (3).

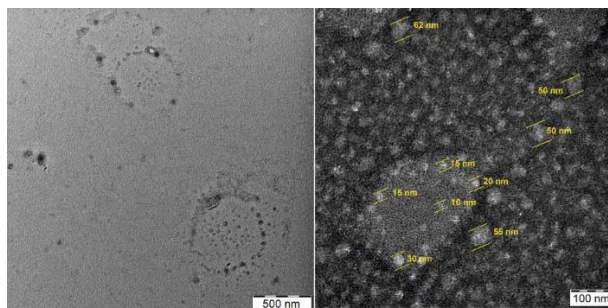


Рис. 5.20 ТЕМ зображення міцелярних структур з макромолекул пЕОкс(3,5)-блок-пПЕГМА, отриманими методом полімеризації.

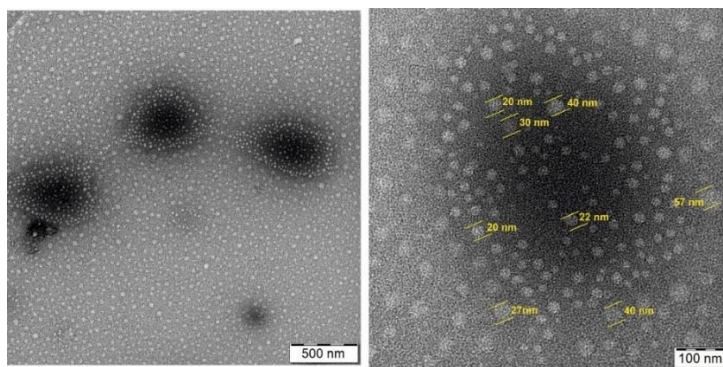


Рис. 5.21 ТЕМ зображення міцелярних структур з макромолекул пЕОкс(3,5)-блок-пПЕГМА, отриманих приєднанням.

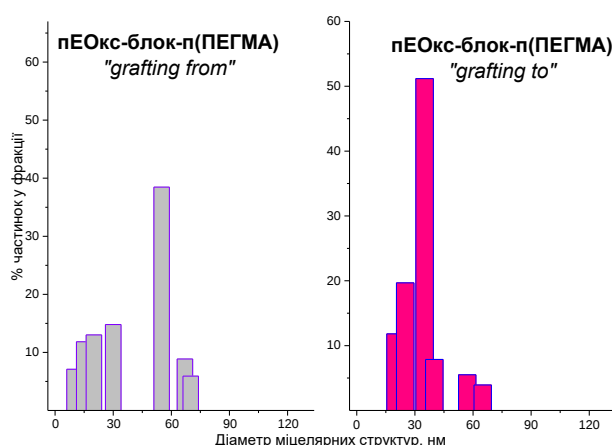


Рис. 5.22. Гістограми розподілу за розміром міцелярних структур, які утворюють молекули пЕОкс(3,5)-блок-пПЕГМА, отриманих різними методами (розраховано з ТЕМ зображень з відбором більше 1000 частинок)

На відміну від пЕОкс, пПЕГМА та пЕОкс-блок-пНВП, макромолекули блочно-розгалужених кополімерів пПЕГМА-блок-пЕОкс утворюють на поверхні вторинні супрамолекулярні кільцеподібні структури вищого ступеню організації, які складаються із первинних міцел. Це, очевидно, обумовлене наявністю на поверхні первинних міцел гнучкіших за блок пОкс ланцюгів ПЕГ та їхньою взаємодією як показано в роботі [255].

5.1.4. Колоїдно-хімічні характеристики розгалужених полімерних похідних поліоксазолінів на основі діанової смоли та триепоксиізоціанурату.

Специфічні супрамолекулярні структури, утворені високорозгалуженими та зіркоподібними полімерами, викликають підвищений інтерес дослідників як носії

лікарських засобів і генетичного матеріалу, для модифікації поверхні і отримання функціональних мембран.

Синтезовані (3 розділ) водорозчинні кополімери блочної та розгалуженої будови на основі ДС та ТГЦ з ланцюгами пОкс та пНВП, є поверхнево-активними речовинами і утворюють в розчинах МСС, розмір та морфологія яких залежить від кількості та природи прищеплених ланцюгів.

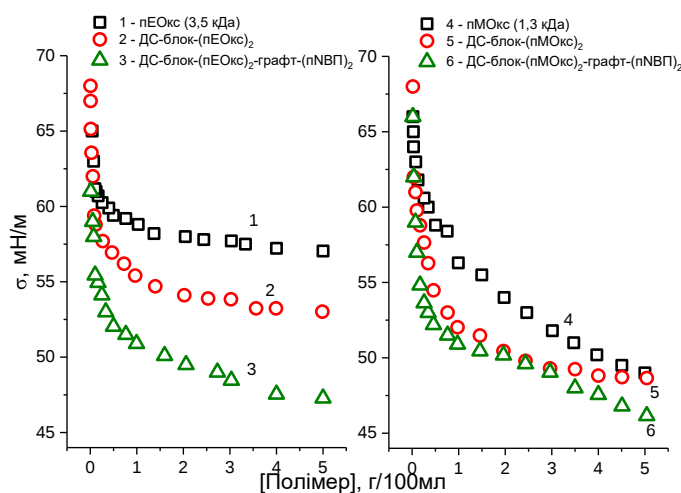


Рис. 5.23. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів пОкс (1, 4), блок-кополімерів ДС-блок-(пОкс)₂ (2, 5) та розгалужених кополімерів ДС-блок-(пОкс)₂-графт-(пНВП)₂ (3, 6).

Із рис. 5.23 та табл. 5.6-5.7 видно, що поверхневі активності блок-кополімерів ДС-блок-(пЕОкс)₂ та ДС-блок-(пМОкс)₂ вищі за поверхневі активності відповідних вихідних гідрофільних пОкс, що, очевидно, обумовлено наявністю в їхньому складі гідрофобного блока ДС. Причому поверхнева активність блок-кополімеру з коротшими гідрофільними блоками пМОкс є помітно вищою і не змінюється з введенням в його структуру гідрофільних блоків пНВП. На відміну від нього, прищеплення до молекули ДС-блок-(пЕОкс)₂ ланцюгів пНВП помітно збільшує поверхневу активність розгалуженого кополімеру. Макромолекули кополімерів блочної та розгалуженої будови у розчині утворюють практично монодисперсні за розміром МСС, на відміну від структур із молекул пЕОкс та пМОкс (рис. 5.24). Розгалуженим кополімерам, які містять, окрім пОкс, ланцюги пНВП, властиве подальше звуження розподілу утворюваних супрамолекулярних структур за розміром, причому природа та довжина ланцюга пОкс має помітний вплив на

розміри, розподіл за розміром та морфологію утворюваних супрамолекулярних структур. Розгалужені кополімери із блоками пЕОкс утворюють МСС меншого розміру із звуженим розподілом за розміром у порівнянні із блок-кополімером, на основі якого він був синтезований, та розгалуженим кополімером на основі ДС-блок-(пМОкс)₂ (рис. 5.23-5.24, табл. 5.6-5.7). На нашу думку це пов'язано з участю в утворенні ядра супрамолекулярних структур не лише гідрофобних блоків ДС, а й етильних фрагментів блоків пЕОкс, що обумовлює ущільнення структур.

Дослідження МРР (рис. 5.25) підтверджує суттєві відмінності морфології структур, утворюваних розгалуженими кополімерами пОкс на основі ДС. Для пЕОкс величина $\alpha = 1,97$, що відповідає утворенню кластерних фрактальних структур з витягнутих молекул пЕОкс, для ДС-блок-(пЕОкс)₂ параметр $\alpha = 2,52$, характерний для структури масового фракталу агломерату із спутаних молекул блок-кополімеру. Для розгалуженого ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-(пНВП)₂ $\alpha = 3,2$. Це свідчить про утворення МСС із підвищеною щільністю пакування ядра і рихлою оболонкою. В цьому ж ряду пЕОкс, ДС-блок-(пЕОкс)₂, ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-(пНВП)₂ зменшуються величини радіусів гірації (табл. 5.7), що підтверджує збільшення щільності пакування в ядрах МСС.

Табл. 5.6.

Колоїдно-хімічні характеристики розчинів пОкс, ДС-блок-(пОкс)₂, ДС-блок-(пОкс)₂-графт-(пНВП)₂ (рН=7.2, 298 К)

Полімер	M_n кополімеру, кДа	$KKM \cdot 10^3$, моль/л	σ_{KKM} , мН/м	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, моль/м ²	S_0 , А ²
пЕОкс	3,1	6,58	57,9	2,88	57,7
ДС-блок-(пЕОкс) ₂	6,5	3,11	54,1	3,08	54,0
ДС-блок-(пЕОкс) ₂ -графт-(пНВП) ₂	20,0	0,24	51,5	0,83	199,3
пМОкс	1,3	15,2	54,0	12,8	13,0
ДС-блок-(пМОкс) ₂	3,0	3,26	53,0	9,52	17,4
ДС-блок-(пМОкс) ₂ -графт-(пНВП) ₂	17,0	0,86	49,6	1,01	163,8

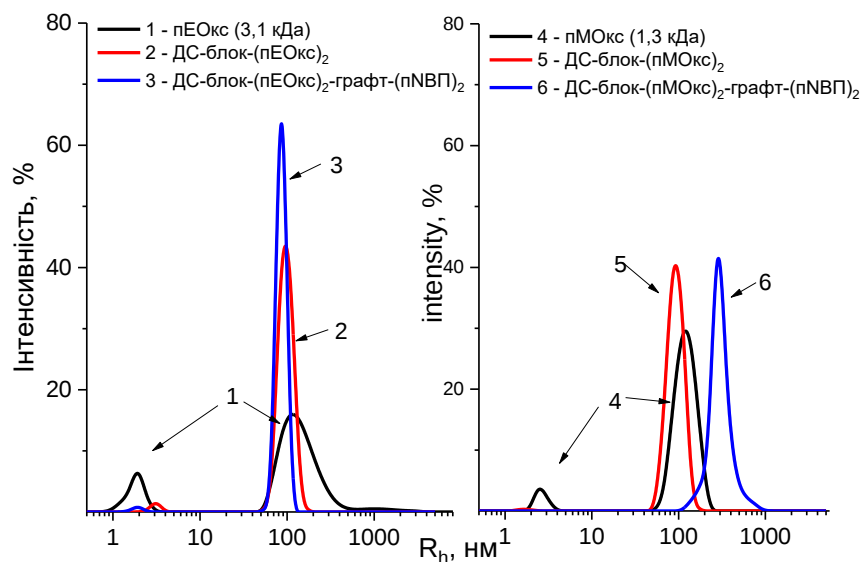


Рис. 5.24. Гідродинамічні радіуси МСС, утворених пОкс (1, 4), блок-кополімерів ДС-блок-(пОкс)₂ (2, 5) та розгалужених кополімерів ДС-блок-(пОкс)₂-графт-(пНВП)₂ (3, 6).

Блок-кополімер ДС-блок-(пМОкс)₂ має більшу поверхневу активність ніж пМОкс, блоки якого входять в його молекулу, і утворює менші за розміром унімодальні міцелоподібні структури (рис. 5.23, табл. 5.6-5.7). На нашу думку, це спричинене наявністю гідрофобного фрагменту ДС та зв'язків між блоками в макромолекулі, що обумовлює збільшення ступенів свободи та кількості можливих конформацій макромолекули в розчині. Це сприяє їхній взаємодії з утворенням ущільнених супрамолекулярних структур (рис. 5.25-5.26). Значення параметру Порода $\alpha = 3,45$ для блок-кополімеру, відповідає структурі масового фракталу агрегатів із щільно упакованим ядром та рихлою оболонкою. Розгалужені кополімери ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂ утворюють в розчині супрамолекулярні структури кардинально відмінної морфології та суттєво більшого розміру. Параметр $\alpha = 2,55$ для молекул ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂ (рис. 5.26) свідчить про утворення рихлого ядра, на відміну від структур, утворюваних молекулами вихідного ДС-блок-(пМОкс)₂ та розгалуженого кополімеру ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-(пНВП)₂.

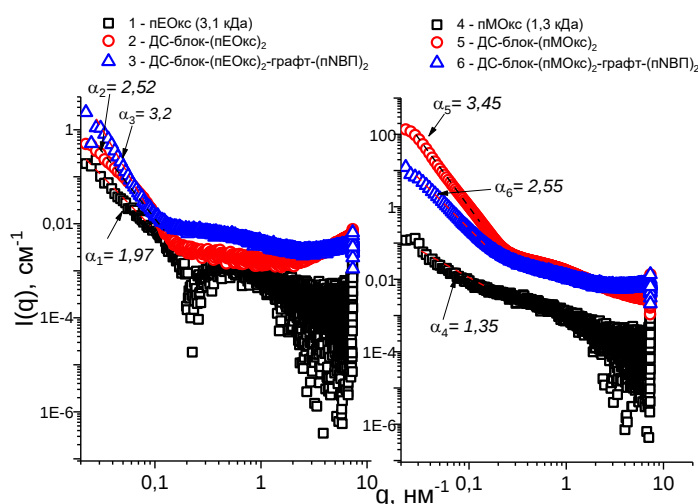


Рис. 5.25. MPP дифрактограми супрамолекулярних структур, утворюваних пОкс (1, 4), блок-кополімерами ДС-блок-(пОкс)₂ (2, 5) та розгалуженими кополімерами ДС-блок-(пОкс)₂-графт-(пНВП)₂ (3, 6).

Утворення рихлих МСС, ущільненню яких заважають гідрофільні ланцюги пНВП, із більшої кількості молекул ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂ приводить до збільшення їхніх розмірів, як показують ДСР дослідження, та водночас до зменшення стабільності утворюваних структур. Дослідження розмірів та морфології структур, утворюваних ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-(пНВП)₂, які містять більші за розміром блоки пОкс з гідрофобними етильними замісниками та можуть приймати участь в щільнішому пакуванні ядра, підкріплюють це припущення.

Величини гірдіусів МСС (табл. 5.7) із макромолекул вихідних пОкс, блок-кополімерів та розгалужених кополімерів свідчать, на нашу думку, не лише про їхню різну морфологію, але і про різну стабільність структур у розчині. Це пояснює полідисперсність структур, утворюваних розгалуженим кополімером з блоками пМОкс у порівнянні із структурами із молекул ДС-блок-(пМОкс)₂ та ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-(пНВП)₂.

Табл. 5.7.

Характеристики надмолекулярних структур, утворюваних пОкс та похідними кополімерами на основі ДС

Полімер	Параметри розраховані із MPP		Данні розраховані із ДСР	
	Параметр α $I(q) \sim q^{-\alpha}$	Радіус гірації R_g , нм	D_h , нм	Полідисперсність (PDI)
пЕОкс (3,5 кДа)	1,97	11.5	250	0,55 бімодал
ДС-блок-(пЕОкс) ₂	2.52	10.0	125	0,14

ДС-блок-(пЕОкс) ₂ -графт-(пНВП) ₂	3.2	7.47	105	0,06
пМОкс (1,3 кДа)	1.35	7,1	195	0,16
ДС-блок-(пМОкс) ₂	3.45	12,7	140	0,10
ДС-блок-(пМОкс) ₂ -графт-(пНВП) ₂	2.55	10,4	160	0,35

Зменшення величин R_g структур, утворюваних з молекул пЕОкс, блок-кополімерів та розгалужених кополімерів, обумовлене, очевидно, їхнім ущільненням, яке збільшується в цьому ряду. Відмінні механізми утворення МСС молекулами пМОкс та кополімерами блочної і розгалуженої архітектури та, внаслідок цього, їхні різні морфології зумовлюють відмінності величин гірдіусів утворюваних структур у порівнянні із структурами із молекул пЕОкс та кополімерами на його основі. Гідрофільні олігомерні молекули пМОкс утворюють в розчині витягнуті кластери, про що свідчить величина параметру Порода $\alpha = 1,35$. Блок-кополімер із гідрофільними блоками пМОкс та гідрофобним блоком ДС утворюють в розчині агрегати масового фракталу ($\alpha = 3,45$) із щільно упакованим ядром та рихлою поверхневою оболонкою із витягнутих у воду блоків пМОкс. Це, на нашу думку, спричиняє збільшення величини R_g , як це показано дослідженнями, представленими у [256]. Зменшення радіусів гірації структур, утворюваних розгалуженими полімерами, пояснюється їхньою недостатньою стабільністю і наявністю в розчині молекул і структур різного ступеню впорядкування і різних розмірів, що добре погоджується з їхньою полідисперсністю за розміром, визначеною методом ДРС. Гідродинамічні діаметри МСС з молекул блок-кополімерів ДС-блок-(пМОкс)₂ та ДС-блок-(пЕОкс)₂ (рис. 5.25) корелюють із розмірами структур, представлених на ТЕМ зображеннях (рис. 5.26), хоча і є більшими у порівнянні із останніми внаслідок різниці методів вимірювання.

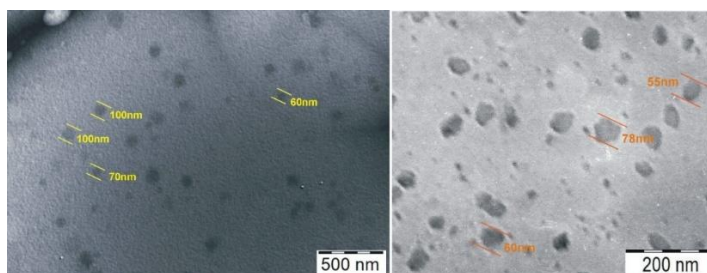


Рис. 5.26. ТЕМ зображення супрамолекулярних структур, утворюваних молекулами ДС-блок-(пМОкс)₂ (ліворуч) та ДС-блок-(пЕОкс)₂ (праворуч). Швидке висушування (1хв) розчинів полімерів на підкладці.

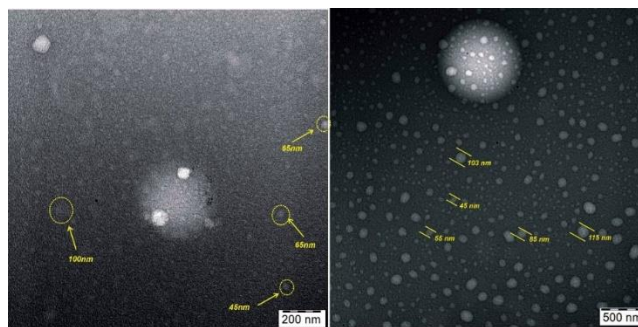


Рис. 5.27. ТЕМ зображення супрамолекулярних структур, утворюваних розгалуженими кополімерами ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂ (ліворуч) та ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-(пНВП)₂ (праворуч). Швидке висушування (1хв) розчинів полімерів на підкладці.

Із ТЕМ зображень структур розгалужених кополімерів (рис. 5.27), які містять ланцюги пОкс, видно, що молекули ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-(пНВП)₂ утворюють супрамолекулярні структури сферичної форми з чітко визначеними межами та розмірами, які переважно дорівнюють ~35-40 нм. Наявність агрегатів розміром 100-115 нм пояснюється злипанням гідрофільних структур на поверхні гідрофобної підкладки. В ТЕМ зображеннях супрамолекулярних структур, утворених молекулами ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂, видно нечіткі обриси окремих структур, очевидно, внаслідок їхнього руйнування на гідрофобній підкладці в умовах запису ТЕМ зображень. Це підкріплює припущення про їхню нижчу стабільність у порівнянні із структурами, утвореними ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-(пНВП)₂. КріоТЕМ зображення також демонструє утворення полідисперсних МСС з молекул ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂, причому, спостерігаються поодинокі сферичні структури розгалуженого кополімеру розміром ≥ 10 нм (рис. 5.28). Метод ДРС підтверджує полідисперсність структур, утворюваних молекулами ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂ (табл. 5.7).

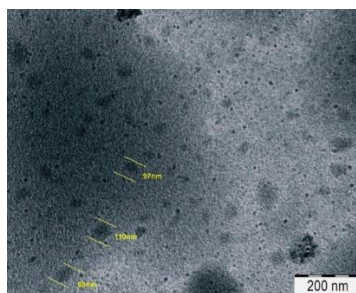


Рис. 5.28. КріоТЕМ зображення супрамолекулярних структур, утворюваних молекулами розгалуженого кополімеру ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂.

Зіркоподібні кополімери ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ та ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ (розділ 3), є поверхнево-активними речовинами, які утворюють МСС в розчині. Із ізотерм поверхневого натягу пМОкс та полімерів на основі ТГІЦ (рис. 5.29, табл. 5.8) видно, що поверхнева активність ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ є помітно більшою у порівнянні із вихідним лінійним пМОкс.

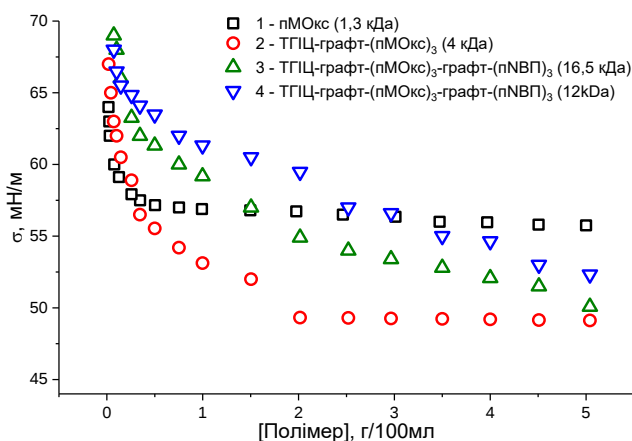


Рис. 5.29. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів пМОкс (1,3 кДа) (1), ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ (2) та ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ (3, 4).

Очевидно, внесок малого гідрофобного фрагменту ТГІЦ у ГЛБ кополімеру не є визначальним і збільшення поверхневої активності кополімеру у порівнянні із пМОкс обумовлено його специфічною архітектурою, як це встановлено у роботах [257-258], в яких показано, що зіркоподібні кополімери мають вищу поверхневу активність ніж їхні лінійні аналоги внаслідок утворення компактних структур на межі розділу фаз. Розрахована із ізотерм поверхневого натягу величина площадки на межі розділу фаз, яка припадає на макромолекулу ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ (табл. 5.8), є практично такою як і площадка, яка припадає на молекулу пМОкс.

Табл. 5.8.

Колоїдно-хімічні характеристики зіркоподібних кополімерів: ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ та ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ (рН = 7.2, 298 К)

Полімер	Мп кополімеру, кДа	ККМ·10 ³ , моль/л	σ _{ККМ} , мН/м	Γ _∞ ·10 ⁶ , моль/м ²	S ₀ , А ²
пМОкс	1,3	15,20	54,0	12,8	13,0
ТГІЦ-графт-(пМОкс) ₃	4,0	3,76	49,3	9,0	18,9
ТГІЦ-графт-(пМОкс) ₃ -графт-(пНВП) ₃	12,0	1,25	53,0	1,4	120,0
	16,5	0,91	52,0	1,0	164,0

Поверхнева активність зіркоподібних кополімерів на основі ТГІЦ, які, окрім ланцюгів пМОкс, містять ланцюги пНВП, є помітно меншою (рис. 5.29). А розміри МСС із молекул ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ та, відповідно, площадка, яка припадає на молекулу на межі розділу фаз, збільшуються. Це, на нашу думку, пояснюється наявністю витягнутих у воду гідрофільних ланцюгів пНВП на поверхні утворюваних структур. Залежності розмірів МСС, визначених із досліджень ДСР, корелюють із величинами гірдіусів, розрахованих із МРР досліджень (рис. 5.30, табл. 5.9). Водночас збільшення значень параметрів Порода α в ряду пМОкс < ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ < ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ свідчить про утворення ними МСС різної морфології, щільності пакування молекул та стабільності. Значення $\alpha = 2,5$ для структур з молекул ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ свідчить про утворення агрегатів типу масового фракталу, на відміну від пМОкс, який, як показано вище, утворює кластерні агрегати із витягнутих молекул, якому відповідає величина $\alpha = 1,35$ (рис. 5.30, табл. 5.9). Молекули ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ утворюють агрегати масового фракталу ($\alpha = 3,4$) із щільно упакованим ядром та рихлою поверхневою оболонкою із витягнутих у воду гідрофільних ланцюгів пМОкс та пНВП. Це підтверджується помітним збільшенням розмірів МСС. Коефіцієнт полідисперсності, визначений із результатів ДСР (рис. 5.31), свідчить про невисоку стабільність агрегатів із їхніх молекул та наявність в розчині структур різного ступеню самоорганізації із різним числом агрегації.

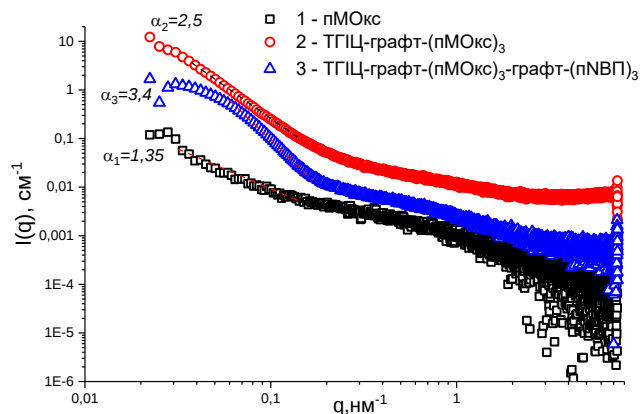


Рис. 5.30. МРР дифрактограми МСС, утворюваних пМОкс (1,3 кДа) (1), ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ (2) та ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ (3).

Табл. 5.9.

**Характеристики супрамолекулярних структур, утворюваних пМОкс,
ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ та ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃**

Полімер	Параметри із MPP		Результати ДРС дослідження	
	Параметр α $I(q) \sim q^{-\alpha}$	Радіус гірації R_g , нм	D_h , нм	Полідисперсність (PDI)
пМОкс (1,3 кДа)	1,35	7,1	195	0,16
ТГІЦ-графт-(пМОкс) ₃	2,5	6,9	110	0,07
ТГІЦ-графт-(пМОкс) ₃ -графт-(пНВП) ₃	3,4	11,64	480	0,22

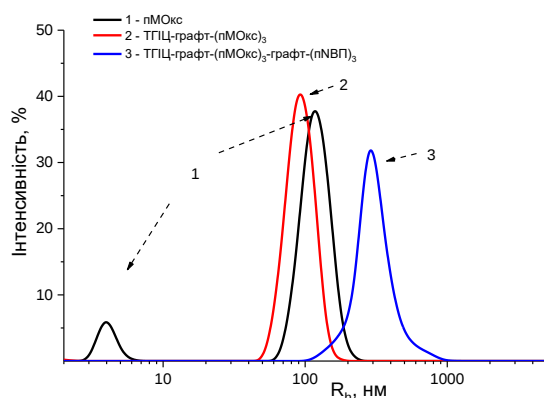


Рис. 5.31. Гідродинамічні параметри МСС, утворюваних пМОкс (1,3 кДа) (1), ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃ (2) та ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃ (3).

Середні розміри структур, утворюваних ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃, як видно з ТЕМ зображень (рис. 5.32), складають 35-50 нм. Визначені за ДРС гідродинамічні розміри МСС є набагато більшими (рис. 5.32а), що пояснюється різними фізичними принципами вимірювання. Однак, гідродинамічні розміри, визначені з ДРС, погоджуються з розмірами структур, вимірюваних із кріоТЕМ зображень (рис. 5.32б), наближених до реальних розмірів структур.

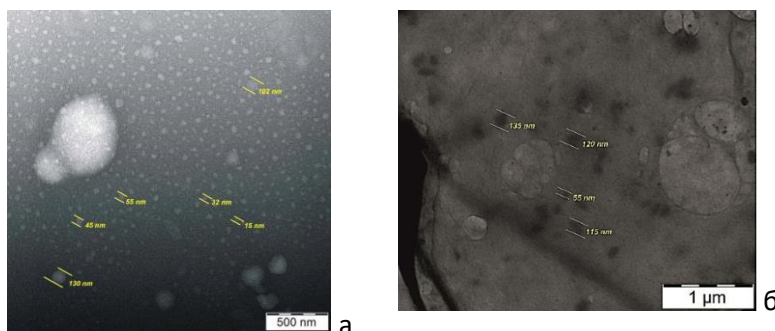


Рис. 5.32. ТЕМ (а) та кріоТЕМ (б) зображення структур, які утворюють молекули ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃. (світлі плями на зображенні замерзлі бульбашки повітря)

Розміри супрамолекулярних структур, які складаються із молекул ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃, визначених із кріоТЕМ зображень (рис. 5.33б), є незначно меншими за розміри, визначені ДСР методом (рис. 5.31). Зображення кріоТЕМ демонструють сферичні частинки супрамолекулярних структур, причому, як видно, схильних до агломерації (рис. 5.33б).

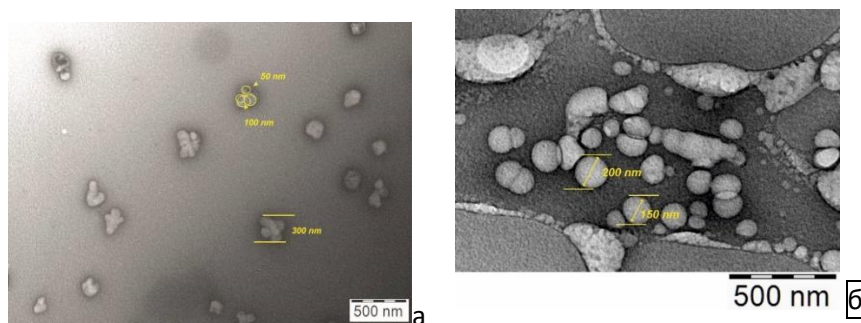


Рис. 5.33. TEM (а) та кріоТЕМ (б) зображення супрамолекулярних структур, утворених молекулами ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пНВП)₃.

Поєднання в молекулах поверхнево-активних кополімерів на основі діанової смоли (ДС) та триепоксиізоціанурату (ТГІЦ) жорстких пОкс та гнучких пНВП гідрофільних ланцюгів обумовлює особливості утворення ними супрамолекулярних структур та морфології, спричинених на нашу думку, різною природою і поведінкою в розчинах гетеро- та карболанцюгових полімерних блоків, які визначають залежність їхніх розмірів, стабільності та морфології від архітектури, природи та кількості приєднаних ланцюгів.

5.2. Колоїдно-хімічні характеристики поверхнево-активних полімерних похідних фторовмісних спиртів.

Синтезовані на основі ФС різної довжини блок-кополімери з гідрофільними карболанцюговими блоками є розчинними у воді поверхнево-активними речовинами. Видно, що ККМ практично лінійно зменшується зі збільшенням довжини фторовмісного блоку (рис. 5.34).

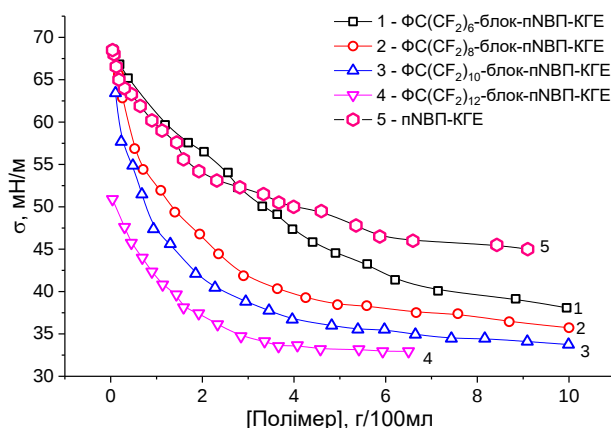


Рис. 5.34. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів пNBП-КГЕ (5) та $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пNBП-КГЕ (1-4).

Із результатів досліджень гідродинамічних розмірів полімерних міцел, утворених блок-кополімерами $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пNBП-КГЕ (табл. 5.10, рис. 5.35а), видно, що розміри міцел збільшуються із збільшенням довжини ФС, очевидно, внаслідок утруднення ущільнення міцелярного ядра, яке утворюють фтороалкільні фрагменти. При цьому збільшується також площа, яка припадає на молекулу на межі розподілу фаз. При перевищенні концентрації ККМ блок-кополімерів у розчині в результаті досягнення вищого максимально можливого ступеню організації МСС їхній розмір збільшується і не залежить від довжини ФС блока (рис. 5.35б).

Табл. 5.10.

Колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пNBП-КГЕ

Зразок	М _n , кДа		ККМ·10 ² , моль/л	σ _{ККМ} , мН/м	Γ _∞ ·10 ⁶ , моль/м ²	S ₀ , Å ²	D _h , нм
	Блок ФС	Блок пNBП					
поліNBП-КГЕ	-	2,5	2,67	46,5	22,7	7	40±16
ФС(CF ₂) ₆ -блок-пNBП-КГЕ	0,3		2,48	41,3	27,2	7	
ФС(CF ₂) ₈ -блок-пNBП-КГЕ	0,4	2,9	1,10	38,5	11,3	15	55±18
ФС(CF ₂) ₁₀ -блок-пNBП-КГЕ	0,5	3,1	0,89	36,5	7,9	21	110±30
ФС(CF ₂) ₁₂ -блок-пNBП-КГЕ	0,6	3,5	0,57	34,0	6,0	28	135±42

При концентрації блок-кополімеру в розчині, близькій до ККМ, міцелярні структури мають розмір 25-30 нм і є полідисперсними (PDI = 0,75), що пояснюється наявністю в розчині, окрім утворених міцелярних структур з різним вмістом макромолекул в них, поодиноких макромолекул блок-кополімерів. При досягненні

ККМ розмір міцел збільшується та звужується їхній розподіл за розміром (при 1% - 120 нм, PDI = 0,18, при 2,5% (ККМ) - 135 нм, PDI = 0,11). Із ТЕМ зображень (рис. 5.36) видно, що молекули $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-КГЕ утворюють унімодальні структурні агрегати, які складені із колоїдних структурних утворень меншого розміру.

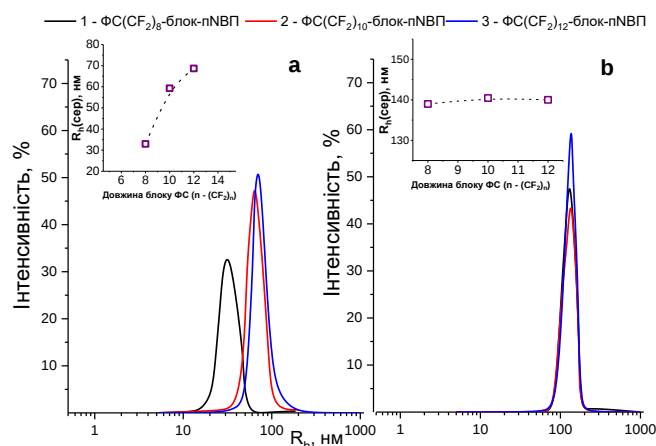


Рис. 5.35. Гідродинамічні радіуси МСС, утворенихх $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пНВП-КГЕ (1-4) біля ККМ ([Полімер] = 1,0 г/100мл) (а) та після ККМ ([Полімер] = 5 г/100мл) (б) (на виносках залежності розміру міцел від довжини ФС).

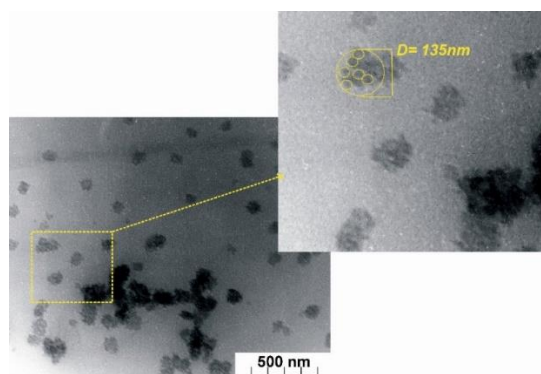


Рис. 5.36. ТЕМ-зображення МСС з макромолекул $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-КГЕ.

Дослідження за методом МРР свідчить про визначальний вплив фтороалкільного фрагменту в молекулах блок-кополімерів (рис. 5.37) на розміри та морфологію утворюваних МСС. Значення α із МРР досліджень міцел пНВП та FC -блок-пНВП з однаковими молекулярними масами пНВП відповідають структурі масових фракталів. У міцел пНВП $\alpha = 2,25$, що є характерним для частинок із нещільним пакуванням ядра та оболонки, а у міцелярних структур з молекул FC -

блок-пНВП параметр α збільшується до 3,0, що відповідає поверхневому фракталу із щільнішим пакуванням ядра і рихлою поверхнею (рис. 5.37).

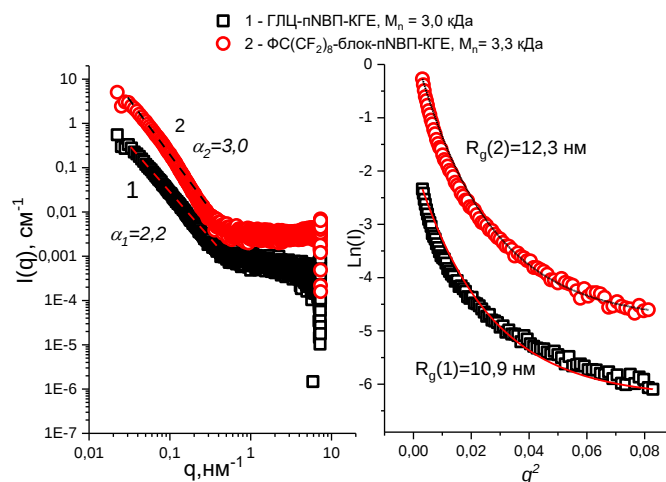


Рис. 5.37. МРР дифрактограми (ліва) та залежності в координатах рівняння Гін'є (права) для МСС ГЛЦ-пНВП-КГЕ (1) та ФС(CF₂)₈-блок-пНВП-КГЕ (2)

У міцелярних структур, утворюваних молекулами ФС-блок-пНВП, спостерігається збільшення радіуса гірації (рис. 5.37) у порівнянні із радіусами гірації міцел з молекул пНВП. Радіуси гірації визначаються розмірами макромолекул і, відповідно, щільністю пакування та числом агрегації супрамолекулярних структур. Збільшення розміру міцели призводить до «витягування» макромолекул [256], а у міцел ФС-блок-пНВП – ланцюгів пНВП на зовнішній оболонці. Витягування гідрофільних ланцюгів призводить до збільшення радіусу гірації, що добре погоджується (табл. 5.10) із значеннями гідродинамічних радіусів міцел. У триблок-кополімерів ФС(CF₂)₈-блок-пНВП-пДМАЕМ спостерігаються зменшення поверхневої активності в точці ККМ, зумовлене збільшенням молекулярної маси кополімерів (рис. 5.38, табл. 5.11). Видно (рис. 5.39), що зі збільшенням молекулярної маси блоку пДМАЕМ збільшуються розміри утворюваних міцелярних структур, що погоджується із розрахованими значеннями абсорбції макромолекул та площадки, яка припадає макромолекулу, на межі розділу фаз (табл. 5.11).

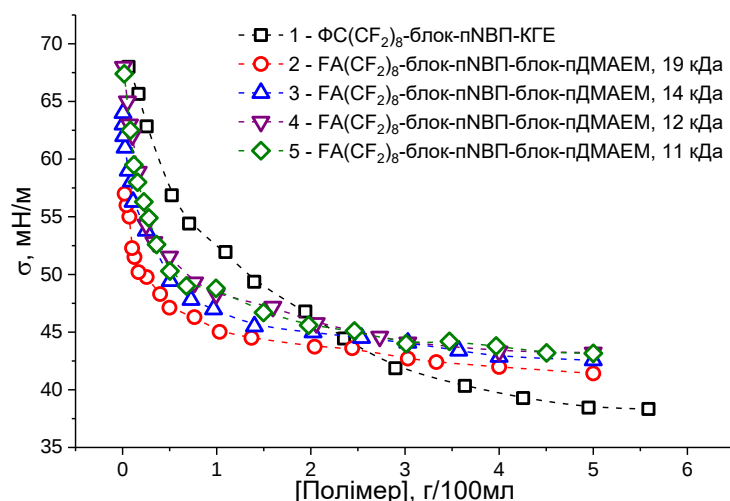


Рис. 5.38. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пNBП-МП (1) та триблок-кополімеру $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пNBП-блок-пДМАЕМ.

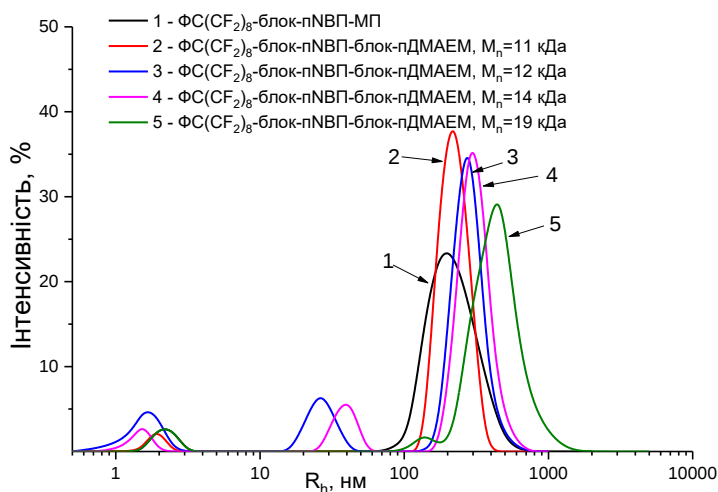


Рис. 5.39. Гідродинамічні параметри МСС з молекул $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пNBП-МП (1) та $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пNBП-блок-пДМАЕМ ($[\text{полімер}] = 1,0 \text{ г/100мл}$).

Табл. 5.11.

Колоїдно-хімічні характеристики $\text{FC}(\text{CF}_2)_n$ -блок-пNBП-блок-пДМАЕМ*

Полімер	M _n , кДа			ККМ · 10 ² моль/л	σ _{ККМ} мН/м	Γ _∞ · 10 ⁶ моль/м ²	S ₀ , Å ²	D _b , нм	PDI
	Блок ФС	Блок пNBП	Блок пДМАЕМ						
$\text{FC}(\text{CF}_2)_6$ -блок-пNBП-МП	0,4	2,4	-	1,11	38,1	11,1	15	55±18	0,20
$\text{FC}(\text{CF}_2)_6$ -блок-пNBП-блок-пДМАЕМ (8)			8,2	0,07	43,3	4,2	39	310±92	0,09
$\text{FC}(\text{CF}_2)_6$ -блок-пNBП-блок-пДМАЕМ (7)			9,2	0,09	43,3	3,8	43	400±100	0,06
$\text{FC}(\text{CF}_2)_6$ -блок-пNBП-блок-пДМАЕМ (6)			11,2	0,15	43,5	2,0	82	430±120	0,08
$\text{FC}(\text{CF}_2)_6$ -блок-пNBП-блок-пДМАЕМ (5)			16,2	0,11	43,8	0,7	232	600±220	0,17

* - Характеристики кополімеру приведені в табл. 4.8.

Збільшення гідрофільної складової у структурі кополімеру ФС-блок-пNBП-блок-пЕОкс, призводить до збільшення поверхневого натягу (рис. 5.40).

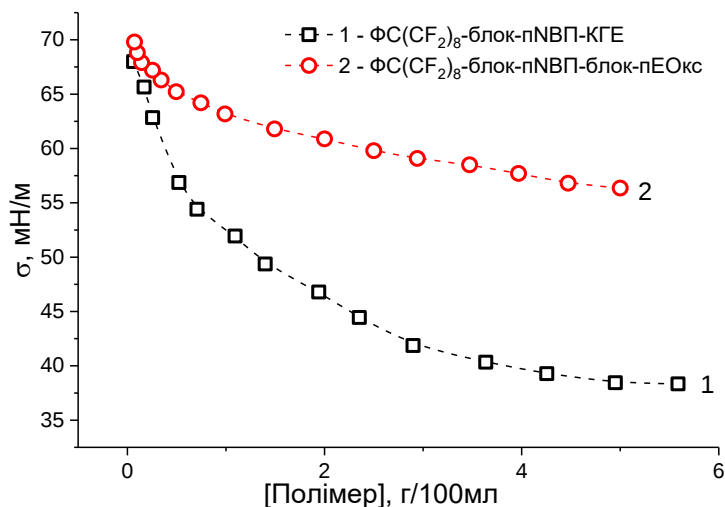


Рис. 5.40. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів ФС(CF₂)_n-блок-пNBП-КГЕ (1) та ФС(CF₂)₈-блок-пNBП-блок-пЕОкс.

Таким чином, комплексні дослідження колоїдно-хімічних властивостей полімерних похідних пОкс та ФС свідчить про помітне зростання їхньої поверхневої активності та здатності утворювати МСС контрольованих розмірів та морфології. Фторовмісні водорозчинні поверхнево-активні полімерні похідні були отримані вперше за розробленими в нашій лабораторії методами. Встановлено основні чинники, які визначають колоїдно-хімічні характеристики отриманих макромолекул, які містять пероксидні та гідроксильні групи здатні до утворення вільних радикалів в широкому діапазоні температур у водних та органічних середовищах.

Шляхи практичного застосування нових поверхнево-активних полімерів, зокрема, макроініціаторів, будуть розглянуті у наступному розділі.

РОЗДІЛ 6

Шляхи практичного використання поліамфіфілів та супрамолекулярних структур на основі поліоксазолінів та фторовмісних спиртів.

6.1. Поверхнево-активні макроініціатори-стабілізатори на основі полімерних похідних поліоксазолінів та фторовмісних спиртів.

Нові полімерні похідні пОкс- та фторовмісних поліамфіфілів з кінцевими пероксидними групами, а також блок-кополімери, які, окрім їхніх блоків, містять блок із бічними пероксидними та іншими функціональними групами, та їх координаційні комплекси з катіонами Купруму є водорозчинними поверхнево-активними речовинами і здатні утворювати вільні радикали у певному температурному діапазоні. Це зумовлює їх використання як поверхнево-активних макроініціаторів для емульсійної полімеризації та стабілізації утворюваних полімерних частинок будови «ядро-оболонка».

Наявність вторинних гідроксильних груп в молекулах ДС-блок-(пОкс)₂ зумовлює їх використання як низькотемпературних ініціаторів вододисперсійної полімеризації у ОВС із сіллю Церію. На рис. 6.1 представлені кінетичні криві вододисперсійної полімеризації стирену (Ст), ініційованої ДС-блок-(пЕОкс)₂ у ОВС. Видно, що при низьких концентраціях ДС-блок-(пЕОкс)₂ спостерігаються низькі швидкість та вихід полімеризації, очевидно, внаслідок його недостатньої поверхневої активності. На користь цього пояснення свідчить збільшення швидкості та конверсії полімеризації, навіть при малій концентрації ініціюючої системи, при додаванні достатньої кількості емульгатора Е-30, що приводить до збільшення кількості утворюваних полімер-мономерних частинок (ПМЧ) та їх експоненціальна залежність від концентрації додаткового емульгатора (рис. 6.2).

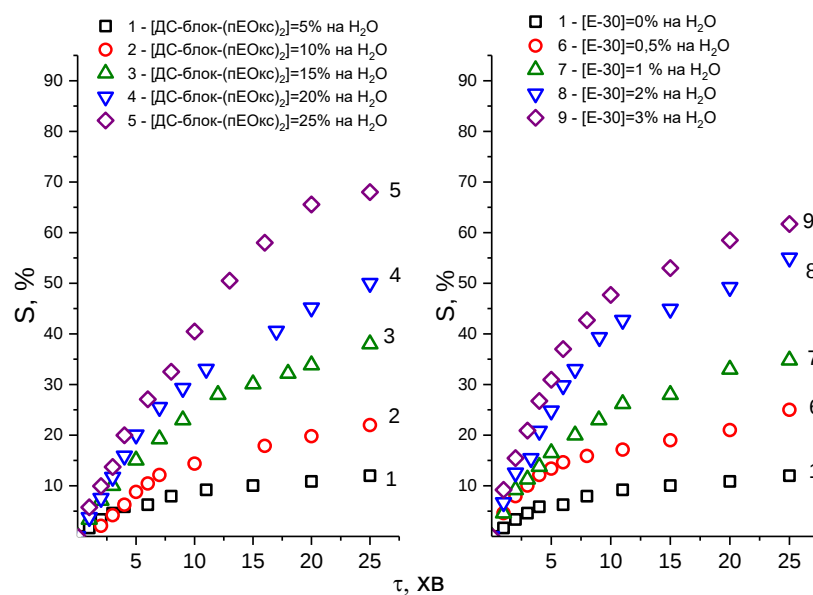


Рис.6.1. Залежність ступеня перетворення Ст від часу вододисперсійної полімеризації, ініційованої ДС-блок-(пЕОкс)₂ в ОВС без додаткового емульгатора (1-5) та в присутності Е-30 (6-9), [ДС-блок-(пЕОкс)₂] = 0,001 моль/л (1, 6-9), 0,002 моль/л (2), 0,003 моль/л (3), 0,004 моль/л (4), 0,005 моль/л; [Е-30] = 0,5% (6), 1% (7), 2% (8), 3% (9) на Н₂О фазу. (Ст:Н₂О=1:6, 298 К, рН= 7, ([Ce⁴⁺] = 2·[ДС-блок-(пЕОкс)₂] моль/л).

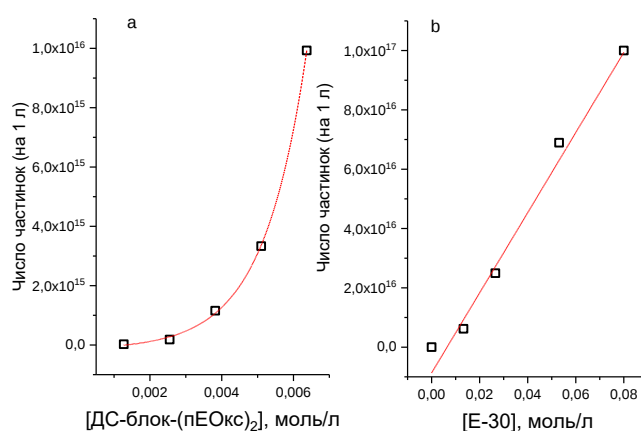


Рис.6.2. Залежність кількості ПМЧ в системі від концентрації ДС-блок-(пЕОкс)₂ (а) та додаткового емульгатора Е-30 (b) (Ст:Н₂О=1:6, 298 К, рН= 7, ([Ce⁴⁺] = 2·[ДС-блок-(пЕОкс)₂] моль/л)

Аналогічні кінетичні закономірності спостерігаються при вододисперсійній полімеризації, ініційованій вторинними ОН-групами триблок-кополімеру з бічними блоками пМОкс та центральним блоком пНВП пНВП-блок-(пМОкс)₂ у ОВС (рис. 6.3). Лише додавання більш ефективного емульгатора Е-30 приводить до збільшення швидкості і виходу полімеризації.

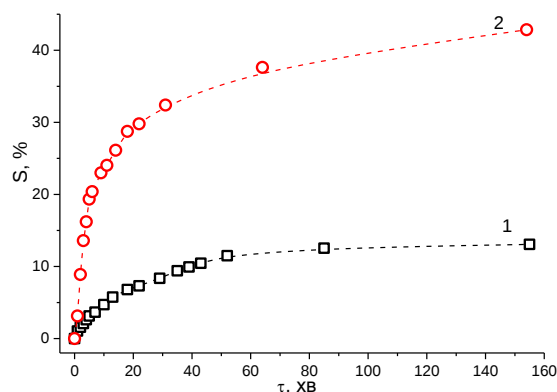


Рис.6.3. Залежність ступеня перетворення Ст в результаті вододисперсійної полімеризації, ініційованої пНВП-блок-(пМОкс)₂ в ОВС від часу без додаткового емульгатора (1) та в присутності Е-30 (2) ([НВП-блок-(пМОкс)₂]=1,0 моль/л, [Е-30]=2% на Н₂О(2), Ст:Н₂О=1:6, 298 К, рН= 7, ([Ce⁴⁺] = 2·[НВП-блок-(пМОкс)₂] моль/л)

Із кінетичних досліджень (табл. 6.1) вододисперсійної полімеризації, ініційованої вторинними гідроксильними групами блок-кополімерів з блоками поліоксазолінів у ОВС, видно, що швидкість полімеризації, ініційованої ДС-блок-(пЕОкс)₂ є вищою за швидкість полімеризації, ініційованої блок-кополімером пНВП-блок-(пМОкс)₂. Це, на нашу думку, пояснюється більшою поверхневою активністю ДС-блок-(пЕОкс)₂, який утворює більшу кількість ПМЧ і краще стабілізує утворювану емульсію.

Табл. 6.1.

Кінетичні характеристики емульсійної полімеризації Ст, ініційованої ДС-блок-(пЕОкс)₂ та пНВП-блок-(пМОкс)₂ ([Ce⁴⁺] = 2×[полімер] (моль/л), Ст:Н₂О = 1:6, 298 К)

Природа емульгатора- ініціатора	[блок- кополімер] ·10 ³ , моль/л	[Е-30], % на Н ₂ О фазу	R _p ·10 ³ , моль/л·с	Максимальна конверсія, %	Порядок реакції за ініціатором	K _p ·10 ³ , л/моль·с
ДС-блок-(пЕОкс) ₂	1,06	0	1,99	25,9	0,8	403
	2,12		2,97	46,0		
	3,19		4,86	69,4		
	4,25		5,91	83,6		
	5,31		6,50	87,4		
	1,06	0,5	4,35	28,0	0,5	35
		1	5,30	71,9		
		2	8,10	88,6		
		3	9,74	82,8		
НВП-блок-(пМОкс) ₂	1,0	0	0,87	13,1	-	-
		2,0	7,80	42,9	-	-

В результаті полімеризації, ініційованої вторинними ОН-групами блок-кополімерів з блоками пОкс у ОВС, утворюються полістиренові частинки будови «ядро-оболонка», які містять ланцюги пОкс на поверхні. ІЧ спектри (Додаток Б.9, Б.10) підтверджують наявність фрагментів пОкс в молекулах Ст частинок.

Із TEM зображення (рис. 6.4) пСт частинок, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої ДС-блок-(пЕОкс)₂ без додаткового емульгатора, видно, що утворюються мікрочастинки в достатньо вузькому діапазоні розмірів.

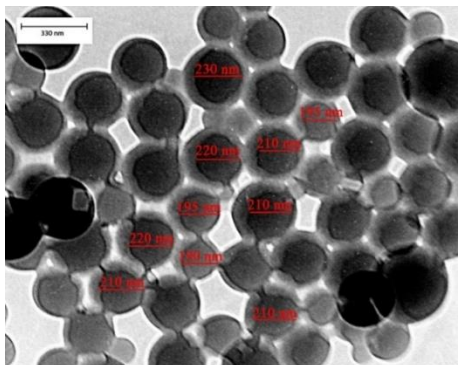


Рис. 6.4. TEM-зображення частинок пСт, отриманих в результаті вододисперсійної полімеризації, ініційованої ДС-блок-(пЕОкс)₂ в ОВС, [ДС-блок-(пЕОкс)₂] = $4,25 \cdot 10^{-3}$ моль/л) (20% на Н₂О фазу) без додавання Е-30.

Із кінетичних кривих (рис. 6.5) низькотемпературної вододисперсійної полімеризації, ініційованої бічними пероксидними групами ланок ВЕП у блоці пВВМ, який утворює координаційний комплекс з катіонами Cu^{2+} (ОМК), в молекулі блок-кополімеру пЕОкс-блок-пВВМ, видно, що спостерігається класична залежність швидкості полімеризації від концентрації емульгатора-ініціатора. Полімеризація відбувається із високими швидкостями і до високих конверсій. В процесі полімеризації утворюються стабільні водні дисперсії, розмір частинок яких залежить від початкової концентрації макроініціатора диблочної архітектури. Із збільшенням концентрації поверхнево-активного макроініціатора зменшується розмір частинок та звужується їх розподіл за розміром (рис. 6.6). В результаті полімеризації отримано наночастинки пСт будови «ядро-оболонка», які містять в оболонці гідрофільні ланцюги пОкс. В ІЧ спектрі частинок спостерігаються інтенсивні смуги в області 1620 см^{-1} та 1541 см^{-1} , які підтверджують структурне входження фрагментів пЕОкс (Додаток Б.11).

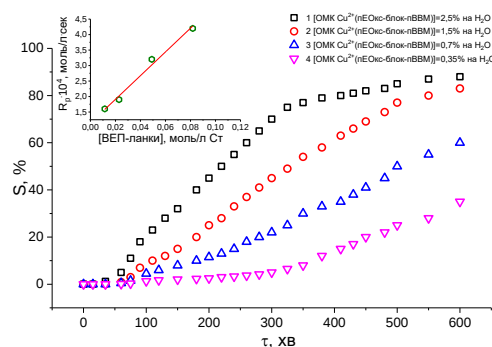


Рис.6.5. Залежність ступеня перетворення Ст в результаті вододисперсійної полімеризації, ініційованої бічними пероксидними групами блоку ОМК в молекулі блок-кополімеру пЕОкс-блок-пВВМ (склад наведений в табл. 3.8) [макроініціатор]: 1 – 2,5%; 2 – 1,5% , 3 – 0,7% , 4 – 0,35 % у водній фазі; (мономер:Н₂О=1:5, 298 К, рН=8,0). На виносці – залежність швидкості полімеризації від концентрації ініціюючих пероксидних груп.

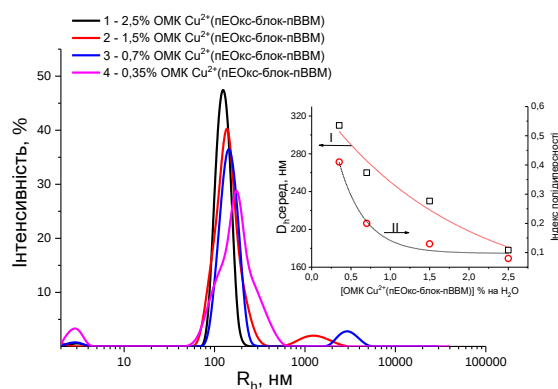


Рис. 6.6. Гідродинамічні розміри пСт частинок, отриманих в результаті вододисперсійної полімеризації, ініційованої блоком ОМК Cu²⁺ в пЕОкс-блок-пВВМ, [макроініціатор]: 1 – 2,5%; 2 – 1,5% , 3 – 0,7% , 4 – 0,35 % у водній фазі. На виносці - залежність розміру частинок (I) та полідисперсності частинок (II) від початкової концентрації ОМК Cu²⁺ пЕОкс-блок-пВВМ.

Недостатня поверхнева активність блок-кополімерів ФС(CF₂)₈-блок-пНВП-МП, які містять кінцевий пероксидний фрагмент, не забезпечує утворення та стабілізацію достатньої кількості ПМЧ при його використанні як макроініціатора вододисперсійної полімеризації (рис. 6.7). Видно, що без додаткового емульгатора швидкість процесу та конверсія є низькими.

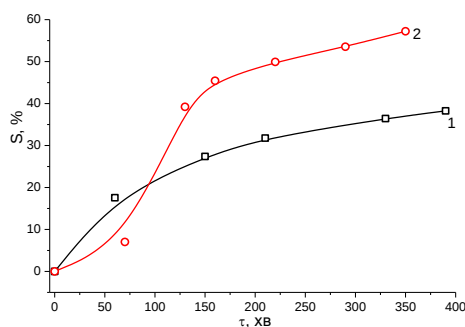


Рис. 6.7. Залежність ступеня перетворення Ст при полімеризації, ініційованої $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-МП (3,3 кДа) без додаткового емульгатора (1) та з Е-30 від часу ($[\text{FC}(\text{CF}_2)_8\text{-блок-пНВП-МП}] = 10\%$ на H_2O , $[\text{МП-фрагментів}] = 0,02$ моль/л, мономер: $\text{H}_2\text{O} = 1:6$, 363 К, $\text{pH} = 8$, $[\text{Е-30}] = 3\%$ на H_2O фазу (2)).

Частинки, отримані при додаванні емульгатора Е-30, мають менший розмір і відносно звужений розподіл за розміром (рис. 6.8). В результаті входження молекул макроініціатора в структуру утворюваних при ініціюванні ним полістиренових частинок вони містять фторовмісні фрагменти. Їх наявність підтверджується смугою при 1650 см^{-1} , яка відноситься до валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ фрагменту піролідонового кільця (Додаток Б.12).

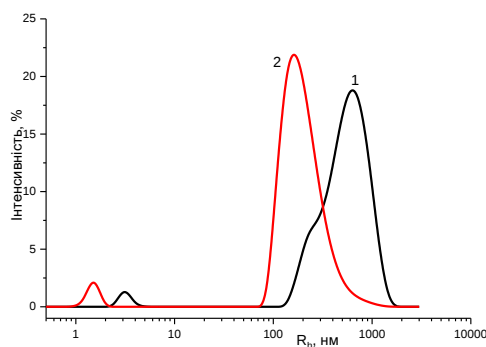


Рис. 6.8. Гідродинамічні розміри пСт частинок, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-МП (1) та $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-МП + Е-30 (2).

6.2. Поверхнево-активні полімерні похідні поліоксазолінів як перспективні носії терапевтичних засобів⁵.

Гребенеподібний п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс та розгалужені кополімери ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пНВП)₂, ТГЦ-графт-(пМОкс)₃, ТГЦ-графт-(пМОкс)₃-

⁵ Біологічна частина досліджень виконана в Інституті біології клітини НАНУ під керівництвом чл.-кор. проф. Р. Стойки

графт-(пНВП)₃ утворюють стабільні у водних системах доставки нанорозмірні комплекси з нерозчинними у воді синтетичною похідною 4-тіазолідинона (Les-3833) і природним алкалоїдом берберином та його похідною, які володіють антинеопластичною активністю. Цитотоксичну дію препаратів досліджували *in vitro* на пухлинних клітинах лінії *HL-60* (промієлоцитарний лейкоз людини), лінії *HCT-116/wt* (карцинома товстої кішки людини), лінії *HCT-116 p53 -/-* із резистентністю до протипухлинних чинників, лінії *MCF-7* (карцинома молочної залози людини), лінії *Jurkat* (Т-лейкозу людини), а також лінії *NIH3T3* (псевдо-нормальні фібробласти миші). Позитивним контролем був комерційний протипухлинний препарат – доксорубіцин.

Дослідженнями зміни кількості пухлинних клітин ліній *HL-60*, *HCT-116 wt*, *MCF-7*, а також псевдо-нормальних фібробластів лінії *NIH3T3* за дії на них сполуки Les-3833, полімерного носія п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс та комплексу Les-3833 із п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс (табл. 6.2.) встановлено, що Les-3833 у вільному стані та в комплексі з носієм п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс володіють вираженою токсичністю щодо пухлинних клітин ліній *HCT-116wt* *MCF-7*.

Показник цитотоксичності (півмаксимальна цитотоксична концентрація - IC_{50}) для сполуки Les-3833 був у межах 0,62-0,67 мкг/мл (табл. 6.2, додаток Г.1), тоді як клітини лінії *HL-60* були менш чутливими до дії Les-3833 та її комплексу з полімерним носієм. IC_{50} перевищувала 10 мкМ (табл. 6.2). Les-3833 у комплексі з п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс володіла приблизно на порядок більш вираженою токсичною дією на клітини ліній *HCT-116* і *MCF-7* з показником IC_{50} в межах 0,075 і 0,061 мкг/мл, відповідно. У той же час вільний полімер п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс був малотоксичним ($IC_{50} > 10$ мкг/мл) для досліджуваних пухлинних клітин. Сполука Les-3833, полімер п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс та їхній комплекс були менш токсичними ($IC_{50} > 10$ мкг/мл) і для псевдо-нормальних мишачих фібробластів лінії *NIH3T3* (табл. 6.2). Разом з тим, не було виявлено суттєвих змін цитотоксичної дії доксорубіцину в комплексі із п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс щодо пухлинних клітин ліній *HCT-116wt*, *MCF-7* і *HL-60* (табл. 6.2).

Табл. 6.2.

Результати визначення токсичної дії Les-3833 щодо пухлинних і псевдо-нормальних клітин (дані МТТ тесту через 72 год дії чинників на клітини)

Сполука	IC ₅₀ , мкг/мл			
	Лінія HL-60(Т-клітинний лейкоз)	Лінія НСТ116wt(клітини раку товстої кишки)	Лінія MCF-7 (клітини раку молочної залози)	Лінія NIH3T3 (псевдо-нормальні фібробласти)
п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс	>10	>10	>10	>10
Комплекс п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс + Les-3833	>10	0,075	0,061	>10
Les-3833	>10	0,62	0,67	>10
Комплекс п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс + Докс	0,91	0,088	0,075	0,246
Доксорубіцин (Докс)	0,72	0,075	0,075	0,101

Як видно з результатів (табл. 6.3), використання кополімерів ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пNBП)₂, ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃, ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пNBП)₃ для транспортування Les-3833 *in vitro* не викликає однозначного посилення її цитотоксичної активності як при транспортуванні гребенеподібним кополімером п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пМОкс. Les-3833 у комплексі з ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пNBП)₃ володіла приблизно двічі більшою вираженою токсичною дією на клітини ліній MCF-7 з показником IC₅₀ 0,41 мкг/мл, тоді як IC₅₀ для Les-3833 становила 0,88 мкг/мл. У той же час вільні полімери ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пNBП)₂, ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃, ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пNBП)₃ були малотоксичними (IC₅₀>50 мкг/мл) для клітини ліній MCF-7. Разом з тим, не було виявлено і підвищення цитотоксичної дії доксорубіцину у комплексі із (ДС-блок-(пМОкс)₂-графт-(пNBП)₂, ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃, ТГІЦ-графт-(пМОкс)₃-графт-(пNBП)₃ щодо пухлинних клітин ліній MCF-7 і Jurkat (табл. 6.3).

Табл. 6.3.

Результати визначення токсичної дії Les-3833 і Докс щодо пухлинних клітин ліній MCF-7 і Jurkat (дані МТТ тесту через 72 год дії чинників на клітини)

Сполука	IC ₅₀ , мкг/мл	
	MCF-7 (карциноми молочної залози людини)	Jurkat (Т-лейкозу людини)
Les3833	0,880	0,100
(ДС-блок-(пМОкс) ₂)-графт-(пNBП) ₂	>50	37,400
(ДС-блок-(пМОкс) ₂)-графт-(пNBП) ₂ + Les3833	0,620	0,075
ТГІЦ-графт-(пМОкс) ₃	>50	39,100
ТГІЦ-графт-(пМОкс) ₃ + Les3833	0,780	0,890
ТГІЦ-графт-(пМОкс) ₃ -графт-(пNBП) ₃	>50	>50
ТГІЦ-графт-(пМОкс) ₃ -графт-(пNBП) ₃ + Les3833	0,410	0,075

Доксорубіцин	0,620	0,088
ТГПЦ-графт-(пМОкс) ₃ ⁺ Докс	0,620	0,088
ТГПЦ-графт-(пМОкс) ₃ -графт-(пNBП) ₃ ⁺ Докс	0,620	0,075

Із результатів визначення цитотоксичної дії природного алкалоїду берберину та його 9-гексилокси похідною (9-ОГПБ), зокрема, у комплексах із п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс на пухлинні, нормальні та псевдо-нормальні лінії клітин людини (табл. 6.4, додаток Г.2-Г.4) видно, що їх транспортування *in vitro* не викликає посилення їх цитотоксичної активності, як при транспортуванні п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс Les-3833 (табл. 6.2).

Табл. 6.4.

Показник IC₅₀ дії *in vitro* берберину, 9-ОГПБ та їх комплексів із полімерним носієм на пухлинні та псевдонормальні лінії клітин людини. Тривалість дії - 72 год

Зразки	IC ₅₀ досліджуваних сполук для пухлинних (лінії НСТ 116 wt і НСТ 116 p53Ko) і псевдонормальних (лінії НЕК 293 і HaCat) мкМ (M ± SD)			
	НСТ 116 wt	НСТ 116 p53Ko	НЕК 293	HaCat
Берберин	44,19 ± 0,76	35,89 ± 0,85	19,42 ± 0,76	35,48 ± 0,49
п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс+Берберин	55,19 ± 0,58	68,93 ± 0,28	9,68 ± 0,89	27,20 ± 0,53
9-ОГПБ	2,43 ± 0,29	1,31 ± 0,46	0,08 ± 0,92	0,36 ± 0,79
п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс+9-ОГПБ	2,46 ± 0,39	1,5 ± 0,58	0,15 ± 0,90	0,29 ± 0,78
п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс	>100	>100	84,4 ± 0,24	>100

Як видно із рис. 6.13, берберин інтеркалює структуру молекули ДНК, хоча рівень інтеркаляції в 3.2 рази нижчий за рівень інтеркаляції протипухлинного препарату доксорубіцину і флуоресцентного барвника етидію броміду. Дослідження інтеркаляції комплексом берберину з п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс показує ще більше зменшення рівню інтеркаляції алкалоїда, а сам полімер зовсім не інтеркалює ДНК. Це підтверджує припущення про те, що жорсткіша у порівнянні із п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ структура носія п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс запобігає або уповільнює проникнення діючої речовини у ядро клітини. В той же час спостерігається збільшення цитотоксична дія комплексу у порівнянні з вільним алкалоїдом, що, очевидно, свідчить про специфічний механізм протипухлинної дії алкалоїду ніж доксорубіцину.

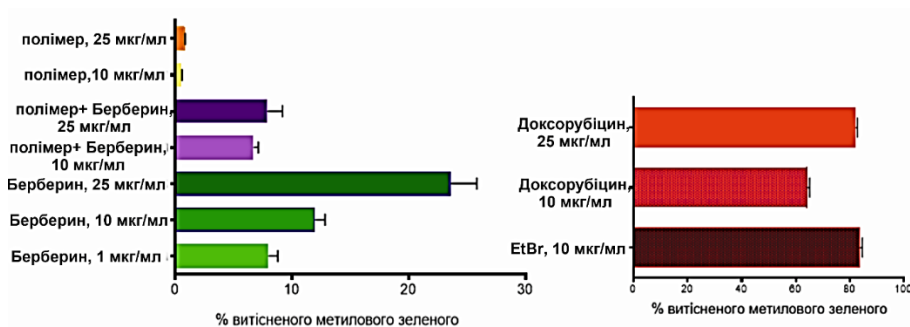


Рис. 6.13. Відсоток барвника метилового зеленого, витісненого з його комплексу з ДНК берберином, його комплексом з п(ВЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс, вільним носієм та доксорубіцином і флуоресцентним барвником етидію бромідом (EtBr).

Досліджений полімерний носій п(ВЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс є нетоксичним для клітин-мішеней, що зумовлює його успішне використання для парентерального методу доставки нанорозмірних комплексів нерозчинного у воді алкалоїду у стабільних водних системах, на відміну від досі використовуваного розчину у ДМСО. Таким чином, лише у комплексі Les3833 із п(ВЕПГ-ко-ГМА)-графт-пМОкс та берберину і його похідної у комплексі з п(ВЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс, на відміну від інших полімерних носіїв більш складної архітектури, спостерігається суттєве, (8,3-11 разів) та (2-3 рази) відповідно, підвищення їх цитотоксичної дії *in vitro* щодо пухлинних клітин людини. Це, очевидно, пояснюється різною здатністю міцелярних структур носіїв доставляти та вивільнювати діючу речовину в цитоплазмі та у ядрі пухлинних клітин внаслідок різних розмірів, морфології та функціональності оболонки міцелярних структур носіїв.

6.3. Люмінесцентні фторовмісні гібридні триблок кополімери як маркери бактерій та клітин.

Гібридні блок-кополімери $\text{FC}(\text{CF}_2)_8\text{-блок-пНВП-блок-EUB338-FITC}$ (4 розділ) досліджено як маркери для мічення певних мікроорганізмів в їх колоніях на забруднених поверхнях. Блок олігонуклеотиду (EUB338-FITC), який входить в кополімер за рахунок утворення ковалентного зв'язку, є комплементарною частині гену 16S у складі плазмідної РНК, що забезпечує високу специфічність визначення бактерій. З універсальним бактеріальним зондом EUB338-FITC бактерії можуть бути виявлені за допомогою технології FISH (флуоресценція в умовах

гібридизації). На рис. 6.14 представлені зображення бактерій *Pseudomonasputida*, мічених $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пNBП-блок-EUB338-FITC, на люмінесцентному мікроскопі у люмінесцентному світлі.

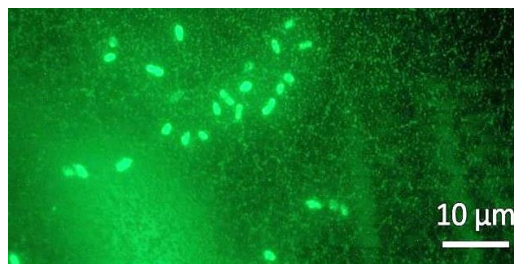


Рис. 6.14. Фотографія бактерій виду *Pseudomonasputida*, мічених $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пNBП-блок-EUB338-FITC, на люмінесцентному мікроскопі у люмінесцентному світлі (масштаб 10 мкм).

Результати мас-спектроскопії вторинних іонів показали наявність фтору, що свідчить про успішне зв'язування $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пNBП-блок-Eub338-FITC з мРНК та мічення бактерії (рис. 6.15).

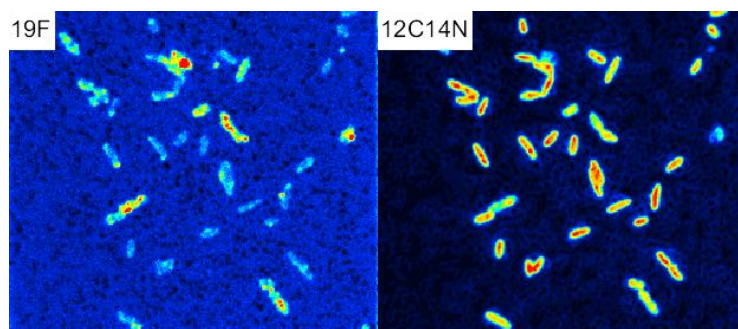


Рис. 6.15. Результати мас-спектроскопії вторинних іонів ^{19}F (а) та ^{12}C , ^{14}N (б) бактерій, мічених $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пNBП-блок-EUB338-FITC.

Нові гібридні блок-кополімери є високоспецифічними маркерами, які здатні розпізнавати та мітити за різними механізмами біологічні об'єкти, зокрема, клітини і мікроорганізми. Отримані три-блок кополімери $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пNBП-КГЕ-блок-Eub338-FITC успішно використано також для мічення бактерій штаму *P. putida*.

ВИСНОВКИ

1. Вперше розвинуто методологію молекулярного збирання нових функціональних поверхнево-активних макроініціаторів на основі похідних поліоксазолінів та фторалкільних спиртів блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури та супрамолекулярних структур на їхній основі поєднанням радикальних та нерадикальних реакцій бічних та кінцевих реакційних центрів молекул полімерів-прекурсорів для багатоцільового застосування у медицині та біотехнології.
2. Із вперше дослідженого синтезу нових телехелатних похідних поліоксазолінів та фторалкільних спиртів з кінцевими пероксидною або епоксидною групами і стабільним нітроксильним радикалом за реакціями передачі та обриву вільних радикалів, утворюваних гідроксильними групами поліоксазолінів та фторалкільних спиртів в присутності функціонального передавача ланцюга та *трет*бутилнітрози, встановлено залежності виходу цільових продуктів від природи поліоксазоліну та фторалкільного спирту та природи і концентрації функціонального передавача ланцюга.
3. Реакціями ініціювання радикальної полімеризації гідроксильними або пероксидними групами поліоксазолінів та фторалкільних спиртів або приєднанням до їх кінцевих епоксидних груп вперше отримані поверхнево-активні кополімери блочної архітектури, які містять незмінні блоки поліоксазоліну або фторалкільного спирту та блоки функціональних полімерів контрольованої довжини.
4. Кінетичними та структурними дослідженнями встановлено участь утворюваних фторалкільними спиртами радикалів не лише у ініціюванні полімеризації у ОВС, але і у обриві ланцюгів, які ростуть. Встановлено, що активність фторалкільних спиртів в реакціях ініціювання та обриву зменшується зі збільшенням їхньої довжини.
5. Вперше розвинуто підхід до отримання блок-кополімерів з визначеними структурними характеристиками методом обриву полімерних ланцюгів, що ростуть, молекулами поліоксазолінів та фторалкільних спиртів з кінцевим

стабільним нітроксильним радикалом. Показана залежність довжини кінетичних та матеріальних карболанцюгових блоків від природи мономерів, вмісту та природи поліоксазоліну та фторалкільного спирту з нітроксильним радикалом.

6. Вперше ініціюванням полімеризації вторинними гідроксильними групами поліоксазолінвмісних похідних діанової смоли та триепоксиізоціанурату отримано розгалужені та зіркоподібні поверхнево-активні кополімери.
7. Встановлено, що радикальна кополімеризація поліоксазолінвмісного макромеру з вінільними мономерами при досягнення певної конверсії переходить із кінетичної області в область дифузійного контролю, що зумовлює специфічні кінетичні особливості та мікроструктури кополімерів, які містять блоки з ланок низькомолекулярних мономерів, розділені поодинокими ланками макромеру з бічними ланцюгами поліоксазолінів.
8. Вперше отримано багатоцентрові поверхнево-активні макроініціатори, які містять блоки поліоксазолінів або фторалкільних спиртів та олігомерні блоки з бічними пероксидними, ацетатними та карбоксильними групами та їхні координаційні комплекси, які ініціюють радикальну полімеризацію в широкому температурному діапазоні.
9. Показано, що розміри, форма та морфологія міцелоподібних супрамолекулярних структур, утворених новими поверхнево-активними похідними поліоксазолінів та фторалкільних спиртів, є різними для лінійних, гребенеподібних, блочно-розгалужених та зіркоподібних поліамфіфілів та варіюються в широкому діапазоні залежно від їхньої архітектури, функціональності, довжини блоків та ланцюгів.
10. Встановлено, що емульсійна полімеризація, ініційована вторинними гідроксильними групами блок-кополімерів поліоксазолінів у ОВС та пероксидною групою МП похідних поліоксазолінів та фторалкільних спиртів, без додаткового емульгатора не забезпечує утворення полімерних дисперсій з високими швидкістю та виходом. Ініціювання полімеризації координаційним комплексом Купруму з блоком олігопероксиду в молекулі блок-кополімеру

поліоксазоліну відбувається з високими швидкістю та виходом полімерних дисперсій. Ініціювання дослідженими макроініціаторами полімеризації у всіх випадках приводить до утворення полімерних наночастинок будови «ядро-оболонка» із прищепленими ланцюгами поліоксазолінів та фтороалкільних спиртів.

11. У співпраці з біологами з Інституту біології клітини НАНУ встановлено, що нові міцелярні носії на основі поліоксазолінів є нетоксичними для інтактних клітин і утворюють біоактивні комплекси з нерозчинними у воді лікарськими речовинами, терапевтична дія яких визначається архітектурою і функціональністю носія та природою терапевтичного засобу. Показано, що нові носії у водних системах доставки суттєво підвищують терапевтичну дію ліків та запобігають негативним наслідкам терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Giuntoli, A. (2021). Tuning star architecture to control mechanical properties and impact resistance of polymer thin films. *Cell Reports Physical Science*, 2(10).
2. Dookhith, A. Z., Lynd, N. A., Creton, C., & Sanoja, G. E. (2022). Controlling Architecture and Mechanical Properties of Polyether Networks with Organoaluminum Catalysts. *Macromolecules*, 55(13), 5601-5609.
3. Watuthanthrige, N. D. A., Chakma, P., (2021). Designing dynamic materials from dynamic bonds to macromolecular architecture. *Trends in Chemistry*, 3(3), 231-247.
4. Yan, J., Bockstaller, M. R., & Matyjaszewski, K. (2020). Brush-modified materials: Control of molecular architecture, assembly behavior, properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 100, 101180.
5. Vogiatzis, G. G. (2018). Multiscale molecular simulations of polymer-matrix nanocomposites: or what molecular simulations have taught us about the fascinating nanoworld. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 25, 591-645.
6. Boyle, B. M., Heinz, O., Miyake, G. M., & Ding, Y. (2019). Impact of the pendant group on the chain conformation and bulk properties of norbornene imide-based polymers. *Macromolecules*, 52(9), 3426-3434.
7. Kirillova, A., & Ionov, L. (2019). Shape-changing polymers for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(10), 1597-1624.
8. Bates, F. S., Hillmyer, M. A., Lodge, T. P., Bates, C. M., Delaney, K. T., & Fredrickson, G. H. (2012). Multiblock polymers: Panacea or Pandora's box?. *Science*, 336(6080), 434-440.
9. Sheiko, S. S., & Dobrynin, A. V. (2019). Architectural code for rubber elasticity: from supersoft to superfirm materials. *Macromolecules*, 52(20), 7531-7546.
10. Jeon, I. Y., Noh, H. J., & Baek, J. B. (2018). Hyperbranched macromolecules: From synthesis to applications. *Molecules*, 23(3), 657.
11. Geng, Z., Shin, J. J., Xi, Y., & Hawker, C. J. (2021). Click chemistry strategies for the accelerated synthesis of functional macromolecules. *Journal of Polymer Science*, 59(11), 963-1042

12. Deshmukh, A. S., Chauhan, P. N., Noolvi, M. N., Chaturvedi, K., Ganguly, K., Shukla, S. S., ... & Aminabhavi, T. M. (2017). Polymeric micelles: Basic research to clinical practice. *International journal of pharmaceutics*, 532(1), 249-268.
13. Zhang, Z., Xia, Y., Wan, S., Yang, D., & Dong, A. (2022). Confinement Assembly in Polymeric Micelles Enables Nanoparticle Superstructures with Tunable Molecular-Like Geometries. *Small Methods*, 6(4), 2200014.
14. Marras, A. E., Ting, J. M., Stevens, K. C., & Tirrell, M. V. (2021). Advances in the structural design of polyelectrolyte complex micelles. *The Journal of Physical Chemistry B*, 125(26), 7076-7089.
15. Kaur, J., Gulati, M., Kapoor, B., Jha, N. K., Gupta, P. K., Gupta, G., ... & Singh, S. K. (2022). Advances in designing of polymeric micelles for biomedical application in brain related diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 361, 109960.
16. Lombardo, D., Calandra, P., Pasqua, L., & Magazù, S. (2020). Self-assembly of organic nanomaterials and biomaterials: The bottom-up approach for functional nanostructures formation and advanced applications. *Materials*, 13(5), 1048.
17. Zhang, N. N., Shen, X., Liu, K., Nie, Z., & Kumacheva, E. (2022). Polymer-tethered nanoparticles: From surface engineering to directional self-assembly. *Accounts of Chemical Research*, 55(11), 1503-1513.
18. Deng, K., Luo, Z. (2020). Self-assembly of anisotropic nanoparticles into functional superstructures. *Chemical Society Reviews*, 49(16), 6002-6038.
19. Lee, M. S., Yee, D. W., Ye, M., & Macfarlane, R. J. (2022). Nanoparticle assembly as a materials development tool. *Journal of the American Chemical Society*, 144(8), 3330-3346.
20. Katsaras, J., Gutberlet, T., Nagle, J. F., & Tristram-Nagle, S. (2001). Structure and interactions of lipid bilayers: role of fluctuations. *Lipid Bilayers: Structure and Interactions*, 1-23.
21. Li, L., Sun, R., & Zheng, R. (2021). Tunable morphology and functionality of multicomponent self-assembly: A review. *Materials & Design*, 197, 109209.
22. Ben-Shaul, A., & Gelbart, W. M. (1994). Statistical thermodynamics of amphiphile self-assembly: structure and phase transitions in micellar solutions. In *Micelles*,

Membranes, Microemulsions, and Monolayers (pp. 1-104). New York, NY: Springer New York.

23. Hickok, R. S., Wedge, S. A., Hansen, A. L., Morris, K. F., Billiot, F. H., & Warner, I. M. (2002). Pulsed field gradient NMR investigation of solubilization equilibria in amino acid and dipeptide terminated micellar and polymeric surfactant solutions. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 40(12), 755-761.
24. Smart, T., Lomas, H., Massignani, M., Flores-Merino, M. V., Perez, L. R., & Battaglia, G. (2008). Block copolymer nanostructures. *Nano Today*, 3(3-4), 38-46.
25. Mai, Y., & Eisenberg, A. (2012). Self-assembly of block copolymers. *Chemical Society Reviews*, 41(18), 5969-5985.
26. Tao, S., Chu, Y., Wang, Z., Xu, X., & Tan, Q. (2020). Morphological transition of amphiphilic block copolymer/PEGylated phospholipid complexes induced by the dynamic subtle balance interactions in the self-assembled aggregates. *e-Polymers*, 20(1), 242-253.
27. Tran L. T. C., Lesieur S., (2014). Janus nanoparticles: materials, preparation and recent advances in drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 11(7), 1061-1074.
28. Pochan, D. J., Chen, Z., Cui, H., Hales, K., Qi, K., & Wooley, K. L. (2004). Toroidal triblock copolymer assemblies. *Science*, 306(5693), 94-97.
29. Cho B. K., Jain A., Gruner S. M., & Wiesner U. (2004). Mesophase structure-mechanical and ionic transport correlations in extended amphiphilic dendrons. *Science*, 305(5690), 1598-1601.
30. Rupar P. A., Chabanne L., Winnik M. A., & Manners I. (2012). Non-centrosymmetric cylindrical micelles by unidirectional growth. *Science*, 337(6094), 559-562.
31. Qiu H., Hudson Z. M., Winnik M. A., & Manners, I. (2015). Multidimensional hierarchical self-assembly of amphiphilic cylindrical block comicelles. *Science*, 347(6228), 1329-1332.
32. Ross C. A., Berggren K. K., Cheng J. Y. (2014). Three-dimensional nanofabrication by block copolymer self-assembly. *Advanced Materials*, 26(25), 4386-4396.
33. Ghezzi M., Pescina S., Padula C., Santi P., Del Favero E., Cantù L., & Nicoli S. (2021). Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their

- characterization and assessment in biorelevant conditions. *Journal of Controlled Release*, 332, 312-336.
34. Majumder N., G Das N., & Das S. K. (2020). Polymeric micelles for anticancer drug delivery. *Therapeutic delivery*, 11(10), 613-635.
 35. Bromberg, L. (2008). Polymeric micelles in oral chemotherapy. *Journal of controlled release*, 128(2), 99-112.
 36. Kuperkar, K., Patel, D., Atanase, L. I., & Bahadur, P. (2022). Amphiphilic block copolymers: their structures, and self-assembly to polymeric micelles and polymersomes as drug delivery vehicles. *Polymers*, 14(21), 4702.
 37. Mishra P., Nayak B., & Dey R. K. (2016). PEGylation in anti-cancer therapy: An overview. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 11(3), 337-348.
 38. Bae Y., & Kataoka K. (2009). Intelligent polymeric micelles from functional poly (ethylene glycol)-poly (amino acid) block copolymers. *Advanced drug delivery reviews*, 61(10), 768-784.
 39. Ghosh, B., & Biswas, S. (2021). Polymeric micelles in cancer therapy: State of the art. *Journal of Controlled Release*, 332, 127-147.
 40. Li S., Wu W., Xiu K., Xu F., Li Z., & Li, J. (2014). Doxorubicin loaded pH-responsive micelles capable of rapid intracellular drug release for potential tumor therapy. *Journal of biomedical nanotechnology*, 10(8), 1480-1489.
 41. Pearson R. T., Warren N. J., Lewis A. L. (2013). Effect of pH and temperature on PMPC–PDPA copolymer self-assembly. *Macromolecules*, 46(4), 1400-1407.
 42. Cabral, H., Nishiyama, N., & Kataoka, K. (2011). Supramolecular nanodevices: from design validation to theranostic nanomedicine. *Accounts of chemical research*, 44(10), 999-1008.
 43. McHugh K. J., Jing L., Behrens A. M., Jayawardena S., Tang W., Gao M., ... & Jaklenec, A. (2018). Biocompatible semiconductor quantum dots as cancer imaging agents. *Advanced Materials*, 30(18), 1706356.
 44. Su H., Liu Y., Wang D., Wu C., Xia C., Gong Q., ... & Ai H. (2013). Amphiphilic starlike dextran wrapped superparamagnetic iron oxide nanoparticle clusters as effective magnetic resonance imaging probes. *Biomaterials*, 34(4), 1193-1203.

45. Lombardo, D., Kiselev, M. A., Magazù, S., & Calandra, P. (2015). Amphiphiles self-assembly: basic concepts and future perspectives of supramolecular approaches. *Advances in Condensed Matter Physics*, 2015, 151683
46. Peng X., & Zhang L. (2007). Formation and morphologies of novel self-assembled micelles from chitosan derivatives. *Langmuir*, 23(21), 10493-10498.
47. Mahmud, A., Xiong, X. B., Aliabadi, H. M., & Lavasanifar, A. (2007). Polymeric micelles for drug targeting. *Journal of drug targeting*, 15(9), 553-584.
48. Kancharla, S., Bedrov, D., Tsianou, M., & Alexandridis, P. (2022). Structure and composition of mixed micelles formed by nonionic block copolymers and ionic surfactants in water determined by small-angle neutron scattering with contrast variation. *Journal of Colloid and Interface Science*, 609, 456-468.
49. Dong, R., Zhou, Y., Huang, X., Zhu, X. (2015). Functional supramolecular polymers for biomedical applications. *Advanced materials*, 27(3), 498-526.
50. Xu, J., Li, Z., Fan, Q., Lv, J., Li, Y., & Cheng, Y. (2021). Dynamic polymer amphiphiles for efficient intracellular and in vivo protein delivery. *Advanced Materials*, 33(52), 2104355.
51. Zeng, S., Wu, F., Li, B., Song, X., Zheng, Y., He, G., ... & Huang, W. (2014). Synthesis, characterization, and evaluation of a novel amphiphilic polymer RGD-PEG-Chol for target drug delivery system. *The Scientific World Journal*, 2014.
52. Wang, D. Y., Ren, L. J. (2022). Chiral three-dimensional supramolecular assemblies: colloidal onions, cubosomes, and hexosomes. *Soft Matter*, 18(45), 8656-8662.
53. Zhou, Y., Yan, D. (2015). Self-Assembly of Hyperbranched Polymers. In: Kobayashi, S., Müllen, K. (eds) *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*. Springer, Berlin, Heidelberg.
54. Ma, Z., Zhou, D., Xu, M., Gan, Z., Zheng, T., Wang, S., ... & Dong, X. H. (2023). Discrete Linear–Branched Block Copolymer with Broken Architectural Symmetry. *Macromolecules*, 56(3), 833-840.
55. Caminade, A. M., Beraa, A., Laurent, R., Delavaux-Nicot, B., & Hajjaji, M. (2019). Dendrimers and hyper-branched polymers interacting with clays: fruitful associations for functional materials. *Journal of Materials Chemistry A*, 7(34), 19634-19650.

56. Gomzyak, V. I., Sedush, N. G., Puchkov, A. A., Polyakov, D. K., & Chvalun, S. N. (2021). Linear and branched lactide polymers for targeted drug delivery systems. *Polymer Science, Series B*, 63(3), 257-271.
57. Alaimo, D., Beigbeder, A., Dubois, P., Broze, G., Jérôme, C., & Grignard, B. (2014). Block, random and palm-tree amphiphilic fluorinated copolymers: controlled synthesis, surface activity and use as dispersion polymerization stabilizers. *Polymer Chemistry*, 5(18), 5273-5282.
58. Mazzaglia, A., Angelini, N., Lombardo, D., Micali, N., Patané, S., Villari, V., & Scolaro, L. M. (2005). Amphiphilic cyclodextrin carriers embedding porphyrins: Charge and size modulation of colloidal stability in heterotopic aggregates. *The Journal of Physical Chemistry B*, 109(15), 7258-7265.
59. Shao, S., Si, J., Tang, J., Sui, M., & Shen, Y. (2014). Jellyfish-shaped amphiphilic dendrimers: synthesis and formation of extremely uniform aggregates. *Macromolecules*, 47(3), 916-921.
60. Zheng, M., & Yuan, J. (2022). Polymeric nanostructures based on azobenzene and their biomedical applications: synthesis, self-assembly and stimuli-responsiveness. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 20(4), 749-767.
61. Zhang, W., Taheri-Ledari, R., Ganjali, F., Afruzi, F. H., Hajizadeh, Z., Saeidirad, M., ... & Maleki, A. (2022). Nanoscale bioconjugates: A review of the structural attributes of drug-loaded nanocarrier conjugates for selective cancer therapy. *Heliyon*, 8(6).
62. Qin, B., Yin, Z., Tang, X., Zhang, S., Wu, Y., Xu, J. F., & Zhang, X. (2020). Supramolecular polymer chemistry: From structural control to functional assembly. *Progress in Polymer Science*, 100, 101167.
63. Jiang, N., & Zhang, D. (2021). Solution self-assembly of coil-crystalline diblock copolypeptoids bearing alkyl side chains. *Polymers*, 13(18), 3131.
64. Salehi, B., Calina, D., Docea, A. O., Koirala, N., Aryal, S., Lombardo, D., ... & Sharifi-Rad, J. (2020). Curcumin's nanomedicine formulations for therapeutic application in neurological diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 430.

65. Kumar, A., Ahuja, A., Ali, J., & Baboota, S. (2016). Curcumin-loaded lipid nanocarrier for improving bioavailability, stability and cytotoxicity against malignant glioma cells. *Drug Delivery*, 23(1), 214-229.
66. Irvine, D. J., & Dane, E. L. (2020). Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine. *Nature Reviews Immunology*, 20(5), 321-334.
67. Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., ... & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*, 16(1), 1-33.
68. Das, S. S., Bharadwaj, P., Bilal, M., Barani, M., Rahdar, A., Taboada, P., ... & Kyzas, G. Z. (2020). Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for drug delivery, imaging, and theragnosis. *Polymers*, 12(6), 1397.
69. Domingues, C., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Veiga, F., & Figueiras, A. (2019). Nanotheranostic pluronic-like polymeric micelles: Shedding light into the dark shadows of tumors. *Molecular Pharmaceutics*, 16(12), 4757-4774.
70. Gadekar, V., Borade, Y., Kannaujia, S., Rajpoot, K., Anup, N., Tambe, V., ... & Tekade, R. K. (2021). Nanomedicines accessible in the market for clinical interventions. *Journal of Controlled Release*, 330, 372-397.
71. Yousefpour Marzbali, M., & Yari Khosroushahi, A. (2017). Polymeric micelles as mighty nanocarriers for cancer gene therapy: a review. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 79, 637-649.
72. Zhang, Y., Huang, Y., & Li, S. (2014). Polymeric micelles: nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *Aaps Pharmscitech*, 15, 862-871.
73. Paliwal, R., Babu, R. J., & Palakurthi, S. (2014). Nanomedicine scale-up technologies: feasibilities and challenges. *Aaps Pharmscitech*, 15(6), 1527-1534.
74. Sabra, S., Abdelmoneem, M., Abdelwakil, M., Mabrouk, M. T., Anwar, D., Mohamed, R., ... & Elzoghby, A. (2017). Self-assembled nanocarriers based on amphiphilic natural polymers for anti-cancer drug delivery applications. *Current pharmaceutical design*, 23(35), 5213-5229.

75. Geng, Y. A. N., Dalhaimer, P., Cai, S., Tsai, R., Tewari, M., Minko, T., & Discher, D. E. (2007). Shape effects of filaments versus spherical particles in flow and drug delivery. *Nature nanotechnology*, 2(4), 249-255.
76. Mi, P., Cabral, H., & Kataoka, K. (2020). Ligand-installed nanocarriers toward precision therapy. *Advanced Materials*, 32(13), 1902604.
77. Peer, D., Karp, J.M., Hong, S., Farokhzad, O.C., Margalit, R., Langer, R. (2007). Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat. Nanotechnol.*, 2, 751-760.
78. Houdaihed, L., Evans, J. C., & Allen, C. (2017). Overcoming the road blocks: advancement of block copolymer micelles for cancer therapy in the clinic. *Molecular pharmaceutics*, 14(8), 2503-2517.
79. Sosnik, A., & Raskin, M. M. (2015). Polymeric micelles in mucosal drug delivery: Challenges towards clinical translation. *Biotechnology advances*, 33(6), 1380-1392.
80. Karayianni M., Pispas S. (2021). Block copolymer solution self-assembly: Recent advances, emerging trends, and applications. *Journal of Polymer Science*, 59(17), 1874-1898.
81. Cuneo, T., & Gao, H. (2020). Recent advances on synthesis and biomaterials applications of hyperbranched polymers. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 12(6), e1640.
82. Matyjaszewski, K., & Davis, T. P. (2002). Handbook of radical polymerization.
83. Fetters, L. J., Graessley, W. W., Hadjichristidis, N., Kiss, A. D., Pearson, D. S., & Younghouse, L. B. (1988). Association behavior of end-functionalized polymers. 2. Melt rheology of polyisoprenes with carboxylate, amine, and zwitterion end groups. *Macromolecules*, 21(6), 1644-1653.
84. Kanaoka S., Sawamoto M., & Higashimura T. (1991). Star-shaped polymers by living cationic polymerization. 2. Synthesis of amphiphilic star-shaped block polymers of vinyl ethers with hydroxyl groups. *Macromolecules*, 24(21), 5741-5745.
85. Saunders R.S., Cohen R. E., Wong S.J., & Schrock R.R. (1992). Synthesis of amphiphilic star block copolymers using ring-opening metathesis polymerization. *Macromolecules*, 25(7), 2055-2057.

86. Meier M.A., Gohy J.F., Fustin C.A., & Schubert U.S. (2004). Combinatorial synthesis of star-shaped block copolymers: host– guest chemistry of unimolecular reversed micelles. *Journal of the American Chemical Society*, 126(37), 11517-11521.
87. Pang X., Zhao L., Akinc M., Kim J. K., & Lin Z. (2011). Novel amphiphilic multi-arm, star-like block copolymers as unimolecular micelles. *Macromolecules*, 44(10), 3746-3752.
88. Poree D. E., Zablocki K., Faig A., Moghe P. V., & Uhrich K. E. (2013). Nanoscale amphiphilic macromolecules with variable lipophilicity and stereochemistry modulate inhibition of oxidized low-density lipoprotein uptake. *Biomacromolecules*, 14(8), 2463-2469.
89. Skey J., Willcock H., Lammens M., Du Prez F., O'Reilly R.K. (2010). Synthesis and self-assembly of amphiphilic chiral poly (amino acid) star polymers. *Macromolecules*, 43(14), 5949-5955.
90. Skey J., Hansell C. F., O'Reilly R. K. (2010). Stabilization of amino acid derived diblock copolymer micelles through favorable D: L side chain interactions. *Macromolecules*, 43(3), 1309-1318.
91. Hedrick J. L., Trollsås M., Hawker C. J., Atthoff B., Claesson H., Heise A., Dubois P. (1998). Dendrimer-like star block and amphiphilic copolymers by combination of ring opening and atom transfer radical polymerization. *Macromolecules*, 31(25), 8691-8705.
92. Leong, J., Chin, W., Ke, X., Gao, S., Kong, H., Hedrick, J. L., & Yang, Y. Y. (2018). Disease-directed design of biodegradable polymers: Reactive oxygen species and pH-responsive micellar nanoparticles for anticancer drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 14(8), 2666-2677.
93. Cao W., Zhou J., Mann A., Wang Y., & Zhu L. (2011). Folate-functionalized unimolecular micelles based on a degradable amphiphilic dendrimer-like star polymer for cancer cell-targeted drug delivery. *Biomacromolecules*, 12(7), 2697-2707.
94. Wang Y. (2021). Virtual Special Issue: Polymeric Membranes for Advanced Separations. *Macromolecules*, 54(17), 7675-7677.

95. Yuan W., Zhang J., Wei J., Yuan H., & Ren J. (2011). Synthesis, characterization, and properties of tunable thermosensitive amphiphilic dendrimer-star copolymers with Y-shaped arms. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 49(18), 4071-4080.
96. Yuan W., Gao X., Pei E., & L, Z. (2018). Light-and pH-dually responsive dendrimer-star copolymer containing spiropyran groups: synthesis, self-assembly and controlled drug release. *Polymer Chemistry*, 9(26), 3651-3661.
97. Bernaerts, K. V., & Du Prez, F. E. (2006). Dual/heterofunctional initiators for the combination of mechanistically distinct polymerization techniques. *Progress in polymer science*, 31(8), 671-722.
98. Mishra, M., & Yagci, Y. (2016). *Handbook of vinyl polymers: radical polymerization, process, and technology*. CRC press.
99. Lowe A. B., McCormick C. L. (2007). Reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT) radical polymerization and the synthesis of water-soluble (co) polymers under homogeneous conditions in organic and aqueous media. *Progress in Polymer Science*, 32(3), 283-351.
100. Corrigan N. et al. (2020). Reversible-deactivation radical polymerization (Controlled/living radical polymerization): From discovery to materials design and applications. *Progress in Polymer Science*, 111, 101311.
101. Volianiuk, K., Mitina, N., Kinash, N., Harhay, K., Dolynska, L., Nadashkevich, Z., ... & Zaichenko, A. (2022). Telechelic Oligo (N-Vinylpyrrolidone) s with Cumene Based Terminal Groups for Block-Copolymer and Nanoparticle Obtaining. *Chemistry & Chemical Technology*, 16(1), 34-41.
102. Kuskov A. N. et al. (2017). Amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidone nanoparticles as carriers for non-steroidal, anti-inflammatory drugs: in vitro cytotoxicity and in vivo acute toxicity study. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(3), 1021-1030.
103. Kobayashi M., Terada M., Terayama Y., Kikuchi M., & Takahara A. (2012). Direct Controlled Polymerization of Ionic Monomers by Surface-Initiated ATRP Using a Fluoroalcohol and Ionic Liquids. *Israel Journal of Chemistry*, 52(3-4), 364-374.

104. Strijkstra A. et al. (2014). Anaerobic activation of p-cymene in denitrifying betaproteobacteria: methyl group hydroxylation versus addition to fumarate. *Applied and environmental microbiology*, 80(24), 7592-7603.
105. Paiuk O.L., et al. (2018). Fluorine-containing polyamphiphiles of block structure constructed of synthetic and biopolymer blocks. *Biopolymers and Cell*, 34(3), 20.
106. Gökteş, M. (2019). Copolymer synthesis with redox polymerization and free radical polymerization systems. In *Redox*. IntechOpen.
107. Székely, A., & Klusmann, M. (2019). Molecular Radical Chain Initiators for Ambient-to Low-Temperature Applications. *Chemistry–An Asian Journal*, 14(1), 105-115
108. Sarac, A. S. (1999). Redox polymerization. *Progress in Polymer Science*, 24(8), 1149-1204.
109. Arslan, H., & Hazer, B. (1999). Ceric ion initiation of methyl methacrylate using polytetrahydrofuran diol and polycaprolactone diol. *European polymer journal*, 35(8), 1451-1455.
110. Cakmak, I., Hazer, B., & Yagci, Y. (1991). Polymerization of acrylamide by the redox system cerium (IV) with poly (ethylene glycol) with azo groups. *European polymer journal*, 27(1), 101-103.
111. Wang, C., Zhang, G., Zhang, Z., Chen, X., Tang, X., & Tan, H. (2003). Characterization and properties of amphiphilic block polymer based on poly (ethylene oxide) and poly (butyl acrylate). *Journal of applied polymer science*, 89(13), 3432-3436.
112. Miagkota, O., Mitina, N., Nadashkevych, Z., Yanchuk, I., Greschuk, O., Hevus, O., & Zaichenko, A. (2014). Novel peroxide containing pegylated polyampholytic block copolymers. *Chemistry & Chemical Technology*, (8, № 1), 61-66.
113. Gökteş, M., & Deng, G. (2018). Synthesis of poly (methyl methacrylate)-b-poly (N-isopropylacrylamide) block copolymer by redox polymerization and atom transfer radical polymerization. *Indonesian journal of chemistry*, 18(3), 537-543.
114. Zhuang, D., Shen, H., Liu, G., Yu, C., & Yang, J. (2014). A combining signal amplification of atom transfer radical polymerization and redox polymerization for

- visual biomolecules detection. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 52(19), 2791-2799.
115. Liu, Y., Bai, L., Zhang, R., Li, Y., Liu, Y., & Deng, K. (2005). Block copolymerization of poly (ethylene glycol) and methyl acrylate using potassium diperiodatocuprate (III). *Journal of applied polymer science*, 96(6), 2139-2145.
 116. Hoogenboom R. (2009). Poly (2-oxazoline) s: a polymer class with numerous potential applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(43), 7978-7994.
 117. Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U.S. (2010). Poly (ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49(36), 6288-6308.
 118. Schellekens H., Hennink W. E., & Brinks V. (2013). The immunogenicity of polyethylene glycol: facts and fiction. *Pharmaceutical research*, 30, 1729-1734.
 119. Ulbricht J., Jordan R., & Luxenhofer R. (2014). On the biodegradability of polyethylene glycol, polypeptoids and poly (2-oxazoline) s. *Biomaterials*, 35(17), 4848-4861.
 120. Gao W., Liu W., Christensen T., Zalutsky M. R., & Chilkoti A. (2010). In situ growth of a PEG-like polymer from the C terminus of an intein fusion protein improves pharmacokinetics and tumor accumulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(38), 16432-16437.
 121. Morgenstern J., Gil Alvaradejo G., Bluthardt N., Beloqui A., Delaittre G., & Hubbuch J. (2018). Impact of polymer bioconjugation on protein stability and activity investigated with discrete conjugates: alternatives to PEGylation. *Biomacromolecules*, 19(11), 4250-4262.
 122. Duncan R. (2003). The dawning era of polymer therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2(5), 347-360.
 123. Birke A., Ling J., & Barz M. (2018). Polysarcosine-containing copolymers: Synthesis, characterization, self-assembly, and applications. *Progress in Polymer Science*, 81, 163-208.
 124. Caliceti, P., Schiavon, O., Morpurgo, M., Veronese, F. M., Ranucci, E., & Ferruti, P. (1995). Physico-chemical and biological properties of monofunctional hydroxy

- terminating poly (N-vinylpyrrolidone) conjugated superoxide dismutase. *Journal of bioactive and compatible polymers*, 10(2), 103-120.
125. Keefe A. J., & Jiang S. (2012). Poly (zwitterionic) protein conjugates offer increased stability without sacrificing binding affinity or bioactivity. *Nature chemistry*, 4(1), 59-63.
 126. Alvaradejo G. G., Nguyen H. V. T., Harvey P., Gallagher N. M., Le D., Ottaviani M. F., . & Johnson, J. A. (2019). Polyoxazoline-based bottlebrush and brush-arm star polymers via ROMP: syntheses and applications as organic radical contrast agents. *ACS macro letters*, 8(4), 473-478.
 127. Binder W. H., & Gruber H. (2000). Block copolymers derived from photoreactive 2-oxazolines, 1. Synthesis and micellization behavior. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 201(9), 949-957.
 128. Guillermin, B., Monge, S., Lapinte, V., & Robin, J. J. (2012). How to modulate the chemical structure of polyoxazolines by appropriate functionalization. *Macromolecular rapid communications*, 33(19), 1600-1612.
 129. Alvaradejo G. G., Glassner M., Hoogenboom R., & Delaittre G. (2018). Maleimide end-functionalized poly (2-oxazoline) s by the functional initiator route: synthesis and (bio) conjugation. *RSC advances*, 8(17), 9471-9479.
 130. Volet G., Deschamps A. C. L., & Amiel C. (2010). Association of hydrophobically α , ω -end-capped poly (2-methyl-2-oxazoline) in water. *J. Polym. Sci. Part A: Polymer Chem.*, 48(11), 2477-2485.
 131. Obeid R., Maltseva E., Thünemann A. F., Winnik F. M. (2009). Temperature response of self-assembled micelles of telechelic hydrophobically modified poly (2-alkyl-2-oxazoline)s in water. *Macromolecules*, 42(6), 2204-2214.
 132. Riabtseva, A., Kabarov, L. I., Noirez, L., Ryukhtin, V., Nardin, C., Verbraeken, B., ... & Filippov, S. K. (2018). Structural characterization of nanoparticles formed by fluorinated poly (2-oxazoline)-based polyphiles. *European Polymer Journal*, 99, 518-527.
 133. Rueda J. C., Komber H., Cedrón, J. C., Voit B., & Shevtsova G. (2003). Synthesis of New Hydrogels by Copolymerization of Poly (2-methyl-2-oxazoline) Bis

- (macromonomers) and N-Vinylpyrrolidone. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 204(7), 947-953.
134. Kobayashi S., Masuda E., Shoda S., & Shimano Y. (1989). Synthesis of acryl-and methacryl-type macromonomers and telechelics by utilizing living polymerization of 2-oxazolines. *Macromolecules*, 22(7), 2878-2884.
 135. Weber, C., Babiuch, K., Rogers, S., Perevyazko, I. Y., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2012). Unexpected radical polymerization behavior of oligo (2-ethyl-2-oxazoline) macromonomers. *Polymer Chemistry*, 3(10), 2976-2985.
 136. Weber, C., Krieg, A., Paulus, R. M., Lambermont-Thijs, H. M., Becer, C. R., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2011, October). Thermal Properties of Oligo (2-ethyl-2-oxazoline) Containing Comb and Graft Copolymers and their Aqueous Solutions. In *Macromolecular Symposia* (Vol. 308, No. 1, pp. 17-24). Weinheim: WILEY-VCH Verlag.
 137. Le D., Montembault V., Soutif J. C., Rutnakornpituk M., & Fontaine L. (2010). Synthesis of well-defined ω -oxanorbornenyl poly (ethylene oxide) macromonomers via click chemistry and their ring-opening metathesis polymerization. *Macromolecules*, 43(13), 5611-5617.
 138. Ogba O. M., Warner N. C., O'leary D. J., & Grubbs R. (2018). Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis. *Chemical Society Reviews*, 47(12), 4510-4544.
 139. Pizzi D., Humphries J., Morrow J. P., Fletcher N. L., Bell C. A., & Kempe K. (2019). Poly (2-oxazoline) macromonomers as building blocks for functional and biocompatible polymer architectures. *European Polymer Journal*, 121, 109258.
 140. Pizzi D., Mahmoud A. M., Klein T., Morrow J. P., Humphries J., Houston Z. H., ... & Kempe K. (2021). Poly (2-ethyl-2-oxazoline) bottlebrushes: *How nanomaterial dimensions can influence biological interactions*. *European Polymer Journal*, 151, 110447.
 141. Nguyen H. V. T., Chen Q., Paletta J. T., Harvey P., Jiang Y., Zhang H., ... & Johnson, J. A. (2017). Nitroxide-based macromolecular contrast agents with unprecedented transverse relaxivity and stability for magnetic resonance imaging of tumors. *ACS Central Science*, 3(7), 800-811.

142. Karadag K., Yamada S., Endo T. (2018). Synthesis of poly (2-ethyl-2-oxazoline)-block-polypeptide copolymers by combination of ring-opening polymerization of oxazoline and polycondensation of activated urethane derivatives of α -amino acids. *Polymer Bulletin*, 75, 5075-5088.
143. Mahand S. N., Aliakbarzadeh S., Moghaddam A., Moghaddam A. S., Kruppke B., Nasrollahzadeh M., & Khonakdar H. A. (2022). Polyoxazoline: a review article from polymerization to smart behaviors and biomedical applications. *European Polymer Journal*, 111484.
144. Lorson, T., Luebtow, M. M., Wegener, E., Haider, M. S., Borova, S., Nahm, D., ... & Luxenhofer, R. (2018). Poly (2-oxazoline)s based biomaterials: A comprehensive and critical update. *Biomaterials*, 178, 204-280.
145. Gontier A., Renou F., Colombani O., Burel F., & Morandi G. (2021). Hybridization of Poly (oxazoline) and Poly (ethylene oxide)-Based Amphiphilic Copolymers into Thermosensitive Mixed Micelles of Tunable Cloud Point. *Langmuir*, 37(39), 11447-11456.
146. Bogomolova A., Filippov S. K., Starovoytova L., Angelov B., Konarev P., Sedlacek O., ... & Stepanek, P. (2014). Study of complex thermosensitive amphiphilic polyoxazolines and their interaction with ionic surfactants. Are hydrophobic, thermosensitive, and hydrophilic moieties equally important? *J. Phys. Chem. B*, 118(18), 4940-4950.
147. Glassner, M., Lava, K., de la Rosa, V. R., & Hoogenboom, R. (2014). Tuning the LCST of poly (2-cyclopropyl-2-oxazoline) via gradient copolymerization with 2-ethyl-2-oxazoline. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 52(21), 3118-3122.
148. Milonaki Y., Kaditi E., Pispas S., & Demetzos C. (2012). Amphiphilic gradient copolymers of 2-methyl-and 2-phenyl-2-oxazoline: self-organization in aqueous media and drug encapsulation. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 50(6), 1226-1237.
149. Sedlacek O., Bardoula V., Vuorimaa-Laukkanen E., Gedda L., Edwards K., Radulescu A., ... & Hoogenboom R. (2022). Influence of Chain Length of Gradient

- and Block Copoly (2-oxazoline)s on Self-Assembly and Drug Encapsulation. *Small*, 18(17), 2106251.
150. He Z., Wan X., Schulz A., Bludau H., Dobrovolskaia M.A., Stern, S. T., ... & Kabanov, A. V. (2016). A high capacity polymeric micelle of paclitaxel: Implication of high dose drug therapy to safety and in vivo anti-cancer activity. *Biomaterials*, 101, 296-309.
 151. Han Y., He Z., Schulz A., Bronich T. K., Jordan R., Luxenhofer R., & Kabanov A. V. (2012). Synergistic combinations of multiple chemotherapeutic agents in high-capacity poly(2-oxazoline) micelles. *Molecular pharmaceutics*, 9(8), 2302-2313.
 152. Cardoso V.F., Correia D.M., Ribeiro C., Fernandes M.M., Lanceros-Méndez S. (2018). Fluorinated polymers as smart materials for advanced biomedical applications. *Polymers*, 10(2), 161.
 153. Yao W., Li Y., & Huang X. (2014). Fluorinated poly (meth) acrylate: synthesis and properties. *Polymer*, 55(24), 6197-6211.
 154. Cohn S. M. (2000). Blood substitutes in surgery. *Surgery*, 127(6), 599-602
 155. Lindstrom A. B., Stryna M. J., & Libelo E. L. (2011). Polyfluorinated compounds: past, present, and future. *Environmental science & technology*, 45(19), 7954-7961.
 156. Wang Z., Buser A. M., Cousins I. T., Demattio S., Drost W., Johansson O., Leinala, E. (2021). A new OECD definition for per-and polyfluoroalkyl substances. *Environ. Sci. Technol.*, 55(23), 15575-15578.
 157. Fernandes D. A., & Kolios M. C. (2019). Near-infrared absorbing nanoemulsions as nonlinear ultrasound contrast agents for cancer theranostics. *Journal of Molecular Liquids*, 287, 110848.
 158. Xu J., Cao Y., Xu C., Zhou X., Liu J., Yao Y., Wang Z. (2015). Phase-transition Perfluorocarbon Nanoparticles for Ultrasound Molecular Imaging and Therapy. *Nano Biomed. Eng.*, 7(1).
 159. Chen J., Pan H., Lanza G.M., Wickline S.A. (2013). Perfluorocarbon nanoparticles for physiological and molecular imaging and therapy. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 20(6), 466-478.

160. Wang M., Liu H., Li L., Cheng Y. (2014). A fluorinated dendrimer achieves excellent gene transfection efficacy at extremely low nitrogen to phosphorus ratios. *Nat. Commun.*, 5(1), 3053.
161. Wang H., Wang Y., Wang Y., Hu J., Li T., Liu H., Cheng, Y. (2015). Self-assembled fluorodendrimers combine the features of lipid and polymeric vectors in gene delivery. *Angewandte Chemie*, 127(40), 11813-11817.
162. Kasuya M. C. Z., Nakano S., Katayama R., & Hatanaka K. (2011). Evaluation of the hydrophobicity of perfluoroalkyl chains in amphiphilic compounds that are incorporated into cell membrane. *Journal of Fluorine Chemistry*, 132 (3), 202-206.
163. Juliano R.L., Ming X., Carver K., Laing B.(2014).Cellular uptake and intracellular trafficking of oligonucleotides: implications for oligonucleotide pharmacology. *Nucleic Acid Ther.*,24(2),101-113.
164. Godeau G., Arnion H., Brun C., Staedel C., & Barthélémy P. (2010). Fluorocarbon oligonucleotide conjugates for nucleic acids delivery. *MedChemComm*, 1(1), 76-78.
165. Murthy, R. (2016). Perfluoroalkylchain conjugation as a new tactic for enhancing cell permeability of peptide nucleic acids (PNAs) via reducing the nanoparticle size. *Chemical Communications*, 52(3), 521-524.
166. Pei H., Zuo X., Zhu D., Huang Q., & Fan C. (2014). Functional DNA nanostructures for theranostic applications. *Accounts of chemical research*, 47(2), 550-559.
167. Berger R., Resnati G., Metrangolo P., Weber E., Hulliger J. (2011). Organic fluorine compounds: a great opportunity for enhanced materials properties. *Chemical Society Reviews*, 40(7), 3496-3508.
168. Han J., Kiss L., Mei H., Remete A. M., Ponikvar-Svet M., Sedgwick D. ., Soloshonok V.A. (2021). Chemical aspects of human and environmental overload with fluorine. *Chemical Reviews*, 121(8), 4678-4742.
169. de Rochambeau, D., Barlóg, M., Edwardson, T. G., Fakhoury, J. J., Stein, R. S., Bazzi, H. S., & Sleiman, H. F. (2016). “DNA–Teflon” sequence-controlled polymers. *Polymer Chemistry*, 7(31), 4998-5003.

170. Schmieder A.H., Caruthers S.D., Keupp J., Wickline S.A. et al. (2015). Recent advances in ¹⁹F magnetic resonance imaging with perfluorocarbon emulsions. *Engineering*, 1(4), 475-489.
171. Xie D., Yu M., Kadakia R. T., & Que E. L. (2019). ¹⁹F magnetic resonance activity-based sensing using paramagnetic metals. *Accounts of Chemical Research*, 53(1), 2-10.
172. Fink C., Gaudet J. M., Fox M. S., Bhat, S., Viswanathan S., Smith M., ... & Dekaban, G. A. (2018). ¹⁹F-perfluorocarbon-labeled human peripheral blood mononuclear cells can be detected in vivo using clinical MRI parameters in a therapeutic cell setting. *Scientific reports*, 8(1), 590.
173. Moonshi S. S., Zhang C., Peng H., Puttick S., Rose S., Fisk N.M., Whittaker A.K. (2018). A unique ¹⁹F MRI agent for the tracking of non phagocytic cells in vivo. *Nanoscale*, 10(17), 8226-8239.
174. Waiczies H., Lepore S., Drechsler S., Qadri F., Purfürst B., Sydow K., ... & Waiczies S. (2013). Visualizing brain inflammation with a shingled-leg radio-frequency head probe for ¹⁹F/¹H MRI. *Scientific reports*, 3(1), 1-10.
175. Fox, M. S., Gaudet, J. M., & Foster, P. J. (2015). Fluorine-¹⁹ MRI contrast agents for cell tracking and lung imaging. *Magnetic resonance insights*, 8, MRI-S23559.
176. Winter P. M., Morawski A. M., Caruthers S. D., Fuhrhop R. W., Zhang H., Williams T. A., ... & Wickline S. A. (2003). Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with $\alpha\text{v}\beta 3$ -integrin-targeted nanoparticles. *Circulation*, 108(18), 2270-2274.
177. Stevens A. N., Morris P. G., Iles R. A., Sheldon P. W., & Griffiths J. R. (1984). 5-fluorouracil metabolism monitored in vivo by ¹⁹F NMR. *British journal of cancer*, 50(1), 113.
178. Deutsch C. J., & Taylor J. S. (1989). New class of ¹⁹F pH indicators: fluoroanilines. *Biophysical Journal*, 55(4), 799-804.
179. Metcalfe J. C., Hesketh T. R., & Smith G. A. (1985). Free cytosolic Ca²⁺ measurements with fluorine labelled indicators using ¹⁹F NMR. *Cell Calcium*, 6(1-2), 183-195.

180. Yu J. X., Hallac R. R., Chiguru S., & Mason R. P. (2013). New frontiers and developing applications in ^{19}F NMR. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, 70, 25.
181. Ahrens E.T., Helfer B.M., O'Hanlon C.F., & Schirda, C. (2014). Clinical cell therapy imaging using a perfluorocarbon tracer and fluorine-19 MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 72(6), 1696-1701.
182. Janasik, D., Imielska, P., & Krawczyk, T. (2023). Tuning the pH of Activation of Fluorinated Hydrazone-Based Switches - A Pathway to Versatile ^{19}F Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *ACS sensors*, 8(2), 721-727.
183. Srinivas M., Heerschap A., Ahrens E. T., & de Vries I. J. M. (2010). ^{19}F MRI for quantitative in vivo cell tracking. *Trends in biotechnology*, 28(7), 363-370.
184. Koshkina O., Lajoinie G., Baldelli Bombelli F., Swider E., Cruz L.J., White P.B., Srinivas M. (2019). Multicore Liquid Perfluorocarbon-Loaded Multimodal Nanoparticles for Stable Ultrasound and ^{19}F MRI Applied to In Vivo Cell Tracking. *Advanced functional materials*, 29(19), 1806485.
185. Wang K., Peng H., Thurecht K. J., Puttick S., & Whittaker, A. K. (2013). pH-responsive star polymer nanoparticles: potential ^{19}F MRI contrast agents for tumour-selective imaging. *Polymer Chemistry*, 4(16), 4480-4489.
186. Ding Z., Sun H., Ge S., Cai Y., Yuan Y., Hai Z., ... & Liang, G. (2019). Furin-controlled Fe_3O_4 nanoparticle aggregation and ^{19}F signal "Turn-On" for precise MR imaging of tumors. *Advanced Functional Materials*, 29(43), 1903860
187. Tang X., Gong X., Li A., Lin H., Peng C. ... & Gao J. (2019). Cascaded multiresponsive self-assembled ^{19}F MRI Nanoprobes with redox-triggered activation and NIR-induced amplification. *Nano letters*, 20(1), 363-371.
188. Fu C., Herbst S., Zhang C. (2017). Polymeric ^{19}F MRI agents responsive to reactive oxygen species. *Polymer Chemistry*, 8(31), 4585-4595.
189. Clark Jr, L. C., & Gollan, F. (1966). Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*, 152(3730), 1755-1756.
190. Greenspan J. S., Wolfson M. R., & Shaffer T. H. (2000, December). Liquid ventilation. *In Seminars in perinatology* (Vol. 24, No. 6, pp. 396-405).

191. Lowe, K. C. (2002). Perfluorochemical respiratory gas carriers: benefits to cell culture systems. *Journal of Fluorine Chemistry*, 118(1-2), 19-26.
192. Получение диметилвинилэтинилметил-трет-бутилперекиси / Виленская М.Р., Карамов Д.С., Сорокин Е.И., Пучин В.А., Петровская Г.А. // Хим. промышленность. – 1979. – № 7. – С. 15–16
193. Вацулик П. Химия мономеров/ П.Вацулик. - Москва, Издательство иностранной литературы, 1960. - 735 с.
194. Молдавский Б. Л. Малейновый ангидрид и малейновая кислота / Б. Л. Молдавский, Ю. Д. Керсон. – М.: Химия. –1976. – 88 с
195. Кінаш, Н. І., Паюк, О. Л., Долинська, Л. В., Надашкевич, З. Я., & Гевусь, О. І. (2017). Синтез нових функціональних похідних кумінового спирту. Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування, (868), 40-44.
196. Гевусь О. И. Синтез и свойства функциональных алкильных пероксидов: дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Гевусь Орест Иванович. – Львів, 1987. – 162 с.
197. Вайсбергер А. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки/ Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Туис Э. – М.: Издательство иностранной литературы, 1958 – 251с
198. Поверхностно-активные вещества: Справочник/ А.А. Абрамзон, В.В. Бочаров, Г.М. Гаевой - Л.: Химия, 1979.-376с
199. Oliveira M., Andrade Go., Guerra M., Bernardo F. Development of a fluorescent in situ hybridization protocol for the rapid detection and enumeration of *Listeria monocytogenes* in milk. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 2003. Vol. 98, No. 547. P. 119-124.
200. Паюк О. Л. Синтез та властивості поверхнево-активних блочно-гребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів: : дис. ... канд. хім. наук: 02.00.06. Львів, 2019. 206 с
201. Jain, R. K., & Chandra, S. (1991). Synthesis and characterization of epoxyresin derived from cyanuric acid. *Acta polymerica*, 42(12), 668-670.

202. Рябцева А. О. Синтез полімерних носіїв ліків з поліетиленгліколевыми та поліелектролітними бічними ланцюгами на основі епоксидовмісних поліпероксидів : дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06. — Л., 2013
203. Кантов М. Фракционирование полимеров / М. Кантов; пер. с англ. — М.: Мир, 1971. — 444 с.
204. Braun D., Cherdron H., Ritter H., Voit B. Polymer Synthesis: Theory and practice: Fundamentals, methods, experience. Berlin: Springer Science & Business Media, 2013. 333 p.
205. Matyjaszewski K., Davis T. P. Handbook of Radical Polymerization. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2002. 936 p.
206. Торопцева А. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений / А М Торопцева, К В Белгородская, В. М. Бондаренко В.М. — Л. Химия, 1972. — 416 с
207. Хоффман Р. В. Механизмы химических реакций / Р. В. Хоффман. — М.: Химия, 1979. — 304 с
208. Оудиан Дж. Основы химии полимеров / Дж. Оудиан. ; [пер. с англ.]. — М.: Мир, 1974. — 614 с.
209. Багдасарьян Х. С. Теория радикальной полимеризации / Х. С. Багдасарьян. — М.: Наука, 1966. — 300 с
210. Васильев В. П. Гомолитический распад алкеналкильного пероксидного мономера и егополимеров: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04. Львов, 1990. 156 с.
211. Nozaki K., Bartlett P. D. The Kinetics of Decomposition of Benzoyl Peroxide in Solvents. *Journal of the American chemical society*. 1946. Vol. 68. P. 1686–1692.
212. Рабек Я. Экспериментальные методы в химии полимеров. Часть 1, 2 / Я. Рабек. — М. : Мир, 1983. — 862с.
213. Козицина Л. А. Использование УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Козицина, Н. Б. Куплецкая. — М.: Высшая Школа, 1971. — 264 с.

214. Holzgrabe U. Quantitative NMR spectroscopy in pharmaceutical applications //Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. – 2010. – Т. 57. – №. 2. – С. 229-240
215. D. Franke. Automated acquisition and analysis of small angle X-ray scattering data / D.Franke, A.G. Kikhney, D.I.Svergun// Nucl. Instrum Methods Phys. Res., Sect.A - 2012 - Vol.689 – p. 52–59
216. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18 березня 1986 року). — Режим доступу http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_137
217. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження». — Режим доступу <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/>
218. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М.В. Ко-сенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. — К., 1997. — 34 с.
219. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических средств / Е.В. Арзамасцев, Т.А. Гуськова, И.В. Березовская [и др.] // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2000. — с. 18–26.
220. Coutinho, F. M., Guimarães, M. J. O., & Gomes, A. S. (1986). Polymerization of methyl methacrylate with ceric ion-methanol redox system. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 24(9), 2131-2141.
221. Margl, P., Deng, L., & Ziegler, T. (1999). A Unified View of Ethylene Polymerization by d0 and d0f n Transition Metals. 3. Termination of the Growing Polymer Chain. *Journal of the American Chemical Society*, 121(1), 154-162.
222. Скорохода Т. В. Поверхнево-активні α -аралкілпероксидовмісні телехелатні олігоелектроліти та блок-кополімери на їхній основі: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.06. Львів, 2009. 156 с.
223. М'ягkota О. С. Синтез та властивості поверхнево-активних полімерів з трет-бутилпероксиалкільними фрагментами та інтерполіелектролітних комплексів на їх основі: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.06. Львів, 2016. 166 с

224. Roka, N., Kokkorogianni, O., & Pitsikalis, M. (2017). Statistical copolymers of N-vinylpyrrolidone and 2-(dimethylamino) ethyl methacrylate via RAFT: Monomer reactivity ratios, thermal properties, and kinetics of thermal decomposition. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 55(22), 3776-3787.
225. Заіченко О. С. Синтез поверхнево-активних олігопероксидів, олігопероксидних металокомплексів для отримання функціональних нано- та мікрокомполімерів. дис. ... д-ра хім. наук : 02.00.06 Київ, 2014. 332 с.
226. Скорохода, Т. В., Лобаз, В. Р., & Заіченко, О. С. (2008). Синтез та властивості нових телехелатних олігопероксидів-ініціаторів радикальної полімеризації. *Вісник НУ "Львівська політехніка". Сер.: Хімія, технологія речовин та їх застосування*, (609), 352-355.
227. Zaichenko, A., Mitina, N., Rayevska, K., Skorohoda, T., Gilner, D., ... & Novikov, V. (2007). Design of polymers of block, comb-like and highly branched structures with peroxide-containing chains. *Michael Bratychak*, 1(2), 71.
228. Кінаш, Н. І., Паюк, О. Л., Долинська, Л. В., Надашкевич, З. Я., & Гевусь, О. І. (2017). Синтез нових функціональних похідних кумінового спирту. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування*, (868), 40-44.
229. Zaichenko, A., Mitina, N., Kovbuz, M., Artym, I., & Voronov, S. (2000). Surface-active metal-coordinated oligoperoxidic radical initiators. I. The interrelation between the microstructure of ditertiary oligoperoxides and their ability to form stable metal complexes. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 38(3), 516-527.
230. Mitina, N., Riabtseva, A., Paiuk, O., Finiuk, N., Slouf, M., Pavlova, E., ... & Zaichenko, A. (2022). Molecular Design, Synthesis, and Properties of Surface-Active Comb-Like PEG-Containing Polymers and Derived Supramolecular Structures for Drug Delivery. *Biomedical Nanomaterials: From design and synthesis to imaging, application and environmental impact*, 17-57.

231. Finiuk, N., Romanyuk, N., Mitina, N., Lobachevska, O., Zaichenko, A., Terek, O., & Stoika, R. (2020). Evaluation of phytotoxicity and mutagenicity of novel DMAEMA-containing gene carriers. *Cytology and Genetics*, 54, 437-448.
232. Kobylinska, L., Ivasechko, I., Skorokhyd, N., Panchuk, R., Riabtseva, A., Mitina, N., ... & Vari, S. G. (2019). Enhanced proapoptotic effects of water dispersed complexes of 4-thiazolidinone-based chemotherapeutics with a PEG-containing polymeric nanocarrier. *Nanoscale Research Letters*, 14(1), 1-16.
233. Riabtseva, A., Mitina, N., Boiko, N., Garasevich, S., Yanchuk, I., Stoika, R., ... & Zaichenko, A. (2012). Structural and colloidal-chemical characteristics of nanosized drug delivery systems based on pegylated comb-like carriers. *Chem Chem Technol*, 6(3), 291-295.
234. Capek I., & Akashi M. (1993). On the kinetics of free radical polymerization of macromonomers. *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*, 33(4), 369-436.
235. Kim S. Y., Lee K., Jung H., & Choe S. (2005). Macromonomers having different molecular weights of polyethylene glycol and end group functionalities in dispersion polymerization of styrene. *Polymer*, 46(19), 7974-7981.
236. Paiuk O. L., Mitina N. Y., Kinash N. I., Yakymovych A. B., Hevus O. I., & Zaichenko A. S. (2018). Comb-like polyethylene glycol containing oligomeric surfactants with reactive terminal groups. *Ukr. Chem. J*, 84(10), 98-106.
237. Зильберман Е.Н. Параметры микроструктуры многокомпонентных сополимеров / Зильберман Е.Н. // Высокомолекулярные соединения. - 1979. - Т. 21Б, № 1. - С. 33-36.
238. Bludau, H., Czapar, A. E., Pitek, A. S., Shukla, S., Jordan, R., & Steinmetz, N. F. (2017). POxylation as an alternative stealth coating for biomedical applications. *European polymer journal*, 88, 679-688.
239. Knop, K., Hoogenboom, R., Fischer, D., & Schubert, U. S. (2010). Poly (ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angewandte chemie international edition*, 49(36), 6288-6308.

240. D'souza, A. A., & Shegokar, R. (2016). Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert opinion on drug delivery*, 13(9), 1257-1275.
241. Yadav, D., & Dewangan, H. K. (2021). PEGYLATION: an important approach for novel drug delivery system. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 32(2), 266-280.
242. Muljajew, I., Huschke, S., Ramoji, A., Cseresnyés, Z., Hoeppener, S., Nischang, I., ... & Press, A. T. (2021). Stealth effect of short polyoxazolines in graft copolymers: minor changes of backbone end group determine liver cell-type specificity. *ACS nano*, 15(7), 12298-12313.
243. Fam, S. Y., Chee, C. F., Yong, C. Y., Ho, K. L., Mariatulqabtiah, A. R., & Tan, W. S. (2020). Stealth coating of nanoparticles in drug-delivery systems. *Nanomaterials*, 10(4), 787.
244. Grube, M., Leiske, M. N., Schubert, U. S., & Nischang, I. (2018). POx as an alternative to PEG? A hydrodynamic and light scattering study. *Macromolecules*, 51(5), 1905-1916.
245. Smith, G. B., Heuts, J. P., & Russell, G. T. (2005, May). New Paradigms in Free-Radical Polymerization Kinetics. In *Macromolecular Symposia* (Vol. 226, No. 1, pp. 133-146). Weinheim: WILEY-VCH Verlag.
246. Tonelli, A. E., Schilling, F. C., & Cais, R. E. (1982). Fluorine-19 NMR chemical shifts and the microstructure of fluoro polymers. *Macromolecules*, 15(3), 849-853.
247. Perumal, S., Atchudan, R., & Lee, W. (2022). A review of polymeric micelles and their applications. *Polymers*, 14(12), 2510.
248. Ghosh, S., & Pramanik, N. (2020). Self-assembly of surfactants: An overview on general aspects of amphiphiles. *Biophysical Chemistry*, 265, 106429.
249. Negut, I., & Bitá, B. (2023). Polymeric Micellar Systems—A Special Emphasis on “Smart” Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 15(3), 976.
250. Jhaveri, A. M., & Torchilin, V. P. (2014). Multifunctional polymeric micelles for delivery of drugs and siRNA. *Frontiers in pharmacology*, 5, 77.

251. Kaberov, L. I., Verbraeken, B., Hruby, M., Riabtseva, A., Kovacik, L., Kereiche, S., ... & Filippov, S. K. (2017). Novel triphilic block copolymers based on poly (2-methyl-2-oxazoline)–block–poly (2-octyl-2-oxazoline) with different terminal perfluoroalkyl fragments: Synthesis and self-assembly behaviour. *European Polymer Journal*, 88, 645-655.
252. Schmidt, P. W. (1991). Small-angle scattering studies of disordered, porous and fractal systems. *Journal of Applied Crystallography*, 24(5), 414-435.
253. Авдеев, М. В., & Аксенов, В. Л. (2010). Малоугловое рассеяние нейтронов в структурных исследованиях магнитных жидкостей. *Успехи физических наук*, 180(10), 1009-1034.
254. Mitina, N., Riabtseva, A., Garamus, V., Lesyk, R., Volyanyuk, K., & Zaichenko, O. (2020). Morphology of the micelles formed by a comb-like PEG-containing copolymer loaded with antitumor substances with different water solubilities. *Ukrainian Journal of Physics*, 65(8), 670-670.
255. Thelen, J. L., Teran, A. A., Wang, X., Garetz, B. A., Nakamura, I., Wang, Z. G., & Balsara, N. P. (2014). Phase behavior of a block copolymer/salt mixture through the order-to-disorder transition. *Macromolecules*, 47(8), 2666-2673.
256. Klimov, D. K., & Khokhlov, A. R. (1992). Study of polymer chain in a solution of colloidal particles. *Polymer*, 33(10), 2177-2181.
257. Mendrek, B., Oleszko-Torbus, N., Teper, P., & Kowalczyk, A. (2023). Towards a modern generation of polymer surfaces: nano-and microlayers of star macromolecules and their design for applications in biology and medicine. *Progress in Polymer Science*, 101657.
258. Huang, Y. R., Lamson, M., Matyjaszewski, K., & Tilton, R. D. (2017). Enhanced interfacial activity of multi-arm poly (ethylene oxide) star polymers relative to linear poly (ethylene oxide) at fluid interfaces. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(35), 23854-23868.
259. Ehrhardt, W. R. (2018). NMR Spectroscopic Properties of Nucleotides, and a New Method of Numeric Calculation of Raman Intensities for Organic Molecules. (Master's Thesis, Missouri State University)

ДОДАТКИ

Додаток А

Список опублікованих праць за темою дисертації

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **K. A. Volianiuk**, O. L. Paiuk, N. Ye. Mitina, A. S. Zaichenko, N. I. Kinash (2019). Luminescent oligonucleotide containing block-copolymers as markers of bacteria and cells based on telechelatic poly(n-vinylpyrrolidone) with the terminal epoxy and fluoroalkyl fragment. Chemistry technology and application of substances, Vol 2(1). P 166-172

Статті у фахових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science:

2. Paiuk, O. L., Mitina, N. Y., Myagkota, O. S., **Volianiuk, K. A.**, Musat, N., Stryganyuk, G. Z., ... & Zaichenko, A. S. (2018). Fluorine-containing polyamphiphiles constructed from synthetic and biopolymer blocks. Biopolymers & Cell, 34(3). P 207–217
3. Mitina, N. Y., Riabtseva, A. O., Garamus, V. M., Lesyk, R. B., **Volyanyuk, K. A.**, Izhyk, O. M., & Zaichenko, O. S. (2020). Morphology of the Micelles Formed by a Comb-Like PEG-Containing Copolymer Loaded with Antitumor Substances with Different Water Solubilities. Ukrainian Journal of Physics, 65(8), 670-670.
4. Kozak, M. R., Ostapiv, D. D., Mitina, N. Y., Petruh, I. M., **Volianiuk, K. A.**, Zaichenko, A. S., & Vlizlo, V. V. (2021). An influence of complexes of therapeutic antisense oligodeoxynucleotides with cationic polymers on cell respiration. Biopolymers and Cell, 37(5), 357-368.
5. **Kateryna Volianiuk**, Nataliya Mitina, Nataliya Kinash, Khrystyna Harhay, Larysa Dolynska, Zoriana Nadashkevich, Hevus Orest, Alexander Zaichenko. Telechelic oligo(n vinylpyrrolidone)s with cumene based terminal groups for block-copolymer and nanoparticle obtaining. Chemistry and Chemical Technology – 2022, Vol. 16, No. 1, pp. 34–41

6. Finiuk, N.; Klyuchivska, O.; Mitina, N.; Kuznietsova, H.; **Volianiuk, K.**; Zaichenko, A.; Rybalchenko, V.; Stoika, R. Antineoplastic Activity of Water-Soluble Form of Novel Kinase Inhibitor 1-(4-Chlorobenzyl)-3-Chloro-4-(3-Trifluoromethylphenylamino)-1H-Pyrrole-2,5-Dione Immobilized on Polymeric Poly (PEGMA-co-DMM) Carrier. *Sci. Pharm.* 2022, 90, 7.
7. Izhyk, O., Balaban, O., Mitina, N., **Volianiuk, K.**, Harhay, K., Grygorchak, I., & Zaichenko, A. Unexpected Resistance of Polyelectrolyte Brushes Formed via Surface-Initiated Polymerization on Glass and Sitall. *ACTA PHYSICA POLONICA A*. 2022, No. 4 Vol. 141 pp.293-2197

Апробація основних результатів дисертації:

1. **Воляннюк** К.А., Паюк О.Л., Мітіна Н.Є., Заїченко О.С., Решетняк О.В. Фторвмісні кополімери блочно-розгалуженої будови для біомедичного застосування// VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології. – Київ, 2018. – С. 74.
2. Paiuk O., **Volianiuk** K., Finiuk N., Sobko I., Shermolovich Yu., Mitina N., Stoika R., Zaichenko A. Block/comb-like copolymers with fluoroalkyl side chains for biomedical application // International research and practice conference “Frühjahrssymposium FJS – 2018”.– Konstanz, 2018. – P. 167.
3. **Воляннюк** К.А., Паюк О.Л., Мітіна Н.Є., Заїченко О.С., Решетняк О.В. Гетеротелехелатні полімери на основі N-вінілпіролідону з фторованим та епоксидним фрагментами // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Харків, 2018. – С. 33.
4. Paiuk O., **Volianiuk** K., Mitina N., Riabtseva A., Haramus V., Dolynska L., Nadashkevych Z., Zaichenko A. Structure and colloidal-chemical properties of comb-like polyethylene glycol-containing amphiphiles // Book of Abstracts Conference of young scientists at East West Chemistry Conference – 2018.– Lviv, October 10th - 11th 2018. – P. 77.
5. Zaichenko A., Mitina N., Paiuk O., **Volianiuk** K., Kinash N., Harhay K., Kit Yu., Finyuk N., Hevus O., Stoika R. Bio-Inspired Functional Polymeric Amphiphils and

Self-Assemblies Formed with Drugs, Peptides, Oligonucleotides and Nucleic Acids // Book of Abstracts International conference “East West Chemistry Conference – 2018”.– Lviv, October 10th -12th 2018. – 100.

6. K. **Volianiuk**, O. Paiuk, N. Mitina, N. Musat, G. Stryganyuk, Yu. Shermolovich, A. Zaichenko. Fluorine-alkyl and oligonucleotide containing polyamphiphiles for cell and bacteria labeling // Book of Abstracts International conference “Physical Organic Chemistry: Recent developments in instrumentation, structure, theory, and mechanisms”. – Bad Honnef / Germany, February 18th -21st 2019. – p. 90.

7. Паюк О. Л., **Воляннюк К. А.**, Мітіна Н. Є., Кінаш Н. І., Гевусь О. І., Заіченко О. С.. Нові підходи до синтезу блок-кополімерів: дизайн та контрольована збірка полімерів комплексної архітектури // IX Міжнародної науково-технічної конференції «ХІМІЯ ТА СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ» ТОМ II, Дніпро, 24-26 квітня 2019 року. – 25 с.

8. Zaichenko, N. Mitina, Kh. Harhay, **K. Volianiuk**, O. Izhyk, O. Paiuk, N. Kinash, O. Hevus. “LEGO-like” assemblage, functional polyamphiphiles, block/branched architecture, supramolecular structures// Book of Abstracts International conference “THE SFNANO – C’NANO JOINT MEETING 2019”. - Dijon/France, December 10th 2019. - NANOMATERIALS 1. P 5.

9. Paiuk O.L., **Volianiuk K.A.**, Harhay Kh.I., Mitina N.Ye., Kinash N.I., Hevus O.I., Zaichenko A.S. Perspective routes of controlled synthesis of polyoxazoline based polymeric surfactants // Book of Abstracts: International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2019).– Lviv, 2019 – p. 315.

10. Izhyk O., **Volianiuk K.**, Paiuk O., Balaban O., Shermolovich Yu., Mitina N., Zaichenko A. Glass surface modification by comb-like polyethylene glycol and fluorine alkyl containing epoxide-terminated copolymers // Book of Abstracts: International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2020).– Lviv, 2020 – P. 383.

11. **Volianiuk K.A.**, Harhay Kh.I., Mitina N.Ye, Bratychak M.M., Astahova O.T., Zaichenko A.S. Surface-active tri-block copolymers - derivatives of Diane resin as

low temperature initiators of water dispersion polymerization // Book of Abstracts: International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2020). – Lviv, 2020 – P. 278.

12. Поліш Н.В., Марінцова Н.Г., Журахівська Л.Р., **Воляннюк К.А.**, Карпенко О.В.. Дослідження антиоксидантної активності композиційних препаратів гетероциклічних N-похідних нафтохінону та біоПАР // I Міжнародна науково-практична інтернет-конференція “Проблеми та досягнення сучасної біотехнології”. – Харків, 2021 – 282-283 сс.

13. О. Izhyk, **К. Volianiuk**, О. Balaban, Kh. Harhay, N. Mitina, A. Zaichenko. Molecular assemblage and study of irreversibly attached hydrophobic and hydrophilic polymeric nanolayers on glass and metal flat plates // Book of Abstracts: international conference for young professionals in physics and technology. – Kharkiv, April 26-30 2021 – P. 47.

14. **Воляннюк К.А.**, Мітіна Н.Є., Кінаш Н.І., Гаргай Х.І., Долинська Л.В., Надашкевич З.Я., Гевусь О.І., Заіченко О.С. Конструювання гетеротелехелатних полімерів за участю похідних ізопропілбензену // Тези доповідей XXII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІЇ», Київ, 19-21 травня 2021 р – с. 202

15. Іжик О.Б., **Воляннюк К.А.**, Балабан О.В., Гаргай Х.І., Мітіна Н.Є., Заіченко О.С. Отримання мультишарових поверхневих щіток методами молекулярної збірки // Тези доповідей XXII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІЇ», Київ, 19-21 травня 2021 р – с. 203

16. Izhyk O., Balaban O., Hertsyk O., Holovchuk M., **Volianiuk K.**, Mitina N., Zaichenko A. Molecular assemblage and characterization of functional polymeric brushes on amorphous metal surfaces // Book of Abstracts: International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2021). – Lviv, 2021 – P. 320.

17. О. Izhyk, N. Mitina, A. Zaichenko, **К. Volianiuk**, I. Grygorchak and O. Balaban. Unexpected Conductivity of Anionic and Cationic Polyelectrolyte Nanobrushes on

Flat Ceramic Surfaces // Book of Abstracts: International Conference on Oxide Materials for Electronic Engineering – fabrication, properties and applications (OMEE-2021). – Lviv, 2021 – P.19.

18.**Воляннюк К. А.**, Гаргай Х. І., Мітіна Н. Є., Гевусь О. І., Заїченко О. С., Надашкевич З. Я. Отримання нових водорозчинних полімерів з використанням окисно-відновної системи на основі лігніну // Тези доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції «Topical issues of modern science, society and education», Харків, 3.10.2021– с. 203.

19.**Воляннюк К.А.**, Мітіна Н.Є., Заїченко О.С. Отримання нових водорозчинних поверхневоактивних полімерів з фрагментом поліоксазоліну методом redox ініціювання // Тези доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми практики, науки і шляхи їх рішення», Мілан, 11 – 13 жовтня 2021 р – с. 49.

20.Іжик О.Б., **Воляннюк К.А.**, Гаргай Х.І., Мітіна Н.Є., Гевусь О.І., Надашкевич З.Я., Заїченко О.С. Двоетапний метод отримання мульшишарових полімерних покриттів на твердій підкладці // тези доповідей XIII міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 18-19 жовтня 2021 р. – Дніпро, Україна, 2021. – с.121

21.**Воляннюк К.А.**, Мітіна Н.Є., Гаргай Х.І., Долинська Л.В., Надашкевич З.Я., Гевусь О.І., Заїченко О.С. Отримання нових водорозчинних поверхнево-активних полімерів з функціональною епоксидною або фосфатною групою // Book of Abstract “International Scientific Online Conference "Modern Advances in Organic Synthesis, Polymer Chemistry and Food Additives" in honor of Prof. Stanislav Voronov, dedicated to the 80th anniversary of birth”, Lviv, 2021 – с.85

22.**Воляннюк К.А.**, Мітіна Н.Є., Заїченко О.С. Нові лігнін-вмісні водорозчинні полімери, отримані окисно-відновною ініціюючою системою // Тези доповідей V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», 22–24 березня 2022 р. – Вінниця, 2022 – с. 144

23. **Воляннюк К. А.**, Гаргай Х. І., Мітіна Н. Є., Заіченко О. С. Новий двоетапний підхід до отримання водорозчинних блок-кополімерів на основі полі(2-оксазоліну). The 7th International scientific and practical conference “Modern research in world science” (October 2-4, 2022), Lviv, 2022 – p. 188
24. **Volianiuk K. A.**, Harhay K. I., Mitina N. Ye., Nevus O. I., Zaichenko O. S. A new water-soluble polymers using the redox system based on lignin. The 8th International scientific and practical conference “Modern research in world science” (October 29-31, 2022), Lviv, 2022 – p. 218
25. **Воляннюк К.А.**, Мітіна Н.Є., Гаргай Х.І., Іжик О.Б., Заіченко О.С. Синтез поверхнево-активних розгалужених кополімерів на основі лігніну. Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference «Modern directions and movements in science Luxembourg», Luxembourg, April 16-18, 2023 – сс. 508-514
26. **Воляннюк К.А.**, Мітіна Н.Є., Гаргай Х.І., Гевусь О.І., Іжик О.Б., Заіченко О.С. Синтез блочних та розгалужених полімерів із прищепленими поліоксазоліновими ланцюгами. Матеріали II Міжнародної наукової конференції «Стратегічні напрямки розвитку науки: фактори впливу та взаємодії», м. Рівне, 7 квітня, 2023 р. – сс. 86-89
27. **Воляннюк К.А.**, Мітіна Н.Є., Гаргай Х.І., Заіченко О.С. Кінетичні особливості кополімеризації поліоксазолінвмісних макромерів // «Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук ХХІ століття», 19 травня 2023 р. – Ужгород, 2023 – с.105-108

Додаток Б

ІЧ спектри

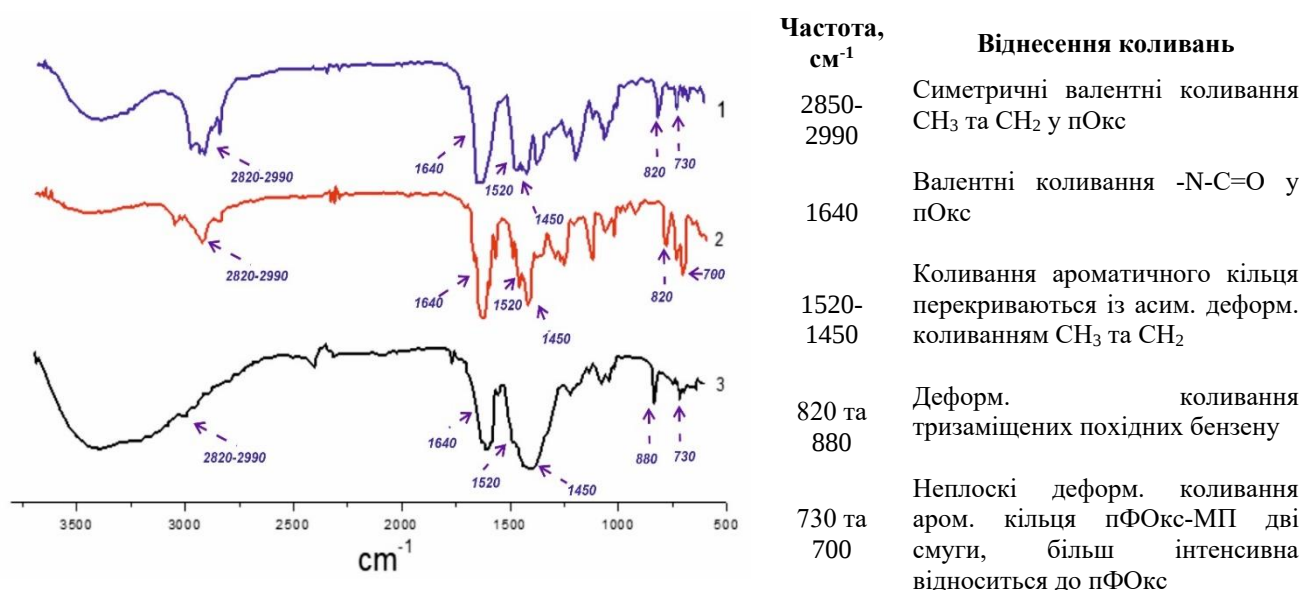


Рис. Б.1. ІЧ спектри пЕОкс-КГЕ (1), пФОкс-МП (2), пЕОкс-МП (3).

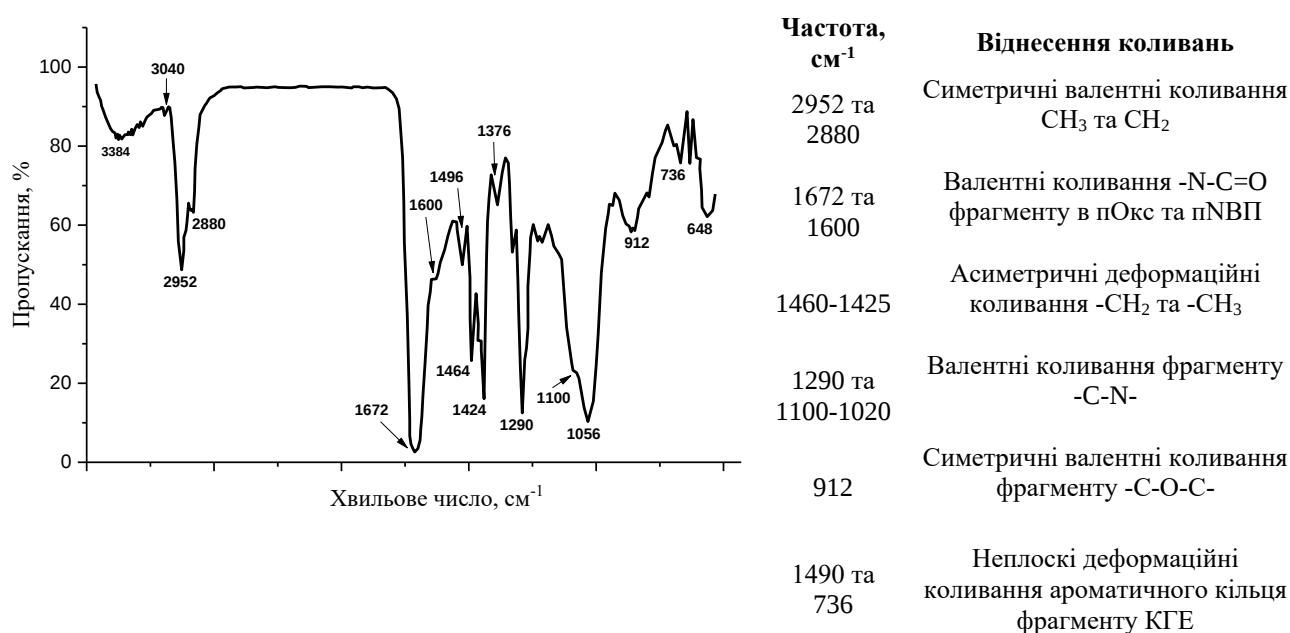


Рис. Б.2. ІЧ спектр пNBП-KGE-бл-пЕОкс.

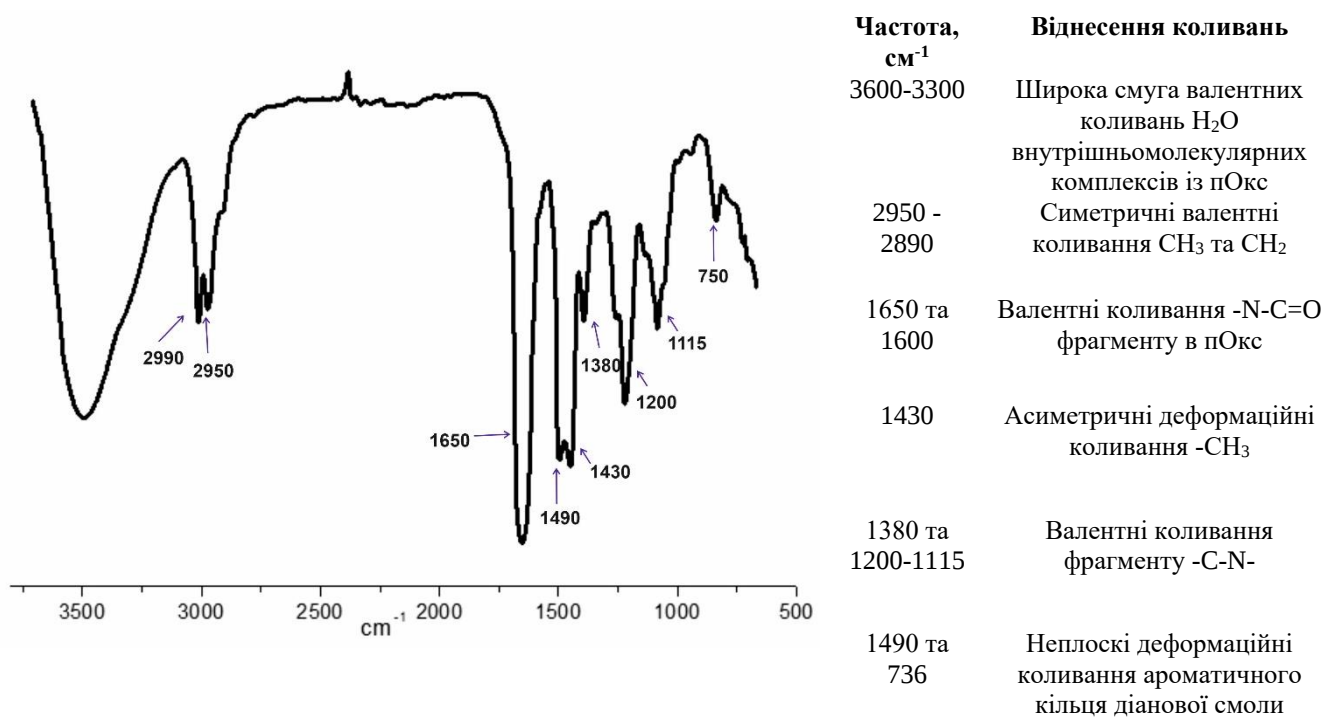


Рис. Б.3. ІЧ спектр триблок-кополімеру ДС-бл-(пЕОкс)₂.

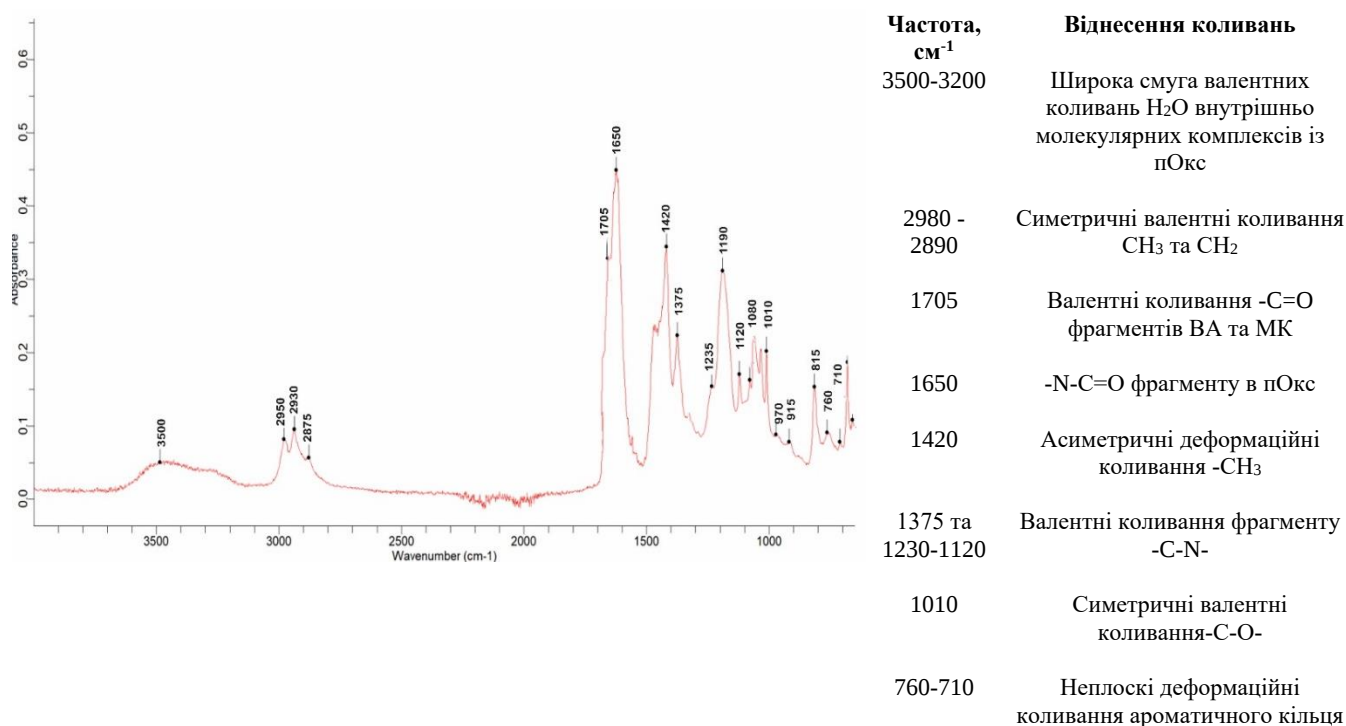
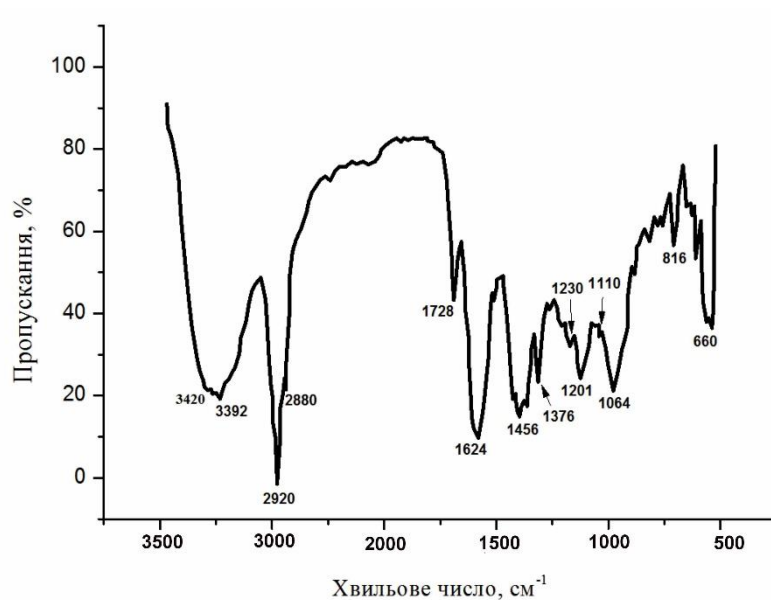


Рис. Б.4. ІЧ спектр диблок-кополімеру пЕОкс-блок-пВВМ.



Частота, см^{-1}	Віднесення коливань
3500-3200	Інтенсивна широка смуга валентних коливань H_2O внутрішньо молекулярних комплексів із пОкс
2920 - 2880	Симетричні валентні коливання CH_3 та CH_2
1728	Валентні коливання метакрилатних фрагментів $-\text{C}=\text{O}$
1624	$-\text{N}-\text{C}=\text{O}$ фрагменту в пОкс
1456	Асиметричні деформаційні коливання $-\text{CH}_3$
1376 та 1200-1064	Валентні коливання фрагменту $-\text{C}-\text{N}-$
816	Валентні коливання $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$

Рис. Б.5. ІЧ спектр п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс.

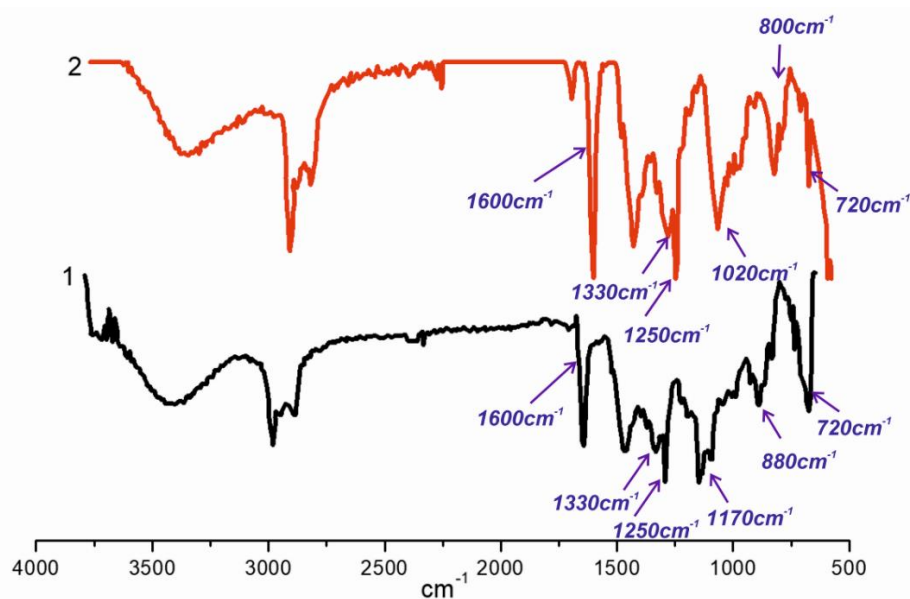


Рис. Б.6. ІЧ спектри телехелатних фтороалкільних пероксидів $(\text{CF}_2)_8$ -МП (1) та епоксидів $(\text{CF}_2)_8$ -КГЕ (2).

В ІЧ спектрах телехелатних фтороалкільних пероксидах та епоксидах наявність фторо-вмісного ланцюга підтверджується смугами поглинання при 1250 cm^{-1} та 1330 cm^{-1} , що відносяться до валентних коливань $\text{CF}_2\text{-CF}_2$. Смуги поглинання при 1600 cm^{-1} та 720 cm^{-1} відносяться до валентних та неплоских деформаційних коливань ароматичного кільця. Для похідно із епоксидним фрагментом характерною є смуга поглинання при 1020 cm^{-1} , що відноситься до валентних коливань фрагменту $\text{CH}_2\text{-O}$. Для пероксидо-вмісної похідної характерними є смуги поглинання при 1170 cm^{-1} та при 880 cm^{-1} , що відноситься до валентних коливань гемдиметільного фрагменту $\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$ та третбутоксильного фрагменту $\text{-O-C(CH}_3)_3$, відповідно. Смуга поглинання при 800 cm^{-1} відноситься до дізаміщених похідних бензену і спостерігається в спектрах епоксидної та пероксидної похідної фтороалкільного спирту (у пероксидної похідної у вигляді «плеча» (shoulder peak)).

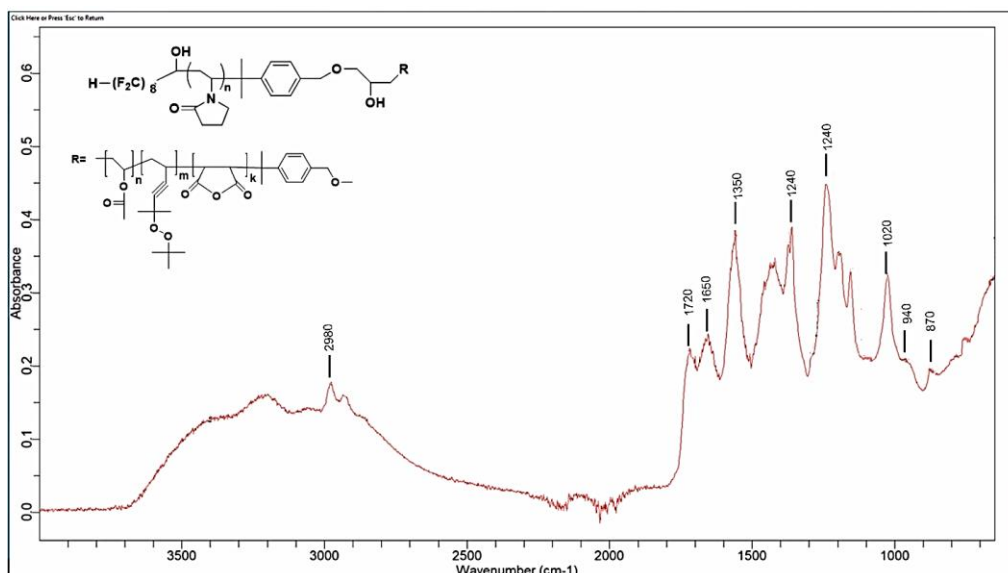


Рис. Б.7. ІЧ Спектр $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-бл-пВВМ

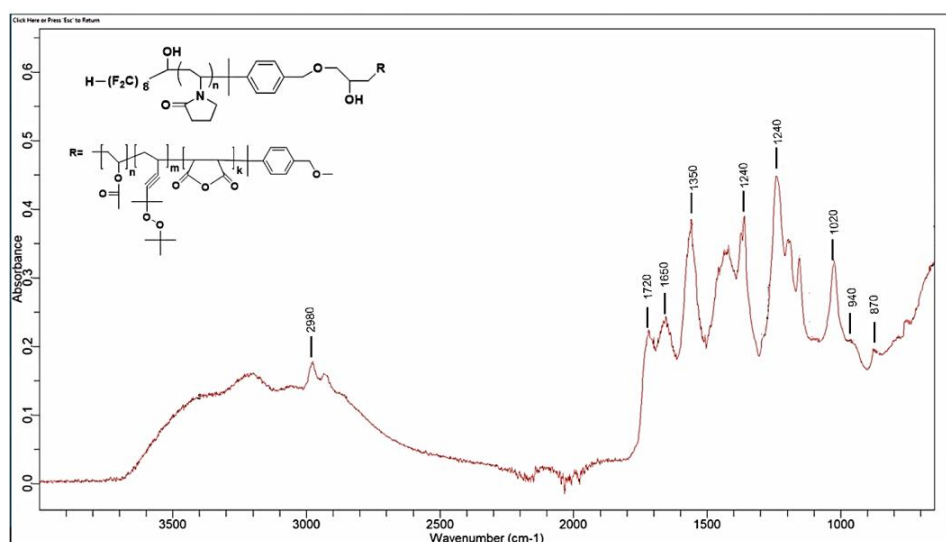


Рис. Б.8. ІЧ Спектр $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пВВМ

Про входження в структуру кополімерів блоку пВВМ свідчать смуги при $1710\text{--}1780\text{ см}^{-1}$, які відносяться до валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ фрагменту ланок ВА та МА, смуга при 940 см^{-1} , яка відноситься до валентних коливань *трет*бутильної групи. Наявність в структурі фрагменту ФС підтверджують смуги при $1350\text{--}1360\text{ см}^{-1}$, які відносяться до валентних коливань $\text{CF}_3\text{--CF}_2\text{--}$. Ці смуги спостерігаються в спектрах обох кополімерів. В ІЧ спектрі $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-блок-пВВМ спостерігається інтенсивна смуга при 1650 см^{-1} , яка відноситься до валентних коливань --N--C=O .

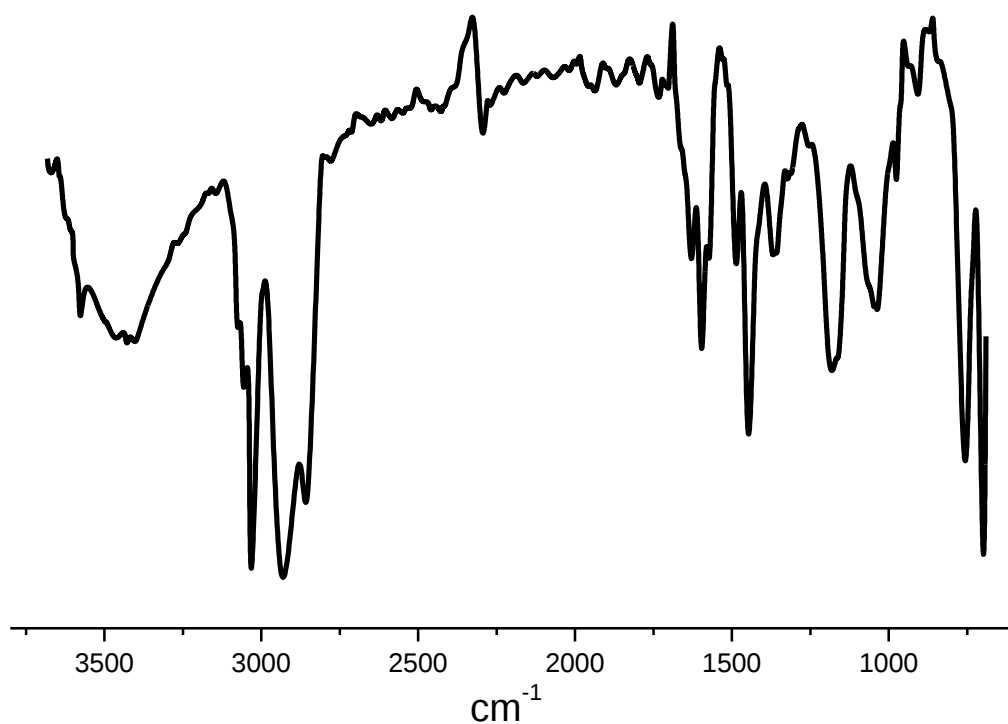


Рис.Б.9. ІЧ спектр ДС-блок-(пЕОкс)₂-графт-пСт.

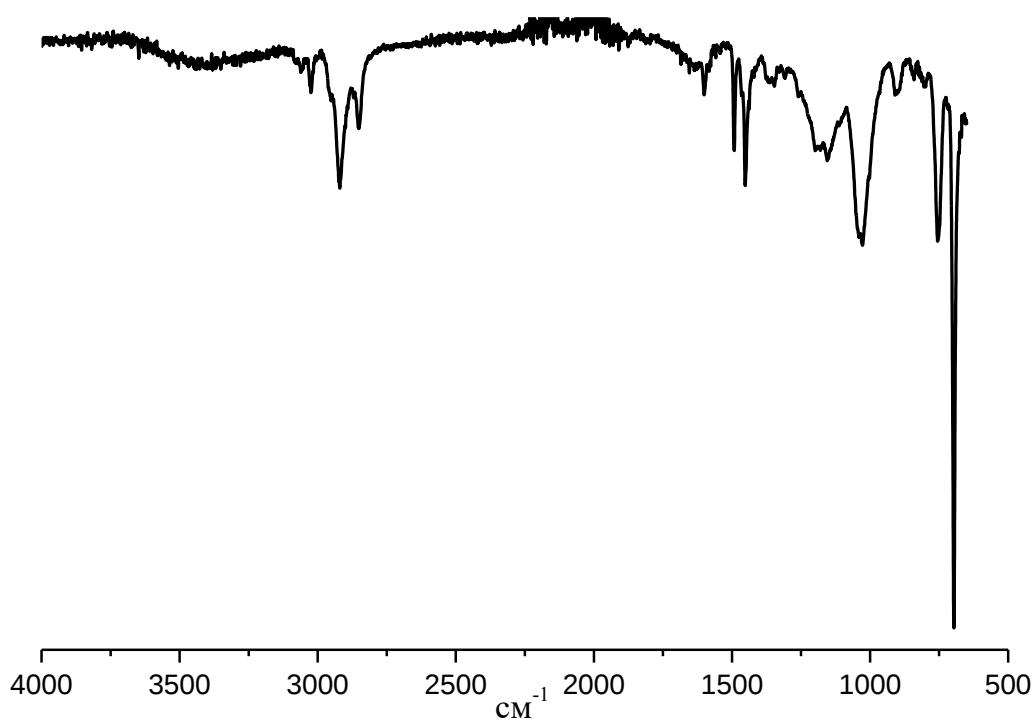


Рис.Б.10. ІЧ спектр пNBП-блок-(пМОкс)₂-графт-пСт.

В спектрах пСт частинок спостерігаються смуги при 1620 cm^{-1} , які відносяться до валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ фрагменту, та при 1540 cm^{-1} , які відносяться до валентних коливань $-\text{C}-\text{N}-$ фрагменту.

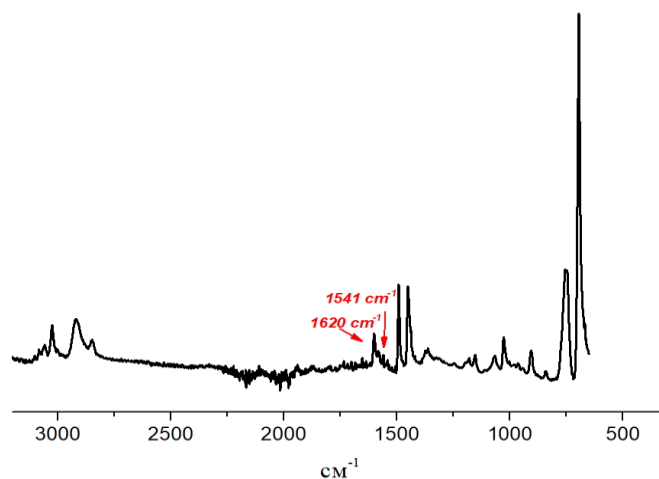


Рис. Б.11. ІЧ спектр пСт частинок, отриманих в результаті вододисперсійної полімеризації, ініційованої блоком ОМК Cu^{2+} в молекулі пЕОкс-блок-пВВМ (2,5% на H_2O фазу)

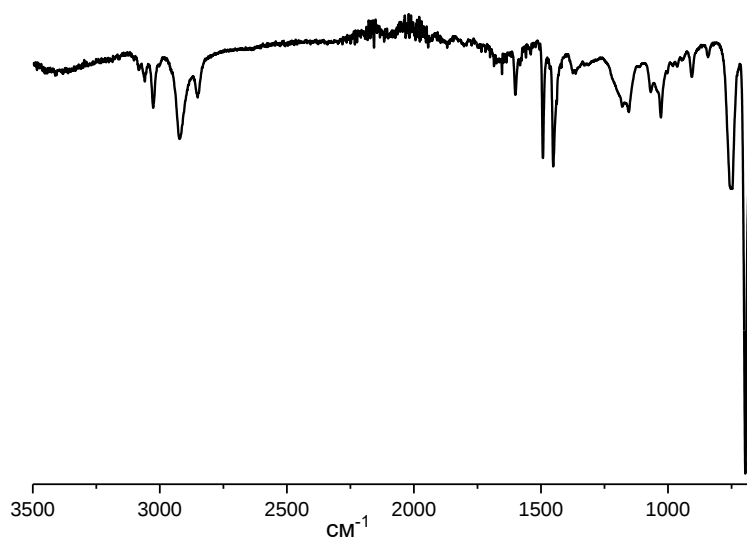


Рис. Б.12. ІЧ спектр $\text{FC}(\text{CF}_2)_8$ -блок-пНВП-блок-пСт

Додаток В

ЯМР спектри

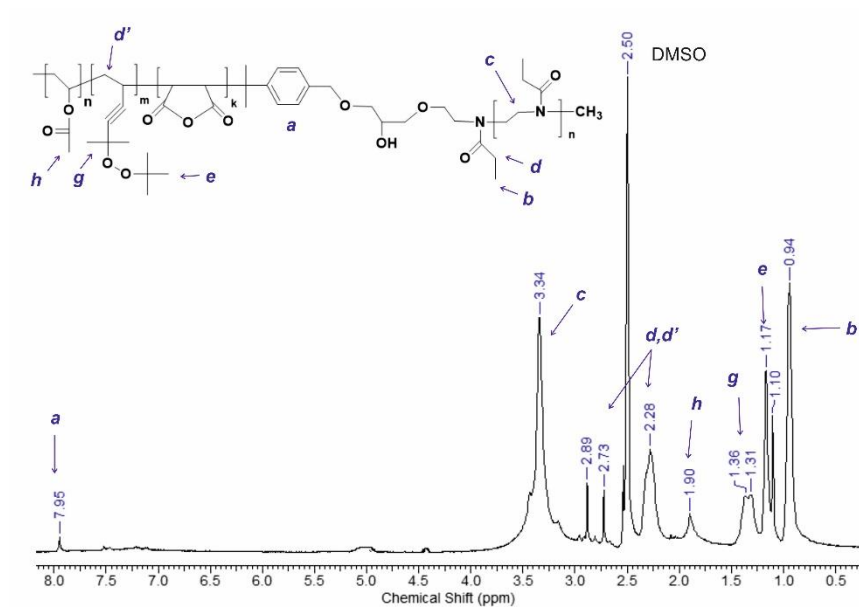


Рис. В.1. ^1H -ЯМР спектр кополімеру пЕОкс-блок-пВВМ.

Додаток Г

Біологічні дослідження

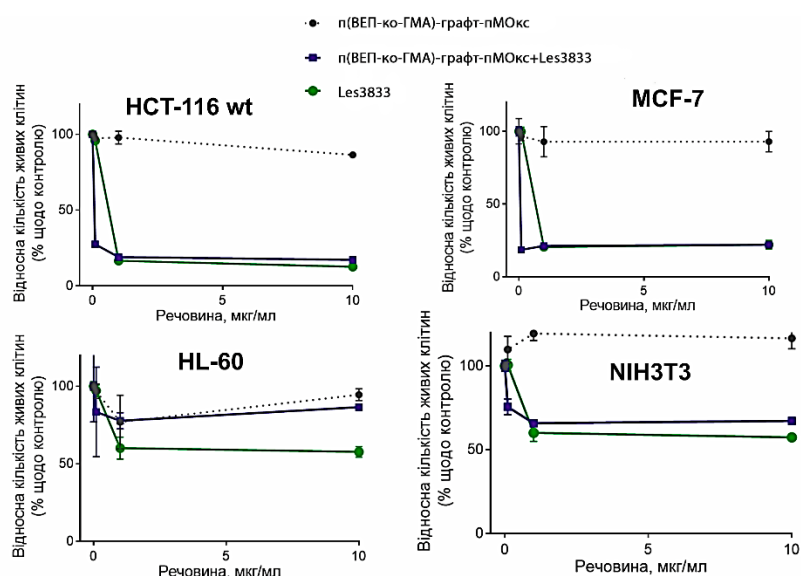


Рис. Г.1. Результати визначення цитотоксичного впливу Les-3833, п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пМОкс та його комплексу із Les-3833 на пухлинні клітини лінії *HCT-116 wt*, *MCF-7*, *HL-60*, а також на псевдо-нормальні мишачі фібробласти лінії *NIH3T3* (за результатами МТТ тесту після 72 год інкубації клітин). Кількість клітин у контролі приймали за 100%.

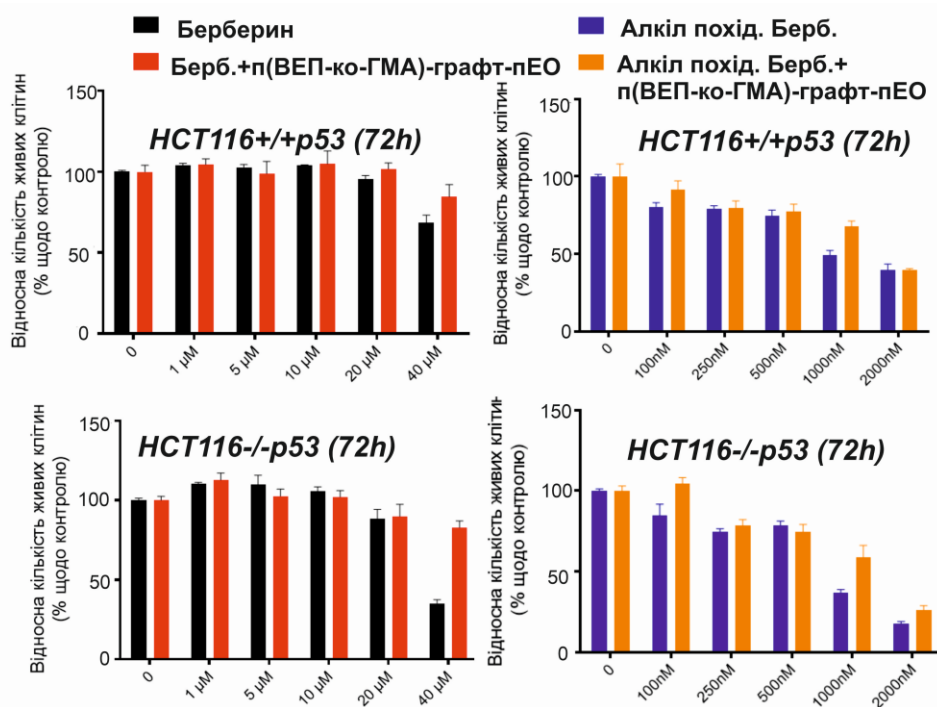


Рис. Г.2. Результати вивчення впливу комплексів берберину і 9-ОГПБ з п(ВЕР-ко-ГМА)-графт-пЕОкс на життєздатність пухлинних клітин *HCT116* дикого типу та клітин цієї лінії з нокаутом генар53 з використанням МТТ-тесту.

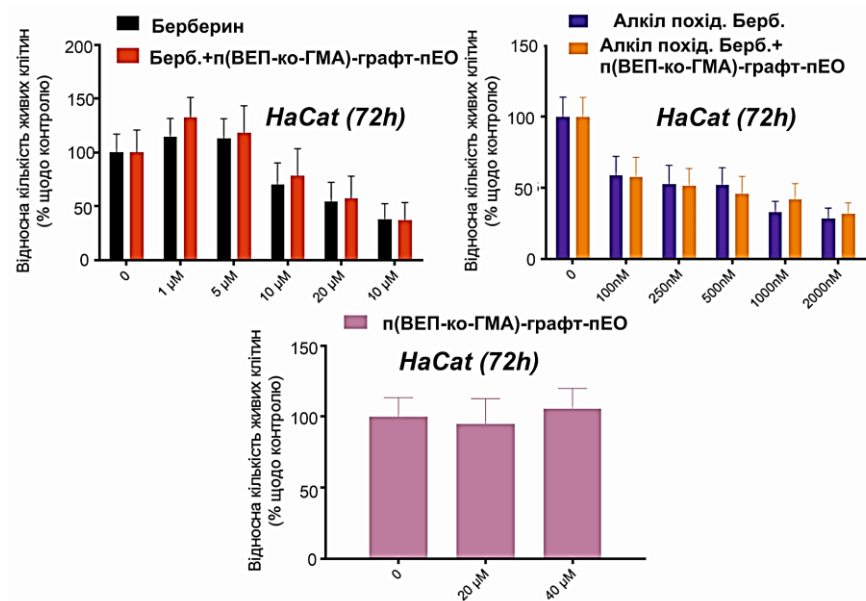


Рис. Г.3. Результати вивчення впливу комплексів берберину і 9-ОГПБ з п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс на життєздатність нормальних клітин лінії *HaCat* (кератиноцитів людини) з використанням МТТ-тесту.

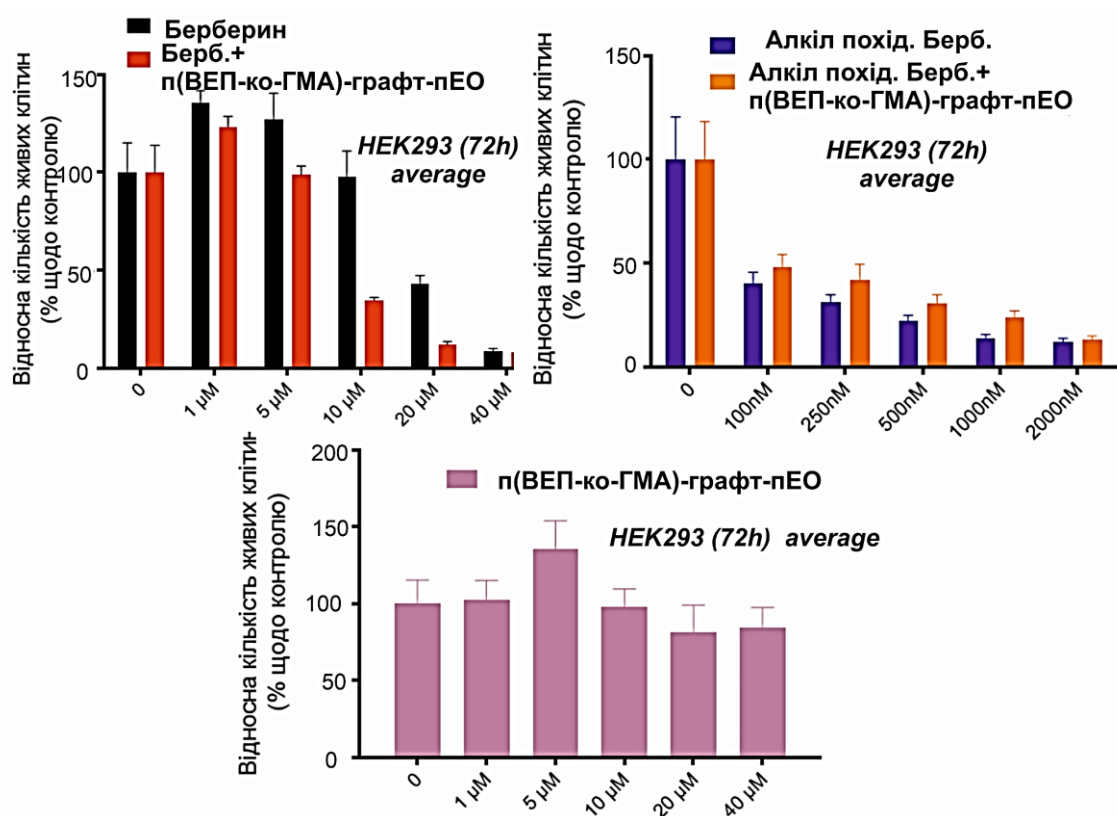


Рис. Г.4. Результати вивчення впливу комплексів берберину і 9-ОГПБ з п(БЕП-ко-ГМА)-графт-пЕОкс на життєздатність псевдо-нормальних клітин лінії HEK 293 (ембріональної нирки людини) з використанням МТТ-тесту.