

УДК 541.64

О.Л. Паюк ^а, Н.Є. Мітіна ^а, А.О. Рябцева ^а, В.М. Гарамус ^б, Л.В. Долинська ^а,
З.Я. Надашкевич ^а, О.С. Заїченко ^а

СТРУКТУРА ТА КОЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІМЕРНИХ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЬ- ВМІСНИХ МАКРОМЕРІВ

^а Національний університет «Львівська політехніка»

^б Helmholtz-Zentrum Geesthacht, Centre for Materials and Coastal Research, Geesthacht, Німеччина

Досліджено синтез гребенеподібних гомо- та кополімерів з кінцевим пероксидним фрагментом полімеризацією поліетиленгліколь (ПЕГ)-вмісних макромерів в присутності пероксид-функціонального передавача ланцюга. Показано залежність довжин кінетичних і матеріальних ланцюгів полімерів від концентрації передавача ланцюга внаслідок його слабкоінгібуючого впливу. Визначено константи швидкості кополімеризації ПЕГ-метакрилату з диметилмалеїнатом (ДММ) та розраховано параметри мікроструктури кополімерів, які при певній концентрації ДММ у мономерній суміші наближаються до альтернантного чергування ланок комономерів. Структури кополімерів підтверджували результатами функціонального та елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії. Встановлено залежність розчинності та колоїдно-хімічних характеристик гребенеподібних ПЕГ-вмісних полімерів від їх мікроструктури. Підтверджене пояснення залежності розчинності та колоїдно-хімічних властивостей полімерів наявністю слабких взаємодій між бічними ПЕГ ланцюгами. Показано, що подрібнення блоків з ПЕГ-макромера ланок в результаті кополімеризації макромера з ДММ спричиняє помітні зміни колоїдно-хімічних властивостей полімерів.

Ключові слова: гребенеподібні кополімери, ПЕГ-вмісні макромери, мікроструктура, слабкі взаємодії, розчинність, колоїдно-хімічні властивості.

DOI: 10.32434/0321-4095-2018-121-6-63-71

Вступ

Розчинність у воді, стабільність, біологічна сумісність, інертність у фізіологічних рідинах в організмі – основні вимоги, що висуваються до полімерних носіїв у системах доставки лікарських препаратів. Особливе значення впливу цих вимог набуває для полімерів блокової та розгалуженої будови, які поєднують блоки та ланцюги поліелектролітної, неіонної природи, в тому числі поліамфоліти [1], для яких є властивими різні механізми гідратації та утворення розчинів. Полімери, які містять блоки або бічні ланцюги поліетиленгліколів, викликають особливий інтерес до досліджень у зв'язку з поширенням їх використання як носіїв в системах доставки ліків, протеїнів і нуклеїнових кислот. Раніше нами [2] синтезована низка гребенеподібних і розгалужених полімерних поверхнево-активних речовин (ПАР) з бічними ПЕГ лан-

цюгами реакціями монозаміщених поліетиленгліколів з бічними епоксидними групами основного ланцюга. Полімери продемонстрували високу ефективність як міцелярні носії широкого асортименту водорозчинних і нерозчинних у воді протипухлинних препаратів в системах адресної доставки [3]. Введення ПЕГ ланцюгів до молекул носіїв у складі систем доставки запобігає неконтрольованій адсорбції білків і «захисній» реакції макрофагів імунної системи, а отже дозволяє продовжити час циркуляції системи доставки препарату у фізіологічних рідинах організму [4]. Основний наголос робиться на залежності ефективності носія у системі доставки від його архітектури, функціональності, розчинності в біологічних рідинах, конформації в розчині та колоїдно-хімічних властивостей [5]. Відомо [6], що природа, макро- і мікроструктура, а саме, архітектура та розташування гідро-

фобних і гідрофільних функціональних фрагментів в ланцюгах, а також молекулярно-масові характеристики полімерів визначають їх поверхневу активність, конформацію і колоїдно-хімічні властивості в розчинах, такі як морфологія та розміри утворюваних міцелярних структур. З огляду на цей факт актуальним залишається питання впливу макро- та мікроструктур ПЕГ-вмісного полімерного носія на колоїдно-хімічні властивості.

Функціональні поверхнево-активні полімери, в тому числі, ПЕГ-вмісні, з кінцевою пероксидною групою є перспективними прекурсорами – макроініціаторами для конструювання різноманітних за структурою та властивостями блок кополімерів [7]. Запропонований нами підхід одержання ПЕГ-вмісних гребенеподібних макроініціаторів полімеризацією відповідних макромерів метакрилатного типу розширює діапазон доступних поверхнево-активних носіїв лікарських субстанцій. В багатьох роботах [8] встановлено утворення водневих зв'язків етерних атомів кисню поліетиленгліколевих ланцюгів з молекулами води, що обумовлює їх гідратацію та спричиняє розчинність у водних розчинах. Встановлення залежностей та можливості контролю розчинності та колоїдно-хімічних характеристик розчинів нових гребенеподібних полімерів з бічними поліетиленгліколевими ланцюгами у воді від їх мікроструктури є предметом розгляду наданих в роботі результатів експериментальних досліджень.

Експериментальна частина

Матеріали

ПЕГ – метил етер метакрилат (ПЕГМА) з молекулярною масою $M_n=475$ г/моль (Aldrich) використовували без додаткової очистки. Диметил малеїнат (ДММ) (Merck) очищали перегонкою під вакуумом. 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (97%, Aldrich) (ДАК) очищали перекристалізацією. $T_{пл}$ після очистки становила 378–379 К. Пероксид-вмісний передавач ланцюга 1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (монопероксин, МП) синтезовано з трет-бутилгідропероксиду та 2-(4-ізопрофеніл)-2-пропанолу в оцтовокислому середовищі за відомою методикою [9]. Ацетон, гексан, толуол, трет-бутиловий спирт, судан (III) використовували кваліфікації «х.ч.» або «ос.ч.» марки «СФЕРА СІМ» без додаткового очищення. 1,4-діоксан марки «СФЕРА СІМ» очищали перегонкою при атмосферному тиску.

Гребенеподібний кополімер полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (рис. 1) з вмістом функці-

ональних ланок ВЕР:ГМА:ПЕГ 1,2:50,2:48,6 мол.% ($M_n \sim 90000$ г/моль) одержано в результаті взаємодії епоксидвмісного кополімеру полі(ВЕР-ко-ГМА) з моно заміщеним ПЕГ [2].

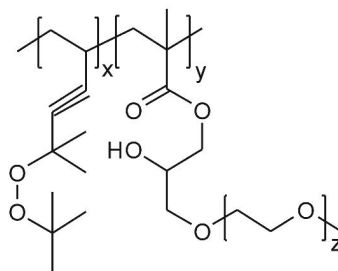


Рис. 1. Структура полімеру полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ

Методи досліджень

Синтез телехелатних ПЕГ вмісних олігопероксидів гребенеподібної будови

Кополімери полі(поліетилен гліколь метил етер метакрилат)-МП (полі(ПЕГМА)-МП) та полі((поліетилен гліколь метил етер метакрилат)-ко-(диметил малеїнат))-МП (полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП) синтезовані методом радикальної полімеризації ПЕГМА (з $M_n \sim 475$ г/моль) або кополімеризації ПЕГМА та ДММ ([мономер]=1 моль/л) ініційованої ДАК ([ДАК]=0,06 моль/л) в середовищі 1,4-діоксану в присутності телогену – МП ([МП]=0,1–0,5 моль/л) за методикою описаною раніше [10]. Одержані продукти реакції були очищені методом дробного фракціонування після ретельного підбору розчинника та осаджувача для даної системи. Очищені полімери висушували до постійної маси після чого визначали їх вихід.

Характеристика полімерів

ІЧ-спектри синтезованих полімерів були записані з полімерних плівок, що одержували з розчинів у тетрагідрофурані, на приладі Specord-M80. За результатами газорідної хроматографії продуктів розпаду кінцевого пероксидного фрагменту при температурі ізокінетичної точки (473 К) визначали вміст пероксидних фрагментів у продукті реакції та значення середньочисельних молекулярних мас телехелатних олігопероксидів [11].

Константи кополімеризації для пари мономерів ПЕГМА (M_1) та ДММ (M_2) r_1 та r_2 були розраховані за експериментально визначеними складами кополімерів, що отримували до ступеня перетворення мономерної суміші 7–10%, методом Файнемана-Росса, де рівняння складу кополімеру записується в лінеаризованій формі:

$$Y = r_2 - r_1 \cdot x,$$

де $y = \frac{f_1(1-2f_1)}{(1-f_1)F_1} f_1$ та $x = \left(\frac{f_1}{1-f_1} \right) \frac{1-F_1}{F_1}$, f_1 – мольна

частка мономеру M_1 у реакційній суміші, F_1 – вміст ланок M_1 в кополімері.

Мікроструктуру кополімерів полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП розраховували за відомою методикою, використовуючи для розрахунків експериментально одержані значення констант кополімеризації [12].

Поверхневий натяг водних розчинів полімерів вимірювали на приладі ППНЛ-1, що працює за принципом вимірювання максимального тиску розриву бульбашки [13].

Гідродинамічні розміри міцелярних структур у водному середовищі вимірювали методом динамічного світлорозсіювання на приладі DynaPro NanoStar (Wyatt Technology, USA) за технологією неінвазивного зворотного світлорозсіювання при температурі 298 К. Концентрація зразків становила 2,5 мг/мл.

Солюбілізацію гідрофобного барвника судану (III) у водних розчинах полімерних ПАР здійснювали за відомою методикою [14]. Попередньо готували серію водних розчинів полімерів з концентрацією 0,5–3,5% об'ємом 4 мл та залишали на 48 год. Потім наважку судану (III) ($5 \cdot 10^{-3}$ г) додавали до водного розчину полімеру з відповідною концентрацією та ставили на перемішування магнітною мішалкою протягом 2–3 год. Системи з барвником залишали на 48 год для встановлення рівноваги. Після цього водну фазу фільтрували від барвника, що не солюбілізував, та розводили з ацетоном. Як контроль використовували розчини полімерів відповідної концентрації у суміші розчинників вода – ацетон. Співвідношення між розчинниками в одержаних системах становило 50:50. Оптичну густину одержаних систем визначали на спектрофотометрі Unico 1201 (United Products & Instruments, Inc, USA) використовуючи кювети з товщиною поглинаючого шару $l=0,5$ см та довжину хвилі $\lambda=510$ нм. Кількість солюбілізованого судану (III) визначали використовуючи калібрувальний графік для судану (III) розчиненого у суміші розчинників ацетон – вода. Солюбілізаційну ємність (SP) утворених міцелярних структур визначали за співвідношенням кількості солюбілізованого барвника до його загальної кількості, завантаженої в систему:

$$SP = \frac{[\text{sudan (III)}]_{\text{sol}}}{[\text{sudan (III)}]_0},$$

де $[\text{sudan (III)}]_{\text{sol}}$ – кількість солюбілізованого Судану (III), г/мл; $[\text{sudan (III)}]_0$ – кількість Судану (III), завантаженого в систему, г/мл.

Мутність колоїдних систем (NTU) досліджували при 293 К за допомогою цифрового турбідиметра Turbiquant 1500 T (Merck) при концентрації полімеру 2,5 мг/мл.

Вимірювання кривих мало кутового рентгенівського розсіювання (MPP) здійснювали на приладі 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 із довжиною хвилі $\lambda=1$ Å.

Результати та обговорення

З наданих у табл. 1 результатів кінетичних досліджень видно, що полімеризація ПЕГМА в присутності передавача ланцюга МП підпорядковується законам слабкоінгібованої радикальної полімеризації, що забезпечує контроль довжин кінетичних і матеріальних ланцюгів шляхом варіювання вмісту МП у реакційній суміші. Так, при збільшенні концентрації МП зростає імовірність елементарних актів передачі на молекулу передавача, що обумовлює збільшення виходу олігомерних молекул з кінцевим пероксидним фрагментом МП та звуження їх молекулярно-масового розподілу.

Експериментальні результати (табл. 1) свідчать про утворення ПЕГ-вмісних олігомерів з кінцевим пероксидним фрагментом, причому на вміст олігомерних молекул, що містять кінцеву пероксидну групу, впливає як концентрація МП, як видно, так і концентрація ПЕГМА у складі мономерної суміші при кополімеризації ПЕГМА та ДММ. Видно, що вміст олігомерних молекул з фрагментом МП помітно більший у полі(ПЕГМА)-МП ніж у його кополімерах з ДММ і зменшується зі збільшенням вмісту ДММ у мономерній суміші. На нашу думку, це пояснюється зменшенням кількості більш активних в реакції передачі радикалів, що ростуть, з кінцевою ланкою ПЕГМА із зменшенням вмісту макромеру у мономерній суміші. Експериментально визначені константи кополімеризації ПЕГМА-ДММ відповідають збільшенню тенденції до утворення кополімерів з альтернантною мікроструктурою. Це обумовлює подрібнення блоків з ланок ПЕГМА до 1–2 при певній концентрації ДММ в кополімері та зростанню сумарної кількості блоків.

Загальні структури гребенеподібних полі-

Таблиця 1

Кінетичні параметри полімеризації, молекулярно-масові та структурні характеристики полімерів гребенеподібної будови ([мономер]=1 моль/л, [ДАК]=0,06 моль/л, 343 К, 1,4 – діоксан)

Зразок	[МП]у реакційній суміші, моль/л	Склад пономерної суміші, мол.%		W·10 ⁴ , моль/(л·с)	Вміст мономерних ланок у складі кополімеру, мол.%		Характеристика мікроструктури *			Вміст МП в продукті реакції, мол.%	M _n , г/моль
		ПЕГМА	ДММ		ПЕГМА	ДММ	l _{ПЕГ-МА}	l _{ДММ}	R		
полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП											
полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-1	0,25	73,2	26,8	1,45	85,60	14,20	7,00	1,01	37,6	4,15	104
полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-2		54,8	45,2	2,17	77,51	22,49	3,67	1,03	42,9	4,22	96
полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-3		23,3	76,7	3,59	55,05	44,95	1,67	1,13	72,7	3,50	88
полі(ПЕГ-МА)-МП											
полі(ПЕГМА)-1	0,10	100	-	2,96	100	-	-	-	-	1,18	402
полі(ПЕГМА)-2	0,25			1,57						6,48	72
полі(ПЕГМА)-3	0,50			1,35						13,38	36

Примітка: l – середня довжина блоків з ланок кономерів; R – кількість блоків з однакових ланок на 100 ланок кополімеру розраховані з експериментально визначених констант кополімеризації $r_{1(ПЕГ-МА)}=2,2$ і $r_{2(ДММ)}=0,04$ ($r_1 \cdot r_2=0,088$).

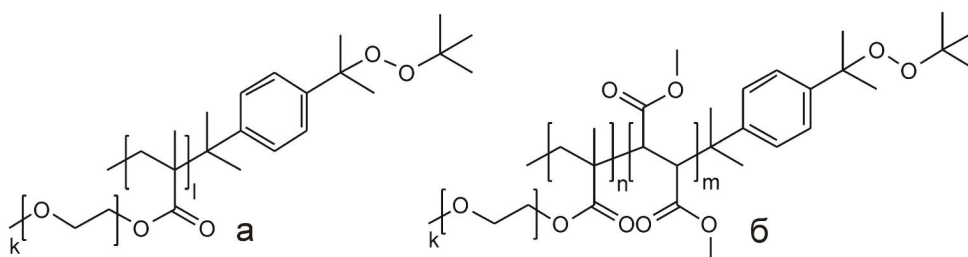


Рис. 2. Структурні формули полі(ПЕГМА)-МП (а) та полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП (б)

мерів з кінцевим пероксидовмісним фрагментом, одержаних полімеризацією та кополімеризацією ПЕГ-МА в присутності пероксид-функціонального передавача ланцюга МП, надані на схемі (рис. 2), підтверджували дослідженням ІЧ-спектрів (рис. 3), елементним та функціональним методами аналізу (табл. 1).

Сигнали в діапазоні частот 3400–2870 см⁻¹ відповідають С–Н коливанням вуглецевого скелету. Смуги поглинання 1650, 1728 см⁻¹ відповідають коливанню карбонільної групи, що підтверджує входження до структури полімеру як метакрилатних фрагментів ПЕГМА так і С=О фрагменту у складі ДММ. Коливання 1380, 1360 см⁻¹ відповідають коливанням метильних груп у складі метакрилатних, диметил малеїнатних фрагментів у складі полімеру. Про входження кінцевого пероксидвмісного фрагменту МП до

складу макромолекул свідчить набір сигналів – коливання груп С–(СН₃)₂ за 850, 1200, 1248 см⁻¹ та смуг коливання бензольного кільця на ділянках 1460–1480 та 700 см⁻¹. Сигнали в діапазоні частот 1020, 1104, 1120, 1150, 1272 см⁻¹ відповідають коливанням груп С–О–С, що підтверджує наявність в структурі фрагментів ПЕГ. Широки смуги в діапазоні довжин хвиль 3500 см⁻¹ у спектрах кополімерів вказують на зв'язану воду бічними ПЕГ-ланцюгами у складі синтезованих макромолекул.

ПЕГ-вмісні гребенеподібні полімери розчиняються у воді, знижують поверхневий натяг розчинів та утворюють колоїдні системи з різними за розміром міцелоподібними структурами (табл. 2). Причому, видно, що розчинність і колоїдно-хімічні властивості визначаються природою та, перш за все, мікроструктурою полі-

Таблиця 2

Колоїдно-хімічні характеристики ПЕГ-вмісних полімерів гребенеподібної будови

Кополімер	ККМ·10 ⁴ , моль/л	σ _{ККМ} , мН/м	Γ _∞ ·10 ⁶ , моль/м ²	S ₀ , Å ²	NTU*
полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ					
полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ	1,22	32,0	0,56	292	0,62
полі(ПЕГ-МА)-МП					
полі(ПЕГМА)-1	5,64	48,42	0,55	305	–
полі(ПЕГМА)-2	8,22	44,02	0,61	274	332
полі(ПЕГМА)-3	99,5	38,6	0,66	254	–
полі(ПЕГ-МА-ко-ДММ)-МП					
полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-1	13,1	51,72	0,66	260	2,64
полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-2	24	48,88	1,33	125	3,00
полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-3	43,7	46,72	1,79	93	3,68

Примітка: [полімер]=2,5 мг/мл.

мерів, що містять бічні ПЕГ ланцюги.

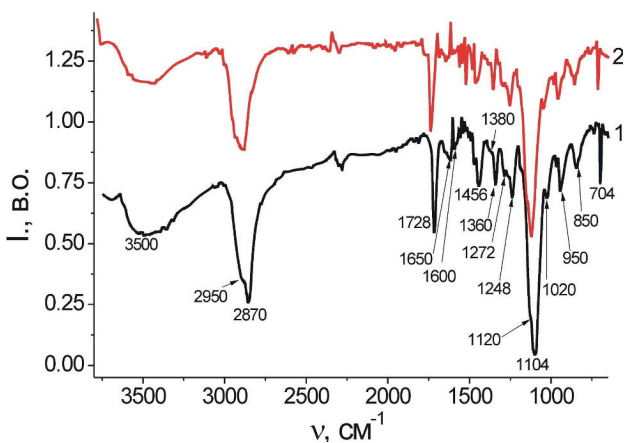


Рис. 3. ІЧ-спектри гребенеподібних олігопероксидів полі(ПЕГМА)-МП (зразок полі(ПЕГМА)-2) (1) та полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП (зразок полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-2) (2)

Видно (табл. 2), що поверхнева активність є нижчою, а концентрація, при якій утворюються міцелоподібні структури (ККМ), є суттєво вищою у кополімерів ПЕГМА з ДММ в порівнянні з полі(ПЕГМА)-МП (зразок полі(ПЕГМА)-2) та полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ. Причому ККМ збільшується зі збільшенням вмісту ДММ в кополімері проти очікування зростання поверхневої активності з введенням гідрофобних ланок ДММ. На нашу думку, це пояснюється подрібненням блоків з ланок ПЕГМА в результаті кополімеризації та утворенням полімерного ланцюга із переважно альтернантним розташуванням ланок комономерів. Це унеможливує утворення гідрофобних зон бічними ланцюгами ПЕГ, які стоять поряд, внаслідок їх гідрофоб-

них взаємодій або утворення місточків між ними молекулами води та обумовлює зростання розчинності в результаті підвищеної гідратації ПЕГ-ланцюгів.

Зменшення мутності розчину на два порядки у кополімерів ПЕГМА з гідрофобними ланками ДММ та ще більше у кополімерів, отриманих взаємодією монозаміщених ПЕГ з бічними епоксидними групами кополімеру [2], що априорі унеможливує знаходження поряд двох бічних ланцюгів ПЕГ, в порівнянні з полі(ПЕГ-МА), свідчить на користь такого пояснення (табл. 2). Зміна мікроструктури гребенеподібних полімерів спричиняє також зменшення розмірів та зміною морфології утворюваних ними міцелоподібних структур, що пояснюється збільшенням гнучкості кополімерних ланцюгів у порівнянні з гомополімером і, відповідно, зміною конформації ланцюгів кополімерів у розчині (рис. 4).

Результати малокутового рентгеноструктурного дослідження свідчать про утворення молекулами гомополімеру більших за розміром кластерних супрамолекулярних структур з підвищеною щільністю пакування на відміну від більш пухких і менших за розміром міцел, утворюваних кополімерами ПЕГМА з ДММ або ПЕГ-вмісними гребенеподібними кополімерами на основі гліцидилметакрилату (ГМА) (рис. 5). Інтервал низьких векторів розсіювання інтерпретовано з використанням концепції масштабування $I(q) \sim q^{-\alpha}$ [15]. Докази існування фрактальних структур з міцел в субмікронному і нанометровому масштабах одержані з використанням методики [15,16]. Аналіз кривих розсіювання в координатах $\lg I(q) - \lg q$ дозволив проаналізу-

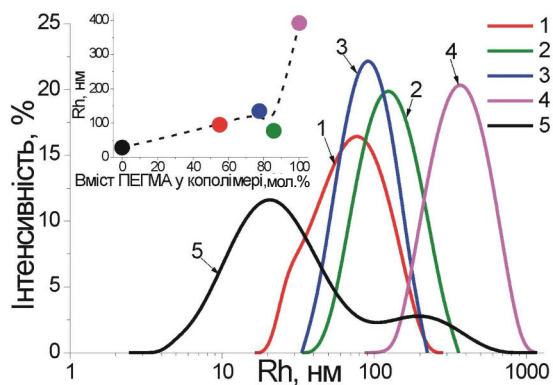


Рис. 4. Зміна гідродинамічних радіусів міцелярних структур утворених гребенеподібними кополімерами з різною мікроструктурою полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП (1,2,3), полі(ПЕГМА)-МП (4) та полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (5), [полімер]=2,5 мг/мл ($[PEGMA]_{у\ кополімері}=100$ мол. % (4); 85,6 мол. % (1); 77,51 мол. % (2); 55,05 мол. % (3); 0 мол. % (5))

вати просторову будову міцелярних структур на основі досліджуваних кополімерів. Нахил визначеної лінійної ділянки залежності інтенсивності розсіювання від координати розсіювання в подвійних логарифмічних координатах (а) залежить від внутрішньої структури міцели [15].

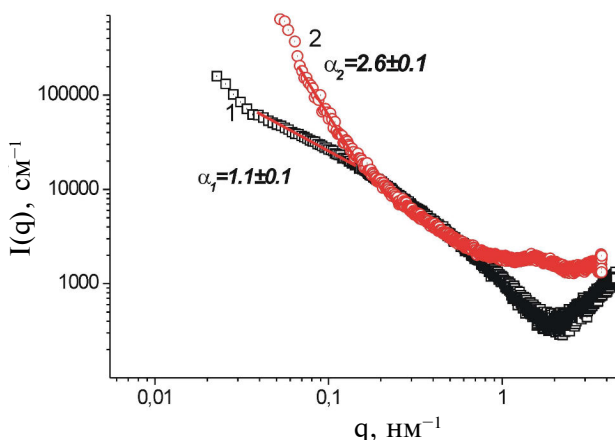


Рис. 5. MPP дифрактограми полі(ПЕГМА)-МП ($M_n \sim 7200$ г/моль) (1) та полі(ВЕР-ко-ГМА (5:95%))-графт-ПЕГ 750 ($M_n \sim 90000$ г/моль) (2) (полімер 0,01 г/мл). Суцільні лінії являють собою лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування)

Метод малокутового рентгенівського розсіювання досить чутливий до кластероутворення в розчинах [17]. Якщо кластер має ланцюгову структуру, то $\alpha=1$, у випадку фрактального кластеру $1 < \alpha < 3$ [15,16]. У разі структур, сформова-

них молекулами полі(ПЕГМА)-МП, спостерігається утворення кластера зі структурою, наближеною до ланцюгової ($\alpha=1,1$). Значення $\alpha < 3$ при утворенні міцелоподібної структури з молекул полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) свідчить про формування структури типу масовий фрактал з нещільним ядром і гідрофільною полімерною оболонкою. Виходячи з цих міркувань, загальні структури полімерних міцел, утворених полі(ПЕГМА)-МП та полі(ВЕР-ко-ГМА (5:95%))-графт-ПЕГ750, можна зобразити наступним чином (рис. 6).

Результати малокутового рентгенівського розсіювання свідчать про утворення досліджуваними полімерами міцелярних структур з різною морфологією (рис. 6), яка визначається мікроструктурою полімерних ланцюгів, а саме довжиною та вмістом блоків, утворених, перш за все, ланками ПЕГ метакрилату. Так, молекули полі(ПЕГМА), які містять розташовані поряд бічні поліетилен гліколеві ланцюги внаслідок взаємодії між ними, утворюють великі за розміром кластерні структури з високою щільністю пакування ядра полімерних міцел на відміну від міцел кополімерів полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ та полі(ПЕГМА-ко-ДММ) з більш пухким ядром внаслідок відсутності або подрібнення блоків, утворених ланками ПЕГМА. Як результат у міцел з полі(ПЕГМА) менша для сольобілізації гідрофобного барвника ємність міцелярного ядра. Причому, з підвищенням концентрації полі(ПЕГМА) у розчині ядро міцели ще більш ущільнюється. Це пояснює існування екстремуму на залежності вмісту сольобілізованого барвника від концентрації полі(ПЕГМА) в дослідженому діапазоні концентрацій та практично незалежність величин гідродинамічних радіусів міцел від вмісту барвника (рис. 7). Для міцел з більш пухким ядром, утворених полі(ПЕГМА-ко-ДММ) та полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ, спостерігається пропорційна залежність вмісту сольобілізованого судану (III) від концентрації полімеру і збільшення гідродинамічних розмірів міцелярних структур (рис. 7).

Висновки

Гребенеподібні полімери з бічними ПЕГ-ланцюгами та кінцевим пероксидним фрагментом, що синтезовано радикальною гомо/кополімеризацією ПЕГ-вмісного макромеру – ПЕГМА в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга – МП, є водорозчинними поверхнево-активними сполуками, які утворюють супрамолекулярні міцелоподібні структури в роз-

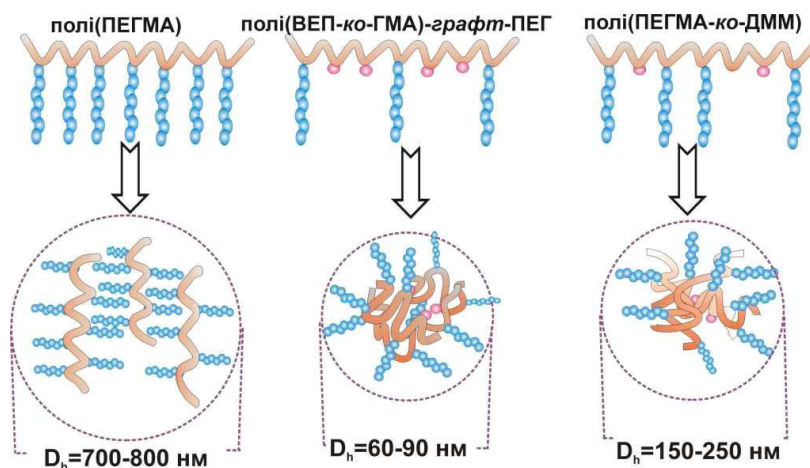


Рис. 6. Схематичне зображення формування міцелярних структур у водному середовищі гребенеподібними кополімерами з різною мікроструктурою

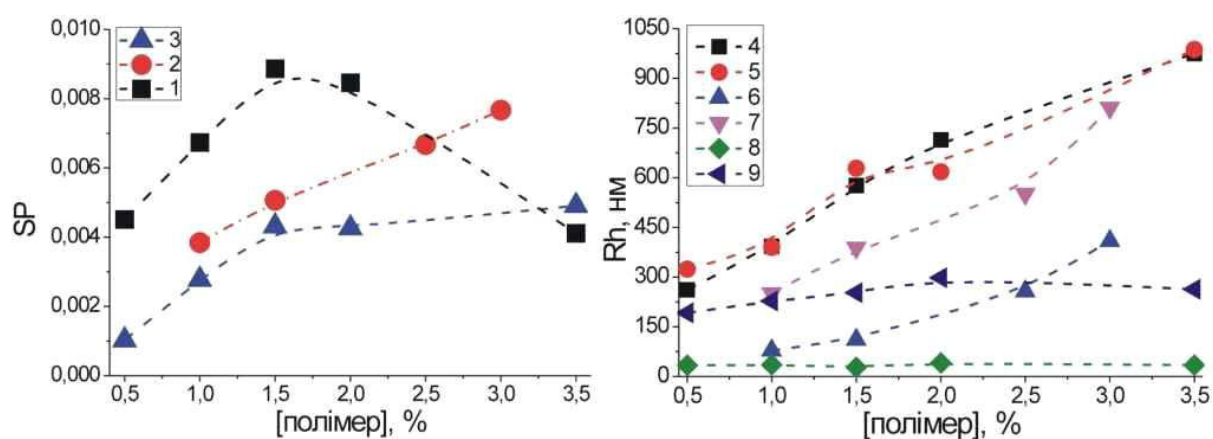


Рис. 7. Солюбілізація гідрофобного барвника Судану (III) розчинами полімерних сурфактантів гребенеподібної будови полі(ПЕГМА)-МП (1), полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП (2), полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (3) та гідродинамічні радіуси міцелярних структур утворених досліджуваними кополімерами у воді без (4,6,8) та з (5,7,9) солюбілізованим Суданом (III) ([ПЕГМА]_{у кополімері} = 100 мол.% (1,4,5); 85,6 мол.% (2,6,7); 0 мол.% (3,8,9))

чині. Встановлено залежність колоїдно-хімічних властивостей, розміру, морфології та здатності солюбілізувати гідрофобний барвник гребенеподібними кополімерами з бічними ПЕГ-ланцюгами від їх мікроструктури. Нові гребенеподібні ПЕГ-вмісні олігопероксиди є перспективними ініціаторами дисперсійної полімеризації та стабілізаторами органічних та водних полімерних дисперсій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chen S., Li L., Zhao C., Zheng J. Surface hydration: principles and applications toward low-fouling/nonfouling biomaterials // *Polymer*. – 2010. – Vol.51. – P.5283-5293.

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

3. *Enhanced anticancer activity and circumvention of resistance mechanisms by novel polymeric/ phospholipidic nanocarriers of doxorubicin* / Senkiv Y., Riabtseva A., Heffeter P., Boiko N., Kowol C.R., Jungwith U., Shlyakhtina Y., Garasevych S.G., Mitina N., Berger W., Zaichenko A., Stoika R. // *Journal of Biomedical Nanotechnology*. – 2014. – Vol.10. – No. 7. – P.1369-1381.

4. *Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives* / Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U.S. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010. – Vol.49. – No. 36. – P.6288-6308.

5. Qiu L.Y., Bae Y.H. Polymer architecture and drug delivery // *Pharmaceutical Research*. – 2006. – Vol.23. – No. 1. – P.1-30.

6. Letchford K., Burt H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2007. – Vol.65. – P.259-269.

7. Novel peroxide containing pegylated polyampholytic block copolymers / Miagkota O., Mitina N., Nadashkevych Z., Yanchuk I., Greschuk O., Hevus O., Zaichenko A. // *Chemistry & Chemical Technology*. – 2014. – Vol.8. – No. 1. – P.61-66.

8. Dormidontova E.E. Role of competitive PEO–water and water–water hydrogen bonding in aqueous solution PEO behavior // *Macromolecules*. – 2002. – Vol.35. – No. 3. – P.987-1001.

9. Diky M.A. Synthesis and some reactions of peroxide monomers – derivatives of isopropenyl benzene // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 1981. – Vol.17. – P.353.

10. Development of novel linear, block, and branched oligoelectrolytes and functionally targeting nanoparticles / Zaichenko A., Mitina N., Shevchuk O., Rayevska K., Lobaz V., Skorochoda T., Stoika R. // *Pure and Applied Chemistry*. – 2008. – Vol.80. – No. 11. – P.2309-2326.

11. Васильев В.П. Гомолитический распад алкеналкильного пероксидного мономера и его полимеров: дис. канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04. – Львов, 1990. – 156 с.

12. Зильберман Е.Н. Параметры микроструктуры многокомпонентных сополимеров / Зильберман Е.Н. // *Высокомолекулярные соединения*. – 1979. – Т. 21Б. – № 1. – С.33-36.

13. Fainerman V., Mille R. Bubble and drop interfaces in progress in colloid and interface science. – 2009. – Vol.2. – P.75-118.

14. Tehrani-Bagha A.R., Holmberg K. Solubilization of hydrophobic dyes in surfactant solutions // *Materials*. – 2013. – Vol.6. – No. 2. – P.580-608.

15. Schmidt P.W. Some fundamental concepts and techniques useful in small-angle scattering studies of disordered solids // *Modern aspects of small-angle scattering*. – Dordrecht: Springer, 1995. – 1-56 p.

16. Schmidt P.W. Small-angle scattering studies of disordered, porous and fractal systems // *Journal of Applied Crystallography*. – 1991. – Vol.24. – No. 5. – P.414-435.

17. Авдеев М.В., Аксенов В.Л. Малоугловое рассеяние нейтронов в структурных исследованиях магнитных жидкостей // *Успехи физических наук*. – 2010. – Т.180. – № 10. – С.1009-1034.

Надійшла до редакції 04.07.2018

STRUCTURE AND COLLOIDAL-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF POLYMERIC SURFACE ACTIVE SUBSTANCES BASED ON POLYETHYLENE GLYCOL-CONTAINING MACROMERES

O.L. Paiuk ^a, N.Ye. Mitina ^a, A.O. Riabtseva ^a, V.M. Haramus ^b, L.V. Dolynska ^a, Z.Ya. Nadashkevych ^a, A.S. Zaichenko ^a

^a Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

^b Helmholtz-Zentrum Geesthacht, Centre for Materials and Coastal Research, Geesthacht, Germany

The synthesis of comb-like homo- and copolymers with terminal peroxide fragment was investigated by polymerization of polyethylene glycol (PEG)-containing macromeres in the presence of functional peroxide-containing chain transfer agent. The dependence of kinetic and material polymeric chains lengths on chain transfer agent concentration was stated as a result of its weakly inhibitory effect. The copolymerization rate constants of PEG-methacrylate (PEGMA) with dimethyl maleate (DMM) were determined. The parameters of microstructure of copolymers were calculated. It was found that DMM crumbles blocks with PEGMA units and the copolymeric microstructure approach to the alternate sequence at a certain content of DMM. The structures of copolymers were confirmed by the results of elemental and functional analyses and IR-spectroscopy. The dependences of solubility and colloidal-chemical properties of comb-like PEG-containing polymers on their microstructure were established. The explanation of the solubility dependences and colloidal-chemical properties of comb-like PEG-contained polymers via PEG side chains weak interaction was confirmed. It was shown that the fragmentation of blocks with PEG-macromere units in the consequence of PEGMA and DMM copolymerization is the reason for significant changes in colloidal-chemical properties.

Keywords: comb-like copolymers; PEG-containing copolymers; microstructure; weak interactions; solubility; colloidal-chemical properties.

REFERENCES

- Chen S., Li L., Zhao C., Zheng J. Surface hydration: principles and applications toward low-fouling/nonfouling biomaterials. *Polymer*, 2010, vol. 51, pp. 5283-5293.
- Riabtseva A., Mitina N., Grytsyna I., Boiko N., Haramus V.M., Stryhanyuk H., Stoika R., Zaichenko A. Functional micelles formed by branched polymeric surfactants: synthesis, characteristics, and application as nanoreactors and carriers. *European Polymer Journal*, 2016, vol. 75, pp. 406-422.
- Senkiv Y., Riabtseva A., Heffeter P., Boiko N., Kowol C.R., Jungwith U., Shlyakhtina Y., Garasevych S.G., Mitina N., Berger W., Zaichenko A., Stoika R. Enhanced anticancer activity and circumvention of resistance mechanisms by novel polymeric/phospholipidic nanocarriers of doxorubicin. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2014, vol. 10, pp. 1369-1381.
- Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U.S. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, vol. 49, pp. 6288-6308.

5. Qiu L.Y., Bae Y.H. Polymer architecture and drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 2006, vol. 23, pp. 1-30.

6. Letchford K., Burt H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, vol. 65, pp. 259-269.

7. Miagkota O., Mitina N., Nadashkevych Z., Yanchuk I., Greschuk O., Hevus O., Zaichenko A. Novel peroxide containing pegylated polyampholytic block copolymers. *Chemistry & Chemical Technology*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 61-66.

8. Dormidontova E.E. Role of competitive PEO–water and water–water hydrogen bonding in aqueous solution PEO behavior. *Macromolecules*, 2002, vol. 35, pp. 987-1001.

9. Diky M.A. Synthesis and some reactions of peroxide monomers – derivatives of isopropenyl benzene. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 1981, vol. 17, pp. 353. (in Russian).

10. Zaichenko A., Mitina N., Shevchuk O., Rayevska K., Lobaz V., Skorochoda T., Stoika R. Development of novel linear, block, and branched oligoelectrolytes and functionally targeting nanoparticles. *Pure and Applied Chemistry*, 2008, vol. 80, pp. 2309-2326.

11. Vasiliev V.P., *Gomoliticheskii raspad alkenalkil'nogo peroksidnogo monomera i ego polimerov* [The homolytic decomposition of the alkenalkyl peroxide monomer and its polymers]: thesis for the degree of Candidate of Chemical Sciences, Lviv Polytechnic National University, Lviv, 1990. (in Russian).

12. Zilberman E.N. Microstructural parametrs of multicomponent copolymers. *Vysokomolekuliarnye Soedineniya*, 1979, vol. 21B, no. 1, pp. 33-36. (in Russian).

13. Fainermanand V., Mille R., *Maximum bubble pressure tensiometry: theory, analysis of experimental constrains and applications*. In: Bubble and drop interfaces in progress in colloid and interface science. Eds. Miller R., Liggieri L., vol. 2, Brill, Leiden, 2009, pp. 75-118.

14. Tehrani-Bagha A.R., Holmberg K. Solubilization of hydrophobic dyes in surfactant solutions. *Materials*, 2013, vol. 6, pp. 580-608.

15. Schmidt P.W., *Some fundamental concepts and techniques useful in small-angle scattering studies of disordered solids*. In: Modern aspects of small-angle scattering. Ed. Brumberger H. Springer, Dordrecht, 1995, vol. 451, pp. 1-56.

16. Schmidt P.W. Small-angle scattering studies of disordered, porous and fractal systems. *Journal of Applied Crystallography*, 1991, vol. 24, pp. 414-435.

17. Avdeev M.V., Aksenov V.L. Small-angle neutron scattering in structure research of magnetic fluids. *Physics–Uspekhi*, 2010, vol. 53, pp. 971-993.