

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

Скорохода Тарас Володимирович

УДК 541.64; 66.095.26-922.3

**ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ α -АРАЛКІЛПЕРОКСИДОВМІСНІ ТЕЛЕХЕЛАТНІ
ОЛІГОЕЛЕКТРОЛІТИ ТА БЛОК-КОПОЛІМЕРИ НА ЇХНІЙ ОСНОВІ**

02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів - 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному університеті “Львівська політехніка”
Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник: кандидат хімічних наук
ЗАІЧЕНКО Олександр Сергійович,
Національний університет “Львівська політехніка”,
провідний науковий співробітник кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
ЖЕЛТОНОЖСЬКА Тетяна Борисівна,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
провідний науковий співробітник кафедри хімії
високомолекулярних сполук

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
КИСЛЕНКО Володимир Миколайович,
Національний університет “Львівська політехніка”,
професор кафедри загальної хімії

Захист відбудеться 8 лютого 2010 р. о 16 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка”
(79013, м. Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету
“Львівська політехніка” (79013, Львів-13, вул. Професорська, 1)

Автореферат розісланий “24” грудня 2009 р.

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01 д.х.н., проф.*

Лубенець В.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сьогодні відома порівняно велика кількість фізіологічно активних субстанцій, що характеризуються високою протираковою, протитуберкульозною чи противірусною активністю. Однак можливість доклінічного дослідження та впровадження в медичну практику багатьох таких препаратів стримується їх поганою розчинністю у воді, цито- та загальною токсичністю, неможливістю подолання природних біологічних бар'єрів та резистентністю бактерій і клітин, якої вони набувають під час хемотерапії. Природні, синтетичні або напівсинтетичні водорозчинні полімери є найпоширенішими носіями у водних системах керованої доставки та вивільнення ліків та ДНК в органі-мішені. До них ставлять особливі вимоги щодо розчинності, поверхневої активності і токсичності. Однак серед промислово доступних і дешевих синтетичних полімерів практично відсутні сполуки, які відповідають цим вимогам, що зумовлено їхньою композиційною та молекулярно-масовою неоднорідністю, неконтрольованими параметрами функціональності та молекулярної маси. Серед полімерних носіїв особливий інтерес викликають, зокрема, водорозчинні олігоелектроліти розгалуженої і блокової структур. Тому проблема цільового синтезу водорозчинних поверхнево-активних нетоксичних олігомерів-носіїв із звуженим молекулярно-масовим розподілом, заданими функціональністю та реакційною здатністю для нових ефективних водних систем цільової доставки і контрольованого вивільнення ліків є надзвичайно актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася відповідно до напряму наукових досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка" у межах держбюджетної теми, що входила до координаційної програми науково-дослідних робіт Міністерства освіти і науки України (№ держреєстрації 0106U001340) та проекту НТЦУ № 4140.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є встановлення закономірностей та розроблення засад керованого синтезу нових водорозчинних поверхнево-активних олігоелектролітів з кінцевим пероксидовмісним фрагментом та блок-кополімерів на їхній основі для використання їх як носіїв лікарських сполук, ДНК, антимікробних і протигрибкових засобів та нанорозмірних водних систем доставки, а також для отримання і функціоналізації магнітних наночастинок.

Для досягнення цієї мети необхідно було виконати такі завдання:

1. Встановити закономірності синтезу, будову і властивості телехелатних олігопероксидів (ТОП) на основі вінілацетату (ВА), малеїнового ангідриду (МАНГ), N,N-диметиламіноетилметакрилату (ДМАЕМ), бутилакрилату (БА), N-вінілпіролідону (ВП) та їхніх похідних з кінцевим α -аралкілпероксидним фрагментом.

2. Вивчити кінетичні закономірності термічного розкладу кінцевого пероксидовмісного фрагмента ТОП та ініціювання ним радикальної полімеризації у воді та в органічних розчинниках.

3. Отримати поверхнево-активні водорозчинні блок-кополімери та встановити їхню будову і властивості.

4. Встановити кінетичні закономірності та топохімію вододисперсійної полімеризації стиrolу, ініційованої поверхнево-активними телехелатними олігопероксидами, та колоїдно-хімічні характеристики і будову функціональних полімерних наночастинок.

5. Вивчити закономірності процесу сорбційної функціоналізації поверхні наночастинок магеміту поверхнево-активними олігопероксидами та блок-кополімерами на їхній основі та реакції радикального прищеплення функціональних полімерів, ініційованого з поверхні частинок.

6. Дослідити іммобілізацію фізіологічно активних речовин і ДНК на нових функціональних поверхнево-активних олігоелектролітах та встановити будову, фізико-хімічні властивості та біологічну активність одержаних препаратів.

Об'єкт дослідження. Поверхнево-активні водорозчинні олігомери з кінцевим α -аралкілпероксидним фрагментом, а саме: оліго(вінілацетат)- ω -(α -аралкілпероксид), оліго(N-вінілпіролідон)- ω -(α -аралкілпероксид), оліго(N,N-диметиламіноетилметакрилат)- ω -(α -аралкілпероксид), оліго(вінілацетат-ко-малеїнат)- ω -(α -аралкілпероксид), оліго(N,N-диметиламіноетилметакрилат-ко-бутилакрилат)- ω -(α -аралкілпероксид), блок-кополімери на їхній основі, аддукти олігомерних носіїв з біологічно активними сполуками, наночастинки магеміту, модифіковані олігоелектролітами.

Предмет дослідження. Реакції теломеризації за участю пероксидовмісного агента передачі ланцюга; реакції термічного розкладу ТОП та ініціювання ними полімеризації функціональних мономерів; будова та властивості нових олігомерів; модифікація та реакції магнітних наночастинок з олігопероксидною оболонкою, одержання та морфологія полімерних наночастинок; іммобілізація біологічно активних сполук та нуклеїнових кислот на олігоелектролітних носіях; фізіологічна активність нових систем доставки лікарських субстанцій.

Методи дослідження. Кінетику полімеризації досліджено дилатометричним та гравіметричним методами. Молекулярну масу та молекулярно-масовий розподіл олігомерів та блок-кополімерів визначено за допомогою гельпроникної хроматографії та віскозиметрії. Структуру функціональних олігомерів та блок-кополімерів підтверджено методами ІЧ та ЯМР спектроскопії. Функціональний склад кополімерів встановлено потенціометричним титруванням, термічним розкладом та визначенням продуктів розкладу газорідною хроматографією. Утворення міжмолекулярних комплексів та солубілізацію нуклеїнових кислот та ліків досліджено за допомогою турбідиметрії, ІЧ, УФ спектроскопії та люмінесцентного аналізу. Розмір міцелоподібних та полімерних і мінеральних наночастинок визначено методами світлорозсіювання та ТЕМ мікроскопії. Магнітні наночастинки охарактеризовано рентгеноструктурним аналізом, зокрема малокутовим рентгенівським розсіюванням. Іммобілізацію нуклеїнових кислот та плазмідної ДНК на олігомерних носіях досліджено за допомогою турбідиметрії та спектрофотометрії, а

біологічну активність водних препаратів біоцидів, іммобілізованих на олігомерних носіях – методами дисків та серійних розведень. Зміну рівня експресії пріону при введенні іммобілізованих на олігоелектролітах нуклеїнових кислот встановлено методом Western blotting. Трансфекцію поліплексів ДНК / олігоелектроліт здійснено на культурі клітин фібробластів щурів та вивчено за допомогою оптичної мікроскопії.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше встановлено закономірності синтезу в органічних розчинниках і отримано нові поверхнево-активні водорозчинні олігоелектроліти неіонного, аніонного та катіонного типів з кінцевим пероксидовмісним фрагментом і блок-кополімери на їхній основі з заданими будовою, молекулярно-масовими характеристиками та властивостями.

Вперше визначено кінетичні та термодинамічні параметри утворення вільних радикалів олігомерами з кінцевим фрагментом α -аралкілпероксиду та ініціювання ними радикальної полімеризації в розчинах і водних дисперсіях та виявлено залежність механізму розкладу від наявності міцелоподібних надмолекулярних асоціатів з молекул олігопероксидів.

Вперше показано, що контроль молекулярної маси, молекулярно-масового розподілу, мікроструктури та функціональності забезпечує одержання олігомерних носіїв з низькою цито- та загальною токсичністю і бажаною фізіологічною активністю.

Вперше виявлено ефект зниження рівня експресії пріонів під час дії нового олігоелектролітного носія на основі N,N-диметиламіноетилметакрилату *in vitro*. Фізіологічна дія на пріони істотно зростає у разі використання аддуктів носія з нуклеїновими кислотами.

Практичне значення одержаних результатів. Експериментальні та теоретичні результати досліджень стали підґрунтям для прогнозованого синтезу нових нетоксичних олігоелектролітних носіїв фізіологічно активних субстанцій і нуклеїнових кислот та водних систем цільової доставки ліків і агентів трансфекції. Результати випробовувань свідчать про те, що вони можуть конкурувати з синтетичними носіями, які сьогодні використовують у біотехнології та медицині. Одержано і досліджено нові ефективні водні форми лікарських речовин антимікробної, протигрибкової та протиракової дії з низькою токсичністю. Показана можливість використання нових олігоелектролітів і їх поліплексів з нуклеїновими кислотами для зниження рівня експресії пріонів, що є перспективним напрямом профілактики і лікування хвороб, пов'язаних з пріонною інфекцією.

Особистий внесок здобувача. Пошук та аналіз джерел літератури з наукової проблеми, підготовка і здійснення експериментів та оброблення отриманих експериментальних даних виконані автором особисто. Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником – канд.хім.наук, пров.наук.співр. О. С. Заїченком та канд.хім.наук, наук.співр. Н. Є. Мітіною. Дослідження нових антимікробних препаратів виконувалося за участю проф., д-ра.хім.наук В. П. Новікова. Практичне використання одержаних олігоелектролітів та водних систем для

транспортування ліків і ДНК вивчалось сумісно з працівниками Інституту біології клітини НАН України під керівництвом проф., д-ра.біол.наук, чл.-кор. НАН України Р. С. Стойки та Інституту біології тварин УААН під керівництвом проф., д-ра.вет.наук В. В. Влізла.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на таких конференціях: Міжнародній конференції “Сучасні напрямки розвитку хімії” (Україна, Одеса, 2004), IX Международной конференции по химии и физикохимии олигомеров “Олигомеры 2005” (Україна, Одеса, 2005), I Всеукраїнській конференції студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології (Україна, Київ, 2006), Ukrainian-German Symposium on Nanobiotechnology (Україна, Київ, 2006), 3rd International Symposium on “Reactive Polymers in Inhomogeneous Systems, in Melts, and at Interfaces” (Німеччина, Дрезден, 2007), XV Международной конференции по фундаментальным наукам “Ломоносов – 2008” (Росія, Москва, 2008), 7th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers (Канада, Ванкувер, 2008), Polymer Colloids: From Design to Biomedical and Industrial Applications (Чехія, Прага, 2008), German-Ukrainian Symposium on Nanoscience and Nanotechnology (Німеччина, Ессен, 2008), IV Міжнародній науково-практичній конференції “Біотехнологія. Освіта. Наука. Практика” (Україна, Дніпропетровськ, 2008).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 5 статей та 11 тез доповідей на наукових конференціях і симпозиумах.

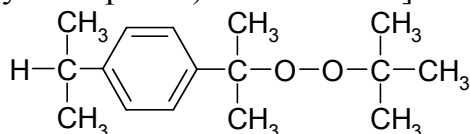
Структура та обсяг дисертації. Дисертація містить 156 сторінок основного тексту, 65 рисунків і 35 таблиць та складається зі вступу, 5-ти розділів, списку використаних літературних джерел із 164 найменувань та додатків.

У першому розділі подано огляд літератури з методів синтезу та властивостей поверхнево-активних олігомерів з кінцевими функціональними групами та блок-кополімерів, зокрема поліелектролітів, та їхнього застосування для потреб біології та медицини. *Другий розділ* містить інформацію про властивості вихідних реагентів, методики виконання експериментів та обробки їхніх результатів. *У третьому розділі* розглянуто закономірності контрольованої теломеризації функціональних мономерів за участю пероксидовмісного телогену, властивості одержаних у результаті полімеризації олігомерів, колоїдно-хімічні властивості водних розчинів олігоелектролітів аніонного та катіонного типів; результати дослідження поверхнево-активних олігоелектролітів як модифікаторів поверхні частинок магеміту; результати досліджень функціональних поверхнево-активних телехелатних олігоелектролітів у процесах іммобілізації лікарських сполук і ДНК, будови та фізико-хімічних властивостей аддуктів; закономірності радикальних реакцій розкладу синтезованих функціональних олігопероксидів та ініціювання ними полімеризації. *У четвертому розділі* викладено результати синтезу та охарактеризовано хімічні і колоїдно-хімічні властивості поверхнево-активних кополімерів блокової будови, отриманих полімеризацією за участю функціональних телехелатних олігопероксидів. *У п'ятому розділі* наведено результати досліджень біологічної активності аддуктів та водних препаратів на їхній основі.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Синтез, будова і властивості функціональних поверхнево-активних олігоелектролітів з кінцевим пероксидовмісним фрагментом та препаратів на їхній основі

Для контрольованого синтезу водорозчинних поверхнево-активних функціональних олігомерів з кінцевим пероксидовмісним фрагментом досліджено радикальну теломеризацію полярних гідрофільних і гідрофобних мономерів (ВА, МАНГ, ДМАЕМ, БА, ВП) та їхніх сумішей в органічному розчиннику в присутності функціонального регулятора росту ланцюга 1-ізопропіл-4-[1-(*трет*-бутилперокси)-1-метилетил]бензену (монопероксину, МП):



Істотне зменшення швидкості полімеризації (рис. 1) та молекулярної маси отримуваних олігомерів (рис. 2) зі збільшенням концентрації МП у реакційній суміші під час дослідження полімеризації вінілацетату, ініційованої пероксидом бензоїлу (ПБ) та динітрилом азо-*біс*-ізомасляної кислоти (ДАК), свідчить про підпорядкування процесу теломеризації закономірностям слабо інгібованої полімеризації, а порядок за ініціатором, близький до одиниці, – про переважно лінійний обрив радикалів, що ростуть, за участю МП.

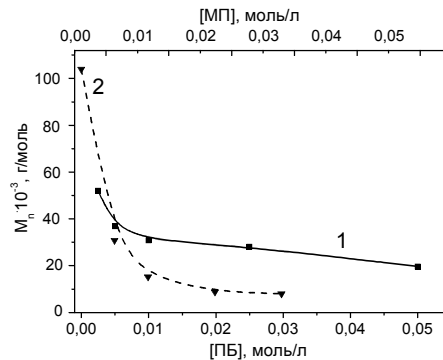
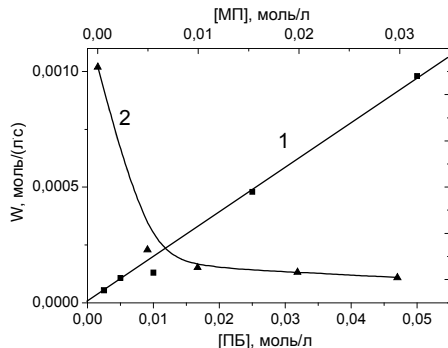


Рис. 1. Залежність швидкості полімеризації ВА (W) від концентрації ініціатора (1) та телогену (2).
Рис. 2. Залежність молекулярної маси ПВА (M_n) від концентрації ініціатора (1) та телогену (2).

Синтезовано та досліджено олігомери неіонного, аніонного та катіонного типів за різної концентрації МП у реакційному середовищі – олігомери ВА, ВС, ДМАЕМ та ВП (НООС-оліго(ВП)-МП); коолігомери ВА з МАНГ (оліго(ВА-МАНГ)-МП, співвідношення ланок ВА:МАНГ = 1...3:1) та коолігомери ДМАЕМ з БА (оліго(ДМАЕМ-БА)-МП, співвідношення ланок ДМАЕМ:БА = 4...20:1).

Полімеризація відбувається з високими швидкостями (табл. 1), причому, як і у випадку полімеризації ВА, швидкість полімеризації зменшується зі збільшенням концентрації МП у системі.

Швидкість радикальної кополімеризації (W) ВА з МАНГ
(концентрація мономерів 4 моль/л, [ДАК] = $4 \cdot 10^{-2}$ моль/л, розчинник – етилацетат, 343 К)

[ВА], % _{моль}	[МАНГ], % _{моль}	[МП], % _{мон}	W · 10 ³ , моль/(л·с)
50	50	5	1,91
67	33		2,07
75	25		1,99
50	50	10	1,66
67	33		1,81
75	25		1,74
50	50	25	0,88
67	33		1,01
75	25		0,93
50	50	50	0,77
67	33		0,89
75	25		0,84

%_{мон} – мольний відсоток відносно сумарної концентрації мономерів.

Присутність фрагмента МП у структурі олігомерів підтверджено результатами аналізу ЯМР ¹Н спектрів та дослідженням продуктів їх термічного розкладу, а наявність та вміст функціональних груп в основному ланцюзі – ІЧ спектроскопією, титруванням та/або елементним аналізом.

У результаті теломеризації суміші ВА–МАНГ у присутності МП утворюється продукт, що складається з двох основних фракцій: олігомерної (3500...6300 г/моль) та високомолекулярної (>60000 г/моль), причому кількість низькомолекулярної фракції значно перевищує кількість високомолекулярної і зростає зі збільшенням концентрації МП у реакційному середовищі (рис. 3).

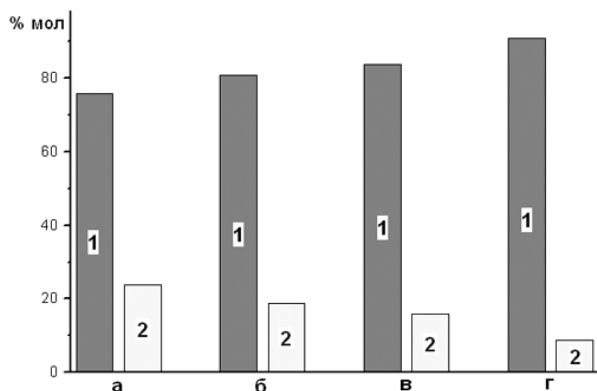


Рис. 3. Співвідношення низькомолекулярної (1) та високомолекулярної (2) фракцій для зразків оліго(ВА-МАНГ)-МП із вихідним мольним співвідношенням ВА:МА 67:33 і вмістом МП у суміші (%_{мон}): а - 5; б - 10; в - 25; г - 50.

Це дає змогу легко розділити синтезований продукт на дві основні фракції за допомогою дробного осадження і/або мембранного діалізу та дослідити кожну з них окремо. Результати аналізу свідчать про наявність пероксидовмісних фрагментів переважно в низькомолекулярній фракції. Вміст цих фрагментів визначається природою та складом мономерної суміші, а також концентрацією функціонального телогену МП, за участю якого відбувається утворення телохелатного олігопероксиду (табл. 2).

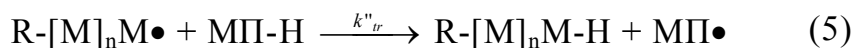
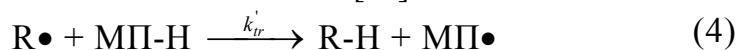
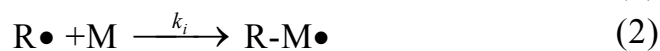
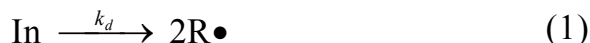
Характеристики олігомерної пероксидовмісної фракції
(концентрація мономерів 4 моль/л, [ДАК] = 4 · 10⁻² моль/л, розчинник – етилацетат, 343К)

ВА:МАНГ, моль:моль	[МП], % _{мон}	M _n · 10 ⁻³ , г/моль	МПт, %	МПр, %	f
50:50	5	3,5	7,14	2,57	0,36
	10	3,8	6,58	4,16	0,63
	25	3,9	6,41	5,64	0,88
	50	3,9	6,41	6,93	1,08
67:33	5	5,0	5,00	2,34	0,47
	10	3,9	6,41	4,01	0,63
	25	6,0	4,17	2,74	0,66
	50	4,1	6,10	6,69	1,10
75:25	5	5,6	4,46	1,82	0,41
	10	4,7	5,32	3,76	0,71
	25	6,3	3,97	2,87	0,73
	50	4,4	5,68	6,95	1,22
ДМАЕМ:БА, моль:моль					
80:20	25	6,1	4,09	3,52	0,86
85:15		6,4	3,91	3,57	0,91
90:10		6,7	3,73	3,39	0,91
95:5		7,2	3,47	3,21	0,93
100:0		7,6	3,29	2,96	0,90
ВП*		17,9	1,40	1,32	0,94

M_n – середньочислова молекулярна маса, визначена методом гелпроникної хроматографії; МПт – теоретичний вміст фрагмента МП у олігомері, розрахований для f=1; МПр – вміст фрагмента МП, визначений методом газорідної хроматографії; f – функціональність за МП (кількість фрагментів МП у одній молекулі олігомеру).

* – ініціатор – 4,4'-азо-біс-(4-ціанопентанова) кислота (ДАК-СООН).

Кінетичні особливості процесу теломеризації системи ВА–МАНГ, ініційованої ПБ, за участю МП як передавача ланцюга, а також бімодальний характер молекулярно-масового розподілу та аналіз функціонального складу отриманих продуктів дають змогу запропонувати такий механізм утворення телехелатних олігопероксидів за участю МП:



де In – ініціатор; М – мономер; МП-H – монопероксин.

Важливою особливістю запропонованого механізму є утворення на різних стадіях теломеризації радикалів, що ростуть, які беруть участь в реакціях обриву за різними механізмами. Оскільки енергія активації реакції відривання атома Гідрогену від молекули МП (реакції (4), (5)) є істотно більшою за відповідну величину для реакції обриву внаслідок рекомбінації радикала, що росте, з радикалом МП• (реакція (6)), то за реакцією (5) утворюється високомолекулярна фракція. У

результаті реакцій (4), (5) у системі підвищується концентрація малоактивних низькомолекулярних радикалів, які утворюються з молекул МП. Кінетичні дані свідчать про малу імовірність того, що вони розпочнуть ріст нового ланцюга, але вони ефективно обривають кінетичні та матеріальні ланцюги, які ростуть. Причому у разі достатньої їхньої концентрації в системі збільшується частка реакцій обриву радикалів, що ростуть, в результаті взаємодії з ними відповідно до реакції (6) схеми. За наявності достатньої концентрації радикалів МП• у реакційній системі, які утворюються внаслідок відривання атома Гідрогену від молекули МП низькомолекулярними та олігомерними радикалами відповідно до реакцій (4), (5), обрив радикалів за цим механізмом переважає й утворюється низькомолекулярна фракція. Причому, як видно зі схеми, в результаті рекомбінації радикала, який росте, з радикалом, що утворився з МП, виникають функціональні олігомери з кінцевим пероксидовмісним фрагментом.

На підставі запропонованого механізму (реакції (1)–(6)) виведено рівняння для розрахунку значень молекулярної маси (рівняння (7)) та функціональності f (рівняння (8)) олігомерів:

$$\frac{1}{M_w} = \frac{k_i k''_{tr}}{k_p} + \left(\frac{k''_{tr}}{k_p} - \frac{(k_i + k'_{tr}) k''_{tr}}{k_p} \right) \frac{[MIP]}{[M]}; \quad (7)$$

$$\frac{1-f}{f} = k_i \frac{[M]}{[MIP]} - \frac{k_i + k'_{tr}}{k_i}. \quad (8)$$

Середньочислова функціональність цільових продуктів у координатах рівняння (7) збільшується, а молекулярна маса у координатах рівняння (8) зменшується зі зростанням концентрації функціонального телогену і зменшенням концентрації мономерів. Ці залежності добре узгоджуються з експериментально встановленими значеннями середньочислової функціональності (рис. 4) та молекулярної маси (рис. 5) олігомерів.

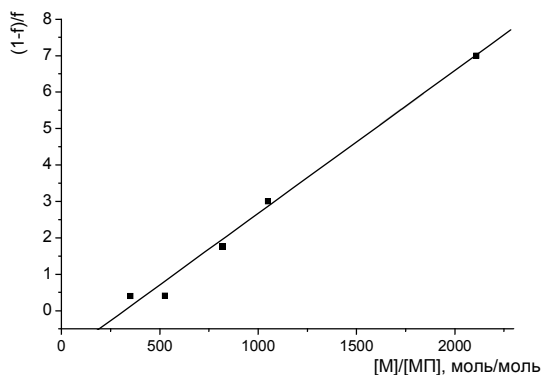


Рис. 4. Залежність середньочислової функціональності оліго(ВА)-МП від співвідношення концентрацій ВА та МП у координатах рівняння (7). Точки визначено експериментально.

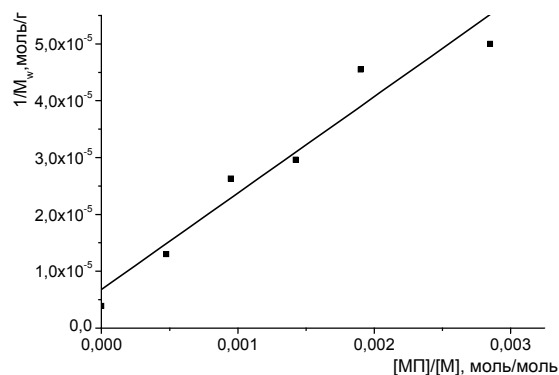


Рис. 5. Залежність оберненої величини молекулярної маси оліго(ВА)-МП від співвідношення концентрацій МП та ВА у координатах рівняння (8). Точки визначено експериментально.

Більшість синтезованих олігопероксидів добре розчиняється у воді та полярних органічних розчинниках. Наявність в їхніх молекулах функціонального гідрофільного ланцюга та гідрофобного пероксидного кінцевого фрагмента

зумовлює їхню поверхневу активність та утворення міцелоподібних колоїдних зон за певної концентрації у водних розчинах (рис. 6). Поверхнева активність олігопероксидів залежить також від співвідношення ланок гідрофобних і гідрофільних мономерів в основному ланцюзі.

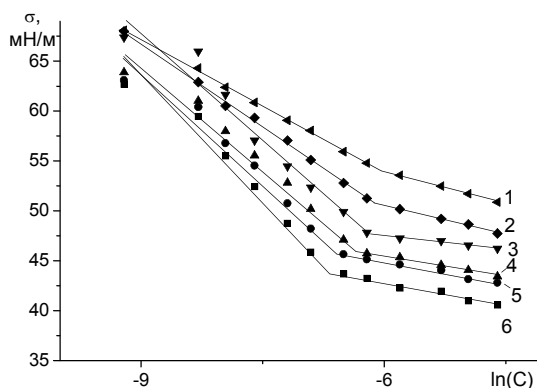


Рис. 6. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів олігомерів. рН=7; $[MP]_{\text{вих}} = 25\%_{\text{мон}}$; співвідношення ДМАЕМ:БА: 1 – 100:0; 2 – 90:10; 3 – 80:20; співвідношення ВА:МАНГ: 4 – 50:50; 5 – 67:33; 6 – 75:25

Зі збільшенням вмісту вінілацетату та МП в оліго(ВА-МАНГ)-МП спостерігається зниження поверхневого натягу та зменшення критичної концентрації міцелоутворення. У оліго(ДМАЕМ-БА)-МП поверхнева активність зростає зі збільшенням концентрації бутилакрилату (табл. 3). Олігомерам на основі ВА та МАНГ властива більша поверхнева активність, ніж оліго(ДМАЕМ-БА), очевидно, внаслідок їх меншої молекулярної маси і більшого впливу гідрофобного кінцевого фрагмента на гідрофільно-ліпофільний баланс молекули олігомеру.

Наявність у структурі синтезованих олігоелектролітів функціональних груп та присутність міцелоподібних структур з гідрофобними зонами у водних розчинах дали змогу здійснити іммобілізацію на них низькомолекулярних лікарських субстанцій та нуклеїнових кислот.

Таблиця 3

Колоїдно-хімічні характеристики поверхнево-активних ТОП

ВА:МАНГ, моль:моль	$[MP]_{\text{вих}}, \%_{\text{мон}}$	ККМ 10^3 , моль/л	$\sigma_{\text{ККМ}}$, мН/м	σ_{min} , мН/м	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^3$, моль/м ²	S_{∞} , Å ²
50:50	5	3,77	52,6	47,6	1,64	0,102
	10	2,95	48,7	45,9	1,92	0,086
	25	1,77	45,8	43,4	2,50	0,066
	50	1,46	42,7	42,2	3,32	0,050
67:33	5	2,74	51,2	47,1	1,78	0,094
	10	2,50	46,2	44,3	1,97	0,084
	25	1,37	45,7	42,8	2,69	0,062
	50	1,07	42,3	41,8	3,39	0,049
75:25	5	2,16	49,9	46,2	1,84	0,091
	10	1,94	45,8	43,1	2,09	0,079
	25	1,27	43,7	40,6	2,94	0,056
	50	0,98	42,0	40,4	3,44	0,048
ДМАЕМ:БА, моль:моль						
100:0	25	2,41	53,9	50,9	1,54	0,108
95:5		2,18	51,3	48,8	1,77	0,094
90:10		2,16	50,8	47,8	1,80	0,092
85:15		2,14	49,2	47,2	1,87	0,089
80:20		2,07	47,7	46,2	2,10	0,079

ККМ – критична концентрація міцелоутворення; $\sigma_{\text{ККМ}}$ – величина поверхневого натягу за концентрації, яка дорівнює ККМ; σ_{min} – мінімальне значення величини поверхневого натягу в досліджуваному діапазоні концентрацій ($0,1 \dots 10 \cdot 10^{-3}$ моль/л); Γ_{∞} – гранична адсорбція; S_{∞} – площа, яку займає одна молекула в насиченому адсорбційному шарі.

Поверхнева активність та наявність у складі синтезованих оліго(ВА-МАНГ)-МП та НООС-оліго(ВП)-МП карбоксильних груп забезпечила можливість використовувати їх для функціоналізації поверхні магніточутливих наночастинок магеміту Fe_2O_3 . З метою дослідження процесу модифікації синтезовано частинки магеміту Fe_2O_3 , стабілізовані олеїною кислотою, з середнім діаметром 6 нм та коефіцієнтом полідисперсності $K_d=1,2$. Як видно з результатів досліджень (табл. 4), збільшення концентрації коолігомеру в системі та підвищення температури покращують адсорбцію, неістотно впливаючи на розмір магнітних частинок.

Таблиця 4

Вплив умов модифікації на параметри магнітних частинок

Температура, К	[ТОП], % _{мас}	Адсорбція А, г/г	Середньочисловий розмір частинок d, нм	Коефіцієнт полідисперсності частинок, K_d	Питома площа поверхні $S_{\text{пит}}$, м ² /г	Адсорбція $A \cdot 10^5$, моль/м ²	$S_{\text{пов}}$, Å ²
298	0,5	0,263	17	1,15	72,0	6,7	2,46
	1	0,471	19	1,19	64,4	12,1	1,37
	2	0,665	23	1,19	53,2	17,1	0,97
313	0,5	0,3	23	1,17	53,2	7,7	2,16
	1	0,458	24	1,21	51,0	11,7	1,41
	2	0,927	26	1,18	47,1	23,8	0,7
323	0,5	0,295	24	1,16	51,0	7,6	2,2
	1	0,441	23	1,16	53,2	11,3	1,47
	2	0,859	24	1,18	51,0	22,0	0,75

$S_{\text{пов}}$ – площа зони адсорбції одного ланцюга ТОП.

Водночас модифіковані частинки магеміту не утворюють агломератів (рис. 7, б) і стабільні у воді та полярних органічних розчинниках.

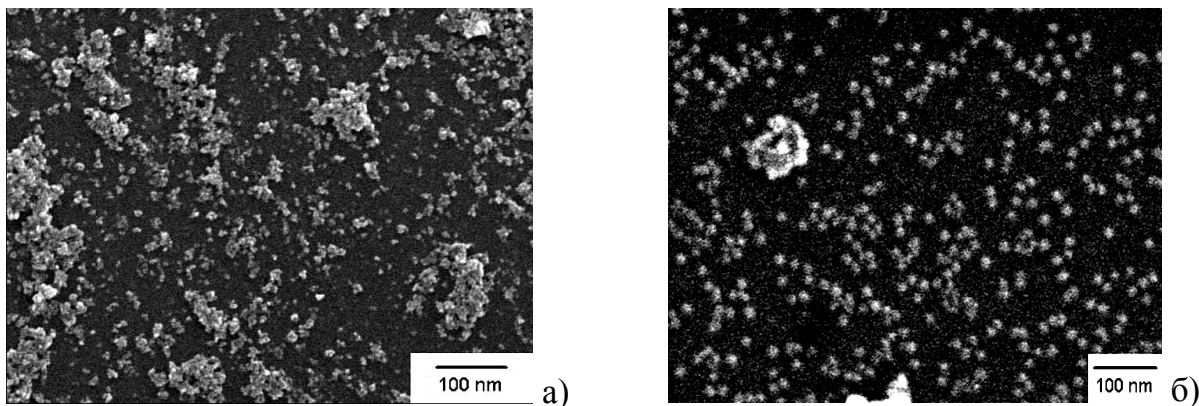


Рис. 7. Знімки зі сканувального електронного мікроскопа магеміту, не модифікованого (а) та модифікованого оліго(ВА-МАНГ)-МП (б)

Наявність у структурі олігомеру кінцевого пероксидовмісного фрагмента зумовлює його здатність утворювати вільні радикали та ініціювати полімеризацію в різних середовищах, зокрема у воді, з утворенням кополімерів блокової будови. Щоб встановити основні закономірності утворення вільних радикалів кінцевим пероксидовмісним фрагментом ТОП, досліджено термічний розклад олігомерів у діоксани та у воді. Напівлогарифмічні анаморфози розкладу МП-фрагментів ТОП та МП в органічному середовищі з високою достовірністю свідчать про те, що розклад

відбувається за мономолекулярним механізмом (рис. 8, а). Однак у воді під час збільшення концентрації ТОП зростає константа швидкості розкладу, що свідчить про проходження поряд з термічною дисоціацією зв'язку $-O:O-$ його індукованого розкладу (рис. 8, б), якому відповідає порядок реакції розкладу 1,5.

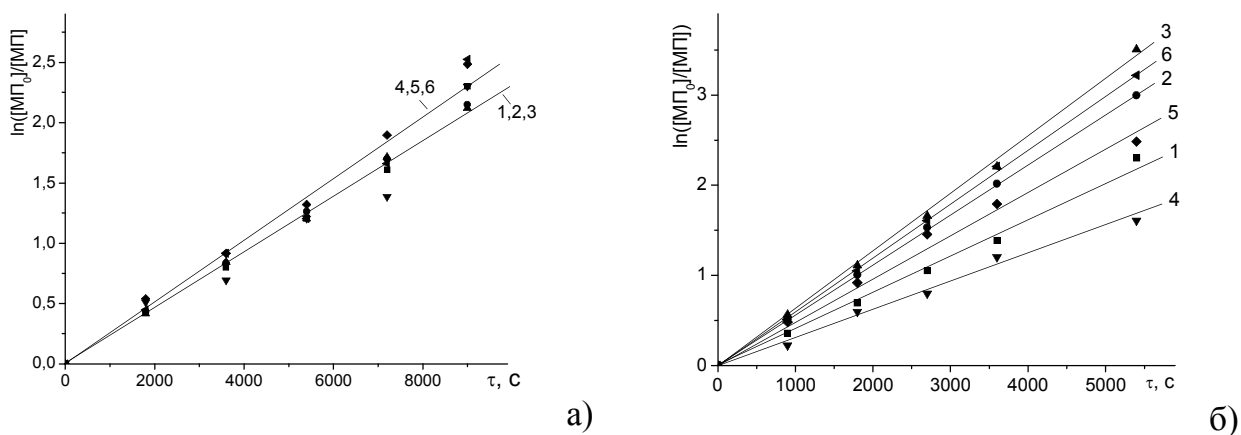


Рис. 8. Напівлогарифмічні анаморфози розкладу ТОП у діоксані (а) та воді (б): $T=403$ К, початкова концентрація МП-фрагментів (ммоль/л): оліго(ВА-МАНГ)-МП: 1 – 0,4; 2 – 1,2; 3 – 2,0; оліго(ДМАЕМ-БА-МП): 4 – 0,4; 5 – 1,2; 6 – 2,0.

Розклад частини кінцевих пероксидних фрагментів поверхнево-активних олігомерів у воді за механізмом індукованого розкладу пояснюється утворенням їхніми молекулами міцелоподібних гідрофобних зон з підвищеною локальною концентрацією гідрофобних МП-фрагментів.

Енергія активації розкладу пероксидовмісних фрагментів ТОП ($128...139 \pm 7$ кДж/моль) є меншою за енергію активації розкладу МП (164 ± 5 кДж/моль), а отже, ці олігопероксиди можуть бути використані як ініціатори радикальної полімеризації для отримання блок-кополімерів за нижчих, порівняно з МП, температур.

Синтез і властивості функціональних поверхнево-активних блок-кополімерів

Радикальна полімеризація у гомофазних та гетерофазних системах, ініційована новими олігопероксидами, уможливує синтез блок-кополімерів, зокрема їхніх стабільних водних дисперсій. Поєднання полімерних блоків різної хімічної природи та довжини в олігомерних молекулах дає змогу одержувати блок-кополімери з контрольованими фізико-механічними та колоїдно-хімічними властивостями.

Полімеризація стиролу, ініційована у водній емульсії, в якій поверхнево-активний ТОП виконує одночасно функції ініціатора та стабілізатора емульсії мономера та утворюваної полімерної дисперсії, також приводить до утворення блок-кополімерів. Причому полімерний полістирольний блок утворює гідрофобне ядро, а блок з гідрофільного олігопероксидного ініціатора – стабілізуючу функціональну оболонку полімерної частинки.

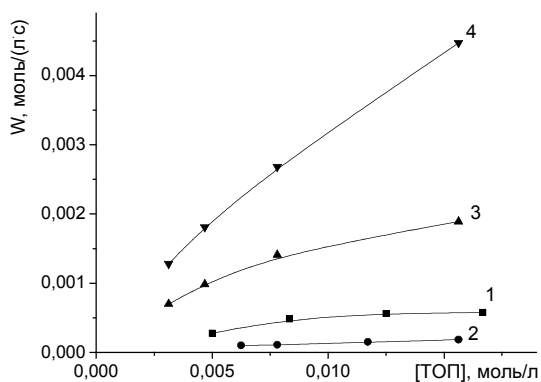


Рис. 9. Залежність швидкості вододисперсійної полімеризації Ст при 368 К від типу ініціатора: 1 – оліго(ВА-МАНГ)-МП ; 2 – оліго(ДМАЕМ-БА)-МП (вода); 3 – оліго(ДМАЕМ-БА)-МП (вода:2-пропанол = 10:1); 4 – оліго(ДМАЕМ-БА)-МП (вода:2-пропанол = 4:1).

Із кінетичних характеристик вододисперсійної полімеризації видно (рис. 9), що в разі ініціювання оліго(ДМАЕМ-БА)-МП полімеризація проходить значно повільніше, ніж при ініціюванні оліго(ВА-МАНГ)-МП. Це пояснюється нижчою поверхневою активністю катіонного олігопероксиду та меншою кількістю утворених ним полімер-мономерних частинок (ПМЧ). Про це свідчить менша стабільність водних дисперсій, які утворюються за його участю, та їхні колоїдні характеристики – полідисперсність та великий розмір полімерних частинок (рис. 10).

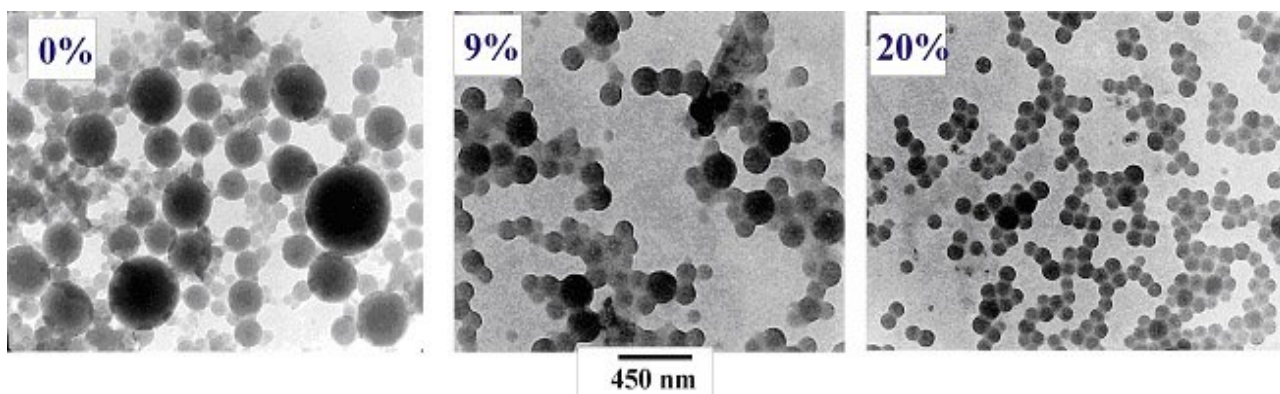


Рис. 10. TEM зображення полістирольних частинок, отриманих вододисперсійною полімеризацією стиролу, ініційованою коолігомером оліго(ДМАЕМ-БА)-МП за концентрацій 2-пропанолу у водній фазі 0 %, 9 % та 20 % ($T_{\text{пол}}=365$ К, $[\text{ТОП}]=10$ %, співвідношення вода:стирол = 5:1 мас.ч.).

Менша кількість частинок, яка визначає сумарну швидкість дисперсійної полімеризації, зумовлена низькою ефективністю ініціювання в цій системі, що добре узгоджується з наявністю індукованого розкладу фрагментів МП та ефектом клітки в локальних зонах у воді. Незважаючи на також низьку ефективність ініціювання у воді, оліго(ВА-МАНГ)-МП утворює більшу кількість ПМЧ внаслідок більшої поверхневої активності, що викликає пришвидшення полімеризації. Це підтверджується істотним (в 50 разів) підвищенням ефективності ініціювання, утворенням більшої кількості і зменшенням розміру полімерних частинок (рис. 10) та відповідним зростанням швидкості полімеризації (рис. 9) у разі додавання у водну систему гомогенізатора – 2-пропанолу під час полімеризації стиролу, ініційованої оліго(ДМАЕМ-БА)-МП. Це, очевидно, зумовлено відсутністю ефекту клітки та зміною механізму формування ПМЧ з локальних міцелоподібних зон на гомогенну нуклеацію у водно-спиртовій фазі.

Полімеризація стиролу, ініційована оліго(ДМАЕМ-БА)-МП та оліго(ВА-МАНГ)-МП в чистому 2-пропанолі, приводить до утворення блок-кополімерів з

істотно меншими довжинами блоків полістиролу порівняно з блок-кополімерами, отриманими у результаті вододисперсійної полімеризації. Це забезпечує можливість їхнього диспергування у кислих або лужних водних середовищах відповідно. Кінетичні характеристики процесу, зокрема близький до одиниці порядок реакції за ініціатором, свідчать про лінійний обрив кінетичних ланцюгів, очевидно, внаслідок оклюзії, і загальне підпорядкування полімеризації закономірностям органодисперсійної полімеризації.

Під час полімеризації стиролу в розчині ДМФА, ініційованої телехелатним олігопероксидом оліго(ДМАЕМ-БА)-МП, утворюються блок-кополімери типу А-В, у яких блок А містить ланки БА та ДМАЕМ, а блок Б – полістирол. Утворення блок-кополімеру підтверджується ІЧ спектроскопією, а також зростанням молекулярної маси полімеру та зміною розчинності і колоїдно-хімічних властивостей одержаного полімеру порівняно з вихідним олігопероксидом.

Біосумісні блок-кополімери отримано полімеризацією N-(2-гідроксипропіл)-метакриламідом (ГПМА), ініційованою оліго(ВА-МАНГ)-МП у воді. Процес характеризувався високими швидкістю та конверсією мономерів. Як і під час полімеризації стиролу, збільшення концентрації ініціатора в системі приводило до зростання швидкості та зменшення довжини блока утворюваного полімеру і коефіцієнта полідисперсності.

Аналіз молекулярно-масового розподілу (рис. 11) показує, що в результаті полімеризації, ініційованої телехелатним олігопероксидом у водно-лужному середовищі, зростає молекулярна маса полімеру порівняно з вихідним олігомерним ініціатором, причому збільшення концентрації ініціатора приводить до зменшення довжини прищепленого блоку та полідисперсності блок-кополімеру.

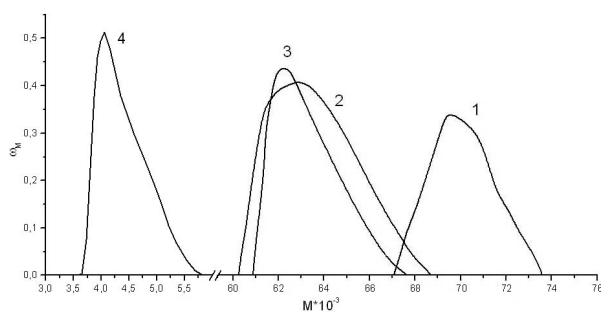


Рис. 11. Диференційні криві молекулярно-масового розподілу оліго(ВА-МАНГ)-блок-полі(ГПМА) при [ТОП], моль/л: 1 - 0,0067; 2 - 0,0133; 3 - 0,02; та оліго(ВА-МАНГ)-МП (4).

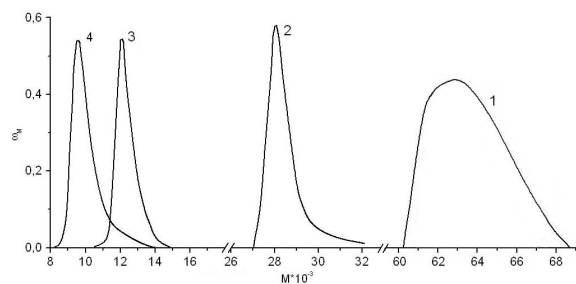


Рис. 12. Диференційні криві молекулярно-масового розподілу оліго(ВА-МАНГ)-блок-полі(ГПМА). [m-ДДМ], %_{мон}: 1 - 0; 2 - 0,1; 3 - 0,5; 4 – 1.

Використання регулятора росту ланцюга *трет*-додецилмеркаптану (*m*-ДДМ) під час полімеризації, ініційованої цим олігомером, забезпечує істотне зниження молекулярної маси блок-кополімерів (9000...13000) та вузький молекулярно-масовий розподіл (рис. 12). Це зумовлює їхню кращу розчинність та можливість регулювати колоїдно-хімічні властивості.

Структуру блок-кополімерів оліго(ВА-МАНГ)-МП з ГПМА, а також НООС-оліго(ВП)-МП з 2-гідроксіетилметакрилатом (ГЕМА) підтверджено результатами ЯМР ¹Н спектроскопії, елементним аналізом та молекулярно-масовими характеристиками.

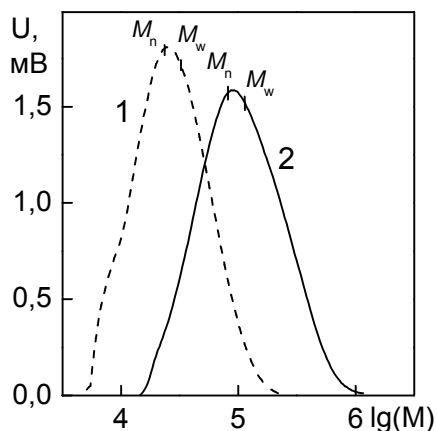


Рис. 13. Диференційні криві молекулярно-масового розподілу НООС-оліго(ВП)-МП (1) та оліго(ВП)-блок-полі(ГЕМА) (2), одержаного полімеризацією в етанолі.

способом частинки модифікували готовим полімером. Одержання модифікованих частинок цими способами підтверджено елементним аналізом.

Як видно з рис. 11–13, використовуючи різні телехелатні олігопероксиди як ініціатори радикальної полімеризації різних за природою мономерів, та змінюючи умови синтезу, можна отримати блок-кополімери з потрібною функціональністю, молекулярно-масовими характеристиками та властивостями, що забезпечує можливості їх цільового використання.

Модифікацію магеміту блок-кополімером оліго(ВА-МАНГ)-блок-полі(ГПМА) здійснювали двома способами. За першим частинки спочатку модифікували оліго(ВА-МАНГ)-МП, після чого здійснювали ініційовану з поверхні полімеризацію ГПМА. За другим

Біологічна активність систем доставки ліків на синтезованих носіях

Тестування водних протиракових препаратів на культурах пухлинних клітин (*in vitro*) та мишах з прищепленою лімфомою (*in vivo*), які містять телехелатний олігоелектроліт-носіє, іммобілізований на ньому доксорубіцин та фосфатидилхолін як вектор, показало, що чиста терапевтична система без іммобілізованого доксорубіцину не виявляє вираженої протипухлинної активності, що свідчить про низьку токсичність оліго(ВА-МАНГ)-МП. Терапевтичні системи доставки доксорубіцину з дослідженим носієм впливають на приріст клітин значно більше, ніж чистий доксорубіцин. Навіть у концентраціях 0,005 та 0,05 мг/л спостерігалась виражена протипухлинна дія вже на 24-ту годину інкубації (рис. 14, а).

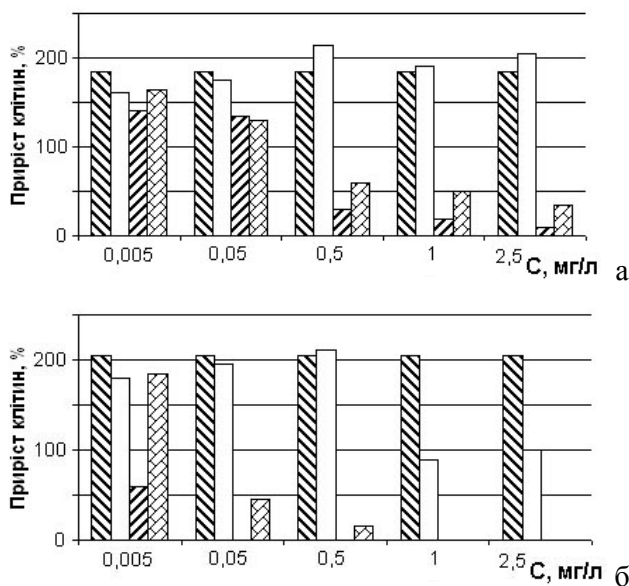


Рис. 14. Приріст клітин L1210 через 24 години (а) та 72 години (б) інкубації відносно початкової кількості клітин.

- чисте культуральне середовище;
- оліго(ВА-МАНГ)-МП;
- доксорубіцин на оліго(ВА-МАНГ)-МП;
- доксорубіцин

Причому приріст клітин у присутності носія з доксорубіцином у цих концентраціях був аналогічний приросту клітин у разі дії чистого доксорубіцину у концентраціях, на порядок більших. Це свідчить про набагато вищу ефективність дії

протипухлинного препарату доксорубіцину в терапевтичній системі доставки з новим носієм, ніж у чистому вигляді. На 72-гу годину протипухлинна дія системи зберігається (рис. 14, б).

Коолігомери оліго(ВА-МАНГ)-МП використовували для зв'язування есулану (S-етилового естеру тіосульфокислоти) у результаті взаємодії аміногрупи есулану з ангідридною групою коолігомеру. Одержаний аддукт добре розчинявся у воді. Утворення хімічного зв'язку підтверджене результатами ІЧ спектроскопії. Результати мікробіологічних досліджень методом серійних розведень показали протигрибкову та слабку антибактеріальну активність препарату.

Наявність у блок-кополімері оліго(ВА-МАНГ)-блок-полі(ГПМА) двох різних за гідрофільністю сегментів, які призводять до утворення міцелоподібних структур у водних розчинах, дала підстави зробити допущення, що такі сполуки можуть бути використані для зв'язування низькомолекулярних лікарських субстанцій шляхом їхньої солюбілізації з наданням останнім розчинності у воді. Об'єктом досліджень вибрано антибіотик левоміцетин. Відсутність хімічного зв'язування підтверджена результатами УФ спектроскопії. Перевірка протимікробної активності препаратів левоміцетину виявила посилення терапевтичного ефекту порівняно з чистим антибіотиком (рис. 15).

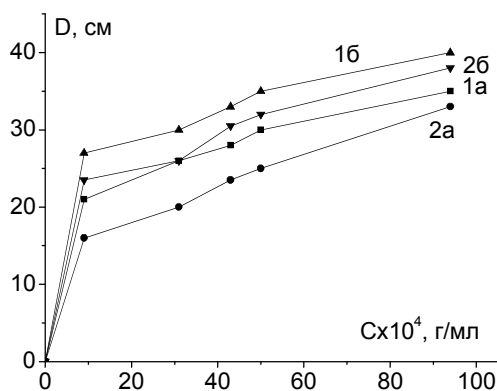


Рис. 15. Діаметр області дії левоміцетину (а) та препарату з солюбілізованим левоміцетином (б) на культурі мікроорганізмів під час досліджень за методом лунок: 1 – *Escherichia coli*; 2 – *Staphylococcus aureus*.

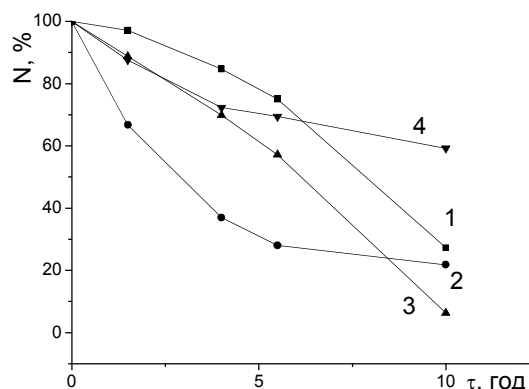


Рис. 16. Залежність рівня експресії клітинного пріону від часу для о-ОДН, комплементарних до: 1 – кеп-ділянки мРНК пріону; 2 – ділянки старт-кодону мРНК пріону; 3 – ВРЗ мРНК пріону та олігомеру оліго(ДМАЕМ)-МП (4).

Результати дослідження впливу оліго(ДМАЕМ)-МП та його комплексів з олігонуклеотидом ОДН (о-ОДН) на лінії клітин L1210 *in vitro* (рис. 16) свідчать, що цей олігомер значно знижує рівень експресії клітинного пріону, а його комплекс з РНК може бути доставлений в клітини без пошкоджень, забезпечуючи ще більше зменшення експресії пріону.

Радикально ініційоване прищеплення до поверхні наночастинок магеміту, модифікованих НООС-оліго(ВП)-МП, кополімерів акрилової кислоти заданої довжини та функціональності забезпечує іммобілізацію ферменту аргінази (біоаналітичний реагент у протираковій терапії) із майже повним збереженням його активності.

ВИСНОВКИ

1. Вперше встановлено основні закономірності теломеризації за участю функціонального телогену α -аралкілпероксиду і розроблено засади керованого синтезу нових поверхнево-активних олігоелектролітів з кінцевим пероксидовмісним фрагментом та блок-кополімерів на їхній основі для використання як носіїв лікарських сполук, ДНК та нанорозмірних водних систем доставки.

2. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено можливість регулювання будови, молекулярно-масових характеристик та колоїдно-хімічних властивостей нових водорозчинних поверхнево-активних телехелатних олігопероксидів неіонного, аніонного та катіонного типів.

3. Встановлено кінетичні параметри розкладу кінцевого пероксидовмісного фрагмента поверхнево-активних олігопероксидів у середовищах різної полярності та виявлено індукований розклад пероксидовмісних фрагментів у гідрофобних зонах міцелоподібних структур, які утворюють олігоелектроліти у воді, на відміну від мономолекулярного розкладу в органічних розчинниках.

4. Вивчено закономірності гетеро- та гомофазної полімеризації, ініційованої телехелатними функціональними олігопероксидами, і показано можливість використовувати поверхнево-активні олігопероксиди як емульгатори та ініціатори радикальної полімеризації для утворення нанорозмірних полімерних дисперсій та одержання блок-кополімерів з контрольованими молекулярно-масовими характеристиками та функціональністю блоків.

5. Отримано наночастинки магеміту з функціональною олігопероксидною оболонкою та вузьким розподілом за розмірами, на яких можна формувати прищеплені шари блок-кополімерів полімеризацією, ініційованою з поверхні цих частинок.

6. Встановлено можливість іммобілізації біологічно активних субстанцій телехелатними олігоелектролітами, блок-кополімерами і модифікованими магнітними наночастинками та створено високоефективні і нетоксичні водорозчинні системи транспортування ліків та ДНК у клітину.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ

1. Скорохода Т. В. Радикальна полімеризація N-(2-гідроксипропіл)метакриламиду, ініційована телехелатними олігопероксидами / Т. В. Скорохода, О. С. Заїченко // Вопросы химии и химической технологии. – 2009. – № 1. – С. 47–50 (*особистий внесок автора: синтез блок-кополімерів, дослідження їхніх властивостей, модифікація поверхні наночастинок, написання статті*).

2. Development of novel linear, block and branched oligoelectrolytes and functionally targeting nanoparticles / Alexander Zaichenko, Natalya Mitina, Oleh Shevchuk, Katerina Rayevska, Volodymyr Lobaz, Taras Skorokhoda, Rostyslav Stoika // Pure and Applied Chemistry. – 2008. – Vol. 80, № 11. – P. 2309–2326 (*синтез пероксидовмісних олігомерів та підготовка зразків для проведення модифікації поверхні частинок*).

3. Скорохода Т. В. Синтез та властивості нових телехелатних олігопероксидів – ініціаторів радикальної полімеризації / Т. В. Скорохода, В. Р. Лобаз, О. С. Заїченко // Вісник Національного університету “Львівська політехніка”. “Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – 2008. – № 609. – С. 352–355 (*синтез поверхнево-активних олігопероксидів, дослідження полімеризації, ініційованої телехелатними олігопероксидами та синтез наночастинок, написання статті*).

4. Design of polymers of block, comb-like and highly branched structures with peroxide-containing chains / A. Zaichenko, N. Mitina, K. Raevska, T. Skorohoda, J. Zawadiak, D. Gilner, V. Lobaz, V. Novikov // *Chemistry & Chemical Technology*. – 2007. – Vol.1, № 2. – P. 83–86 (*дослідження закономірностей одержання блок-кополімерів*).
5. Водорозчинні полімерні аддукти есулану з бактерицидними та антигрибковими властивостями / О. В. Федорова, Н. Є. Мітіна, Т. В. Скорохода, В. І. Лубенець, В. П. Новіков, О. С. Заіченко // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”*. “Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – 2004. – № 516. – С. 63–65 (*синтез та дослідження властивостей аддуктів олігопероксидів з есуланом, написання статті*).
6. Скорохода Т. В. Синтез водорозчинних біологічно активних препаратів на основі функціональних олігопероксидів // Т. В. Скорохода, С. В. Половкович, О. В. Федорова // *Тези доповідей Міжнародної конференції студентів та аспірантів [“Сучасні напрямки розвитку хімії”]*, (Одеса, 19–23 квітня 2004 р.) / *Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова* – С. 110.
7. Micellar and colloidal carriers for drug delivery on the basis of oligoperoxide surfactants // Zayarnyuk N., Skorokhoda T., Zaichenko A., Solod M., Chervetsova V., Lubenets V., Novikov V. // *Тезиси докладов ІХ Міжнародної конференції по хімії і фізикохімії олигомерів [“Олигомеры 2005”]*, (Одесса, 13–16 сентября 2005 г.) / *Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАНУ* – С. 246.
8. Скорохода Т. В. Одержання водних препаратів левоміцетину шляхом його солюбілізації аніонними функціональними олігоелектролітами // Т. В. Скорохода // *Збірка тез доповідей учасників І Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених*, (Київ, 27–29 квітня 2006 р.) / *Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут”* – С. 87.
9. Simple approach to the synthesis of surface functionalized magnetic nanocarriers for targeted drug delivery // V. Lobaz, T. Skorokhoda, A. Zaichenko, O. Shevchuk, V. Novikov // *Abstracts of Ukrainian-German Symposium on Nanobiotechnology*, (Kyiv, December 14–16, 2006) / *Kyiv Taras Shevchenko National University* – P. 98.
10. Micelle Forming Intermolecular Complexes of Anionic Oligoperoxides with Cationic Surfactant // A. Tugay, V. Zakordonskiy, A. Zaichenko, N. Mitina, T. Skorokhoda // *3rd International Symposium on [“Reactive Polymers in Inhomogeneous Systems, in Melts, and at Interfaces”]*. Abstract Book, (Dresden, Germany, September 23–26, 2007) / *Technical University of Dresden* – P. 149.
11. Скорохода Т. В. Синтез и свойства новых функциональных олигомеров с концевой пероксидной группой // Т. В. Скорохода, Т. О. Шаготова // *Материалы XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам [“Ломоносов - 2008”]*, (Москва, Россия, 8–11 апреля 2008 г.) / *Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова* – С. 202.
12. Cell Recognizable Magnetic Nanocarriers for Tumor Targeting, Detection and Hyperthermia, Administration: Oligoperoxide Surfactant Based Synthesis // V. Lobaz, T. Skorokhoda, O. Shevchuk, R. Bilyy, N. Mitina, A. Voloshynovsky, R. Stoika, A. Zaichenko // *7th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*. Abstract Booklet, (Vancouver, Canada, May 20–24, 2008) / *University of British Columbia* – P. 147.
13. Coating of magnetic particles by anchoring of polymers // Janata M., Skorokhoda T., Benes M. J., Pollert E., Zaichenko A. S. // *48th Microsymposium on [“Polymer Colloids: From Design to Biomedical and Industrial Applications”]*. Programme Booklet, (Prague, Czech Republic, July 20–24, 2008) / *Institute of Macromolecular Chemistry ASCR* – P. 123.
14. Cell Recognizable Functional Nanocarriers with Magnetosensitivity on the Basis of Me⁰ and Me_xO_y for Pathological Cell Detection and Treatment // T. Skorokhoda, V. Lobaz, O. Shevchuk, R. Bilyy, N. Mitina, A. Zaichenko, V. Novikov, R. Stoika // *48th Microsymposium on [“Polymer Colloids: From Design to Biomedical and Industrial Applications”]*. Programme Booklet, (Prague, Czech Republic, July 20–24, 2008) / *Institute of Macromolecular Chemistry ASCR* – P. 172.
15. Super Paramagnetic Nanoparticles with Functional Reactive Polymer Shell // T. Skorokhoda, V. Lobaz, O. Shevchuk, N. Mitina, A. Zaichenko, V. Novikov // *Abstracts of German-Ukrainian*

Symposium on Nanoscience and Nanotechnology 2008, (Essen, Germany, September 22–25, 2008) / University of Duisburg-Essen – P. 137.

16. Біологічно активні водні препарати есулану та левоміцетину на олігомерних носіях // Т. В. Скорохода, В. Р. Лобаз, Т. О. Шаготова, В. П. Новіков, О. С. Заїченко // Тези доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції [“Біотехнологія. Освіта. Наука. Практика”], (Дніпропетровськ, 11–13 листопада, 2008) / Український державний хіміко-технологічний університет – С. 57.

АНОТАЦІЯ

Скорохода Т. В. Поверхнево-активні α -аралкілпероксидовмісні телехелатні олігоелектроліти та блок-кополімери на їхній основі. – Рукопис.

Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук. Національний університет “Львівська політехніка”, Львів, 2009.

Дисертаційна робота стосується створення нових біологічно інертних функціональних (ко)олігомерів вінілацетату, малеїнового ангідриду, бутилакрилату, N-вінілпіролідону та N,N-диметиламіноетилметакрилату з кінцевим пероксидовмісним фрагментом, з контрольованою функціональністю та молекулярною масою, які здатні бути ініціаторами реакцій радикальної полімеризації. Вивчено вплив різноманітних факторів, таких як концентрація ініціатора, співвідношення мономерів, концентрація мономерів та α -аралкілпероксиду в реакційному середовищі, на характеристики кінцевого олігомеру. Досліджено колоїдно-хімічні характеристики водних розчинів олігомерів, зокрема показано, що олігомери є поверхнево активними й утворюють надмолекулярні міцелоподібні структури. Визначено кінетичні та термодинамічні параметри розкладу пероксидовмісного кінцевого фрагмента олігомерів. Синтезовані олігомери виявились ефективними ініціаторами радикальної полімеризації за температур понад 353 К. Встановлено вплив концентрації олігомерного ініціатора на швидкість перебігу емульсійної, вододисперсійної полімеризації та полімеризації у розчині стиролу та N-(2-гідроксипропіл)метакриламід. Здійснено модифікацію магнітних наночастинок Fe_2O_3 синтезованими олігомерами та блок-кополімерами, а також повторну модифікацію частинок за допомогою прищепленої полімеризації, ініційованої кінцевим пероксидовмісним фрагментом олігомеру. Виконано зв'язування низькомолекулярних біологічно активних речовин та ДНК створенням нових хімічних зв'язків, солюбілізацією та комплексоутворенням з отриманням розчинних у воді препаратів. Показано високу протимікробну та протипухлинну дію отриманих лікарських засобів, а також успішно здійснено трансфекцію клітин комплексом олігомеру з ДНК.

Ключові слова: телехелатні олігоперокси, блок-кополімери, магнітні наночастинок, прищеплена полімеризація, системи доставки ліків.

АННОТАЦИЯ

Скорохода Т.В. Поверхностно-активные α -аралкилпероксидсодержащие телехелатные олигоэлектролиты и блок-сополимеры на их основе. – Рукопись.

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений. Национальный университет “Львовська політехніка”, Львов, 2009.

Диссертационная работа посвящена созданию новых биологически инертных (co)олигомеров винилацетата, малеинового ангидрида, бутилакрилата, N-винилпирролидона и N,N-диметиламиноэтилметакрилата неионного, анионного и катионного типов с концевым пероксидсодержащим фрагментом с контролируемой функциональностью и молекулярным весом, способных выступать инициаторами реакций радикальной полимеризации. Изучено влияние различных факторов, таких как концентрация инициатора, соотношение мономеров, концентрация мономеров и монопероксида в реакционной среде на характеристики конечного олигомера (молекулярный вес, степень функционализации (пероксидации)). Исследованы коллоидно-химические характеристики водных растворов олигомеров, в частности показано, что олигомеры являются поверхностно-активными, и при достижении некоторой концентрации в растворе образуют сверхмолекулярные мицеллообразные структуры. Определены кинетические и термодинамические параметры распада концевого пероксидсодержащего фрагмента олигомеров. Синтезированные олигомеры показали себя эффективными инициаторами радикальной полимеризации при температурах выше 353 К. Изучено влияние концентрации олигомерного инициатора на скорость протекания эмульсионной, вододисперсионной полимеризации и полимеризации в растворе стирола и полимеризации в растворе N-(2-гидроксипропил)метакриламида. С помощью введения в реакционную среду *трет*-додецилмеркаптана предложено способ регулирования молекулярного веса блок-сополимера и соотношение блоков в составе блок-сополимера. Осуществлена модификация магнитных наночастиц Fe₂O₃ синтезированными олигомерами и блок-сополимерами. Полученные частицы характеризуются низкой степенью полидисперсности и хорошей седиментационной стабильностью в водных и некоторых органических растворах. Успешно выполнена повторная модификация частиц путем привитой полимеризации, инициированной концевым пероксидсодержащим фрагментом олигомера. Проведено связывание низкомолекулярных биологически активных веществ и ДНК с помощью создания новых химических связей, солюбилизации и комплексообразования с получением водорастворимых препаратов. Показано хорошее противомикробное и противоопухолевое действие полученных лекарственных средств. Успешно произведен процесс трансфекции клеток комплексом олигомера с ДНК, а также показана способность некоторых олигомеров понижать уровень экспрессии клеточного приона.

Ключевые слова: телехелатные олигопероксиды, блок-сополимеры, магнитные наночастицы, привитая полимеризация, системы доставки лекарственных средств.

SUMMARY

Skorokhoda T. Surface active α -aralkylperoxide-containing telechelic oligoelectrolytes and block-copolymers on their basis. – Manuscript.

Thesis for a PhD degree in Chemical Sciences, specialty 02.00.06 – Chemistry of Macromolecular Compounds. Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2009.

The thesis is devoted to the development of novel biologically inert (co)oligomers of vinyl acetate, maleic anhydride, butyl acrylate, N-vinylpyrrolidone and N,N-dimethylaminoethyl acrylate with end peroxide-containing fragment, tailored functionality and molecular weight distribution, which can be used as initiators of radical polymerization. Influence of different factors, such as initiator concentration, monomers ratio, concentration of monomers and α -aralkylperoxide on final oligomer characteristics was studied. Colloid-chemical characteristics of oligomers water solutions were studied and it was shown that oligomers are surface-active substances capable to form supermolecular micelle-like structures. Kinetic and thermodynamic parameters of the decomposition of oligomer's end peroxide-containing fragment were determined. Synthesized oligomers were effective initiators of radical polymerization at temperatures over 353K. Influence of oligomeric initiator concentration on the rate of water-dispersion and solution polymerization of styrene and solution polymerization of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide was studied. Maghemite nanoparticles were modified with synthesized oligomers and block-copolymers and following graft polymerization, initiated by oligomer's end peroxide-containing fragment. Immobilization of low-molecular biologically active substances and DNA via chemical reactions, solubilization and complex formation was studied and water based drug (gene) delivery systems were developed. Good antibacterial effect and high anticancer efficiency of novel drug delivery systems were achieved and transfection of cells with complex oligomer/DNA was successfully carried out.

Keywords: telechelic oligoperoxide, block-copolymers, magnetic nanoparticles, graft polymerization, drug delivery systems.