

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Національний університет «Львівська політехніка»

На правах рукопису

Мітіна Наталія Євгенівна

УДК 541.64:541.183

**СИНТЕЗ ПОЛПЕРОКСИДІВ БЛОЧНОЇ ТА РОЗГАЛУЖЕНОЇ БУДОВИ І
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНІ СТРУКТУРИ НА ЇХ ОСНОВІ**

02.00.06 - *Хімія високомолекулярних сполук*

дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Науковий консультант:

д.х.н. Заіченко О.С.

Ідентичність всіх примірників дисертації

засвідчую:

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.02.01



/О.Г. Будішевська/

Львів – 2016

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень і скорочень	5
Вступ.....	6
Розділ 1. Способи отримання гребенеподібних та лінійних блок-кополімерів та їх властивості.....	15
1.1. Гребенеподібні полімери, одержання, властивості	16
1.2. Синтез блок-кополімерів	25
1.3. Формування впорядкованих структур на основі гребенеподібних та лінійних блок полімерів.....	31
1.4 Міцелярні структури блок та гребенеподібних кополімерів і їх використання	37
1.5. Макроініціатори – полімерні пероксиди. Синтез, властивості, застосування.....	45
1.6. Полімери в системах доставки лікарських засобів.....	48
Розділ 2. Експериментальна частина.....	53
2.1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристика	53
2.2. Методики здійснення синтезів і експериментів	56
2.3. Методики кінетичних досліджень.....	60
2.3. Методики аналізів	64
2.4. Біологічні дослідження	71
Розділ 3. Синтез, структурні, молекулярно-масові характеристики та реакції поверхнево-активних гребенеподібних поліпероксидів	74
3.1. Синтез та властивості ПЕГ-вмісних поверхнево-активних гребенеподібних поліпероксидів	75
3.1.1. Синтез та характеристики епоксидовмісних поліпероксидів	77
3.2. Синтез розгалужених поверхнево-активних полімерів з ПЕГ та поліелектролітними бічними ланцюгами.....	96
3.2.1. Утворення вільних радикалів полімерами з дитретинними пероксидними групами.	96
3.2.2. Синтез гребенеподібних полімерів полімеризацією, ініційованою макроніціаторами з бічними дитретинними пероксидними групами	107
Висновки до розділу 3.	119
Розділ 4. Синтез, структурні, молекулярно-масові характеристики та реакції полімерів та блок-кополімерів з кінцевими пероксидними та іншими функціональними фрагментами	121
4.1. Синтез та властивості ПЕГ-вмісних поверхнево-активних поліпероксидів ди – та три блочної будови	122
4.1.1. Утворення вільних радикалів ОВІС на основі жирних спиртів або монозаміщених поліетиленгліколів (мПЕГ) та солі Ce^{4+}	123

4.1.2. Синтез та властивості блок-кополімерів аліфатичних одноатомних спиртів з кінцевими пероксидними фрагментами	125
4.1.3. Синтез та властивості блок-кополімерів мПЕГ з кінцевими пероксидними фрагментами.....	130
4.1.4. Синтез та властивості ПЕГ-вмісних ди- та три блок-кополімерів з кінцевими пероксидними фрагментами.....	133
4.1.5. Кінетична схема та механізм полімеризації, ініційованої ОВІС Ф-ОН ...Ce ⁴⁺ в присутності МП.....	154
4.1.6. Дослідження синтезу моно-, ди та поліпероксидів в результаті реакцій передачі-обриву радикалів відновника за участю МП в окисно-відновних системах	159
4.2. Синтез блок-кополімерів на основі полімерів з кінцевим пероксидним фрагментом....	162
4.2.1. Термічний розкладу пероксидних фрагментів МП телехелатних полімерів та ПЕГ- вмісних блок-кополімерів.....	162
4.2.2. Закономірності полімеризації в розчинах, ініційованої макроініціаторами з кінцевою пероксидною групою	168
Висновки до розділу 4	179
Розділ 5. Колоїдно-хімічні властивості функціональних кополімерів гребенеподібної та блочної будови та супрамолекулярних структур на їх основі.....	181
5.1. Колоїдно-хімічні властивості водних розчинів функціональних гребенеподібних кополімерів.....	181
5.1.1. Колоїдно-хімічні властивості гребенеподібних полімерів з бічними полімерними неіонними та поліелектролітними ланцюгами	181
5.1.2. Колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних поліамфолітних кополімерів з різнойменнозарядженими бічними та основними ланцюгами.....	209
5.2. Колоїдно-хімічні властивості гетеротелехелатних поліпероксидів та блок-кополімерів на їх основі	215
5.2.1. Колоїдно-хімічні характеристики гетеротелехелатних та ПЕГ- вмісних блок-кополімерів з кінцевими пероксидними групами та блок кополімерів на їх основі	215
5.2.2. Колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів, отриманих на основі телехелатних поліпероксидів.....	228
5.3. Міжмолекулярні комплекси біологічно активних сполук із полімерними носіями, що містять катіоноактивні ланцюги	232

5.3.1. Отримання інтерполіелектролітних комплексів нуклеїнових кислот з гребенеподібними кополімерами з бічними катіонними поліелектролітними ланцюгами	232
5.3.2.Інтерполіелектролітні комплекси нуклеїнових кислот з катіоноактивними блок-кополімерами	238
Висновки до розділу 5	242
Розділ 6. Шляхи практичного використання.....	244
6.1. Дослідження біосумісності полімерних наноносіїв під час їх використання як носіїв лікарських препаратів.....	246
6.2. Дослідження біосумісності полімерних катіонвмісних поліелектролітів, що були використані для створення інтерполіелектролітних комплексів з біомолекулами.....	250
6.3. Дослідження протипухлинної активності доксорубіцину кон'югованого з новими полімерними носіями	252
6.3.1. Дослідження протипухлинної активності доксорубіцину, зв'язаного з полімерним носієм полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ	252
6.3.2. Дослідження протипухлинної активності доксорубіцину, зв'язаного з полімерним носієм (полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК).....	259
6.3.3. Дослідження цитотоксичної дії <i>in vitro</i> систем доставки доксорубіцину з полімерними носіями мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП	260
6.4. Використання нових полімерних катіоноактивних носіїв блочної лінійної та розгалуженої будови для доставки нуклеїнових кислот у клітини	261
6.4.1. Аналіз утворення і дисоціації комплексу полімерний носій/ДНК та ДНК-протекторні властивості катіоноактивних полімерних носіїв.....	262
6.4.2. Доставка ДНК у клітини ссавців <i>in vitro</i>	264
6.4.3. Перспективи використання поліплексів за участю нових поліелектролітів для генної терапії	267
6.4.4. Інгібування рівня експресії пріона <i>in vivo</i> антисенс-полідезоксинуклеотидами, кон'югованими із новим поліелектролітами	270
Висновки до розділу 6	272
Висновки.....	274
Список використаних джерел.....	323
Додаток А Підтвердження структури пегельованих макроініціаторів та розгалужених кополімерів	
Додаток Б Характеристика вихідних сумішей при отриманні епоксидвмісних кополімерів	
Додаток В Підтвердження структури макроініціаторів блочної структури	
Додаток Г Кінетичні характеристики полімеризації ініційованої системами Ce^{4+} -мПЕГ550	
Додаток Д Рівняння залежності швидкості витрати комономерів від конверсії	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АК	акрилова кислота
АЕМ	аміноетилметакрилат
БА	бутилакрилат
БМА	бутилметакрилат
ВА	вінілацетат
ВЕП	5-(<i>трет</i> -бутилперокси)-5-метил-1-гексен-3-ін
ВВП	N-вінілпіролідон
ВВК	N-вінілкапролактам
ГПМА	N-(2-гідроксипропіл)метакриламід
ГМА	гліцидилметакрилат
ГФО	гетерофункціональний поліпероксид
ДАК; АЦПК	N,N'-азо-ізобутироніприл; 4,4'-азобіс(4-ціанопентанова кислота)
ДМАЕМ	N,N-диметиламіноетилметакрилат
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамід
Докс	доксорубіцин гідрохлорид
ДСР	динамічне світлорозсіювання
ЕПП	епоксидовмісні полі пероксиди
Е-30	емульгатор (натрій пентадецил сульфонат)
НІПАМ	N-ізопропілакриламід
ІЧ	інфрачервона
ККМ	критична концентрація міцелоутворення
КК МПС	критична концентрація міцелоподібних структур
КР-1019	Індазолі транс-[тетрахлоробіс(1Н-індазол)рутенат(III)]
МАНГ/МК	малеїновий ангідрид/малеїнова кислота
ММР	молекулярно-массовий розподіл
МП	1-(1-трет-бутилперокси-1-метилетил)-4-(або 3)-ізопропілбензен (монопероксин)
МПС	міцелоподібні структури
асОДН	антисенсполінуклеотиди
ОВІС	окисно-відновна система
ПЕГ	поліетиленгліколь
мПЕГ	метиловий етер поліетиленгліколю
СЕМ	скануюча електронна мікроскопія
NCE	N-стеароїлетаноламін
Ст	стирол
ТЕМ	трансмісійна електронна мікроскопія
ТОП	телехелатних поліпероксид
УФ	ультрафіолетова
ФХ	L- α -фосфатидилхолін
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
SAXS	малокутове рентгенівське розсіювання
ІР	індекс полідисперсності молекулярно M_w/M_n
M_n , M_w	середньочислова та середньовагова молекулярні маси
P_n	середньочисловий ступінь полімеризації

ВСТУП

Актуальність роботи. Інтенсивний розвиток сучасних напрямків полімерної та колоїдної хімії, скерований на потреби біотехнології та медицини, базується на цілеспрямованому синтезі та використанні функціональних полімерів контрольованих будови та властивостей і стабільних колоїдних систем з них. Функціональні, зокрема, поверхнево-активні полімери, які утворюють самоорганізовані структури (міцели, везикули, нанорозмірні та колоїдні частинки) в розчинах, на поверхнях та на межі розділу фаз, є зручним інструментом для створення та цільової функціоналізації різноманітних органічних та неорганічних матеріалів з широким спектром властивостей для їх застосування у високотехнологічних галузях науки та промисловості, що визначають технічний рівень промислово розвинутих країн. Це - функціональні бактерицидні і протигрибкових покриття та плівкові матеріали, компоненти систем цільової доставки ліків та нуклеїнових кислот, ензимів, функціональних реагентів для медичної діагностики, реєстрації та ідентифікації патологічних, в тому числі, пухлинних клітин, маркери для розпізнавання мікроорганізмів, включаючи патогенні бактерії, та вірусів, а також реагенти для імунізації та створення вакцин.

Тому модифікація промислових та створення нових синтетичних, природних або гібридних функціональних полімерних матеріалів є предметом підвищеного інтересу як дослідників так і промисловців різних галузей науки та промисловості, перш за все, полімерної, колоїдної та фармацевтичної хімії, хімії каталізу, в тому числі, ферментативного, а також фізики, медицини, ветеринарії, біотехнології.

Зусилля багатьох передових лабораторій світу та наукових програм, які виконуються в Європі, США та інших розвинутих країнах, зосереджені на створенні та дослідженні нових класів поверхнево-активних речовин, перш за все, функціональних полімерів. Ці дослідження включають як розробку нових прогнозованих так і вдосконалення відомих методів синтезу полімерів з контрольованими природою та будовою, молекулярно-масовими характеристиками, функціональністю, колоїдно-хімічними властивостями та утворюваних ними супрамолекулярних структур заданих розмірів та морфології в середовищах різної полярності.

Полімери знайшли важливе застосування у створенні систем цільової доставки лікарських засобів, в тому числі, нерозчинних у воді, які є чутливими до рН та тем-

ператури зовнішнього середовища і забезпечують зниження токсичності, захист від пошкодження при транспортуванні та пролонгацію їх дії, подолання набутої резистентності клітин до дії ліків. Загальний обсяг випуску систем доставки ліків у 2016 році виріс на \$20 млрд. у порівнянні з 2012р. і передбачається, що до 2021р. цей обсяг збільшиться в 6 разів порівняно з 2016р. Використання лікарських засобів в системах доставки на основі синтетичних та гібридних полімерів на цей період буде складати більше 40% від загальної кількості фармпрепаратів [1,2]. Найбільш відомими виробниками полімерів для систем доставки є такі фірми, як Merck, Aldrich, Pfizer, Evonik.

Значний прогрес досягнутий в розробці та дослідженні перспективних методів застосування поверхнево-активних полімерів та утворюваних ними нано- та мікро-розмірних супрамолекулярних поліелектролітних комплексів, для зв'язування за різними механізмами ліків, полінуклеотидів, протеїнів, ДНК та РНК і інших біополімерів та їх цільової доставки до клітин та органів. Контрольований синтез та дослідження функціональних поверхнево-активних полімерів, вдосконалення та надання нових спеціальних властивостей цільовим продуктам на їх основі розширює діапазон їх використання в промисловості, зумовлює краще розуміння фізичної природи самоорганізації в розчинах, забезпечує можливості керування розміром та будовою утворюваних супрамолекулярних структур, міцел та поліелектролітних комплексів.

Серед таких полімерів особливий інтерес являють синтетичні або гібридні природно-синтетичні кополімери блочної, гребенеподібної та розгалуженої будови, які містять фрагменти, блоки та/або бічні ланцюги різної довжини, природи та функціональності. Найбільш поширеними та важливими напрямками їх використання як ефективних носіїв адресної доставки ліків та нуклеїнових кислот в орган-мішень є медицина та біотехнологія.

Однак, серед промислово доступних синтетичних полімерів практично відсутні сполуки, які відповідають таким специфічним вимогам для полімерних носіїв як низька токсичність, утворення зв'язків із біологічними субстанціями, стабільність утворюваних біокомплексів при транспортуванні у водних системах, здатність долати біологічні бар'єри та резистентність клітин до дії ліків в організмі. Крім того, отримання розгалужених і блок-кополімерів контрольованої будови, функціональності та молекулярно-масових характеристик обмежено наявним асортиментом фу-

нкціональних ініціаторів, мономерів, телогенів та інших реакційних компонентів, які можуть бути використані для радикальної полімеризації або полімер аналогічних методів, недосконалістю процесів виділення та очистки цільових продуктів.

Сучасний розвиток науки і техніки потребує створення нових доступних способів синтезу кополімерів гребенеподібної, розгалуженої та блочної будови з контрольованими функціональністю, довжинами бічних ланцюгів та блоків, колоїдно-хімічними характеристиками утворюваних супрамолекулярних структур для доставки біологічно активних субстанцій.

Проблема цільового синтезу водорозчинних поверхнево-активних біологічно толерантних полімерів із контрольованими будовою, молекулярно-масовими характеристиками, функціональністю та властивостями супрамолекулярних структур, утворюваних ними в водних розчинах, для створення ефективних систем доставки ліків та нуклеїнових кислот є **актуальною та важливою задачею**.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі органічної хімії Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету “Львівська політехніка” і є складовою частиною проектів, які виконувалися в рамках держбюджетних та госпдоговірних робіт: ДБ/“Сахарид” „Синтез мономерів та ініціаторів – похідних сахаридів для одержання біосумісних та біодеградабельних полімерів”(2007-2009р., № держ. реєстрації 0107U001107), ДБ/“Протеїн” „Мономери-похідні природних сполук і полімери на їх основі для експрес-діагностики і лікування протеїнопатії” (2010-2012р, № держ. реєстрації 0110U001099), ДБ/МТН “Теоретичні засади синтезу нових поліфункціональних реагентів для конструювання магніто-, термочутливих носіїв лікарських субстанцій та біополімерів” (2013-2015р., № держреєстрації 0113U001352), ДБ/МПК “ Нові біологічно активні мінерал-полімерні композиції для кісткової пластики та пункційної вертебропластики ” (2016-2017р., № держреєстрації 0116U004137), "Теоретичні основи розроблення нових каталітичних систем для селективних перетворень органічних сполук" (2016-2017р., № держреєстрації 0116U004139), а також гранти НТЦУ: №1930 "Реакційноздатні функціональні колоїдні носії для хімічної, біологічної і мікроелектронної технологій" (2005-2007р.), №4953 (2008-2011р.) «Нанорозмірні системи доставки протиракових субстанцій на основі но-

вітніх люмінесцентних та рентгеноконтрасних поліелектролітів», у яких автор дисертаційної роботи був співавтором запитів і виконавцем.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є встановлення закономірностей та розроблення експериментальних методів синтезу нових поліпероксидів блочної та розгалуженої будови, та на їх основі поверхнево-активних функціональних кополімерів і супрамолекулярних структур для отримання систем адресної доставки протипухлинних ліків і нуклеїнових кислот.

Для реалізації цієї мети в роботі необхідно було вирішити такі завдання:

- встановити кінетичні та топохімічні закономірності реакцій полімераналогічного перетворення епоксидвмісних поліпероксидів з моно заміщеними ПЕГ, визначити кінетичні та термодинамічні закономірності генерування вільних радикалів та ініціювання полімеризації ПЕГвмісними гребенеподібними макроініціаторами;

- встановити кінетичні та термодинамічні закономірності розкладу пероксидних груп поліелектролітів катіонного та аніонного типів з кінцевими та бічними пероксидними групами, та елементарних стадій ініційованої ними радикальної полімеризації функціональних мономерів в полярних органічних розчинах;

- встановити кінетичні закономірності та механізм низькотемпературної полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами (ОВІС) на основі аліфатичних спиртів та поліетиленгліколів з комплексними солями Ce(IV) за участю пероксидовмісного передавача ланцюга в органічних розчинах та визначити структурні і молекулярно-масові характеристики функціональних блок-кополімерів з кінцевими арилтреталкілпероксидними групами;

- встановити кінетичні та термодинамічні закономірності термічного розкладу кінцевих пероксидних груп гетеротелехелатних поліпероксидів та ПЕГ - вмісних блок-кополімерів, а також закономірності ініційованої ними полімеризації в органічних розчинах;

- розробити теоретичні та практичні засади утворення розгалужених та блочних поверхнево-активних полімерів радикальною полімеризацією, ініційованою поліфункціональними макроініціаторами з бічними та кінцевими пероксидними групами;

- визначити структурні та колоїдно-хімічні характеристики поверхнево-активних поліпероксидів розгалуженої та блочної будови, а також функціональних полімерних ПАР та міцелоподібних структур (МПС) на їх основі в розчинах різної полярності;
- встановити можливість практичного використання полімерів розгалуженої та блочної будови, а також залежність між структурними, колоїдно-хімічними властивостями отриманих полімерів та їх ефективністю як носіїв лікарських препаратів та нуклеїнових кислот.

Об'єкт дослідження: синтез функціональних поверхнево-активних поліпероксидів розгалуженої та блочної будови з ПЕГ- та поліелектролітними бічними ланцюгами та блоками, радикальні реакції розкладу поліпероксидів з бічними та кінцевими пероксидними групами та ініційованої ними полімеризації в органічних розчинах, утворення супрамолекулярних структур поверхнево-активними кополімерами, в тому числі, міцел з іммобілізованими ліками та їх інтерполіелектролітних комплексів з нуклеїновими кислотами.

Предмет дослідження: закономірності синтезу та властивості поверхнево-активних поліпероксидів розгалуженої та блочної будови, закономірності радикальних реакцій розкладу поліпероксидів з бічними та кінцевими пероксидними групами та ініційованої ними полімеризації в органічних розчинах, закономірності самоорганізації поверхнево-активних розгалужених полімерів та блок-кополімерів в водних розчинах та залежність розміру та морфології утворюваних супрамолекулярних структур (комплексів з ліками або нуклеїновими кислотами) від будови та функціональності полімерних сурфактантів.

Методи дослідження: кінетику полімеризації досліджували дилатометричним та гравіметричним методами; молекулярно-масові характеристики полімерів визначали гель-проникною хроматографією та віскозиметричним методом. Склад функціональних полімерів підтверджували методами ІЧ-, УФ та ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопії, газорідинної хроматографії, елементного та функціонального аналізів. Розмір та розподіл за розміром МПС, утворюваних розгалуженими та блок-кополімерами, їх кон'югатів з лікарськими препаратами, а також поліплексів з ДНК визначали методами динамічного світлорозсіювання (ДСР), трансмісійної електронної (ТЕМ) та скануючої електронної (СЕМ) мікроскопії. Морфологію міцелярних

структур досліджували методами малокутового рентгенівського розсіювання (МРР), ІЧ спектроскопії з Фур'є перетворенням (ФП-ІЧ) та Раман-спектроскопії.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в розширенні та розвитку наукового напрямку в хімії високомолекулярних сполук та полімерних пероксидів:

1. вперше запропоновано та розроблено комплексні методи синтезу нових поверхнево-активних розгалужених та лінійних блок-кополімерних поліпероксидів – макроініціаторів катіонного, аніонного, неіонного та змішаного типів, - радикальними та нерадикальними реакціями в полярних органічних розчинах;
2. запропоновано контрольований синтез поверхнево-активних кополімерів розгалуженої та блочної будови радикальною полімеризацією, ініційованою макроініціаторами - поліпероксидами з бічними та кінцевими пероксидними групами в органічних середовищах різної полярності;
3. на основі теоретичного передбачення встановлено активуючий вплив полярності середовища на реакційну здатність поліпероксидних макроініціаторів на елементарні стадії та топохімію радикальної полімеризації, ініційованої ними, що забезпечує контроль кінетичних параметрів процесу та структурні, молекулярно-масові та колоїдно-хімічні характеристики цільових поверхнево-активних кополімерів;
4. розвинуто теоретичні уявлення про механізм розкладу бічних дитретинних пероксидних груп поліелектролітів катіонного та аніонного типів в полярних органічних розчинах та експериментально встановлено наявність в їхніх макромолекулах пероксидних груп різної реакційної здатності;
5. розвинуто наукові знання про утворення супрамолекулярних структур різного ступеню впорядкування (міцел, поліелектролітних комплексів та фрактальних кластерів з них) поверхнево-активними поліпероксидами розгалуженої та лінійної блочної будови та полімерами на їх основі в розчині і встановлено вплив довжини, функціональності та заряду бічних ланцюгів та блоків кополімерів на конформацію, кооперативну взаємодію макромолекул та колоїдно-хімічні характеристики та морфологію супрамолекулярних структур;
6. розвинуто наукові знання про утворення комплексів лікарських речовин та нуклеїнових кислот з функціональними полімерами розгалуженої та блочної будови і їх нано- і мікророзмірних систем у воді за механізмами сольобілізації або нуклеації

нерозчинних речовин в полімерних міцелах, утворення міжмолекулярних водневих зв'язків, електростатичної взаємодії або за змішаними механізмами;

7. розвинуто концепцію контрольованого утворення та стабілізації в водних системах нанорозмірних інтерполіелектролітних комплексів ДНК та нових поліамфолітів розгалуженої будови, які поєднують аніонні та катіонні ланцюги;

8. Встановлені закономірності синтезу обумовили можливості контролю будови нових розгалужених та блочних полімерних сурфактантів та розмірів, морфології і заряду утворюваних ними супрамолекулярних структур з ліками та нуклеїновими кіслотами і, як наслідок, ефективності доставки та дії препаратів.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами встановлених теоретичних закономірностей та розроблених методів синтезу отримано нові поверхнево-активні поліпероксида та на їхній основі функціональні кополімери розгалуженої і блочної будови та супрамолекулярні структури (міцели та інтерполіелектролітні комплекси) з керованими хімічними, колоїдно-хімічними та біологічними властивостями. Досліджено їхнє практичне застосування як вискоєфективних носіїв протипухлинних речовин для адресної доставки в орган-мішень, перспективних синтетичних векторів ДНК для трансформації генів клітин ссавців, дріжджів та рослин, носіїв анти-сенсполінуклеотидів (асОДН). Перспективність використання нових функціональних поліпероксидів та кополімерів розгалуженої та блочної будови для потреб медицини, біології та біотехнології підтверджено дослідженнями, проведеними в Інституті біології клітини НАН України, Державній установі «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України», Інституті біології тварин НААН України, Інституті генної інженерії та біотехнології (Дослідницькому центрі TUBITAK Marmara, Гебзе Коджаелі, Туреччина), Інституті ракових досліджень Медичного університету Відня (Відень, Австрія).

Особистий внесок здобувача полягає в науковому обґрунтуванні мети та завдань досліджень; виборі об'єктів дослідження, розробленні нових методів одержання поліпероксидів, кополімерів розгалуженої та блочної будови, супрамолекулярних структур на їх основі, узагальненні та теоретично обґрунтованому поясненні одержаних експериментальних результатів, виборі напрямків практичної реалізації

одержаних результатів. Обговорення експериментального матеріалу та формулювання висновків проводилось автором спільно з науковим консультантом д.х.н. Заїченком О.С. Частина експериментального матеріалу була отримана здобувачем разом з к.х.н. Раєвською К.А. (синтез та дослідження поліелектролітів аніонного типу з бічними пероксидними групами), к.х.н., Скороходою Т.В. (синтез та дослідження гетеротелехелатних поліпероксидів), к.х.н., Рябцевою А.О. (синтез та дослідження розгалужених ПЕГ- вмісних поліпероксидів), к.х.н., М'ягкотою О.С. (синтез та дослідження ПЕГ- вмісних блок-кополімерних поліпероксидів). Спектральні та молекулярно-масові характеристики полімерів досліджували у співпраці з проф. Д. Хоракком в Інституті Макромолекулярної хімії Чеської АН (Прага, Чеська республіка). Мікроскопічні дослідження проводили у співпраці з д.ф.-м.н. Т.Є.Константиною (Донецький фізико-технічний інститут імені О.Галкіна НАНУ) та з к.ф.-м.н. І.Янчуком (Інститут фізики напівпровідників імені В.Є. Лашкарьова НАНУ). Оптичні дослідження розмірів міцелярних структур проведено в Центрі дослідження навколишнього середовища імені Гельмгольца - UFZ (Лейпциг, Німеччина) у співпраці з проф. Г.Ріхноу. Дослідження морфології міцелярних структур методами рентгеноструктурного аналізу виконано у Центрі прибережних досліджень та матеріалів імені Геймгольца (Гестхахт, Німеччина) у співпраці з др. В.Харамусом. Біологічні дослідження виконано у співпраці з член-кор. НАНУ, проф. Р.С. Стойкою (Інститут біології клітини НАНУ), а також з акад. НААНУ, проф. В.В. Влізлом (Інститут біології тварин УААН), частина робіт дослідження протиракової дії препаратів була виконана в Інституті ракових досліджень Медичного університету Відня (Відень, Австрія) у співпраці з проф. В. Бергером. Нові протиракові препарати на основі тіазалідину були синтезовані у науковому колективі під керівництвом д.фарм.н., проф. Лесика Р.Б. (Львівський національний медичний університет імені Д.Галицького) і передані для створення систем доставки, частина досліджень з встановлення біологічної активності систем доставки за участю цих препаратів була виконана к.мед.н., доц. Кобилінською Л.І (Львівський національний медичний університет імені Д.Галицького), Автор висловлює вдячність всім колегам за допомогу при виконанні роботи.

Апробація результатів роботи. Основні матеріали дисертації опубліковано в матеріалах конференцій і симпозіумів: 3rd International Symposium on "Reactive Polymers

in Inhomogeneous Systems, in Melts and at Interfaces”(Дрезден, Німеччина) 2007; IV та VI Всероссийская Каргинская Конференция «Наука о полимерах 21 века». (Москва (МГУ), Россия, 2007 та 2014); 48th Microsymposium of PMM on “Polymer Colloids: From Design to Biomedical and Industrial Applications” (Прага, Чехія, 2008); German-Ukrainian Symposium on Nanoscience and Nanotechnology (Ессен, Німеччина, 2008); 454 WE-Heraeus-Seminar «Polymer-Nano-Particles Interactions: Concepts, Observations and Applications».(Бад-Хоннеф, Німеччина, 2010); POLYCHAR19 та POLYCHAR20– World Forum on Advanced Materials. (Катманду, Непал, 2011 та Дубровник, Хорватія, 2012); International conference “ImagineNano2011”. (Більбао, Іспанія, 2011); 4th International Summer School Supra Chem. (Регенсбург, Німеччина, 2011); Current Opinion in Biotechnology (materials of European Biotechnology Congress) (Істанбул, Туреччина, 2011); Second international conference “ Nanobiophysics: fundamental and applied aspects”. (Київ, Україна, 2011); E-MRS 2012 Fall Meeting (Symposium: D Novel Materials in Biomedical Applications) (Варшава, Польща, 2012); III та VII, Polish-Ukrainian Conference Polymers of Special Applications (Радом, Польща, 2004 та 2012); III Международная научная конференция «Наноструктурные материалы-2012: Беларусь-Россия-Украина» НАНО-2012 (Санкт-Петербург, Росія, 2012); International Conference “Functional materials and nanotechnologies” (Тарту, Естонія, 2013) Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії і хімічної технології» (Україна, Київ, 2014), Summer school and International research and practice conference: Nanotechnology And Nanomaterials (NANO-2014) (Яремче –Львів, Україна, 2014) VII та VII міжнародна науково-технічна конференція «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Україна, Львів, 2014, 2016).

Публікації. Основні положення дисертації опубліковано в 30 статтях у наукових фахових виданнях (з них 17 статей у фахових виданнях України, 4 статті у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, і 9 статей у міжнародних наукових періодичних виданнях), 3 розділах у монографії і 3 патентах України, а також у 9 статтях у інших наукових періодичних виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз даних.

РОЗДІЛ 1. СПОСОБИ ОТРИМАННЯ ГРЕБЕНЕПОДІБНИХ ТА ЛІНІЙНИХ БЛОК-КОПОЛІМЕРІВ ТА ЇХ ВЛАСТИВОСТІ.

Актуальним завданням хімії високомолекулярних сполук, каталізу, біо- та нанотехнології, фармації та наномедицини є прогнозований синтез нових полімерів з бажаними контрольованими архітектурою, функціональністю, молекулярно-масовими та колоїдно-хімічними характеристиками. Володіння методами керованого синтезу дозволяє створювати полімери та матеріали на їх основі з найширшим спектром властивостей, в тому числі раніше невідомих або таких, що поєднують в одній молекулі деякі з них, що вважалися несумісними. Хімія високомолекулярних сполук давно вийшла за межі скромного завдання створення більш дешевих і технологічно відтворюваних аналогів натуральних матеріалів. Одним із сучасних напрямків розвитку хімії макромолекул є вивчення систем, здатних до самоорганізації, які представляють собою асоціати молекул, утворені нековалентними зв'язками, процес утворення яких є зворотним і залежить від зовнішніх факторів. До самоорганізації схильні високомолекулярні речовини, макромолекули яких складаються з блоків різної природи. Для виконання завдання синтезу таких речовин на новому етапі розвитку полімерної науки необхідна розробка методів, що забезпечують цілеспрямоване конструювання макромолекул.

В даний час розгалужені та лінійні блок кополімери розглядають як перспективні функціональні матеріали. Їх широко використовують для регулювання стабільності дисперсних систем, в якості компатібілізаторів для поліпшення сумісності полімерних сумішей, як зв'язуючі матриці в біотехнологічних процесах, макромолекулярних терапевтичних системах, як напівпроникні мембрани, загущувачі, як нанореактори для отримання полімерних та неорганічних частинок і т.п. [3, 4]

Утворення кополімерів, які у своїй структурі поєднують ланцюги різного складу та природи, є одним із способів створення структур зі складною архітектурою. Такі кополімери можна віднести до загального класу – прищеплені кополімери. Прищеплені кополімери розгалуженої та блочної структури відносяться до загального класу сегментованих кополімерів [5].

Розгалужені прищеплені кополімери зазвичай складаються з лінійного ланцюга одного складу і випадковим чином розташованих гілок різного складу. Їх синтезують вже протягом десятиліть і використовують як ударостійкі матеріали, термопластичні еластомери, стабілізатори та емульгатори дисперсій та сумішей. Число їх потенційних застосувань поширюється із розвитком методів отримання [6]. Блок-кополімери як правило отримують контрольованою полімеризацією одного мономеру з подальшим подовженням ланцюга з іншим мономером з утворенням АВ або АВС блок - кополімерів [7].

1.1. Гребенеподібні полімери, одержання, властивості

В загальному можна виділити наступні способи отримання гребенеподібних кополімерів [8,9,10,11]: 1) метод «прищеплення до» - пряме прищеплення бокових ланцюгів до основного з використанням хімічних реакцій (наприклад полімераналогічних перетворень); 2) метод «прищеплення від» ініціювання полімеризації мономерів за рахунок функціональних груп (пероксидних, азо- і т.п.), що знаходяться у бокових відгалуженнях основного ланцюга; та 3) кополімеризація макромономерів з невеликими мономерними молекулами;

1.1.1. Методи «прищеплення від»

Основна вимога для успішного проведення модифікації методом "прищеплення від" є попередньо сформовані макромолекули з розподіленими функціональними фрагментами, які виступають в ролі ініціатора. Найпростішим способом одержання полімерів є радикальна полімеризація.

Можливість модифікувати полімери методом прищеплювальної полімеризації давно привертала увагу дослідників. Ще в 30-х роках 20 століття були проведені роботи по модифікації натурального каучуку методом прищеплення ланцюгів поліакрилонітрилу з метою поліпшення маслостійкості каучуку. Для цього каучук попередньо обробляли пероксидами, створюючи активні центри, на яких потім починалася прищеплювальна полімеризація [12,13]. Автори вважали, що вдасться до одного ланцюга натурального каучуку прищепити кілька ланцюгів поліакрилонітрила. Потім активні центри в макромолекулах отримували при механічній деформації [14], а та-

кож при підвищеній температурі в атмосфері азоту [15]. Дуже велика кількість робіт присвячено прищепленню функціональних полімерів до поліолефінів [16,17,18,19]. Також проводились роботи по модифікації методом прищеплення до макромолекул різноманітних термопластів і еластомерів. Були отримані прищеплені (розгалужені) кополімери поліізопрену і полібутадієну, що містять ланцюги (гілки) поліфеніленових естерів [20,21], кополімерів полістиролу [22], акрилонитрил-бутадієн-стирольного терполімеру [23] і полікарбонату [24]

Проблема отримання прищеплених (розгалужених) кополімерів методом радикальної полімеризації полягала у введенні радикалоутворюючих центрів до складу макромолекул полімеру, якій модифікується, не руйнуючи при цьому основного ланцюга. Відкриття механізму АТРП полімеризації дозволило вводити до складу полімеру мономерні ланки з активними центрами (наприклад, галоген-вмістними). І це призвело до різкого зростання кількості робіт присвячених синтезу гребнеподібних полімерів.

Основним недоліком процесу радикальної полімеризації є те, що ріст радикалів важко контролювати через реакції спонтанного обриву, уникнути яких неможливо. Механізм контрольованої радикальної полімеризації дозволяє звести до мінімуму імовірність таких процесів. *В загальному контрольовану радикальну полімеризацію можна описати як таку, що можна зупинити та повторно ініціювати під впливом зовнішніх чинників.*

Для методів контрольованої радикальної полімеризації, на відміну від звичайної радикальної полімеризації, характерними є практично миттєвий процес ініціювання в присутності каталізаторів та збільшення тривалості життя утворених полімерних радикалів [25, 26]. Для досягнення останнього, в систему додатково вводяться речовини, які миттєво взаємодіють з активними радикалами, що утворюються в процесі ініціювання полімеризації, стабілізуючи їх при цьому. Такі стабільні фрагменти здатні до повторної активації з подальшим продовження довжини ланцюга, функціоналізації та інших реакцій. Тому контрольовану радикальну полімеризацію ще називають «живою».

Залежно від механізму стабілізації радикалів та будови стабілізаторів розрізняють кілька методів контрольованої радикальної полімеризації, найбільш поширеними з яких є нітроксид-індукована полімеризація (nitroxide-mediated polymerization, НМП), радикальна полімеризація з передачею атома (atom transfer radical polymerization, АТРП) та радикальна полімеризація в результаті передачі ланцюга з приєднанням та фрагментацією (reversible addition/fragmentation chain transfer polymerization, РАФТ). Всі ці методи здійснення контрольовано-радикальної полімеризації ґрунтуються на одній ідеї, суть якої полягає в заміні незворотного біомолекулярного обриву ланцюга оборотною реакцією зростаючих радикалів з частинками, що переводять ланцюги в неактивний стан і вводяться в систему (полімерізат) в каталітичних кількостях. В результаті такої взаємодії на кінці полімерного ланцюга з'являється лабільна кінцева група, здатна в певних умовах (під дією термічного впливу або іншого реагенту) відриватися, регенеруючи радикал, який продовжує реакцію зростання полімерного ланцюга. Процес обриву і зростання ("сну" і "життя") полімерного ланцюга повторюється і забезпечує ступінчастий зростання всіх матеріальних ланцюгів в ході полімеризації [27].

Методами АТРП «прищеплення від» були проведені модифікації поліетилену [28,29,30], полівінілхлорид, [31,32] і поліізобутилену. [33,34]. Єдина вимога до багатофункціонального прищеплення за методологією АТРП - необхідно, щоб радикалоутворюючі центри знаходилися у складі полімеру, який виконує роль «основний ланцюга». Ініціюючі фрагменти можуть бути включені кополімеризацією, наприклад галоген-вмістних мономерів [28,31], і будуть невід'ємною частиною вихідного полімеру, [32] або включені в результаті реакції постполімеризації. [33]. В роботі [33] методами АТРП описаний спосіб модифікації комерційного ізобутиленового каучуку від Еххон, (PIB, EXXPRO3035), який містить ланки бромметілстіролу. В результаті такої модифікації отримано спектр матеріалів починаючи від еластомерів до ударостійкого полі метилметакрилату.

Багато металокомплексів були успішно використані як каталізатори АТРП, однак найчастіше для таких цілей використовуються комплекси міді зі ступенями окиснення Cu^+ та Cu^{2+} та нітрогенвмісні ліганди [35, 36].

Одним з недоліків АТРП є використання великих кількостей каталізатора. Тому отримані кополімери потребують ретельної очистки для видалення його залишків. Для того, щоб зменшити кількість каталізатора, в реакційну систему додатково вводять відновники, наприклад етилгексаноат Pb(II), аскорбінову кислоту, гідразин чи Cu^0 , що забезпечує регенерацію комплексу з ініцим ступенем окиснення металу. Це дозволяє знизити кількість каталізатора в системі більш як в 1000 разів. Метод АТРП використовується для полімеризації ванільних мономерів [37], стиролу [38], метакрилатів [39,40], акрилонітрилів [41].

Були синтезовані гребенеподібні кополімери з основним гідрофобним ланцюгом на основі полі(метилметакрилат-ко-гідроксиетилметакрилату) та прищепленими гідрофільними боковими ланцюгами полі(2-(диметиламіно) етилметакрилат). Основний ланцюг було синтезовано методом радикальної полімеризації з переносом атома, а прищеплені ланцюги окиснювально-аніонною полімеризацією. Показано [42], що завдяки здатності аміногруп у бокових ланцюгах до протонізації поверхнево-активні властивості і стан міцел можуть бути легко змінені в результаті зміни pH.

Фотополімеризацію і радіаційну полімеризацію із застосуванням γ -променів або електронних пучків використовують для одержання гребенеподібних полімерів зі спеціальними властивостями [43,44]. Взаємозв'язок між методом полімеризації і способом упаковки мономерних молекул досліджували для ініційованої γ -променями твердофазної полімеризації октадецилакрилату [45]. Полімеризація цього мономера відбувається швидко, якщо молекули упаковані гексагонально (α -форма), але сильно обмежена при триклинному пакуванні (β -форма).

Хойл із співробітниками дослідили кінетику фотополімеризації метакрилатних і акрилатних мономерів, що містять холестерильні групи в кристалічній, смектичній, холестеричній та ізотропній фазах [46], причому полімеризація у випадку мезоморфічних фаз була швидшою в порівнянні з ізотропною або кристалічною фазою.

Високорозгалужені полістироли, що містять одну гілку, що повторюється в кожній ланці, були синтезовані реакцією зв'язування живих полістирольних аніонів з 1,1-дифенілетенільними групами вздовж основного ланцюга полістиролу, одержан-

ного в результаті радикальної полімеризації з переносом атома. При використанні надлишку полістироллітію було досягнуто кількісної ефективності прищеплення [47].

Формування прищеплених кополімерів здійснюють методом радикальної полімеризації використовуючи редокс систему Ce(IV) – гідроксильні або аміногрупи. Для цього використовують кополімери, що містять в своєму ланцюзі гідроксильні або первинні аміно групи. В роботі [48] досліджено кінетичні параметри та особливості формування кополімеру (полівініловий спирт)-графт-(полі акрилонітрил), показана можливість впливати на параметри прищеплення ланцюгів вводячи додатковий каталізатор – сіль Ag(I) . В роботі [49] також описується модифікація полівінілового спирту методом прищеплювальної полімеризації в присутності солей церію. Велика кількість робіт присвячена модифікація полісахаридних макромолекул методом редокс ініціювання. Таким способом проведені роботи з прищеплення ланцюгів синтетичних полімерів до хітозану [50,51,52,53,54], целюлози [55,56], декстрину [57,58] та крохмалю [59,60], гуарової камеді [61,62] і багато інших полісахаридів.

1.1.2. Методи «прищеплення до»

«Прищеплення до» вважається найбільш ефективним методом для отримання прищеплених кополімерів з визначеним розміром прищеплених гілок. Цей підхід був використаний для отримання макромолекул зіркової будови з добре охарактеризованою структурою [63], розгалужених кополімерів з низькою густиною прищеплення [64] та з високою густиною прищеплення [65, 66]

Ходж із співробітниками [67] одержували альтернатні кополімери малеїнового ангідриду і довго-ланцюгових вінільних сполук, що містять різні гідрофобні фрагменти (R_1). Малеїнові групи цього полімеру можуть реагувати з H_2O , R_2OH , NH_3 , R_2NH_2 . Таким чином може регулюватись полярність основного ланцюга. Цей підхід може бути використаний для синтезу різноманітних гребенеподібних полімерів.

Поліконденсацію октадецилкарбаміду проводили в мономолекулярних шарах на межі розділу фаз повітря-вода а також в плівках Ленгмюра-Блоджетта [68]. Експонування плівок Ленгмюра-Блоджетта октадецилкарбаміду в парах формальдегіду призводить до формування двовимірних зшитих полімерних плівок. Шляхом полі-

конденсації амфифільного діаміну з дикарбоною кислотою або амфифільного діолу з діізоціанатом можна отримати багато видів гребенеподібних полімерів [69]. Довголанцюгові похідні поліамідів можуть бути синтезовані із застосуванням N-карбоксиангідридного методу.

Різні гребенеподібні полімери були синтезовані модифікацією поліалліламіну, 1,1-дигідроперфторнонілдіізоціанатом та 10-ундеценіохлоридом, модифікацією полівінілового спирту n-алкілальдегідами [70,71,72,73].

Гребенеподібні полімери з біосумісними оксиетиленовими основними ланцюгами та амфифільними бічними групами були синтезовані за допомогою полімераналогічних реакцій [74]. Із застосуванням цих полімерів за допомогою емульсійної технології “олія в воді” були одержані полімерні міцели, наповнені індометацином, з різним масовим співвідношенням [лікарський препарат] : [полімер]. Було проаналізовано розмір, розподіл за розміром, критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ), вміст лікарського препарату, ефективність утримування препарату полімерними міцелами. Полімерні міцели мали розмір 10-140 нм з вузьким розподілом. ККМ була нижчою ($\sim 10^{-8}$ моль/л), ніж для звичайних сурфактантів і блок-кополімерів.

Реакції формування гребенеподібних кополімерів в результаті реакції етерифікації малеїнового ангідриду гідроксилвмісними полімерним сполуками (жирними спиртами, поліетиленгліколями) розглядаються в роботах [75,76,77,78]

Гребенеподібні борорганічні полімерні електроліти, що містять ланки поліетиленоксиду як в основному, так і в боковому ланцюгах, були одержані шляхом поліконденсації триетиленгліколю з боргідридним мономером, що містить поліетиленоксидний залишок [75]. Формування гребенеподібних поверхнево-активних сполук на основі кополімеру стиролу та малеїнового ангідриду в результаті прищеплення ланцюгів поліоксиетиленового етеру жирного спирту описано в роботі [76].

В роботах досліджено закономірності формування амфифільних гребінчастих кополімерів використовуючи реакцію етерифікації кополімерних ланок малеїнового ангідриду або перамілітового ангідриду монозаміщними естерами поліетиленгліколю [77, 79,80]. В роботі [80] представлені результати з формування гібридних розга-

лужених полімерів, де до перамілітового ангідриду приєднані не тільки ланки поліетиленгліколю, а і ланки холістиролу. Отримані сполуки здатні формувати в розчині самовпорядковані структури.

В роботах [78,81] описаний спосіб формування поліетиленгліколевих щіток на мінеральних поверхнях (*плоских та наночастинках*) в результаті взаємодії ланцюгів ПЕГ (або ПЕГ-себацинату) з ланками малеїнового ангідриду, що входять до складу кополімеру стирол-малеїновий ангідрид, якій попередньо сорбований на поверхню.

Амфифільний гребенеподібний полімер був синтезований етерифікацією кополімеру полі(стирол-малеїнового ангідриду) з лауриловим етером поліетиленгліколю [82]. Фізико- та колоїдно-хімічні властивості цього полімеру у водному середовищі були досліджені сольобілізацією флуорофору пірену, визначенням поверхневого натягу, стаціонарної флуоресценції, в'язкості та світлорозсіювання залежно від рН. Результати досліджень вказують на те, що полімер є поверхнево-активною речовиною у всьому досліджуваному діапазоні рН і його поверхнева активність залежить від зміни рН. Дані флуоресценції, зниження в'язкості і дослідження світлорозсіювання вказують на можливість утворення двох типів агрегатів, внутрішньомолекулярних при низькому рН і міжмолекулярних при високому значенні рН.

В роботі [83] описаний спосіб синтезу ряду нових амфифільних гребенеподібних поліфосфазенів. На першій стадії в результаті полімеризації з розкриттям циклу в присутності безводного хлориду алюмінію був синтезований полі(дихлорфосфазен). Далі по стадійно шляхом реакцій заміщення були прищеплені етилтриптофан та поліетиленгліколь. ККМ утвореним полімером у водному розчині зменшувалась при збільшенні вмісту гідрофобних фрагментів у полімері..

Широко використовуються як основні ланцюги для амфифільних гребенеподібних полімерів хітозан [84,85], декстран [86], та гідроксипропілметил целюлоза [87], відомі своєю не токсичністю, біодеградабельністю та біосумісністю. Так, було синтезовано карбоксиметилхітозан [88], після чого завдяки прищепленню гідрофобних ланцюгів фосфатидилетаноаміну взаємодією з аміногрупами у ланцюзі хітозану, було отримано полімери, що утворюють у водному розчині частинки, які сольобілізу-

ють кетопрофен у гідрофобне ядро. Також було одержано інші біодеградабельні похідні хітозану: хітополісахарид-*графт*-полі(ε-капролактон) [89], хітозан-*графт*-поліетиленімін-*графт*-поліетиленоксид [90], гексаноїл хітозан-*графт*-ПЕГ [91]. Як і хітозан, декстран також є привабливим для використання в біології та медицині завдяки своїй біосумісності [92], біодеградабельності [93]. Френсіс та співавтори прищеплювали до декстрану алкілетири поліетиленгліколю різної молекулярної маси [94]. Було досліджено міцелоутворення отриманими полімерами та показано, що ККМ знизилась із збільшенням вмісту ПЕГ-ланок у ланцюзі декстрану

1.1.3. Методи формування прищеплених кополімерів з використанням макромерів

Макромономерний метод є одним з найпростіших шляхів синтезу прищеплених кополімерів з чітко визначеними бічними ланцюгами

Зазвичай низькомолекулярний мономер радикально кополімеризують з (мет)акрилат функціоналізованим макромером. Цей метод дозволяє включити макромери (які були отримані іншими способами) в основний ланцюг методами радикальної полімеризації (в т.ч. і методами контролювано радикальної полімеризації). Макромери (естери меакрилової кислоти), такі як поліетилен, [95,96] полі(етиленоксид), [97] полісілоксан, [98] полі(лактонова кислота) [99], полікапролактон [100], полімерних похідних діоксидифенилпропану [101] включені в полістирольної або полі(мет) акрилатної основи.

Гребенеподібний полімер було синтезовано вільно-радикальною полімеризацією метилметакрилату (61 % мас.), поліетиленглікольметакрилату (21 % мас.), та метилового етеру поліетиленглікольметарилату (18 % мас.) [102]. Поверхні, покриті таким амфіфільним гребенеподібним полімером з короткими поліетиленгліколеви-ми боковими ланцюгами є резистивними до біологічного обростання. В результаті переорієнтації поліетиленгліколевих бокових ланцюгів на межі розділу фаз тверда поверхня – вода формуються щітки поліетиленгліколевих ланцюгів, забезпечуючи бажаний ефект. Здатність контролювати адсорбцію протеїнів та взаємодію клітин на субстраті є важливою для створення клітинних біосенсорів, біоматеріалів та швидкого тестування ліків.

Статистичною кополімеризацією фталевого ангідриду та октадецилоксирану було синтезовано новий гребенеподібний поліестер [103]. Хімічна структура поліестеру була підтверджена ІЧ-спектроскопією та ЯМР. Рентгеноструктурний аналіз та диференціальна скануюча калориметрія показали, що бокові ланцюги поліестеру кристалізуються, не зважаючи на значну відстань між сусідніми вуглеводневими ланцюгами вздовж основного ланцюга. Підтверджено дальній порядок організації основних ланцюгів на паралельних площинах.

Новий гідроксилвмісний гребенеподібний полі(поліетиленгліколь метакрилат) (ППЕГМА) був синтезований радикальною полімеризацією з переносом атома α -метакрилоїл- ω -гідроксил-поліетиленгліколю при кімнатній температурі. Синтезовані гребенеподібні полімери утворюють міцели із гідрофільною оболонкою ПЕГ з кінцевими гідроксильними групами. Далі гідроксильні групи були зшиті дивініл сульфеном [104].

Вперше досліджено та описано [105] радикальну полімеризацію з переносом атома метилового етеру метакрилату поліетиленгліколю (ОЕМЕМ). Контрольовану радикальну полімеризацію проводили у водному середовищі при кімнатній температурі та в результаті отримали поліОЕМЕМ з вузьким молекулярно-масовим розподілом. Однак, така полімеризація у водному середовищі є досить складним процесом. В даному випадку кращі результати дало використання неполярних органічних розчинників таких як толуол [106].

Мономери, що складаються з (мет)акрилатних фрагментів, приєднаних до ланцюгів ПЕГ, є універсальними блоками для біосумісних матеріалів. Багато з цих мономерів є комерційно доступними та легко полімеризуються. *Радикальна полімеризація дозволяє синтезувати ПЕГ-вмісні макромолекули.* В залежності від структури такі макромолекули можуть бути нерозчинними чи розчинними у воді, або бути термочутливими [107].

Бо та ін. успішно синтезували кополімери монометилового етеру акрилату ПЕГ з метилметакрилатом, 2-етилгексилакрилатом та стиролом радикальною полімеризацією, при цьому уникали високого вмісту ПЕГ для виключення можливості утворення гелю [108].

1.2. Синтез блок-кополімерів

1.2.1. Методи іонної полімеризації

Аніонна полімеризація була першим і найбільш часто використовуваним методом для отримання добре охарактеризованих блок-кополімерів. З відкриттям цього методу Шварцем [109] в 1956 році було синтезовано велику кількість різноманітних блок-кополімерів на основі стиrolу, диєнів, метакрилатів, оксіранів, лактонів і т.п. [110,111,112]. Типовими прикладами таких блок-кополімерів ди- і триблоки полістирол-полідієну, поліетиленоксид-поліпропіленоксиду і багато інших.

А-В структури блок-кополімерів, як правило, отримують шляхом послідовного додавання мономерів, або шляхом безпосереднього додавання другого мономеру до «живого» першого блоку, або методом блокування кінцевих активних груп (*формування проміжного комплексу*) цього першого блоку транс-1,2-діфенілетіленом для того, щоб уникнути різних побічних реакцій [113,114]. А-В-А структури можуть бути отримані або з аніонними біфункціональними металоорганічними ініціаторами або шляхом поєднання зростаючого кополімеру АВ з відповідними біфункціональним реагентом, як фосген, дігалогеніди, складні ефіри і т.д. [110]. Широкий діапазон функціоналізованих блок-кополімерів також став доступним для методів аніонної полімеризації. Отримано кополімери з певною функціональністю на стику блоку А і В, або як кінцева функціональність [115, 116]. Особливий інтерес для дослідження міцелоутворення є функціоналізація блок-кополімерів, наприклад, полістирол-поліетиленоксид з флуоресцентними мітками, такими як антраценові або фенантронілові похідні [117].

Основним обмеженням в синтезі блок-кополімерів методом аніонної полімеризації, є те, що цей метод може бути застосований для обмеженого числа мономерів і, що необхідно враховувати відносну реакційну здатність мономерів при їх послідовним додаванні. Насправді, як правило, важко проводити полімеризацію функціональних мономерів, наприклад мономерів, що мають гідроксильні, меркапто, аміно, карбоксильні т.д. групи, так як вони беруть участь в побічних реакціях реакції, або з ініціатором, або з кінцевим фрагментом «живого» ланцюга. Ця проблема може бути

вирішена, як це показано в роботі [118], за допомогою використання відповідних захисних груп, наприклад, трет-бутилдіметілсіліл групи.

«Жива» катіонна полімеризація також знаходить широке застосування в приготуванні блок-кополімерів. Після перших прикладів описаних в роботах [119,120] синтезу блок-кополімерів, отриманих з тетрагідрофурана і 3,3-біс- хлорметил оксетану, було синтезовано велика кількість різноманітних блок-кополімерів на основі похідних стиролу, ізобутене, *простих* етерів. [121,122]. Особливий інтерес представляють блок-кополімери синтезовані Кімом зі співавторами [123], які представляють собою полі (2-етил-2-оксазолін) -блок-поли (L-лактид) - кополімер в якому обидва блоки є біологічно сумісними.

1.2.2. Методи радикальної полімеризації

Меллвілом і співавторами першими був описаний метод вільно-радикальної полімеризації для отримання блок-кополімеру поліметилметакрилату-полістиролу, суть якого полягає в швидкому охолодженні (*заморожуванні макрорадикалів*) зростаючих полімерних ланцюгів поліметилметакрилату з подальшим проведенням полімеризації стиролу [124]. З того часу велика кількість різноманітних А-В і А-В-А блок кополімерів були синтезовані методами вільно-радикальної полімеризації з використанням макроініціаторів з активними кінцевими фрагментами пероксидними [125] або азогрупами, наприклад поліазоестери [126]. Так в роботах описано синтез блок-кополімерів з використанням полімерного фталоїл пероксиду (polymeric phthaloyl peroxide) [127,128]. В роботі [129] описаний спосіб отримання полістиролу з кінцевими пероксидними групами, використовуючи біфункціональний ініціатор з гідропероксидними і дитретинними пероксидними групами. Отриманий полістирол в подальшому був використаний для формування блок-кополімерів.

Ці методи зараз використовуються для підготовки різних видів поліелектролітних блок-кополімерів, тому що проведення полімеризації йоногенних мономерів методами іонної полімеризації утруднено [130, 131]. Дайгера і Ліеске [132] синтезували блок кополімер поліетиленгліколю та полі(діалло-диметил-амоній хлориду), використовуючи поліетиленгліколь азоінтцтатор (ДАК модифікований ПЕГом).

Однак, одним з головних недоліків описаних вище методів є відсутність контролю молекулярно-масового розподілу через реакції обриву. Крім того ефективність полімеризації може зменшуватися через рекомбінації первинних макрорадикалів [133]. Як правило, це є перешкодою для синтезу блок кополімерів контрольованої архітектури і з вузьким молекулярно-масовим розподілом

Методи контрольованої радикальної полімеризації в деякій мірі дозволяють уникнути цих недоліків. За допомогою методів контрольованої радикальної полімеризації (КРП) блок кополімери можуть бути отримані кількома способами – шляхом почергового додавання нових порцій мономеру в реакційне середовище та з використанням дифункціональних ініціаторів.

У першому випадку характеристики утворених полімерів залежать від порядку додавання мономерів різного типу та умов полімеризації. Зазвичай в першу чергу отримують блок більш активного мономеру, а наступні - в порядку зменшення їх активності [134]. Для підвищення ефективності утворення блоків, умови полімеризації можуть змінюватися залежно від природи нового мономеру, що додається в реакційне середовище. Крім того, оскільки після повного вичерпування мономеру, утворюються неактивні «мертві» полімерні ланцюги, нездатні до ініціювання полімеризації наступного блоку, для даного методу важливим є також правильно визначити момент подавання наступного мономеру.

Інша методика отримання блоків полягає у використанні дифункціональних ініціаторів. На першій стадії полімеризації такий ініціатор використовується для отримання полімерного бірадикалу, тобто преполімеру з двома кінцевими радикальними центрами. На другій стадії відбувається полімеризація по обох кінцях отриманого макроініціатора, який в свою чергу фактично формує центральний блок полімеру [135, 136]. Використання таких сполук дозволяє отримувати симетричні блок кополімери.

Отримати блок кополімери можна також використовуючи полімерні прекурсори з кінцевою функціональною групою, здатною ініціювати полімеризацію наступного блоку [137, 138]. Такий спосіб отримання блоккополімерів дозволяє розділити процеси синтезу кожного блоку і є можливим лише з використанням методів КРП.

Якщо після отримання кожного наступного блоку, функціоналізувати його по кінцевому фрагменту, можна отримувати полімери з бажаною кількістю блоків і загальною довжиною ланцюгів.

Ступінь полідисперсності блок кополімерів, отриманих методами КРП, зазвичай дещо вищий, ніж для живої аніонної чи катіонної полімеризації, однак перевага цих методів полягає в можливості отримання полімерів з різними функціональними групами, що має велике значення для їх застосування.

Ще однією перевагою методів КРП є можливість їх використання для синтезу статистичних кополімерів. Така властивість цих методів забезпечується тим, що ініціювання полімеризації відбувається практично одночасно для всіх ланцюгів. Швидкість росту їх також однакова. Як наслідок, полімерні ланцюги формуються при однокових концентраціях та співвідношенні мономерів. Таким чином, статистичні кополімери, отримані методами КРП, мають приблизно однаковий склад та вузький молекулярно - масовий розподіл [139].

Ще одним зручним методом синтезу блок кополімерів є використання редокс систем для ініціювання радикальної полімеризації, в яких одним з компонентів є полімерна сполука. Якщо такий полімер містить кінцеві функціональні групи, що можуть бути використані як відновники в окисно-відновній реакції, то в результаті полімеризації він увійде в структуру отриманого ланцюга в якості кінцевого фрагменту [140].

Перший полімер, який використали як відновник в редокс ініціюванні, і який, мабуть, досі найчастіше використовується в таких цілях, є поліетиленгліколь (ПЕГ).

Блок-кополімери ПЕГ-полі(Нізопропілакриламід) (ПНІПАМ) були синтезовані радикальною полімеризацією з переносом атома з використанням ПЕГ як макроініціатор, який синтезували реакцією полі(етиленгліколь)метилового етеру з 2-бромізобутиріл бромідом. Показано, що при температурі полімеризації 25 °С утворений полімер розчинний у воді, тоді як при підвищенні температури до 50 °С, тобто вище НКТР для ПЕГ-ПНІПАМ, відбувається міцелоутворення. Для приготування стабільних гідрогелевих частинок при кімнатній температурі для зшивання додавали

N,N-етиленабісакриламід, тоді як розмір частинок контролювали кількістю доданого розчинника [141]

В роботі [142] описано синтез триблок-кополімеру, що був отриманий при полімеризації акрилонітрилу, ініційованої редокс системою Ce^{4+} - ПЕГ з двома кінцевими гідроксидними групами. Полімеризація проходила у водному розчині при 50°C без доступу світла. Швидкість полімеризації, як і у випадку низькомолекулярних відновників, залежала від квадрату концентрації мономеру, від концентрації ПЕГ в першому порядку та не залежала від концентрації Ce^{4+} . Полімеризація проходила без індукційного періоду.

В загальному полімеризація відбувається згідно кінетичної схеми, запропонованої раніше та описаної рівняннями роботах [143,142,146]. Отримані полімери характеризувалися вузьким розподілом за розмірами. Утворення триблоку було підтверджено методами ЯМР-спектроскопії та термогравіметрії, а також методом електрон-спінової мітки, результати якого покази утворення бірадикалу ПЕГ.

Такі ж кінетичні залежності були отримані і при полімеризації метилметакрилату, ініційованою редокс системою Ce^{4+} - ПЕГ [144]. Крім впливу концентрацій мономеру та компонентів редокс системи, було також досліджено залежність швидкості полімеризації та молекулярної маси отриманих блок кополімерів від температури полімеризації. Показано, що при підвищенні температури від 30 до 50°C , швидкість полімеризації зростає від $4,4 \cdot 10^5$ до $6,5 \cdot 10^5$ моль/(л·с), однак молекулярна маса при цьому зменшується від 44 до 38 кДа, що пояснювалося зростанням імовірності реакції обриву полімерних радикалів.

Методом радикальної полімеризації, ініційованої редокс системою Ce^{4+} - ПЕГ, було отримано [145] блок кополімери ПЕГ та поліізопропілакриламід, що проявляли термочутливі властивості та характеризувалися низьким значенням коефіцієнту полідисперсності та утворювали міцело подібні структури сферичної форми у водних розчинах.

Редокс систему Ce^{4+} - ПЕГ використовували також для ініціювання та дослідження кінетики полімеризації вінілацетату, акриламід, акрилонітрилу та акрилової кислоти [146]. Отримані результати підтверджують запропоновану схему полі-

меризації. Було також показано, що характер обриву полімерних радикалів залежав як від концентрації Ce^{4+} в системі, так і від природи мономерів.

В основному, для проведення радикальної полімеризації, ініційованої редокс системами на основі перехідних металів, використовують водне середовище. Прикладом полімеризації в органічному розчиннику є описаний в [147] синтез блоккополімеру ПЕГ та метилметакрилату в діоксані. Полімеризацію проводили при температурі 60°C без доступу світла та кисню повітря. Структуру отриманого полімеру було підтверджено методами ІЧ-спектроскопії, а результати гель-проникної хроматографії показали утворення продукту з вузьким молекулярно-масовим розподілом.

Як відновники в редокс системах на основі Ce^{4+} замість ПЕГ також використовують кополімер поліетилен- та поліпропілен оксидів [148], що мають торгову назву Плюронік (Pluronic). Як і ПЕГ, Плюронік містить кінцеву гідроксильну групу і в результаті взаємодії з іонами Ce^{4+} утворює високомолекулярні радикали на атомі вуглецю, з'єднаному з гідроксильною групою.

Таку редокс систему використовували зокрема для синтезу блок кополімерів плуроніка і полідиметиламіноетил метакрилату, які в подальшому використовували для зв'язування та доставки ДНК [149]. Синтез здійснювали у водному середовищі при температурі 55°C . Отримані полімери мали поверхнево-активні властивості в розчинах кислим значенням рН, розрахована молекулярна маса їх становила близько 8 кДа. Кінетичні залежності, визначені з експериментальних результатів, співпадали з вже отриманими для системи Ce^{4+} - ПЕГ.

В [150] ініціювали полімеризацію стиролу в метанолі за допомогою редокс системи Ce^{4+} - полібутадієн, що містив кінцеву гідроксильну групу. Як і у випадку з ПЕГ, полімеризація відбувалася за відсутності індукційного періоду. Збільшення концентрації стиролу спочатку призводило до різкого зростання швидкості полімеризації, однак після досягнення певного критичного значення – навпаки, до її зниження. Така поведінка системи очевидно була пов'язана з обмеженою розчинністю полібутадієну в метанолі, який однак розчиняється в стиролі. Відповідно зростання концентрації останнього спочатку призводила до збільшення кількості розчиненого полібутадієну, а потім після повного його розчинення - фактично до розведення ро-

зчину та сповільнення полімеризації. Залежність швидкості полімеризації зі зміною концентрації полібутадієну не спостерігалось, що теж, очевидно, пов'язано з обмеженою його розчинністю. Структуру отриманих полімерів було підтверджено методами ІЧ- та ЯМР-спектроскопії.

Макроініціатори на основі біодеградабельних мономерів – політетрагідрофурандіол та полікапролактондіол використовували разом з Ce(IV) амоній нітратом для ініціювання полімеризації метилметакрилату. В результаті полімеризації отримували триблок кополімери з фрагментом макроініціатора посередині та двома блоками поліметилметакрилату. В роботі [151] показано можливість прищеплення ланцюгів вінілацетату до поверхні целюлози. максимальної ефективності модифікації досягали шляхом підбору оптимальної температури, часу полімеризації концентрації мономеру та ініціюючої системи. Запропонований метод можна використовувати для виготовлення сполучних волокон з покращеними, порівняно з не модифікованими, механічними властивостями. Систему Ce(IV) - целюлоза використовували також для ініціювання метилметакрилату [152] в полярних органічних розчинниках. Було показано, що утворення полімерного радикалу відбувається з розщепленням О-Н зв'язку та розкриттям циклу. Було показано, що кількість прищеплених ланцюгів поліметилметакрилат залежить від умов полімеризації.

Таким чином, ініціювання радикальної полімеризації за допомогою редокс систем дає змогу вводити в структуру полімерів практично будь-які фрагменти чи блоки, що містять функціональні групи, здатні до відновлення сполук Ce(IV) , та сприяють підвищенню біосумісності чи біодеградабельності отриманих полімерів. А залежно від кількості таких груп, що містить молекула відновника в редокс системі, можна отримувати ди-, триблокполімери або розгалужені чи гребенеподібні полімери [153]

1.3. Формування впорядкованих структур на основі гребенеподібних та лінійних блок полімерів.

Фізико-хімічні властивості гребенеподібних та блок кополімерів визначаються властивостями гомополімерних компонентів, але й відрізняються від них. Основною характеристикою амфіфільних кополімерів є їх здатність до внутрішньомолекуляр-

ного мікрофазного розділення і до самоорганізації в добре визначені надмолекулярні ансамблі. Так, одержані результати свідчать [3,154,155,156], що гідрофобні ланцюги поліметилметакрилат-ко-гідроксиетилметакрилату формують ядро міцел в водному середовищі, в той час як бічні ланцюги гідрофільного полімеру складають оболонку і стабілізують міцело подібну структуру. В роботі [155] було досліджено колоїдно-хімічні характеристики прищепленого кополімеру, одержано ізотерми поверхневого натягу для цих полімерів при різних рН. При нейтральному рН ізотерми мають класичний вигляд – поверхневий натяг різко падає з ростом концентрації аж до досягнення ККМ (поверхневий натяг в цій точці $\sim 43 \text{ мН/м}$). В той же час, через здатність ланок диметиламіноетилметакрилату (ДМАЕМ) до протонізації розчинність амфіфільного полімеру в воді при кислому рН різко зростає. В результаті молекули кополімеру знаходяться в водній фазі, а не на межі розділу “вода-повітря”, і поверхнева активність зменшується. Також показано, що з ростом концентрації гідродинамічний радіус міцел різко падає, вони стають більш компактними. Причому, чим нижчий вміст ланок ДМАЕМ в кополімері, тим більший радіус міцел. Це пояснюється тим, що саме ланки ДМАЕМ служать стабілізаторами міцел, і при зниженні їх вмісту зростає розмір застабілізованих ними агрегатів (міцел).

Показано, що такі полімери, які складаються з жорстких та гнучких макромолекулярних елементів [157,158,159], можуть формувати пошарові структури при низьких та високих температурах, причому шари основного ланцюга розділені відстанню, яка визначається довжиною прищеплених ланцюгів. Також показано, що фазові переходи, морфологія та локальне впорядкування основних та бокових ланцюгів полімеру всередині шару залежать від структурних параметрів повторюваних фрагментів та інших молекулярних характеристик, наприклад, ступеню полімеризації.

Для гребенеподібних полімерів, що складаються з гнучких бокових та основного ланцюгів, а також для полімерів, що мають жорсткі бокові та гнучкий основний ланцюг, зазвичай спостерігається кристалізація бокових ланцюгів [160]. Гребенеподібні полімери кристалізуються в шаруватих структурах і, отже, кристалізація бокових ланцюгів викликається стереорегулярністю основного ланцюга. З іншого боку, твердофазні структури гребенеподібних поліакрилатів та поліметакрилатів з

боковими октадецильними ланцюгами, здатними до кристалізації, а також їх суміші з н-октадекановою кислотою були досліджені диференціальною скануючою калориметрією та рентгеноструктурним методом [161]. Показано, що н-алкільні бокові ланцюги гребенеподібних полімерів кокристалізуються з низькомолекулярною н-октадекановою кислотою шляхом інкорпорації молекул кислоти в гексагональну кристалічну решітку. У випадку аморфних метакрилатів введення н-октадеканової кислоти викликає формування кристалічних доменів в результаті кокристалізації бокових ланцюгів.

Ізотактичні гребенеподібні полімери не схильні до кристалізації бокових ланцюгів, в той же час синдіотактичні схильні до тісної упаковки бокових ланцюгів. Ця характеристика була перевірена порівнянням площі поверхневого тиску (π -А) для ізотерм моношарів ізотактичного і атактичного поліоктадецилметакрилату на поверхні води [162]. Ізотактичний полімер займає більшу площу при нижчому тиску, демонструючи тенденцію до повільного падіння при вищих тисках, в той час як атактичний полімер, що містить синдіотактичні ділянки, має крутішу криву стискування. Ці результати свідчать, що довгі алкільні ланцюги синдіотактичних гребенеподібних полімерів розміщені в більшості випадків біч-о-біч вертикально на водній поверхні і формують двовимірні гексагональні кристали.

Амфіфільні гребенеподібні полімери з сильнополярними групами є слаботорозчинними, оскільки хороший розчинник для гідрофобних бокових ланцюгів найчастіше є поганим розчинником для гідрофільного основного ланцюга. Ця проблема може бути вирішена за допомогою двостадійного методу [163]. Для полі(алліламіно-10-ундеценоеату) спочатку проводили набрякання полімеру в полярному розчиннику (метанол, трифторетанол), в якому довгі неполярні ланцюги коагулювали, з формуванням полімерних міцел. Потім поступово додавали бензол, застосовуючи ультразвуковий диспергатор, щоб розчинити скоагульовані довгі вуглеводневі ланцюги. Однак гребенеподібні полімери не розчинялись просто в суміші розчинників такого самого складу (трифторметанол-бензол = 2:3).

В кристалах гребенеподібних полімерів з достатньо довгими бічними ланцюгами (поліоктадецилітатонат), 8-9 метиленових ланок бокового ланцюга, що розташо-

вані біля основного, були аморфними [164]. Крім того, для гребенеподібних полімерів з досить великим інтервалом між боковими ланцюгами (наприклад довгі алкільні ланцюги, що розміщені раз на 4-24 атоми основного ланцюга) ступінь кристалізації та структура кристалітів дуже подібна до звичайних гребенеподібних полімерів. Гнучкі основні ланцюги можуть скручуватись, що дозволяє боковим ланцюгам пакуватись в кристалічну решітку [165].

Гребенеподібні полімери з жорсткішими боковими ланцюгами легко кристалізуються в одно- чи двошарових структурах. Гребенеподібні полімери, що містять фторкарбонові бокові ланцюги кристалізуються легко, оскільки ланцюги з $-CF_2-$ ланок є менш гнучкими, і сили когезії між ними в блоці чи в розчині є досить сильними. Гомополімери флуороалкілакрилатів і метакрилатів мають мезоморфну структуру, і ступінь їх впорядкованості прямо залежить від кількості $-CF_2-$ груп ($n=2-12$) [166,167].

Гребенеподібні полімери з жорстким основним і гнучкими боковими ланцюгами проявляють цікаві термічні, механічні, оптичні та електричні властивості [168]. Наприклад, N-алкілований полі(п-фенілентерефталамід) проявляє хорошу розчинність, термопластичні експлуатаційні властивості, особливі механічні властивості та здатність до формування рідких кристалів [165]. За допомогою диференціальної скануючої калориметрії були досліджені термічні властивості вінілових полімерів, що містили 1,3,5-тріазинові групи та довгі алкільні ланцюги (кількість атомів Карбону – 3, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22), наприклад полі(2-аміно-4-)-N-n-алкіламіно)-6-ізопропеніл-1,3,5-екіазин). Температура склування полімерів (T_c) значно знижується зі збільшенням кількості атомів Карбону в бокових алкільних ланцюгах (до 8), а з подальшим збільшенням бокових алкільних ланцюгів T_c знижується поступово. Зниження T_c спричинене внутрішньою пластифікацією довгих бокових ланцюгів.

Кон'юговані гребенеподібні полімери притягують до себе велику увагу через їх цікаві і незвичні електричні, електрохімічні та оптичні властивості. Недавно були синтезовані довголанцюгові заміщені політіюфени, поліаніліни, поліпірроли та поліфеніленвінілени. Висока розчинність та стабільність цих полімерів підвищує їх потенціал для промислового використання. Чорні π -кон'юговані азополімери, що були синтезовані окислювальним приєднанням 3,5-діаміно-1-октадецилбензоату є

розчинними в хлороформі, і на їх основі були сформовані полішари Y-типу (розміщення “голова до голови”) методом плівок Ленгмюра-Блоджетта. Аліфатичні бокові ланцюги не могли кристалізуватись і утворювали аморфну фазу [169].

Термохромні властивості полі(1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-декафлуорононлтіюфену (ПФТ)) були досліджені в плівках, отриманих спілкоутингом, та в моношарах цього полімеру. Максимум адсорбції для ПФТ плівок зміщується з 488 до 396нм при нагріванні в діапазоні 40-160°C [170]. Таки оптичні ефекти викликані конформаційними переходами кон'югованих основних ланцюгів з копланарної структури при низьких температурах до неплоскої форми при нагріві і спостерігалися іншими дослідниками [171, 172].

Фотолюмінесценція тонких твердих плівок полі(3-гексилтіюфену) відрізняється в залежності від ступеню просторової регулярності [173]. Полідіацетилен є одновимірним кон'югованим полімером, що характеризується великим нелінійним оптичним коефіцієнтом і змінює колір від голубого (640нм) до червоного при нагріві або під дією УФ-випромінювання. Зміна кольору спричинена викривленням кон'югованих основних ланцюгів полідіацетилену через неупорядкованість бокових ланцюгів. Жорстколанцюгові поліараміди, такі як кевлар, є неплавкими, розчиняються лише в концентрованій сірчаній кислоті, і є несумісними з іншими полімерами. Було синтезовано декілька жорстколанцюгових поліарамідів, що містять по два жорстких ароматичних бокових ланцюга на кожен повторювану ланку, та досліджено їх розчинність, фазові переходи та характер упаковки ланцюгів. Навіть два довгих ароматичних замісники не збільшують плавкість полімеру, що був модифікований, хоча розчинність та сумісність з іншими полімерами значно зростає в результаті появи бокових замісників [174,175].

У роботі [176] отримано блок кополімери з гідрофільними / гідрофобними блоками (поліетиленгліколь / політетрагідрофуран) і показано, що кополімери з розташуванням блоків, які строго чергуються, не розчинні у воді і через сильну міжмолекулярну взаємодію між уретановими групами схильні до формування твердих доменних сегментів (кристалітів). Кополімери з нерегулярним чергуванням блоків - розчинні у воді і органічних розчинниках і формують у воді міцелярні структури.

В статті [177] продемонстровані можливості ефективного використання гребенеподібних полімерів для синтезу полістирольних латексів з вузьким розподілом частинок за розміром в діапазоні 100-250нм. Кополімери, що містять октадецильні бокові ланцюги зі статистичним розподілом карбоксильних груп, з молекулярною масою порядку $4 \cdot 10^4$ були синтезовані вільно-радикальною полімеризацією. Вивчення залежності розміру латексних частинок, ступінь покриття їх поверхні карбоксильними групами, поверхневого натягу латексів, синтезованих за участю цих гребенеподібних кополімерів з різним вмістом кислотних груп дає цікаву інформацію про можливий механізм, що лежить в основі цієї типової системи мініемульсійної полімеризації. Висока ефективність кополімерів як стабілізаторів в мініемульсійній полімеризації дає можливість припустити, що полімер піддається типовому реорганізаційному процесу з октадецильними групами, що покривають стирольну олеофазу, і утримуючими карбоксильними групами, локалізованими на міжфазній поверхні. Стабільність крапель мініемульсії до початку полімеризації свідчать про пригнічення Оствальдівського “дозрівання” і підтверджують, що полімер працює і як поверхнево-активна речовина (ПАР) і (хоча розташований на міжфазі) як осмотичний агент. Збереження початкового розміру частинок і їх розподілу протягом полімеризації свідчить на користь переважної нуклеації нових крапель

Поверхнево активні полімери, наприклад, полімерні дезінфектанти, самовпорядковуються у водних розчинах при дуже низьких концентраціях. Розмір і стан таких впорядкованих ансамблів в першу чергу визначається взаємним відштовхуванням між полярними групами та структурами замісників. Амфифільні гребенеподібні полімери можуть використовуватись як диспергуючі агенти для фарб і чорнил. Їх основні ланцюги міцно адсорбуються на поверхні частинок, а бокові ланцюги проникають в дисперсійне середовище. Таким чином, значно підвищується стабільність дисперсних систем [178]. Гребенеподібні полімери, що містять бокові флуоркарбонові ланцюги, застосовуються для модифікації поверхні різноманітних об'єктів. Наприклад, ККМ плівок Ленгмюра-Блоджета (3 шари) для поліаліламіну, модифікованого перфторалкільними групами за допомогою карбамідних зв'язків, становить близько 15мН/м. Ця величина є

нижчою, ніж для політетрафторетилену, поверхня якого містить групи $-\text{CF}_2-$. Це, очевидно, пояснюється наявністю груп $-\text{CF}_2-$ на поверхні плівок [179].

Гомополімери ундецилоксазоліну можуть бути нанесені на поверхню скляних слайдів утворюючи ангерентні плівки товщиною 150-200 нм з критичною поверхневою енергією 21 мН/м. Ці полімери є стійкими до проникнення молекул етанолу. Вимірювання контактних кутів змочування та електронна спектроскопія показують, що поверхня полімеру містить щільно упаковані метильні групи [180].

Полі(2-акриламідгексадецилсульфонова) кислота є новим гребенеподібним полімером, кожна повторювана ланка якого містить гідрофільну групу сульфонові кислоти, аміногрупу і довгий аліфатичний вуглеводневий ланцюг. Самовпорядковані моношари цих полімерів, сформовані на золотій поверхні, проявляють високу адсорбційну стабільність в ході фарадєєвих реакцій, що відкриває широкі перспективи їх застосування [181]. Гребенеподібні дисульфідвмісні полімери спонтанно утворюють двовимірні ультратонкі полімерні плівки з товщиною 2,0-4,5 нм (що залежить від природи і довжини бокових ланцюгів) при адсорбції з розчину на ювенільну поверхню золота. Такі ультратонкі плівки можуть мати різне застосування як зв'язані полімерні поверхневі модифікуючі реагенти [182].

Були синтезовані полімерні фосфонієві солі з різною відстанню між основним ланцюгом та активними групами в бокових ланцюгах та досліджено вплив довжини бокового ланцюга на антибактеріальні властивості по відношенню до *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*. Антибактеріальна активність знижується зі збільшенням довжини бокового ланцюга і мала максимум при оптимальній концентрації [183]. Ця активність корелює з розміром ансамблів чи станом агрегатів поблизу поверхні клітин бактерій.

1.4 Міцелярні структури блок та гребенеподібних кополімерів і їх використання

Роботи, присвячені самозбірці (self-assembly) міцел з макромолекул амфифільних полімерів, були вперше опубліковані в 1984 році, і було зазначено, що такі молекулярні ансамблі мають потенціал для солюбілізації гідрофобних препаратів [184]. З початку 1990-х років було проведено багато досліджень з вивчення можливості використання цих амфифільних полімерів для інкапсуляції гідрофобних препа-

ратів, зокрема, для ін'єкцій [185,186,187,188,189]. На сьогоднішній день розроблено велику кількість амфифільних полімерів, таких як блок-кополімери [190], гребенеподібні полімери [191], зіркоподібні [192] або Дендримери [193], хоча всі мають загальну полімерну архітектуру, що складається з розділених гідрофобних і гідрофільних сегментів (в межах однієї макромолекули) [189]. Серед цих амфифільних полімерів, найбільш поширеним типом є блок-кополімери [194,195,196,197,198].

1.4.1. Міцелярні структури, утворювані блок-кополімерами

Блок-кополімери в розчині формують, в результаті процесу асоціації макромолекул, міцели і характеризуються певним ККМ, нижче якого в розчині знаходяться поодинокі молекули блок-кополімеру. Ця поведінка аналогічна поведінці класичних поверхнево-активних речовин з низькою молекулярною масою, але схематично міцелярну структуру діблококополімеру типу АВ, в селективному розчиннику для блоку А, можна представити наступним чином (рис.1.1) [196]:

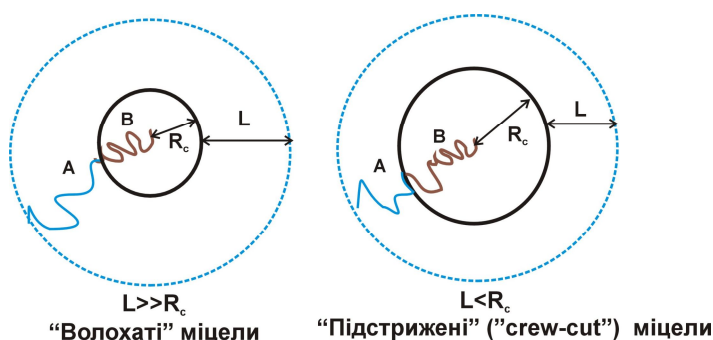


рис.1.1. Схематичне зображення міцел АВ діблоко кополімеру в селективному розчиннику для блоку А. R_c : радіус ядра; L : товщина оболонки (корона)

Структура міцели координально змінюється в залежності від довжини блоків А та В. Зрозуміло це спрощене уявлення про формування міцелярних структур блок-кополімерів. Дослідники спостерігали формування макромолекулами блок-кополімерів сферичних монодисперсних структур (для полістирол-блок-поліізопрен і полістирол-блок-полібутадієн-блок-полістирол) [199,200,201,202]. Також були описані формування міцелярних структур різної морфології: еліпсоподібні, зіркоподібні, голчасті міцели і т.п. [203,204]. Змінюючи природу і довжину блоків А та В можна варіювати різноманітні властивості і здатність формувати асоціати різної морфології, формувати стимул-чутливі колоїдні системи. Автори роботи [205] на основі

кополімеру (ПЕО)₁₂₇ – (ППО)₄₈ – (ПЕО)₁₂₇ отримали колоїдну систему з, так званими, «волохатими» циліндричними міцелами. В роботі [206] описані міцелярні структури типу «підстрижені» (“crew-cut”) міцели, що були сформовані кополімером полістирол-блок-поліакрилова кислота. автори показали, що змінюючи систему розчинників можна отримувати макромолекулярні асоціати різної морфології: сфери, стрижні, візікули, ламелі.

Блок кополімери, що містять поліNIPAM і інший гідрофобний фрагмент, можуть утворювати міцелярні структури з термочутливими властивостями. Зокрема, авторами [207] було синтезовано лінійні блок кополімери полібутилметакрилату (поліБМА) та полістиролу (поліСТ)–полі(NIPAM)-блок-полі(БМА) та полі(NIPAM)-блок-полі(СТ), які утворювали міцелярні структури у водних розчинах. Отримані міцели використовували для дослідження ефективності доставки гідрофобного протиракового препарату адриаміцину. Було показано здатність таких систем до зворотної агрегації при нагріванні та подальшому охолодженні. Системи на основі цих полімерів показали різке зростання швидкості вивільнення адриаміцину при нагріванні вище НКТР (32,5°C).

Незважаючи на можливість підвищення НКТР шляхом зміни гідрофільно-гідрофобного балансу полімерного ланцюга, температурна чутливість, все ж, залишається дуже непрактичною для контролю доставки в нормальних фізіологічних умовах [208]. Більш перспективнішим є використання рН чутливих полімерів для створення зовнішньої гідрофільної оболонки систем доставки, що зумовлено різницею в кислотності нормального та патологічного середовища.

Сучасні підходи щодо розробки таких систем як правило пов’язані з включенням в структуру кополімерів ланцюгів, що містять слабкі кислотні або основні групи. Наприклад, синтезований [209] блок кополімер полі етиленоксиду і полівінілпіролідону ПЕО-блок-полі(NBП) утворює міцелярні структури в водному розчині при підвищенні рН від слабокислого до нейтрального та лужного. В патологічних клітинах значення рН середовища є дещо нижчим. В цих умовах полімерний ланцюг стане повністю гідрофільним і буде відбуватися руйнування міцел і, відповідно, вивільнення лікарського препарату, солубілізованого в міцелах.

В роботі [210] було синтезовано ряд кополімерів, що містили третинні аміногрупи, а саме полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДЕАЕМ), (ДЕАЕМ – диетиламіноетилметакрилат), ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ) та ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДЕАЕМ). Ці полімери утворювали міцелоподібні структури при зміні рН водного середовища за рахунок наявності аміногруп в їх структурі. Міцелоутворення відбувалося в діапазоні рН=6–7, залежно від pK_a та гідрофобності полімерних основ.

Для фармацевтичних та біомедичних застосувань важливою вимогою, яка ставиться до полімерних систем доставки ліків, є їх біосумісність та низька токсичність. З огляду на це, більшість амфіфільних міцел містять або поліестери або похідні поліамінокислот в якості гідрофобних сегментів [211,212,213].

Полілактонна кислота (поліЛК), полігліколева кислота (поліГК), полікапролактон (поліКЛ) та їх кополімери є типовими гідрофобними біосумісними поліестерами, що здатні до ферментативного розкладу, володіють низькою імуногенністю та хорошими механічними властивостями [214]. Для створення міцелярних систем доставки, використовують їх блок кополімери з поліметакрилатами, поліетиленгліколем (ПЕГ) та поліпропіленоксидом (ПЕО), поліпептидами, полісахаридами, поліуретанами та іншими гідрофільними фрагментами. Велика різноманітність самоорганізованих амфіфільних поліестервмісних кополімерів була вивчена в якості ефективних систем доставки інкапсульованих біологічно активних сполук.

Зокрема, на основі блок кополімеру полілактонної кислоти і полідиметиламіноетилметакрилату (поліЛК-блок-поліДМАЕМ) було створено рН-чутливу систему доставки гідрофобного препарату дипіридамолу, що використовується для лікування та профілактики тромбозів [215].

Синтезовані в роботі [216] блок кополімери полілактонової кислоти і полі(N-ізопропілакриламід) (поліЛК-блок-поліNІПАМ) утворювали термо- та рН-чутливі міцели, розміром 100-200 нм, які здатні доставляти гідрофобний протираковий препарат паклітаксель. Ефективність завантаження препарату досягала 30%. При температурі тіла і в слабнокислому середовищі (рН=6) відбувалася агрегація частинок, а в патологічних пухлинних тканинах, для яких характерна підвищена температура і нижче рН середовища, спостерігалось пришвидшення вивільнення препарату.

Подібний ефект спостерігався і у випадку блок-кополімерів ПЕГ-блок-полі(КЛ-ко-ДГП), де ДГП – дигідроксиметилпропілен карбонат, які використовували для доставки доксорубіцину [217]. Додатково для модифікації отриманих кон'югатів використовували фолієву кислоту. Утворені системи проявляли рН-чутливу поведінку і збільшували швидкість вивільнення доксорубіцину в слабкокислому середовищі. При нижчих значеннях рН швидкість вивільнення зростала за рахунок послаблення карбамідних та гідразинових зв'язків, по яких відбувалося ковалентне зв'язування препарату.

Блок полімери, що містять похідні амінокислот, також активно вивчаються з точки зору доставки лікарських препаратів [218]. Вони характеризуються поєднанням високої біосумісності, відсутністю токсичного впливу на організм та доступності з універсальним набором функціональних груп, які можуть міститися в їх структурі. Це можуть бути гідроксильні, карбоксильні, аміно- та тіольні групи, за рахунок яких можна змінювати хімічні властивості ядра і тим самим забезпечувати зв'язування лікарських препаратів різної природи. Найбільш поширеними амінокислотами, які використовуються для синтезу міцелярних систем доставки є аспарагінова та глутамінова кислоти, лізин та гістадин. В якості гідрофільного фрагменту для таких полімерів в основному використовують ПЕГ [219].

В роботі [220] описано отримання блок кополімеру ПЕГ і поліаспарагінової кислоти з прищепленими бічними ланками октадецилу. Здатність синтезованих полімерів солюбілізувати гідрофобні лікарських препарати була досліджена на модельних сполуках метотрексаті (MTX), карофілені та подофілотоксині (Podo). Міцелярні системи були стабільними при рН=7,4, забезпечували збільшення часу циркуляції препарату в кровоносній системі приблизно в 2,5 раз порівняно з прямою ін'єкцією.

В роботі [221] досліджено колоїдно-хімічні властивості блок-кополімерів *метоксиполі(етиленоксиду)* та полі акрилової кислоти. Показано, що в залежності від рН та довжини блоків А та В, макромолекули цього кополімеру формують в водних розчинах міцелярні структури різних типів: «волохаті» (hairy-type) та «підстрижені» (crew-cut) міцели. Такі міцелярні структури були використані як шаблони для синтезу наночастинок срібла.

Автори [222] досліджували ефективність систем на основі лінійних та розгалужених кополімерів поліетиленгліколю і поліглутамінової кислоти для доставки доксорубіцину. В обох випадках кополімери утворювали самоорганізовані міцелярні структури в водному середовищі. У випадку розгалужених кополімерів, рівень зв'язування препарату був значно вищим за рахунок додаткових гідрофобних ланцюгів, а розмір утворених міцел був меншим, порівняно з лінійними аналогами. Дослідження протиракової активності, які проводили на клітинах HeLa, показали, що системи на основі розгалужених кополімерів проявили вищу цитотоксичну дію, краще поглиналися раковими клітинами та швидше вивільняли лікарський препарат в кислому середовищі.

1.4.2. Міцелярні структури, утворювані гребенеподібними кополімерами

Інтерес до використання гребенеподібних амфифільних полімерів для доставки лікарських засобів було повідомлено в середині 1990-х, де Чиу і його колеги вперше описали отримання амфифільних прищеплених полімерів, що містить фрагменти стеарілметакрілату, метилакрилату, акрилової кислоти і поліетиленгліколь акрилату (ПЕГ) [223]. Цей кополімер складається з гідрофобних (в першу чергу стеарілметакрілатних груп) і гідрофільних (ПЕГ фрагментів) бічних ланцюгів, а також ланцюгів, що містять аніонні карбоксильні групи. Полімерні міцели двох популяцій розміром 50 нм і 389 нм були сформовані в водних середовищах, в цих міцелах був інкапсульований пірен, як модель гідрофобної сполуки. Автори пояснюють різні розміри міцелярних структур, які спостерігалися, формуванням міцелярних агрегатів, які знаходяться в динамічній рівновазі з більш компактними (меншого розміру) міцелами. [223]. Сьогодні гребенеподібні полімери отримують з різноманітних за своєю природою і властивостями гомополімерів або кополімерів, які виступають в ролі «основи», з прищепленими гідрофільними і гідрофобними бічними «гілками» [191,71,224]. Прищеплені «гілки» можуть бути гомополімерами [225], кополімерами [226], карболанцюгової або гетероланцюгової структури [227]. Часто, гідрофільні групи, такі як четвертинні амонієві фрагменти [228] або поліетиленгліколь (ПЕГ) [229] додаються, щоб поліпшити розчинність у воді. У роботах [230,231,232] описано спонтанне утворення асоціатів в результаті взаємодії гідрофобних бічних ланцю-

гів. В результаті утворюється гідрофобне ядро, яке стабілізовано водорозчинним полімером основного ланцюга. Гребенеподібне амфифільні полімери можуть утворювати полімерні міцели [71], наночастинки [225], дискові структури [233] і бульбашки [234] у водних середовищах. Регулювання структурних компонентів, таких як гідрофобні/гідрофільні бічні ланцюги або ступеня їх прищеплення визначає параметри (можливості) самозбірки [191,71,227,235]. Гребенеподібні полімери, як вже повідомлялося, успішно використовуються для інкапсуляції гідрофобних препаратів, такі як циклоспорін А [191,225], доксорубіцин [236] і паклітаксіл [237,238] та інших препаратів, наприклад, білків або пептидів [191,239], і генів [238,240].

Більшість синтетичних полікатіонів, таких як поліетиленіміну (ПЕІ) [241,242], полі-L-лізин (ПЛЛ) [243] або поліалліламін (ПАА) [244] вперше були використані як системи доставки генів завдяки тому, що функціональні аміногрупи зв'язуються в комплекс з негативно зарядженої ДНК. Наявність первинних аміногруп в складі ПЕІ забезпечують широкі можливості для прищеплення і подальшої функціоналізації цього полімеру [245,246,247]. Вперше використовувати ПЕІ, як не-вірусний вектор для доставки ДНК запропонував Боуссіф з колегами [248]. Проте, через властиву ПЕІ цитотоксичність використання його досить обмежене і продовжуються роботи для поліпшення біосумісності цього полімеру, а також підвищення його ефективності в системах доставки гена. Були отримані полімери з прищепленими гідрофобними ланцюгами холестеролу [241], вуглеводневими ланцюгами, такими як пальмітоїльними [242], цетиловий [191], а також з прищепленими полікапролактановими ланцюгами [242]. Більшість досліджень показали, що прищеплення гідрофобні фрагментів до ПЕІ покращує його біосумісність [191,249, 250], що було пов'язано зі зменшенням первинних амінів після гідрофобної кон'югації [249, 250]. В останні роки гідрофобно модифікований ПЕІ використовується для пероральної доставки гідрофобних лікарських засобів, таких як циклоспорін А [191] або для доставки генів у ракові клітини [251].

Ван і його колеги провели модифікацію полі-L-лізину (ПЛЛ) і прищепили пальмітинові і холістірольні гідрофобні фрагменти [234]. Вони показали, що додавання холестерину необхідно для формування міцелярних структур типу «бульбашок»,

які утворюються в водному розчині при обробці ультразвуком [234]. Також повідомлялось про застосування поліалліламіну (ПАА) для солубілізації гідрофобних ліків [227, 252,253]. Раніше ПАА був використаний в клінічній практиці [254], що вказує на високу ступінь біосумісності. ПАА легко модифікувати використовуючи первинні аміногрупи. Природа прищеплених полімерних фрагментів на ПАА зазвичай впливають на архітектуру міцелярних структури, які формують у водному розчині макромолекули гребенеподібного кополімеру на основі ПАА [227].

В роботі [255] показано, що при невисокому ступені молярного прищеплення (<23%) гідрофобних цетилових фрагментів до поліетиленіміну (ПЕІ) у водних розчинах в результаті спонтанної агрегації утворюються міцелярні структури. При більш високому ступені прищеплення цетилових фрагментів (23-42%) спостерігалось утворення «бульбашок», це явище спостерігалось також при додаванні гідрофобного холестеролу в розчин гребенеподібних кополімерів з низьким ступенем прищеплення [255]. При подальшому збільшенні ступеня прищеплення цетилових фрагментів ($\geq 49\%$) відбувалося формування наночастинок. Ці результати показують, що при різних рівнях модифікації таких амфіфільних полімерів спостерігається формування широкого діапазону колоїдних структур [256]. Аналогічні дані були отримані дослідниками для великої кількості різних гребенеподібних амфіфільних полімерів [71,191,234,257].

ПЕГ-вмісні полімери все частіше привертають увагу як носії для систем доставки лікарських засобів [258, 259]. Окрім багатообіцяючих результатів при терапевтичному застосуванні кон'югатів ПЕГ з лікарськими сполуками, спроби досягти уповільненого вивільнення ліків призвели до вивчення також амфіфільних ПЕГ-вмісних гребенеподібних кополімерів, через їх здатність утворювати міцели у водному розчині [260, 261, 262].

Поліетиленгліколь (ПЕГ) або полі етиленоксид (ПЕО) (з молекулярною масою > 20 тис. г/моль є «золотим стандартом» полімерів для систем доставки. Перший ПЕГ-вмісний продукт був досліджений близько 20 років тому, і з того часу на ринку з'явилося багато ПЕГ-вмісних носіїв та препаратів на їх основі [263,264,265]. Завдяки добрій розчинності у воді та органічних розчинниках кінцеві групи ПЕГ можна

легко модифікувати, отримуючи похідні, наприклад інших полімерів. Під час досліджень першого покоління ПЕГ-вмісних продуктів монозаміщені ПЕГи часто зв'язували з лікарськими речовинами [266]. Як було показано у попередніх підрозділах поліетиленгліколь є важливою складовою полімерних міцел. Такі міцели складаються з гідрофільних та гідрофобних частин полімеру типу блок-кополімерів АВ або АВА, чи прищеплених кополімерів. Міцели утворюються як правило розміром близько 100 нм вище критичної концентрації міцелоутворення (ККМ) та критичної температури міцелоутворення (КТМ) [267,268,269,270,271].

Синтез ПЕГ-вмісних носіїв відбувається або полімеризацією похідних ПЕГ з різними мономерами або шляхом полімераналогічних перетворень функціональних груп кополімерів із включенням у їх структуру ланцюгів ПЕГ.

Баланс між гідрофільними та гідрофобними фрагментами таких полімерів є ключовим параметром, що визначає їх властивості у розчинах. Наприклад у випадку ОЕМЕМ [105] етерні атоми кисню утворюють водневі зв'язки з молекулами води, тоді як неполярні вуглець-вуглецеві ланцюги призводять до протилежного гідрофобного ефекту. Так, полімери з дуже короткими бічними ПЕГ-ланцюгами не є водорозчинними, наприклад полімери 2-метоксиметилметакрилату є нерозчинними при кімнатній температурі. Тоді як полімери з довгими ПЕГ-ланцюгами (більше 10 груп етиленоксиду) розчиняються у воді навіть при високих температурах.

1.5. Макроініціатори – полімерні пероксиди. Синтез, властивості, застосування

Макро- і мікроструктура, а також молекулярно-масові характеристики полімерів і кополімерів залежать не тільки від природи досліджуваних мономерів і умов синтезу, а й визначаються природою і концентрацією використовуваного ініціатора. [272, 273]. Нові можливості для отримання полімерів з заданими властивостями відкриваються при використанні в якості ініціаторів радикальної полімеризації так званих поліфункціональних ініціаторів окрема на основі дитретинних пероксидів.

Найчастіше як поліфункціональні ініціатори застосовуються функціонально заміщені пероксиди та азосполуки, наприклад, ді-, полі-і поліпероксиди [273,274,275,276,277,278,279], ди-і поліазосполуки [280,281,282,283,284], азоперок-

сиди [280,281,282], а також пероксиди або азосполуки, що містять інші реакційноздатні функціональні групи - гідроксильні, карбоксильні і т. д.

Особливий інтерес викликають пероксидні мономери, які вперше синтезував Т.І.Юрженко із співробітниками [285,286,287]. В результаті їх робіт запропоновано ряд нових підходів до отримання полімерів і полімерів, що містять у бічних ланцюгах пероксидні групи, здатні до подальших радикальних реакцій. Такі полімери з пероксидними фрагментами у бічних ланцюгах здатні до безсіркової самовулканізації, ініціювання процесів структурування і полімеризації, які приводять до утворення полімерних матеріалів з комплексом цінних властивостей. Крім того, показана можливість їх успішного використання для синтезу високоефективних поверхнево-активних речовин [288,289,290,291]. Поєднання в структурі таких полімерів пероксидних і інших функціональних груп дозволяє принципово по-новому вирішити проблему модифікації полімерних матеріалів. Сполучення пероксидних і полярних функціональних груп в макромолекулах підвищує їх адгезійну здатність внаслідок утворення комплексу хімічних зв'язків між адгезивом і субстратом [292, 293]. Водорозчинні полімери з пероксидними і здатними до йонізації полярними групами, мають поверхнево-активні властивості і є цікавими як “емульгатори-ініціатори” в латексній полімеризації [294,295,296].

У 2000-х роках з'явився цикл робіт присвячених закономірностям синтезу та використання мономерного пероксиду-1-[1-(*трет*-бутилперокси)-1-метилетил]-4-ізопропенілбензену [297,298,299,300,301]. В роботах описані закономірності синтезу полімерного високоефективного ініціатору методом радикальної кополімеризації вінілових мономерів та цього мономерного пероксиду, також показана можливість формування прищеплених кополімерів в результаті проведення радикальної полімеризації, ініційованої синтезованими поліпероксидами

Теломеризацією за участю функціонального телогену α -аралкілпероксиду отримано нові поверхнево-активних поліелектроліти з кінцевим пероксидними фрагментами [302,303,304]

Перспективним способом отримання нових пероксидних поліфункціональних ініціаторів є створення редокс-систем на основі пероксидованих поверхнево- актив-

них кополімерів, що дозволяє знизити енергію активації розкладу ініціатора і, відповідно, температуру полімеризації, та цілеспрямовано вводити в структуру полімеру різні функціональні модифікуючі групи [305, 306].

Цікавими ініціаторами полімеризації є хелати з ацетилацетонатними лігандами, що не тільки здатні генерувати вільні радикали у відповідному діапазоні температур, але і утворюють комплекс з мономером. Це обумовлює специфічні кінетичні особливості полімеризації і кополімеризації, а також можливість впливу на макро- і мікроструктуру, молекулярно-масові характеристики полімерів. Так в роботах [307,308] описані макроініціатори на основі полімерних похідних β -дикетонатів з комплексно зв'язаними катіонами кобальта. Автори використовують такі сполуки для отримання прищеплених кополімерів з ланцюгами різної (часто термодинамічно не сумісними). Було показано, що прищепленою полімеризацією можна керувати змінюючи вміст активних центрів в макроініціаторах.

Застосування поліпероксидів, іммобілізованих на поверхні дисперсного SiO_2 , як ініціаторів полімеризації дозволяє синтезувати “щітки” поліметилметакрилату (ПММА) з різною товщиною і густиною. Використання SiO_2 як наповнювача веде до підвищення міцності при стиску та модуля Юнга, але знижує міцність на згин кісткового цементу на основі ПММА. Модифікація SiO_2 поліпероксидом підвищує міцність на згин кісткового цементу на 15% [309].

Пероксидовмісні кополімери застосовують для модифікації біополімерів, такі полімери на основі хітозану з первинно-третинними або дитретинними пероксидними фрагментами [310,311] використовують при полімеризації стиролу [312], що дозволяє одержати латекси з ковалентно прищепленим пероксихітозаном, які володіють антибіктеріальними властивостями. Також використання пероксихітозанів для конструювання полімерного каркасу гідрогелів дозволяє одержувати біосумісні біодеградабельні рН-залежні гідрогелі, які можуть бути використані для транспорту лікарських препаратів.

Запропоновано використання біодеградабельних полімеризаційно-наповнених полімерних композиційних матеріалів з використанням целюлозовмісних дисперсних та армуючих наповнювачів з пероксидованою поверхнею

[313,314,315] для виробництва матеріалів у техніці, разового посуду та для створення біосумісних матеріалів та виробів медичного призначення.

Розроблено технологічний метод пероксидації поверхні полімерів [316,317], з застосуванням поліпероксиду полі-5-*трет*-бутилперокси-5-метил-1-гексен-3-ін-ко-октилметакрилату. На пероксидованих поверхнях сформовані прищеплені полімерні шари різної хімічної природи. Модифікація поверхонь дозволяє регулювати адсорбційну здатність білків плазми крові альбуміну та фібриногену до таких поверхонь. Полімери з біо(гемосумісними) поверхнями можуть бути застосовані для виробництва медичного обладнання та приладів для роботи з кров'ю.

Пероксидні кополімери, що містять ланки «жирних» акрилатів успішно використані, як компатібілізатори полімерних сумішей: поліпропілену з полістиролом, поліетиленом і ненасиченою полієфірною смолою. Показано, що саме прищеплення пероксидного компатібілізатора до макромолекул компонентів полімер-полімерної суміші, запобігає розшарюванню таких сумішей [318].

1.6. Полімери в системах доставки лікарських засобів

Сучасна терапія передбачає застосування широкого арсеналу традиційних лікарських засобів у вигляді капсул, таблеток, пластирів, ін'єкцій і інших лікарських форм. При введенні таких, вже традиційних, лікарських препаратів не вдається уникнути коливань концентрації діючої речовини в біологічних рідинах. При цьому можливі передозування або, навпаки, недостатня ефективність ліків [319].

Все це змушує шукати і розробляти системи доставки і пролонгованого виділення лікарських препаратів і біологічних молекул. Основа таких систем - сучасні класи синтетичних матеріалів, сумісних з живим організмом.

Перші згадки про системи доставки ліків з'явилися ще в 70-роках 20 століття і тоді ж були сформульовані основні завдання, які повинні бути вирішені за допомогою цих систем, а саме поліпшення фармакокінетики і фармакодинаміки вже існуючих ліків; запобігання їх токсичності, підвищення переносимості пацієнтом лікарського препарату, який може бути досить токсичним; посилення терапевтичної ефективності, націлювання препарату на орган-мішень [320,321]. Висуваються і нові вимоги до систем доставки, наприклад, подолання набутої резистентності до фармпре-

паратів. Також новим напрямком використання систем доставки на основі полімерів - це доставка генів в ДНК клітин (генна терапія) [322] Передбачається, що до 2021 більша половина лікарських препаратів буде створена з використанням синтетичних і природних полімерів [1,2]. Завдяки своїм унікальним властивостям і великому потенціалу при доставки лікарських засобів полімерні наноструктури, такі як розгалужені полімери, дендримери і полімерні міцели все частіше застосовуються як сучасні біоматеріали в медицині [323, 324].

Для створення міцел - контейнерів лікарських препаратів - найбільш ефективно використовуються полімери. Полімерні міцели мають більшу ядро, ніж міцели низькомолекулярних ПАВ, що призводить до більш високої здатності солюбілізувати лікарські препарати, в порівнянні зі звичайними міцелами [325]. Серед полімерів особлива перевага віддається поліетиленоксидам або полімерам з фрагментами поліетиленоксидів. Ці полімери утворюють стерично стабільні структури у водному середовищі, піддаються меншій опсонізації і поглинанню макрофагами ретикулоендотеліальної системи, що дозволяє міцелам довше циркулювати в крові [325, 326].

Останнім часом використання міцел, отриманих з амфіфільних кополімерів для солюбілізації малорозчинних лікарських засобів привернула велику увагу [327,328,329]. Амфіфільних блок - кополімери або гребенеподібне полімери, в яких об'єднані гідрофобні і гідрофільні фрагменти, мають тенденцію до самозбірки в міцели в селективному розчиннику. У водному розчині молекули таких полімерів формують міцели в результаті об'єднання нерозчинних гідрофобних фрагментів (блоків) в ядро, яке оточене оболонкою, що складається з гідрофільних блоків Така структура типу ядро-оболонка полегшує їх використання при створенні систем доставки. У таких міцелах в залежності від полярності молекули лікарський засіб може бути захоплений в ядро (неполярні молекули), оболонку (полярні молекули) або перебувати між ядром і оболонкою (проміжна полярність) [330,331,332].

Унікальні характеристики полімерних міцел, такі як розмір в нанометровому діапазоні, відносно висока стабільність при низькій критичній концентрації міцелотворення, і морфологія типу ядро-оболонка, роблять їх привабливими для викори-

стання в системах доставки лікарських засобів в клінічній практиці, особливо для гідрофобних препаратів з дуже малою розчинністю у воді [320,333].

Можливість введення в структуру полімерів стимулреагуючих фрагменти робить особливо привабливим використання полімерів при створенні систем доставки ліків [334,335,336]. На сьогоднішній день вже повідомлялося про створення інтелектуальних мицелл, які здатні реагувати на температуру [337], pH [338] і магнітне поле [339].

На даний момент деякі системи доставки лікарських препаратів досягли ринку, наприклад, ліпосомальний амфотеріцин В (AmBisome, вир-тво Gilead, Fujisawa); кон'югат ПЕГ і аденозіндезамінази (Adagen, вир-во Enzon); кон'югат кополімеру сти-ролау- малеїновий кислоти з неокарціностатіном (SMANCS / Lipiodol, Zinostatinstimamer, вир-во Yamanouchi); ПЕГ-стабілізований ліпосомальний доксорубіцин (Doxil/Caelyx, виробництво ALZA, Schering Plough); кон'югат ПЕГу та інтерферону-2b (PEG-Intron, вир-тво Enzon, Schering-Plough) [340].

Більшість систем доставки, які схвалені для введення парентеральним способом, в даний час представляють собою ліпосомальні або ліпідні композиції, зв'язані (об'єднані) з поліетиленгліколем (ПЕГ). Однак, незважаючи на досить успішне використання таких препаратів залишаються не вирішеними багато завдань, які сподівалися вирішити за допомогою систем доставки лікарських препаратів. Так ефективність дії цих препаратів лише трохи перевищує фармакологічну ефективність ліків (*ефективна терапевтична доза доксорубіцину при використанні препарату Doxil зменшена, в залежності від типу пухлини, $\approx 1,5-3$ рази [341]*), які вони повинні доставляти в організм, не забезпечується цільова доставка в орган-мішень, для деяких ліпідних препаратів характерна імуногеність, що не завжди позитивно впливає на проведення лікувальних заходів [340,342].

Зараз дослідники докладають зусиль із збільшення специфічне дії систем доставки методом об'єднання їх з лігандами, які здатні специфічно взаємодіяти з поверхнею клітини або клітинними рецепторами, що підвищує адресність доставки лікарських препаратів. Функціональні полімери модифіковані олігопептидами, глікопротеїнами використовуються для створення систем доставки лікарських препаратів [343,344,345,346].

Значні зусилля були спрямовані на використання полімерів як носіїв нуклеїнових кислот, або як систем доставки плазмідної ДНК для генної терапії або як агентів для доставки антісенс-олігонуклеотидів або малих інтерферуючих РНК. Однак, полікатіоніти поліетиленімін або поліаліламін, які добре зарекомендували себе в процесах доставки генного матеріалу, виявилися токсичними і їх використання для внутрішнього застосування досить обмежене [347].

Амбітні завдання, які повинні були вирішити системи доставки лікарських препаратів, виявилися вирішеними не в повному обсязі і це змушує дослідників створювати все нові полімери, які можуть бути використані для цієї мети.

Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить, що розробка керованого синтезу нових біосумісних та нетоксичних полімерних функціональних носіїв блочної, гребенеподібної та високорозгалуженої структур із заданими молекулярно-масовим розподілом, функціональністю і будовою на основі поверхнево-активних водорозчинних полімерів для створення кополімерів розгалуженої та лінійної блочної структури, що можуть бути використані для різноманітних цілей, зокрема, для засобів доставки лікарських препаратів та нуклеїнових кислот є безумовно актуальною проблемою сучасної полімерної хімії.

Методи створення гребенеподібних та лінійних блок-кополімерів, такі як контрольована радикальна полімеризація, методи полімераналогічних претворень, методи полімеризації макромерів, мають певні недоліки, які серйозно позначаються на асортименті поліфункціональних полімерів і на їх колодно-хімічні властивостях. До таких недоліків, насамперед, можна віднести, то що методами КРП складно вводити функціональні мономерні ланки (особливо це гостро стосується карбоксилвмісних мономерів), які здатні вступати у взаємодію з компонентами реакційної системи; також до недоліків можна віднести і те, що в готових (синтезованих) полімерах залишаються галогенвмісні фрагменти. Модифікація методами полімераналогічних перетворень обмежена не однаковою реакційною здатністю функціональних груп, що входять до складу полімерного ланцюга, а також необхідністю формувати бічні гілки (*полімери, які необхідно приєднати до основної полімерного ланцюга*) з одним кінцевим реакцій-

ноздатним фрагментом (монофункціональними). Формування розгалужених кополімерів методом полімеризації макромерів обмежена, насамперед, асортиментом таких функціональних макромерів і, крім того, реакційна здатність мономерів з високою молекулярною масою відрізняється від їх більш низькомолекулярних аналогів, що впливає на їх вмісту у складі кополімеру і мікроструктуру кополімеру.

Одним із способів вирішення задачі з синтезу поліфункціональних полімерів складної архітектури (будови), здатних формувати самовопорядковані структури в розчині, є використання як мароініціаторів полімерів з бічними і кінцевими пероксидними фрагментами. Перспективність такого підходу полягає в тому, що можна регулювати функціональність самих макроініціаторів (і тим самим впливати не тільки на колоїдно-хімічні властивості полімерів, але і на реакційну здатність пероксидних груп), а також для формування розгалужених та блок-кополімерів можна користуватися всім спектром функціональних (в тому, числі йоногенних) мономерів, що випускається промисловістю.

В зв'язку з цим було доцільно дослідити процеси формування поліфункціональних полімерів складної архітектури (будови) за участю макроініціаторів, а також процеси формування макроініціаторів з прищепленими полімерними ланцюгами поліетиленгліколю. Дослідити будову і властивості гребенеподібних і лінійних блок-кополімерів та особливості формування колоїдних структур в розчинах макромолекулами цих кополімерів. Дослідити іммобілізацію фізіологічно активних речовин та ДНК на нових функціональних поверхнево-активних полімерних носіях різної природи і будови, а також *визначити* фізико-хімічні властивості та біологічну активність препаратів на полімерних носіях різної природи у порівнянні із активністю вихідних біологічно активних речовин.

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристика

Мономери: гліцидилметакрилат (ГМА) (Sigma-Aldrich); *N*-вініл-2-піролідон (NBП) (Merck); акрилова кислота (АК) (Merck); *N,N*-диметиламіноетилметакрилат (ДМАЕМ) (Fluka); акролеїн (Акр) стирол (Ст) (Merck); бутилметакрилат (БМА), метилметакрилат (ММА) (Sigma-Aldrich) - очищали вакуумною перегонкою або перегонкою на колонці, після чого їх характеристики співпадали з літературними [348]; *N*-ізопропілакриламід (NІПАМ) (Sigma-Aldrich); *N*-вінілканпролактан (NBK) (Sigma-Aldrich); лаурилметакрилат (ЛМА) (Fluka); *N*-(2-гідроксипропіл)метакриламід (ГПМА) (Sigma-Aldrich) - вміст основної речовини в цих сполуках становив >98 %, їх використовували без додаткової очистки; малеїновий ангідрид (МА) (Sigma-Aldrich) - очищали сублімацією у вакуумі, температура топлення після очистки 325К (літ. 325,9К) [349].

5-трет-бутилперокси-5-метил-1-гексен-3-ін (БЕП) синтезували за методикою [350], сушили над сульфатом магнію, після очистки вакуумною дистиляцією продукт мав наступні константи: $d_4^{20}=867 \text{ кг/м}^3$ (літ. 0,8670); $n_d^{20}=1,4480$ (літ. 1,4482).

1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (монопероксин, МП) синтезували за методикою [351], сушили над сульфатом магнію, після очистки вакуумною дистиляцією продукт мав такі константи: $d_4^{20}=920 \text{ кг/м}^3$ (літ. 923); $n_d^{20}=1,478$ (літ. 1,479)¹

N,N'-азо-ізобутиронітрил (ДАК) очищали перекристалізацією. $T_{пл}$ після очистки 378-379 К; 4,4'-азобіс(4-ціанопентанова кислота) (АЦПК) (Fluka) вміст основної речовини >98 %, використовували без додаткової очистки. $T_{топл}$ 397К;

аліфатичні одноатомні спирти - використовували без додаткової очистки: 1-пропанол (Fluka) ($M_w=60 \text{ г/моль}$ - $d_4^{20}=804 \text{ кг/м}^3$; $n_d^{20}=1,384$), 1-гексанол (Fluka) ($M_w=102 \text{ г/моль}$ - $d_4^{20}=814 \text{ кг/м}^3$; $n_d^{20}=1,418$), 1-октанол ($M_w=130 \text{ г/моль}$ - $d_4^{20}=827 \text{ кг/м}^3$; $n_d^{20}=1,429$), суміш аліфатичних спиртів C_{12-14} (AngeneChemical) ($M_w=130 \text{ г/моль}$ $d_4^{20}=835 \text{ кг/м}^3$; $n_d^{20}=1,441$)

¹ Автор висловлює вдячність доценту кафедри органічної хімії НУ «Львівська політехніка» д.х.н. О.І. Гевусю за надані зразки поверхнево-активного мономеру та монопероксину

метиліві етери поліетиленгліколю (мПЕГ) (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки: ($M_n=550$ г/моль - $d_4^{20}=1089$ кг/м³; $n_d^{20}=1,455$), ($M_n=750$ г/моль - $d_4^{20}=1094$ кг/м³; $n_d^{20}=1,459$), ($M_n=750$ г/моль - $d_4^{20}=1094$ кг/м³; $n_d^{20}=1,459$), ($M_n=2000$ г/моль - $d_4^{20}=1097$ кг/м³; $n_d^{20}=1,463$), ($M_n=5000$ г/моль - $d_4^{20}=1099$ кг/м³; $n_d^{20}=1,467$).

поліетиленгліколь (ПЕГ) (Fluka) використовували без додаткової очистки: ($M_n=300$ г/моль - $d_4^{20}=1125$ кг/м³; $n_d^{20}=1,463$), ($M_n=400$ г/моль - $d_4^{20}=1126$ кг/м³; $n_d^{20}=1,467$), ($M_n=600$ г/моль - $d_4^{20}=1130$ кг/м³; $n_d^{20}=1,469$), ($M_n=1200$ г/моль - $d_4^{20}=1135$ кг/м³; $n_d^{20}=1,473$).

трет-додецилмеркаптан (т-ДДМ) (Fluka) – вміст основної речовини 98,5 %, $d_4^{20}=860$ кг/м³, використовували без додаткової очистки

діетиловий етер трифтористого бору ($BF_3 \cdot OEt_2$) (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки, $d_4^{20}=1150$ кг/м³; $n_d^{20}=1,344$.

$[(NH_4)_2Ce](NO_3)_6$ (діамоній церій(IV) нітрат) (Sigma-Aldrich) - використовували без додаткової очистки: ($M_w=548$ г/моль)

Розчинники : ацетон; гексан; диметилсульфоксид (ДМСО); диметилформамід (ДМФА); 1,4-діоксан; метанол; етанол; етилацетат (ЕА); толуен; хлороформ, 2-пропанол (ІПС) - використовували кваліфікації “ХЧ” або “ОСЧ” (Синбіас, Україна), додатково очищали за відомими методиками після чого їх характеристик співпадали з літературними [352].

Інші речовини, що були використані в роботі: розчин натрію хлориду 0,9% (Новофарм-Біосинтез) - розчин для внутрішньовенного введення; хлоридну кислоту (35%-а) (“ХЧ”, ГОСТ 3118-77); аміак водний (25%-й) (“Ч”, ГОСТ 3760-79); пентадецилсульфонат Натрію (Е-30) (ABCR GmbH & Co. KG)— $C_{15}H_{31}SO_3Na$, (ККМ = 0,037 %, $\sigma_{ККМ} = 34$ мН/м [353]); гідроксид натрію (“ХЧ”, ГОСТ 4328-77); гідроксид калію (“ХЧ”, ГОСТ 24363-80)

Таблиця 2.1.

Жирні ліпіди, які використовували для одержання водних препаратів:

Скорочена назва	Опис речовини	Хімічна формула
ФХ	<i>L</i> - α -фосфатидилхолін— відноситься до фосфоліпідів, які містять холін. Фосфатидилхоліни є основними компонентами біологічних мембран	

Таблиця 2.2.

Біологічно активні речовини, які використовували для одержання водних препаратів:

Скорочена назва	Опис речовини	Хімічна формула
Докс	(8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезоксид- α -L-ліксогексопіранозил)окси-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксилацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендіон (доксорубіцин) (Докс), один з <u>антрациклінових антибіотиків, цитостатичний препарат</u> . Володіє протипухлинною активністю, застосовується у <u>хімотерапії раку</u> . Розчинний у водних розчинах <u>кислот, ацетоні, бутанолі, хлороформі</u> [354]. Комерційно доступний у вигляді доксорубіцину <u>гідрохлориду</u> (Київмедпрепарат)	
Les-3120	4-[5-(4-метокси-феніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-5-(4-нітробензиліден)-5Н-тіазол-2-он (Les-3120) ² , брутто-формула C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S, молекулярна маса 484,5 г/моль [355, 356].	
Les-3661	5-[2-Хлоро-3-(4-нітрофеніл)-аліліден]-4-[5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-5Н-тіазол-2-он (Les-3661), брутто-формула C ₂₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S, молекулярна маса 545 г/моль [355,356].	
KP-1019	Комплекси рутенію – проявляють протипухлинну активність <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> [357]. Індазолій транс-[тетрахлоробіс(1Н-індазол)рутенат(III) – рутенійвмісний протираковий препарат, синтезований в Інституті неорганічної хімії університету Хейльдельбергу (Німеччина)	

Таблиця 2.3

Нуклеїнові кислоти, які використовували у процесах зв'язування та трансфекції клітин

Скорочена назва	Опис речовини	Послідовність нуклеотидів
асОДН	<i>Антисенс-полідезоксинуклеотид</i> – одноланцюгова нуклеїнова кислота, комплементарна до певних ділянок матричної рибонуклеїнової кислоти (м-РНК) пріона. Використовувалися асОДН з молекулярною масою 5800 кДа, що містять у своїй ланцюзі 19 нуклеотидів наступних послідовностей (А – аденін, С – цитозин, G – гуанін, Т – тимін)	5'TETGCTGCTCTGA CAACGC-3'
ДНК	<i>Плазмідна дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)</i> . Використовувалась ДНК типу рEGFP-c1, яка містить ген GFP під конститутивним промотором. Виробник: Alpha-DNA (Канада) : Alpha-DNA (Канада)	
РНК	<i>Коротка інтерферуюча РНК (кіРНК)</i> . В роботі використовували 25-членний морфоліновий аналог антисенсного полінуклеотида до мРНК CH13L1 (нуклеотидна послідовність NM_001276.2 у базі даних GenBank)	5'- GTTTGAGACGCCTT CACACCCATTC- 3'

² Похідні тіазолідону – протипухлинні препарати (за даними Національного Інституту Раку, США), синтезовані у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, проф. Лесиком Р.Б.

2.2. Методики здійснення синтезів і експериментів

2.2.1. Синтез поверхнево-активних макроініціаторів

2.2.1.1. Синтез телехелатних поліпероксидів (ТОП). Синтез ТОП здійснювали радикальною кополімеризацію вінілових і акрилових мономерів в середовищі етилацетату та 2-пропанолу (ІПС) (у випадку полімеризації НВП) в присутності МП за методикою описаною [358,359]. Як ініціатор використовували ДАК. Синтез здійснювали в цільнопаяних каліброваних дилатометрах за методикою [360]. Хід процесу контролювали за показами дилатометра. Для перевірки точності показів дилатометра додатково були проведені гравіметричні дослідження виходу полімерів. Одержані полімери виділяли та сушили при кімнатній температурі, потім під вакуумом до постійної маси. Зразки для визначення функціональності за МП та подальших синтезів попередньо фракціонували методом діалізу на напівпроникних целюлозних мембранах з різною пропускну здатністю 12 - 3 кДа (Aldrich) або дрібним осадженням. Склад і деякі характеристики синтезованих ТОП представлені в таблиці 2.4.

2.2.1.2. Синтез гетерофункціональних поліпероксидів (ГФО) - поліелектролітних макроініціаторів. Синтез ГФО проводили за методиками описаними в [361,362]. Полімеризацію проводили в цільнопаяних каліброваних дилатометрах об'ємом від 15 до 35 мл. Як ініціатор використовували ДАК. Ініціатор і мономери розчиняли в розчиннику і завантажували в дилатометр. Полімеризацію проводили за аналогічною методикою описаною в п.2.2.1.1. Молекулярну масу ГФО визначали методом гель-проникною хроматографії на приладі Waters 510. Склад і деякі характеристики синтезованих ГФО представлені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Характеристика поліфункціональних макроініціаторів, що були використані в роботі

	Склад макроініціаторів, % мольні							Мікроструктура кополімерів*						R	Mn ×10 ⁻³ г/мол
	НВП	ВА	ВЕР	ДМА ЕМ	МА	БАК	МП	<i>I</i> _{ВП}	<i>I</i> _{ВА}	<i>I</i> _{ВЕР}	<i>I</i> _{ДМА АЕМ}	<i>I</i> _{МА}	<i>I</i> _{БАК}		
ГФО1	-	19,0	48,5	-	32,5		-	-	1,0	1,1	-	1,1		71	2,0
ГФО2	33,5	-	16,2	50,3	-		-	1,1	-	1,0	4,0	-		50	3,5
ТОП1	-	46,2	-	-	52,1		1,7	-	1,0	-	-	1,0		95	3,8
ТОП2	-	-	-	97,3	-		2,3	-	-	-	-	-		-	4,0
ТОП3	-	-	-	69,3	-	28,1	2,6	-	-	-	5,5	-	1,2	37	6,0

I – середня довжина блоків з ланок комономеру, *R* – кількість блоків з однакових ланок на 100 ланок кополімеру, параметри розраховані за методикою [363]

Склад і деякі характеристики синтезованих ГФО представлені в таблиці 2.4, структура кополімерів представлена на рис. 2.1.

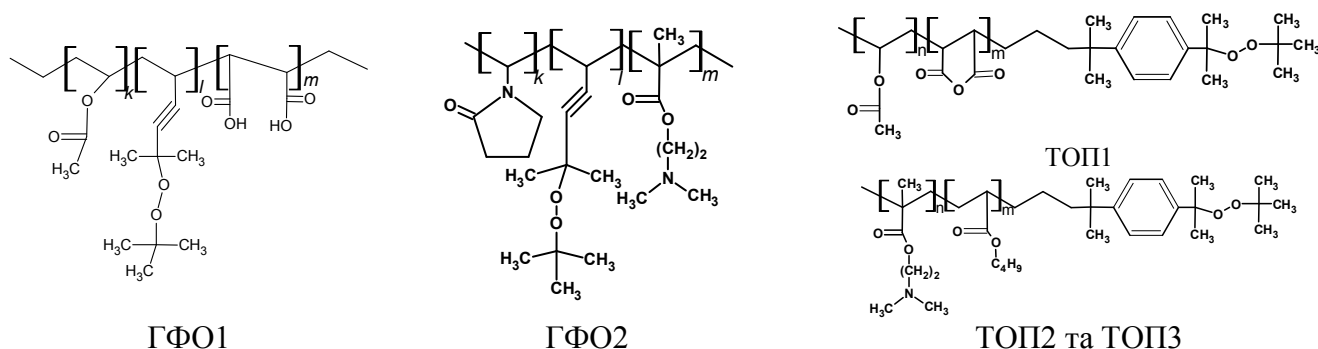


рис.2.1. Структури макроініціаторів, що були використані в роботі: аніонактивний (ГФО1) та катіонактивний поліпероксиди (ГФО2) і телехелатні аніонактивний (ТОП1) та катіонактивні поліпероксиди (ТОП2-3)

2.2.2. Синтез ПЕГвмісних макроініціаторів з бічними пероксидними групами

2.2.2.1. Синтез епоксидовмісних поліпероксидів.

Синтез епоксидовмісних поліпероксидів здійснювався радикальною кополімеризацією вінілових і акрилових мономерів в середовищі етилацетату або диметилформаміду (у випадку кополімерів полі(НІПАМ-ко-ВЕП-ко-ГМА) та полі(НВК-ко-ВЕП-ко-ГМА)). Як ініціатор використовували ДАК. Синтез проводили в суцільнонаповнених каліброваних дилатометрах об'ємом від 15 до 50 мл з ціною поділки 0,05 мл. Ініціатор і мономери розчиняли в розчиннику і завантажували в дилатометр. Полімеризацію проводили за аналогічною методикою описаною в п.2.2.1.1. Для перевірки точності показів дилатометра додатково були проведені гравіметричні дослідження конверсії мономеру. Одержані кополімери виділяли трикратним переосадженням в гексан та сушили при кімнатній температурі, потім під вакуумом до постійної маси..

2.2.2.2. Прищеплення ланцюгів ПЕГ до епоксидовмісних поліпероксидів

Синтез ПЕГ-вмісних гребенеподібних кополімерів здійснювали полімераналогічною реакцією гідроксильної групи мПЕГ з епоксидною групою ГМА-ланок в полімері при мольному співвідношенні мПЕГ і ГМА ланок вихідного полімеру 1:2. Як каталізатор використовували $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,0008% з розрахунку на масу реакційної суміші). Наважки мПЕГ, полімеру та розраховану кількість $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ розчиняли окремо у діоксані або у хлороформі (у випадку полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ГМА) та полі(НВК-ко-ВЕП-ко-ГМА)). Розчин каталізатора додавали по краплинах при перемішуванні до розчину полімеру. Готовий розчин полімеру з каталізатором повільно додавали по

краплинах до розчину мПЕГ при перемішуванні та температурі 40 °С. Реакцію проводили протягом 8 годин підтримуючи температуру 40 °С за допомогою термостата. Після проходження реакції 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 від залишків непрореагованих мПЕГ та полімеру здійснювали методом порційного осадження на турбідиметрі після ретельного підбору системи розчинник/осаджувач. (див. п. 2.4.1). Одержані ПЕГ-вмісні кополімери сушили при кімнатній температурі, потім під вакуумом до постійної маси.

2.2.3. Синтез пероксидвмісних полімерів з використанням окисно-відновних ініціюючих систем

Синтез блок-кополімерів з кінцевою пероксидвмісною ланкою здійснювався радикальною полімеризацією вінілових та акрилових мономерів у водному середовищі та в диметилформаміді (ДМФА). Як ініціатор використовували редокс системи Ce^{4+} - аліфатичні спирти, Ce^{4+} - ПЕГ, Ce^{4+} - ПЕГ. Синтез полімерів здійснювали в суцільнопаяних або розбірних каліброваних дилатометрах об'ємом 15-25 мл з ціною поділки 0,05 мл в ДМФА або H_2O . Дилатометри перед та після завантаження реагентів охолоджували, вакуумували, заповнювали аргоном та запаювали. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостату з точністю $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Спочатку готували суміш розчинника, мономеру, МП і відновника, окремо розчиняли комплексну сполуку Ce(IV) . Після повного розчинення останньої, всі компоненти змішували і продували аргоном. Хід процесу контролювали за показами дилатометра. Для перевірки точності показів дилатометра додатково були проведені гравіметричні дослідження. Одержані полімери виділяли трикратним переосадженням в гексан та сушили при кімнатній температурі, потім під вакуумом до постійної маси. Після цього визначали вихід полімеру.

2.2.4. Синтез гребенеподібних та лінійних блок-кополімерів методом прищеплювальної полімеризації, ініційованої макроініціаторами з бічними або кінцевими пероксидними групами

Синтез гребенеподібних кополімерів здійснювався радикальною прищепленою кополімеризацією мономерів в середовищі органічних розчинників. Як ініціатор

використовували кополімери з ланками ВЕП, синтезовані за методикою, описаною в підрозділах 2.2.1., 2.2.2. та 2.2.3.

Полімеризацію проводили в цільнопаяних каліброваних дилатометрах об'ємом від 15 до 25 мл з ціною поділки 0,01мл. Полімеризацію проводили за аналогічною методикою описаною в п.2.2.1.1. При полімеризації температуру підтримували за допомогою водного термостату з точністю $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$. Окремо готували суміш мономерів та розчин макроініціаторів. Суміш мономерів завантажували в дилатометр, охолоджували, вакуумували. Після повного розчинення макроініціатору, розчин додавали до дилатометру і знову охолоджували і вакуумували. Хід процесу контролювали за показами дилатометра. Для перевірки точності показів дилатометра додатково були проведені гравіметричні дослідження конверсії мономеру. Очищення прищеплених кополімерів від залишків непрореагованих мономерів, ініціатора та неприщеплених полімерів здійснювали після ретельного підбору системи розчинник/осаджувач та контролювали методом порційного осадження на турбідиметрі (див. п. 2.4.1).

2.2.5. Формування водних систем доставки лікарських препаратів

Наважки кополімеру та лікарської речовини окремо розчиняли у ДМСО. Розчини полімеру та препарату змішували та додавали по краплинах при перемішуванні до фізіологічного розчину. Отриманий розчин піддавали дії ультразвуку протягом 20 секунд. Масове співвідношення лікарської речовини до полімеру становило 1:30.

2.2.5.1. Формування водних систем доставки лікарських препаратів з *L*- α -фосфатидилхоліном Наважку кополімеру розчиняли у ДМСО. Наважку ФХ розчиняли у хлороформі, після чого хлороформ випаровували для одержання тонкої плівки ФХ. Розчин полімеру в ДМСО перемішували у ємності з плівкою ФХ протягом 20 хвилин. Наважку лікарської речовини розчиняли у ДМСО та змішували цей розчин із розчином полімеру та ФХ в ДМСО. Отриманий розчин додавали по краплинах при перемішуванні до фізіологічного розчину, після чого піддавали дії ультразвуку протягом 20 секунд. Масове співвідношення лікарської речовини до ФХ та до полімеру становило 1:1:30.

2.2.6. Отримання поліплексів катіон активних полімерів і похідних нуклеїнових кислот

Для зв'язування з плазмідною ДНК/асОДН/кіРНК розчин досліджуваного полімеру прикапували до розчину відповідної нуклеїнової кислоти у воді (концентрація 1 мкг/мл), доводили рН кінцевого розчину до значення 7,0-7,5 та інкубували 30 хв. при кімнатній температурі.

2.3. Методики кінетичних досліджень

2.3.1. Дослідження кінетики полімеризації

Конверсію мономерів за показами дилатометра визначали з використанням формули [360]:

$$S = (\Delta V / (V \cdot k)) \cdot 100\% \quad (2.1),$$

де V – початковий об'єм мономерів при даній температурі, мл; ΔV – зміна об'єму за даний час, мл; k – середній коефіцієнт контракції для даних мономерів при даній температурі [364].

Швидкість полімеризації W_p (%/с) визначали за тангенсом кута нахилу дотичної до кривої залежності конверсії від часу на стаціонарній ділянці [365]. Похибка визначення швидкості полімеризації в паралельних дослідах становила 5-7%. Швидкість полімеризації (моль/л·с) розраховували за формулою: $W = (W_p \cdot [M] \cdot 10) / M_m$ (2.2), де W_p – швидкість полімеризації, %/с; $[M]$ – концентрація мономера, моль/л, M_m – молярна маса мономера, г/моль.

Для контролю результатів дилатометричних досліджень використовували гравіметричний метод. Пробу реакційної суміші вносили в попередньо зважений бюкс, зважували з точністю 0,0002г і сушили під вакуумом до постійної ваги. Конверсію мономера розраховували за формулою: $S = (M_p / M_M) \cdot 100\%$ (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 [360]:

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

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.

Швидкість ініціювання визначали, виходячи із рівняння [365]:

$$W_{in} = (k_o/k_p^2) \cdot (W/[M])^2 \quad (2.5),$$

де W – швидкість полімеризації, моль/л·с; $[M]$ – концентрація мономеру у розчині, моль/л; k_o, k_p – константи швидкості обриву та росту ланцюга;

k_o/k_p^2 визначали за рівнянням (2.6), яка базується на співставленні швидкості полімеризації з середньою довжиною полімерних ланцюгів [365]:

$$1/P = \left(\frac{1}{2} (1 + \lambda) \frac{k_o}{k_p^2} \cdot \frac{W}{[M]^2} \right) + \left(\frac{k_m}{k_p} \right) \quad (2.6),$$

де P – ступінь полімеризації $P = M_n/M_m$ де M_n – молекулярна маса полімеру, г/моль; M_m – молекулярна маса мономеру, г/моль; W – швидкість полімеризації, моль/л·с; $[M]$ – концентрація мономеру, моль/л; λ – частка реакції диспропорціонування при обриві ланцюга, k_p, k_o, k_m – константи швидкості реакцій росту, обриву та передачі ланцюга відповідно. Лінійний характер залежності (2.6) дозволяє визначити

ти $\left(\frac{1}{2} (1 + \lambda) \frac{k_o}{k_p^2} \cdot \right)$ і $\left(\frac{k_m}{k_p} \right)$, і, відповідно, $\frac{k_p}{k_o^{0.5}}$. При невідомому λ значення $\frac{k_p}{k_o^{0.5}}$ ви-

значається з точністю до множника, значення якого знаходиться між 1 і 2.

Крім того загальну швидкість ініціювання визначали методом інгібітора за відомою методикою [366]. Як олеорозчинний інгібітор використовували стабільний радикал 2,2-діфеніл-1-пікрилгідрозил. Стехіометрія його взаємодії з вільними радикалами 1:1 [367]. Концентрація інгібітора $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Швидкість ініціювання визначали за формулою (моль/л·с) [365]: $W_{in} = (\mu \cdot [In_2]) / t_{ind}$, (2.7),

де $[In_2]$ – концентрація інгібітора, моль/л; t_{ind} – індукційний період, с; μ – стехіометричний коефіцієнт, що показує кількість обірваних реакційних ланцюгів при витраті однієї молекули інгібітора, $\mu = 1$.

Ефективність ініціювання (f) визначали за формулою [365]:

$$f = W_{in} / (n \cdot k_h \cdot [I]) \quad (2.8),$$

де W_{in} - швидкість ініціювання, моль/л·с; $[I]$ - концентрація ініціатора (ВЕР-ланок в макроініціаторі), моль/л; k_h - константа швидкості розкладу ініціатора (визначена за методикою п.2.3.2); $n = 1$ або 2 , оскільки при гомолізі пероксидних груп утворюються два радикала, а в результаті окисно-відновного ініціювання утворюється один радикал.

Визначення відносної константи передачі ланцюга на МП ($C_{МП}$) проводили за методикою [366], використовуючи рівняння: $1/P_n = 1/(P_n)_0 + C_{МП} \cdot ([МП]/[M])$ (2.9)

де P_n - ступінь полімеризації полімера, отриманого при певній концентрації МП, $(P_n)_0$ - ступінь полімеризації полімеру, отриманого без МП. Тоді $C_{МП}$ можна визначити по нахилу лінійної залежності $1/P_n$ від $[МП]/[M]$. Константа передачі ($k_{tМП}$) на МП розраховується за формулою $k_{tМП} = k_p \cdot C_{МП}$ (2.10)

де k_p - константа росту полімерного ланцюга відповідного мономера

2.3.2. Дослідження кінетики розкладу пероксидної групи ВЕР та МП

2.3.2.1. Дослідження кінетики розкладу пероксидних груп ВЕР Дослідження проводили за методикою описаною в роботі [368]. Запропонована методика базується на кількісному визначенні продуктів розкладу дитретинної пероксидної групи, а саме ацетону та трет-бутилового спирту, які контролювали методом газорідної хроматографії, на хроматографі "Селмі Хром-1" використовуючи як внутрішній стандарт хлороформ. Для цього метода розчинник, що вибраний як середовище в якому відбувається розпад, повинен затримуватися (утримуватися) на колонках довше ніж ацетон та трет-бутиловий спирт (продукти розпаду) та хлороформ (стандарт). Метанол та ДМФА за цими параметрами не підходили для безпосереднього визначення продуктів розпаду. Тому кінетичні дослідження в цих розчинниках проводили в дві стадії. На першій стадії для дослідження кінетики розкладу пероксидної групи ВЕР в кополімерах метанолі, метанольному розчині КОН (0,01н), ДМФА зразок завантажували в ампулу з визначеною масою та зважували, додавали розчинник і повторно зважували. Ампулу заморожували до температури 258 К та приєднували до вакуум-насосу, відкачували повітря і заповнювали аргоном. Запаяні ампули встановлювали у термостатовану шафу. Відбір проб проводили через визначений час, використовуючи паралельно чотири ампули на один дослід. Після того, як ампули були витягну-

ті із термостату вони були миттєво охолоджені і до розчину полімеру був доданий гексан (осаджувач), полімер був ретельно промитий гексаном і висушений. На другій стадії в зразках полімеру, що були підготовані на першій стадії, були визначені залишкові ВЕП-ланки. Зразки завантажували в ампули і додавали толуол. Всі процедури були аналогічні першій стадії. Розпад залишкових ВЕП-ланок проводили при 453К. Для аналізу продуктів розкладу використовували тільки органічну фазу. Ефективну константу швидкості процесу визначали шляхом лінеаризації експериментальних даних в координатах рівняння 1 або 1,5 порядку[369]:

$$\ln ([VEP]_0/[VEP]_i) = k_{ef} \tau \quad (2.11),$$

$$(1/[VEP]_i^{0.5}) - (1/[VEP]_0^{0.5}) = \frac{1}{2} \cdot k_{ef} \tau \quad (2.12)$$

де $[VEP]_0$ – концентрація ВЕП ланок у вихідному полімері; $[VEP]_i$ – концентрація залишкових ВЕП-ланок з (за певний час).

Константу швидкості розкладу фрагменту ВЕП в кополімері визначали графічно, як тангенс кута нахилу прямої в координатах $\ln ([VEP]_0/[VEP]_i) - \tau$ або $(1/[VEP]_i^{0.5}) - (1/[VEP]_0^{0.5}) - \frac{1}{2} \cdot \tau$. Порядок реакції розкладу фрагменту ВЕП в кополімері визначали, як тангенс кута нахилу прямої в координатах $\ln W - \ln [VEP]_0$, де W – швидкість розпаду ВЕП-ланок при певній початковій концентрації VEP_0

2.3.2.2. Дослідження кінетики розкладу пероксидної групи МП. Дослідження кінетики розкладу пероксидної групи МП в кополімерах у 1,4-діоксан або у воді проводили за аналогічною методикою до п.2.3.2.1 та описаною в [368]

Вміст продуктів розкладу контролювали методом газорідинної хроматографії, на хроматографі "Селмі Хром-1" використовуючи як внутрішній стандарт хлороформ. Ефективну константу швидкості процесу визначали із графіків, що побудовані в координатах рівняння [369]: $\ln ([MP]_0/[MP]) = k_{ef} \cdot \tau \quad (2.13)$

2.3.3. Визначення термодинамічних параметрів

Для визначення енергії активації реакції знаходили константи швидкості при чотирьох різних температурах. Використовуючи отримані значення констант швидкостей за різних температур, за рівнянням Арреніуса було визначено передекспоненційний множник та енергію активації досліджуваного процесу [370], а на її основі

розраховано деякі інші характеристики процесу. Для розрахунків використовували відомі формули [371]:

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (2.14), \quad \Delta S^\ddagger = 4,576 \cdot Lg \frac{A}{T} - 49,21 \quad (2.15)$$

2.3.4. Методика визначення констант кополімеризації

Для визначення r_1 і r_2 використовували метод Файнемана-Росса [372]. У цьому методі рівняння складу кополімеру має вигляд:

$$\frac{m_1[M_1]}{m_2[M_2]} = \frac{[M_2] + r_1[M_1]}{[M_1] + r_2[M_2]} \quad (2.16),$$

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

$$[M_1]/[M_2] = F, \text{ отримаємо: } f \cdot F = \frac{1/F + r_1}{1 + r_2 \cdot 1/F} \text{ або } F(1 - f) = r_2 - F^2 f \cdot r_1 \quad (2.17),$$

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

2.3. Методики аналізів

2.3.1. Методика фракціонування полімерів за допомогою турбідиметричного титрування та діалізу

Для розділення синтезованих радикальною полімеризацією макроініціаторів та полімерів, синтезованих на їх основі, використовували метод послідовного (дрібного) осадження [373]. Для турбідиметричного титрування був використаний турбідиметр TURBIQUANT 1500T. Зразок полімеру розчиняли у відповідному розчиннику (діоксані), концентрація полімеру в розчині становила 0,5 % – 2 %, об'єм розчину 15 мл. Після розчинення полімеру вимірювали початкову мутність розчину. Далі кожних 2-5 хвилини поступово додавали до розчину осаджувач (гексан) при постійній температурі (298 К). Після кожного додавання осаджувача вимірювали мутність отриманого розчину.

Полімери фракціонували також методом діалізу [374], 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.

2.3.2. Визначення складу кополімерів

2.3.2.1 Визначення пероксидних –ланок. Вміст фрагменту дитретинних пероксидів ВЕП та МП в кополімерах визначали методом газорідинної хроматографії продуктів розкладу кополімерів та графт-кополімерів в ізокінетичній точці (473 К) за відомою методикою [368]. процедура підготовки зразків для дослідження описана в п. 2.3.4.1. Методом газорідинної хроматографії продуктів розкладу за методикою [375], у якій використовуються значення площі піків ацетону і *трет*-бутанолу, визначали вміст пероксидних фрагментів в кополімері.

2.3.2.2. Визначення ланок ГМА Вміст ГМА-фрагментів у кополімері розраховували за формулою:

$$A = (X \cdot 142) / 43 \quad (2.18),$$

де A – вміст ГМА у кополімері (%), X (%) – вміст епоксидних груп у кополімері, 142 г/моль – молекулярна маса ГМА, 43 г/моль – молекулярна маса епоксидного фрагменту.

Вміст епоксидних фрагментів у кополімерах визначали титруванням 0,1 н розчином NaOH в присутності фенолфталеїну за відомою методикою [360]. Наважку полімеру (0,2 г), зважену з точністю до 0,0001 г, поміщали у конічну колбу і додавали піпеткою 8 мл розчину HCl в ацетоні (на 60 мл ацетону - 1,5 мл концентрованої HCl). Колбу закривали корком і залишали у темному місці на 2 години. Після цього розчин титрували 0,1 н розчином NaOH в присутності фенолфталеїну. Аналізували дві проби. Паралельно в тих же умовах проводили 2 контрольні досліди. З отриманих результатів приймали середнє значення. Вміст епоксидних груп визначали за формулою: $X = (V_1 - V_2) \cdot F \cdot 0.0043 \cdot 100 / g \quad (2.19),$

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 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).

2.3.2.3. Визначення іоногенних фрагментів методом потенціометричного титрування Вміст ланок ДМАЕМ у кополімерах визначали потенціометричним

титруванням. 0,1 г полімеру зважували з точністю до 0,0002 г, розчиняли у 10 мл метанолу і титрували 0,05н розчином HCl з використанням рН-метра рН-150МА.

Вміст АК або МК у кополімерах визначали зворотнім потенціометричним титруванням. Близько 0,02 г полімеру зважували з точністю до 0,0002 г, розчиняли у 5 мл метанолу і титрували 0,05н розчином HCl з використанням рН-метра рН-150МА.

2.3.2.4. Визначення вмісту ланок NIPAM, NBП, NBK. Вміст ланок NIPAM, NBП та NBK визначали за даними елементного аналізу на азот [360]. Якщо за даними аналізу вміст азоту складає a мас. %, тоді вміст NIPAM або NBП буде рівним (A , % мас.):

$$A = \frac{(a \cdot m_1)}{14} \quad (2.20), \text{ де } m_1 - \text{молекулярна маса NIPAM або NBП}$$

2.3.2.5. Визначення складу бінарного кополімеру за вуглецем Склад бінарного кополімеру за вуглецем визначали за відомою методикою [360]. Якщо за результатами елементного аналізу вміст вуглецю у кополімері становить C , %мас. Тоді склад у кополімері мономерів $M_1 - X$ та $M_2 - Y$ (% мас.) можна знайти з рівнянь:

$$\begin{cases} C = \frac{a_1 X + a_2 (100 - X)}{100} \\ C = \frac{a_2 Y + a_1 (100 - Y)}{100} \end{cases} \quad (2.21)$$

де a_1, a_2 – вміст вуглецю у мономерах M_1 та M_2 , % мас.

2.3.2.6 Визначення вмісту прищеплених ПЕГ ланцюгів Склад ПЕГ-вміснихкополімерівполі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ розраховували виходячи з даних елементного аналізу за C, H за наступною системою рівнянь:

$$\begin{aligned} x + y + z &= 1 \\ C_1 x + C_2 y + C_3 z &= C_{\text{експ}} \\ x/y &= b, \end{aligned} \quad (2.22)$$

де x, y, z – масова частка ВЕР, ГМА та ПЕГ у кополімері, C_1, C_2, C_3 – вміст C (теоретично розрахований) у ВЕР, ГМА та мПЕГ, b – константа, яка розрахована виходячи з твердження, що співвідношення кількості ВЕР та ГМА у кополімерах полі(ВЕР-ко-ГМА) та полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ не змінюється; $b = (\text{мас.част. ВЕР})/(\text{мас.част. ГМА})$ (для вихідного лінійного кополімеру полі(ВЕР-ко-ГМА)). Вміст ВЕР-ланок підтверджували газорідинною хроматографією.

Конверсію епоксидних груп полімерів полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ розраховували за такими рівняннями:

$$\begin{aligned}\varphi(\text{ПЕГ}) &= \varphi(\text{ГМА}_{\text{прореаг.}}) \\ \varphi(\text{ПЕГ}) &= (z/M_{\text{ПЕГ}})/\sum(\omega_i/M_i) \\ \varphi(\text{ГМА}) &= (y/M_{\text{ГМА}})/\sum(\omega_i/M_i) \\ \alpha &= (\varphi(\text{ПЕГ})/\varphi(\text{ГМА})) \cdot 100\%\end{aligned}\quad (2.23),$$

де $\varphi(\text{ПЕГ})$ – мольна частка ПЕГ у складі кополімеру; $\varphi(\text{ГМА}_{\text{прореаг.}})$ – мольна частка ГМА-ланок, епоксидні групи яких прореагували з ПЕГ; $\varphi(\text{ГМА})$ – мольна частка ГМА у складі кополімеру; α – конверсія епоксидних груп; ω_i – мольна частка i -го компоненту кополімеру.

Вміст NBП, NBK або NІПАМ та ВЕР у складі ПЕГ-вмісних кополімерів полі(NBП-ко-ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ, полі(NBK-ко-ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ та полі(NІПАМ-ко-ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ визначали виходячи з даних елементного аналізу та газорідинної хроматографії. Вміст ГМА-ланок визначали за пропорцією, виходячи з того, що співвідношення ланок у кополімері не змінюється. Вміст ПЕГ у кополімерів визначали за рівнянням:

$$z(\text{ПЕГ}) = 1 - n(\text{NBП або NBK або NІПАМ}) - x(\text{ВЕР}) - y(\text{ГМА}) \quad (2.22),$$

де n – масова частка NBП, NBK або NІПАМ у кополімері.

Для визначення кількості прищеплених ланцюгів ПЕГ в одній молекулі кополімеру, необхідно розрахувати кількість ланок ГМА в одній молекулі у вихідному бінарному кополімері. Прийнемо, що $x'_{\text{ВЕР}}$ – кількість ВЕР ланок в одній молекулі кополімеру, а $y'_{\text{ГМА}}$ – кількість ГМА ланок в одній молекулі, тоді:

$$(x'_{\text{ВЕР}} \cdot M_{\text{ВЕР}}) + (y'_{\text{ГМА}} \cdot M_{\text{ГМА}}) = M_n \quad (2.23),$$

де $M_{\text{ВЕР}}$ і $M_{\text{ГМА}}$ – молекулярні маси мономерних ланок ВЕР і ГМА відповідно, M_n – молекулярна маса полімеру, визначена експериментально.

Також експериментально встановлено склад кополімеру, де $A\%$ і $B\%$ – кількість ланок ВЕР і ланок ГМА у кополімері відповідно. Тоді $A\% = (x'_{\text{ВЕР}} \cdot 100) / (x'_{\text{ВЕР}} + y'_{\text{ГМА}})$; $B\% = (y'_{\text{ГМА}} \cdot 100) / (x'_{\text{ВЕР}} + y'_{\text{ГМА}})$. Виходячи з вищесказаного, можна визначити кількість ланок ГМА в одній молекулі кополімеру методом підбору параметрів EXCEL (метод ітерацій). Тоді кількість ланцюгів ПЕГ в одній молекулі становить:

$$z'_{\text{ПЕГ}} = (y'_{\text{ГМА}} \cdot \alpha) / 100 \quad (2.26), \text{ де } \alpha \text{ – конверсія епоксидних груп (рівн. 2.23)}$$

2.3.3. Визначення молекулярних мас кополімерів

Молекулярну масу визначали методом гелпроникної хроматографії [376], використовуючи рідинний хроматограф „Waters GPC/HPLC” на стирогелевих колонках, елюент – тетрагідрофуран, швидкість – 0,5 мл/хв. Для калібрування колонок були використані стандарти (полістирол) 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 [360] і розраховували за формулою: $\eta_{sp} = \tau_1 - \tau_0 / (\tau_1 \cdot C)$, (2.27)

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

2.3.4. Вимірювання поверхневого натягу

Поверхневий натяг вимірювали методом, що базується на визначенні максимального тиску в бульбашці на приладі ППНЛ-1. [377,378] Готували водні розчини полімерів концентрацій від 0,1 г/мл до $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл та витримували їх 24 години при кімнатній температурі. Максимальний тиск у бульбашці визначали в часовій точці 5 ± 1 с від утворення бульбашки. Експериментально було визначено, що за цей час формування бульбашки значення поверхневого натягу можна вважати статичним.

2.3.5. Визначення термочутливості розчинів полімерів.

Для визначення термочутливості розчинів полімерів був використаний турбідиметр TURBIQUANT 1500T. Зразок полімеру розчиняли у відповідному розчиннику (воді), концентрація полімеру в розчині становила 0,5 %, об'єм розчину 15 мл. Після розчинення полімеру вимірювали початкову мутність розчину. Далі поступово нагрівали досліджуваний розчин в термостаті з інтервалом 1°C (точність $\pm 0,1^\circ\text{C}$). Після кожного нагрівання вимірювали мутність отриманого розчину.

2.3.6. УФ, ІЧ, Raman, ЯМР спектроскопія

Спектри полімерів в ультрафіолетовій та видимій областях записували на приладі Specord – M40. Спектри водних препаратів систем доставки лікарських речовин записували на приладі Nanodrop ND-1000 (Thermo Scientific, USA). Інфрачервоні спектри синтезованих полімерів записували на приладі Specord –M80 у таблетці KBr, вазеліновій олії (нуйолі) або в плівках з розчину у тетрагідрофурані за відомою методикою [379]. Raman-спектри записували на Раман-спектрометрі Jobi Yvon

U1000. ЯМР-спектри записували на спектрометрі ядерного магнітного резонансу ^1H та ^{13}C Varian-VXR-300 з робочою частотою 299,943 МГц в розчинах дейтерованих розчинників.

2.3.7. Визначення розміру частинок та ξ -потенціалу*

Розмір частинок та ξ -потенціалу водних препаратів полімерів та комплексів полімерів із лікарськими речовинами вимірювали методом динамічного світлорозсіювання використовуючи прилади Zetasizer Nano (Malvern) та DynaPro NanoStar (Wyatt Technology, Santa Barbara, USA) технологію неінвазивного зворотного розсіювання при температурі 25 °С. Концентрація зразків становила 0,4 мг/мл.

2.3.8. Кондуктометричне титрування

Кондуктометричне титрування здійснювали на приладі CON 2700 (“Oakton”, США) в такий спосіб: 0,1 г полімеру розчиняли у 10 мл дистильованої води та титрували 0,02% розчином препарату у воді (у випадку доксорубіцину) чи у ДМСО (у випадку КР-1019). Як контрольний дослід у випадку КР-1019 проводили титрування 1% розчину полімеру чистим ДМСО.

2.3.9. Вимірювання фотолюмінесценції

Спектри фотолюмінесценції були записані з використанням автоматизованого спектрометра. Фотолюмінесценція збуджувалась світлом з довжиною хвилі 260 нм, яке виділялось первинним монохроматором МДР-2 (ЛОМО, Санкт-Петербург, Росія)

2.3.10. Трансмійсна електронна мікроскопія (ТЕМ)*

ТЕМ зображення МПС у водних системах доставки одержано на електронному мікроскопі JEM-200A фірми “JEOL”, при прискорювальній напрузі 200 кВ. Зразки готувалися за відомою методикою [380] напилювання досліджуваного розчину на підкладку за допомогою ультразвукового диспергатора УЗДН-1А, що дозволяє одержати рівномірне покриття підкладки. Як підкладку використовували тонку аморфну вуглецеву плівку, нанесену на мідну сітку. Параметри диспергатора: Тип УЗДН-1. Потужність 50 Вт. Частота 35 кГц. Зйомка досліджуваних підкладок в електро-

* - Автор висловлює вдячність к.ф.-м.н. Янчуку І.Б. (Інститут фізики напівпровідників імені В.С.Лашкарьова НАН України) та др. Стриганюку Г. (Центр дослідження навколишнього середовища імені Гельмгольца - UFZ (Лейпциг, Німеччина))

* - Автор висловлює вдячність д.ф.-м.н. Константіновій Т. Є. та Глазуновій В.А. (Донецький фізико-технічний інститут ім. Галкіна НАН України)

нному мікроскопі здійснювалася на фотоплівку фірми „AGFA”. Розмір негативу становив 70x55 мм.

2.3.11. Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ)

Дослідження водних систем доставки осаджених на поліровану кремнієву підкладку проводили на скануючому електронному мікроскопі Tescan Mira 3 LMU. Зазвичай при дослідженні таких зразків методами СЕМ. Для запобігання локальному накопиченню заряду в області, що досліджується, поверхня зразку покривається тонким шаром (15-20 нм) струмопровідного матеріалу (Au, Pt, C). Проте в даному експерименті були використані режими з низькою прискорюючою напругою. Це дозволило знизити рівень локального накопичення заряду поверхньою та отримати достатню просторову роздільну здатність для спостереження препарату. Відмова від додаткових етапів пробопідготовки (напилення струмопровідної плівки) дозволила запобігти появі суттєвих спотворень поверхні досліджуваних об'єктів.

2.3.12. Малокутове рентгенівське розсіювання (SAXS)³

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 розсіювання порівнювалися з контрольним виміром (зазвичай першою експозицією) і, потім оброблялися за допомогою автоматизованої програми за методикою [381]

³ Автор висловлює вдячність др.В.Харамусу (Центр прибережних досліджень та матеріалів ім Геймгольца (Гестхат, Німеччина)) за допомогу при обробці і інтерпретації даних SAXS експерименту.

2.3.13. Статистична обробка результатів

Усі досліди повторювали щонайменше тричі з трьома паралельними експериментами у кожному варіанті. Кожна точка графіків, наведених на рисунках, та ордината діаграм відповідає середньому значенню, розрахованому за результатами трьох вимірювань в одному з кількох однотипних експериментів. За результатами аналізу розраховували дисперсії адитивності та відтворюваності досліду, визначали критерій Фішера для порівняння дисперсій двох варіаційних рядів та співставляли отримане значення з приведеними в літературі величинами. Розрахований критерій Фішера становить $\sim 0,81$ і це свідчать про те, що досліди достатньо добре відтворюються.

2.4. Біологічні дослідження

2.4.1. Люмінесцентна мікроскопія

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.

2.4.2. Клітини та їх культивування^{*}

У дослідях використовували клітини таких ліній: *L1210* - гострий лейкоз миші; *L929* - трансформовані фіб्रोпасти миші; *Jurkat* - лейкомічні Т-лімфоцитилюдини; *CEM-T4*- лейкомічні лімфоцити людини; *HCT-116* - карцинома товстого кишківника; *MCF-7* - аденокарцинома молочної залози людини; *A549*- карцинома легень людини (отримані з Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, Київ). Клітини культивували в середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM, Sigma) з додаванням 10% бичачої ембріональної сироватки (Sigma). Клітини вирощували в CO₂-інкубаторі при температурі 37°C, концентрації CO₂ 5% і відносній вологості 95%. Пересів клітин проводили у співвідношенні 1:5 через 2-3 дні.

^{*} - Автор висловлює вдячність д.б.н. Стойці Р.С., к.б.н. Бойко Н.М., к.б.н. Сенків Ю., к.б.н. Фенюк Н.С. (Інститут біології клітини НАН України) за допомогу у проведенні експериментів та обговоренні результатів

2.4.3. Визначення цитотоксичної дії досліджуваних речовин

Клітини лінії L929 висівали у 24-лункові пластикові планшети в середовищі ДМЕМ 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.

2.4.4. Вивчення токсичності полімерних носіїв *in vivo*.

Для з'ясування гострої токсичності полімерних носіїв були проведені досліді 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» [382,383,384,385]. Розгалужені полімери вводили піддослідним тваринам щоденно, ін'єкційно, доочеревинно. Мишам наносять вводили в дозі 0,1, 0,3, 0,5 і 1,0 мл, а щурам - 1,0, 3,0, 5,0 та 10,0 мл. Найвищу дозу препарату (10,0 мл) вводили повторно 6-ти щурам і 1,0 мл - 6-ти мишам. 1 мл препарату містив 9,9 мг полімерного носія. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин в аналогічному об'ємі. Зважування піддослідних тварин проводили на 5, 8 і 14 добу. Після введення полімерного носія лабораторним тваринам спостереження за ними вели протягом 14 діб. При цьому враховували такі показники: зовнішній вигляд, особливості поведінки тварин, інтенсивність і характер рухової активності, а також оцінювали прийом корму і води, визначали масу тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, ритм,

частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх видужування.

2.4.5. Дослідження впливу комплексів полікатіонітних носіїв на організм щурів

Для з'ясування впливу комплексів асОДН з полімерами було сформовано групи статевозрілих щурів *Rattus norvegicus* var. Alba, лінії Wistar, вагою 200 –250 г: контрольна та три дослідні, по 3 тварини кожна. Тваринам кожної дослідної групи у хвостову вену, одноразово, вводили розчин комплексу асОДН з полімером у дозі 2 мг/кг маси тіла. Через 1, 2 та 7 діб від початку експерименту тварин декапітували і вивчали: вміст фізіологічного пріона у мозку щурів (Вестрн-блот); у крові: кількість еритроцитів ($10^{12}/л$), концентрацію гемоглобіну (мг/мл) і креатиніну (мкМ/л).

2.4.6. Перещеплення пухлин у мишей

Штам лімфоми NK/Ly було надано к.б.н. О.Ю. Придатко з колекції пухлин, перещеплюваних на тваринах в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (м. Київ). Штам перещеплювали на мишах лінії BALB/C шляхом доочеревинного введення 10 млн клітин NK/Ly. Тривалість росту асциту в контролі становила 5-7 днів, а тривалість життя тварини-пухлиноносія – 25-35 днів. За ростом пухлини слідкували, визначаючи приріст ваги тварин, а також відмічали тривалість життя тварин.

Протипухлинні препарати на полімерних носіях і без них розводили до потрібних концентрацій у 0,5 мл стерильного фізіологічного розчину і вводили мишам-пухлиноносіям доочеревинно. Введення лікувальних препаратів здійснювали щоденно протягом 8 днів за стандартною схемою лікування лімфом у експериментальних мишей. Контрольним тваринам вводили 0,5 мл фізіологічного розчину за аналогічною схемою. Дослід тривав до загибелі або повного одужання тварини. Усі досліді з використанням експериментальних тварин здійснювали за погодженням з Етичним комітетом, який діє при Інституті біології клітини НАН України.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ, СТРУКТУРНІ, МОЛЕКУЛЯРНО-МАСОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА РЕАКЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ГРЕБЕНЕПОДІБНИХ ПОЛІПЕРОКСИДІВ

Протягом останніх років з'явилося багато публікацій, присвячених синтезу полімерів різної будови з метою їх використання як носіїв біологічно-активних речовин [386,387,388,389,390,391] та м'яких темплатів для синтезу наночастинок. Для отримання лікарських препаратів на їх основі використовують сорбційне насичення полімерного матеріалу лікарськими речовинами [392]; ковалентне приєднання біологічно-активної речовини до полімерного носія [393,394], отримання інтерполіелектролітних комплексів полімера-носія з білками та нуклеїновими кислотами з утворенням подвійних та потрійних (з посередником – лікарською речовиною) комплексів [395, 396]. Особливий інтерес дослідників викликають поліфункціональні амфіфільні полімери [397,398,399,400,401] в зв'язку із їх здатністю інкапсулювати лікарські, переважно не розчинні у воді речовини в утворюваних міцелярних структурах. На сьогоднішньої день розроблений великий асортимент водорозчинних полімерів блочної і гребенеподібної структури [402,403], зіркоподібних і дендритних полімерів [404,405], які поєднують гідрофільні і гідрофобні фрагменти в одній молекулі [401, 406]. Досліджено три основних підходи до одержання гребенеподібних кополімерів [303,407,408,409]: 1) ковалентне приєднання бічних полімерних ланцюгів до основного нерадикальними полімераналогічними реакціями бічних епоксидних, ангідридних, ізоціанатних та інших функціональних груп; 2) кополімеризація макромономерів із вінільними, алільними, дієновими та іншими ненасиченими сполуками; 3) радикальне «прищеплення від» (“Grafting from”) в результаті полімеризації, ініційованої бічними пероксид-, азо-, гідроксилвмісними фрагментами макроініціаторів.

Полімеризація та кополімеризація так званих, макромерів є одним із найбільш простих шляхів отримання гребенеподібних полімерів з чітко встановленою структурою бічного ланцюга [410]. Недоліком такого способу отримання гребенеподібних кополімерів є обмежений асортимент макромерів, а також складність контролю структури кополімеру внаслідок впливу полімерної природи макромерів на їх реакційну здатність та кінетичні особливості стадій росту та обриву ланцюгів при копо-

лімеризації, що зазвичай обумовлюють наявність ефекту Тромсдорфа та можливість неконтрольованого розгалуження. Метод «Grafting to» в літературі розглядається як один з найбільш ефективних для отримання гребенеподібних кополімерів [411,412]. Це пояснюється тим, що він забезпечує контроль структури основного ланцюга, в якому знаходяться бічні реакційні фрагменти, наприклад, хлоровмісні ланки, а також структури та довжини ланцюгів функціональних полімерів з кінцевими фрагментами, що прищеплюватимуться [411]. Однак, приєднання бічних полімерних ланцюгів до реакційних центрів основного ланцюга ускладнюється специфічними для макромолекул ефектами, конформаційним, конфігураційним (ефект «сусіда») та концентраційним [413]. Останнім часом набув поширення метод отримання гребенеподібних кополімерів «Grafting from» полімеризацією, ініційованою макромолекулами з бічними функціональними фрагментами, що утворюють радикали, в тому числі іммобілізовані на ланцюзі макроініціаторів [303,414,415]. Для отримання гребенеподібних полімерів цим методом найчастіше використовують ATRP полімеризацію, ініційовану полімерами з бічними галогенвмісними фрагментами [416,417]. Очевидно, що використання полі функціональних макроініціаторів прищеплювальної полімеризації забезпечує нові можливості синтезу та контролю будови гребенеподібних та розгалужених кополімерів.

Цей розділ присвячений дослідженню комплексного підходу до синтезу гребенеподібних та розгалужених полімерів, який поєднує не радикальні та радикальні методи прищеплення бічних функціональних ланцюгів до основного полімерного ланцюга з бічними пероксидними та іншими реакційними групами.

3.1. Синтез та властивості ПЕГ-вмісних поверхнево-активних гребенеподібних поліпероксидів

Синтезу, властивостям та використанню поверхнево-активних функціональних поліпероксидів з бічними ланками дитретинного пероксиду ВЕП прищеплювальної полімеризації «Grafting from» присвячено багато досліджень [418,419,420,421]. Відоме їх використання як поверхнево-активних радикалоутворюючих модифікаторів поверхні органічних та неорганічних субстратів [309,422,423], межі розділу фаз [424], реакційних компатибілізаторів полімерних сумішей [318,425,], емульгаторів –

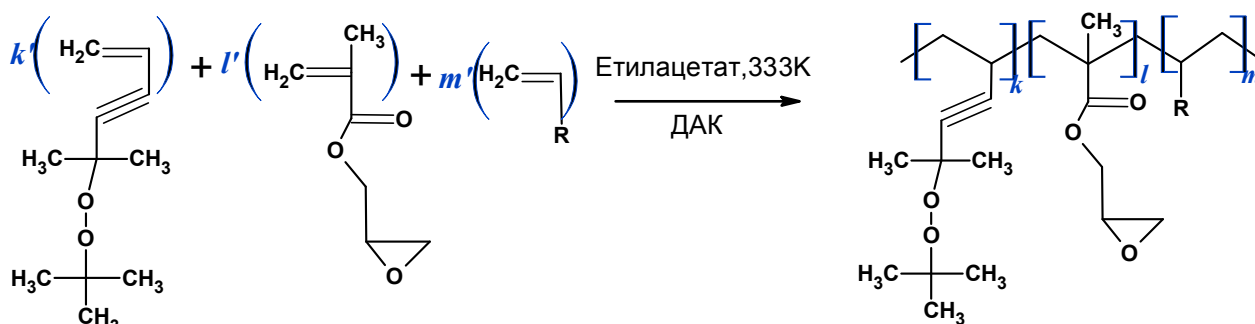
ініціаторів вододисперсійної полімеризації [419,426] тощо. У всіх цих процесах в результаті гомолітичного розкладу бічних пероксидних груп ланок ВЕПу відбувається прищеплення до утворюваних радикальних центрів полімерних ланцюгів та, відповідно, утворення гребенеподібних полімерів. В той же час наявність в структурі полімерів, крім пероксидних, інших реакційних функціональних груп відкриває перспективи цільового конструювання нових функціональних пероксидів з бажаними прогнозованими властивостями полімер аналогічними перетвореннями типу (Grafting to) за участю бічних епоксидних, ангідридних та інших груп поліпероксидів.

На даний час синтез ПЕГ-вмісних кополімерів здійснювали переважно етерифікацією ланок малеїнового ангідриду (МАН) з монометилловим етером ПЕГ [77,427,428,429]. Декілька суттєвих проблем обмежують можливість використання таких полімерів, а саме, неможливість отримати кополімери з вмістом ПЕГ-фрагментів більше 50%, тому що вміст ланок МАН не може перевищувати 50 %, тим більше, що внаслідок певного вмісту гідролізованих ангідридних груп, їх вміст зазвичай ще нижчий; а також недостатня стійкість утворюваних естерних зв'язків. [430]. Значно більшою стійкістю характеризуються ПЕГ-вмісні кополімери, які отримано реакціями з бічними епоксидними фрагментами ланок ГМА, що входять в структуру кополімерів в результаті кополімеризації з ГМА [431,432], причому вміст епоксидних груп може бути більшим за 50%, а їх розташування вздовж ланцюга можна контролювати. Однак, на даний час можливості прищеплення ПЕГ ланцюгів різної довжини не є дослідженим, добре відтворюваним та достатньо описаним в наукових публікаціях, тим більше досі невідомі спроби отримання таким методом водорозчинних поверхнево-активних поліпероксидів з контрольованим вмістом пероксидних груп та поліетиленгліколевих бічних ланцюгів.

В цьому підрозділі представлено результати дослідження двохстадійного синтезу водорозчинних поліамфифільних ПЕГ-вмісних поліпероксидів виходячи з отриманих на першій стадії функціональних полімерів з бічними пероксидними та епоксидними групами, які на другій стадії використано як прекурсори для реакції монозаміщених поліетилен гліколів з епоксидними фрагментами відповідно до схе-

ми (Рис.3.1). В результаті радикальної полімеризації бінарних та потрійних мономерних систем, які містять гліцидилметакрилат (ГМА) та пероксидний мономер 5-(*трет*-бутилперокси)-5-метил-1-гексен-3-ін (ВЕР), утворюються епоксидвмісні поліперокси, склад та мікроструктуру яких можна контролювати складом вихідної мономерної суміші та ступенем її перетворення. На другій стадії епоксидні групи реагують з молекулами монозаміщених поліетиленгліколів в присутності каталізатора етерату три фтористого Бору.

1 стадія



2 стадія

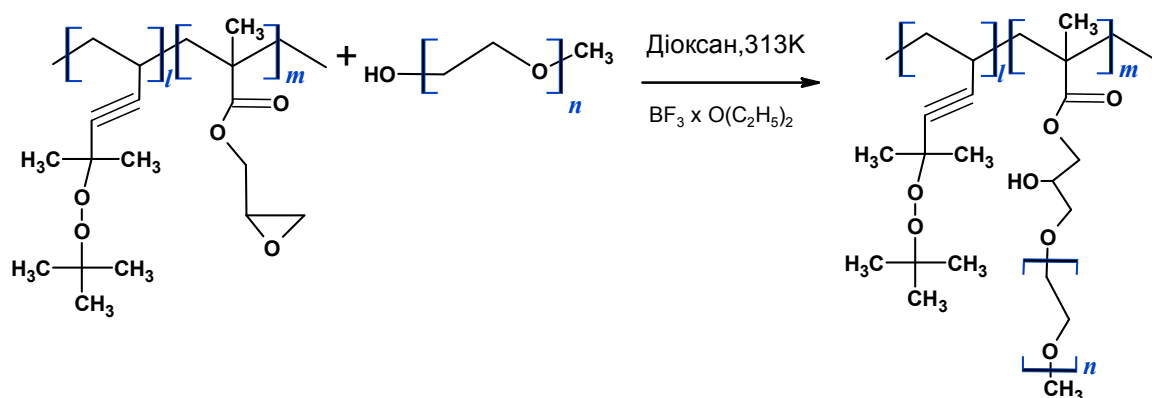


Рис. 3.1. Загальна схема синтезу ПЕГ-вмісних поліпероксидних макроініціаторів.

3.1.1. Синтез та характеристики епоксидовмісних поліпероксидів

Перша стадія конструювання гребенеподібних ПЕГ-вмісних поліпероксидів полягає у синтезі полімерів з епоксидними та пероксидними бічними групами радикальною кополімеризацією бінарних та потрійних мономерних систем, що містять ГМА та ненасичений пероксид 5-(*трет*-бутилперокси)-5-метил-1-гексен-3-ін (ВЕР). Наявність в структурі поліпероксидів бажаного вмісту реакційних пероксидних та епоксидних фрагментів забезпечує можливість контрольованого перебігу за їх учас-

тю радикальних та нерадикальних полімераналогічних перетворень та отримання нових полімерів гребенеподібної будови, зокрема ПЕГ-вмісних кополімерів.

3.1.1.1. Кополімеризація ненасиченого пероксида в бінарних системах Вперше бінарні кополімери ВЕП та ГМА були синтезовані і охарактеризовані як потенційні модифікатори епоксидних клеїв та покриттів на кафедрі органічної хімії НУ“ЛП” в 1976 році [433]. Але основні кінетичні закономірності кополімеризації ВЕП та ГМА, впливу якісного та кількісного складу мономерних сумішей та умов синтезу на молекулярно-масові характеристики цільових продуктів в літературі не описано, також не було проведено систематичних досліджень синтезу таких полімерів, їх мікроструктури та молекулярно-масових характеристик, не визначено їх відносні реакційні здатності при кополімеризації.

В цьому підрозділі представлено основні закономірності кополімеризації ВЕП з мономерами N-ВП, N-ВК, N-ІПАМ. Потрійні кополімери ВЕП та ГМА, які містять також ланки гідрофільних мономерів, є прекурсорами для отримання в подальшому ПЕГ-вмісних полімерних носіїв з підвищеною біологічною сумісністю [434] та чутливістю до температури оточуючого середовища. Водорозчинні бінарні та потрійні кополімери N-ВП, N-ВК та N-ІПАМ з ВЕП та ГМА отримано та досліджено в цій роботі вперше.

Тому, першочерговими задачами цього розділу встановлення кінетичних закономірностей кополімеризації ВЕП з ГМА та іншими функціональними вінільними мономерами, а також встановлення структурних і молекулярно-масових характеристик кополімерів.

Як видно із кінетичних кривих (рис. 3.2), кополімеризація в бінарних системах, що містять ненасичений пероксид, підпорядковується встановленим раніше [435] закономірностям слабоінгібованої полімеризації, обумовленої обривом кінетичних та матеріальних ланцюгів в результаті реакції передачі на пероксид. Результатом чого є зменшення швидкості кополімеризації із збільшенням вмісту ВЕП у вихідній мономерній суміші. Однак, в дослідженому діапазоні концентрацій пероксидного

мономеру (рис. 3.2) швидкість та вихід полімеризації є достатніми для отримання цільового продукту.

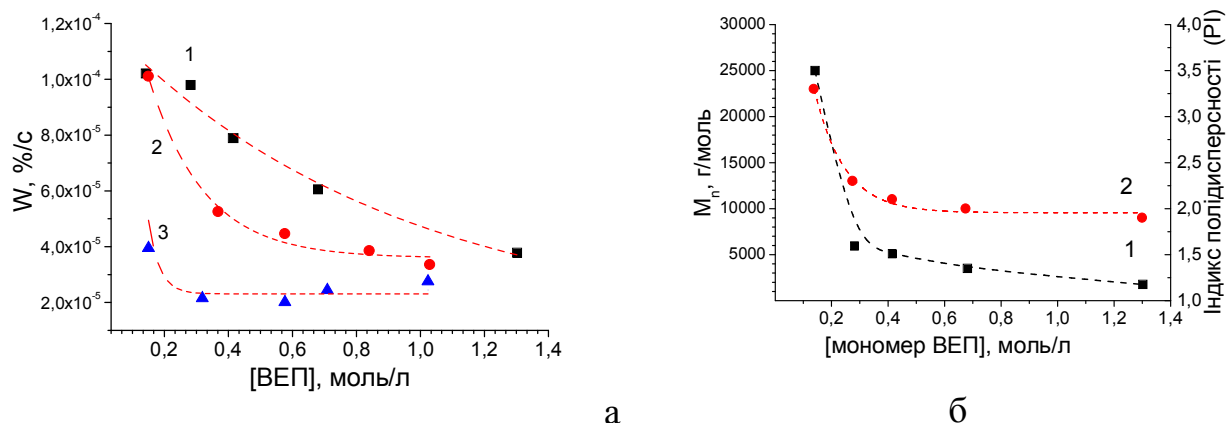


Рис. 3.2. Залежність швидкості бінарної кополімеризації ВЕП з ГМА (1) та потрійної кополімеризації НІПАМ, ВЕП, ГМА (2), НВІП, ВЕП, ГМА (3) від концентрації ВЕП у вихідній реакційній суміші (а); Залежність середньо чисельної молекулярної маси кополімерів полі(ВЕП-ко-ГМА) (1) та полідисперсності полімерів (2) від концентрації ВЕП у вихідній реакційній суміші (б)

Іншим наслідком слабоінгібованої кополімеризації за участю ВЕП є, як видно (рис. 3.2б), залежність величини молекулярної маси та індексу полідисперсності кополімерів за молекулярною масою від концентрації ненасиченого пероксиду. Побудовані за результатами гельпроникної хроматографії (додаток Б) залежності свідчать про суттєве зменшення довжини кополімерних ланцюгів та про утворення переважно полімерних продуктів при збільшенні вмісту пероксидного мономеру в реакційній системі при полімеризації. Причому, спостерігається також зменшення коефіцієнту полідисперсності утворюваних кополімерів за молекулярно-масовим розподілом.

В той же час, як показано раніше [436,435], частка мономеру, що витрачається на побічні реакції передачі та обриву ланцюгів, є знехтуваною в порівнянні з часткою мономерних молекул, що приймають участь в кополімеризації за участю спряженого вінілацетиленового зв'язку. Це обумовлює можливість розглядати ненасичений пероксид як мономер відповідно до відомих закономірностей полімеризації та кополімеризації.

Як видно з таблиці 3.1, бінарні кополімери полі(ВЕП-ко-ГМА), особливо, на невисоких ступенях перетворення мономерної суміші, збагачені ланками епоксидного мономеру. Виходячи із складів кополімерів, отриманих на ступені перетворен-

ня мономерних сумішей до 15%, за диференціальним методом Файнемана–Росса розраховано константи кополімеризації.

Аналіз констант кополімеризації (таблиця 3.1), розрахований з високою достовірністю (див. розділ 2), свідчить про більшу активність ГМА при кополімеризації ВЕП, що обумовлює збагачення кополімерів його ланками в широкому діапазоні складів мономерної суміші (рис. 3.3), а добуток констант є характерним для систем, при кополімеризації яких утворюються кополімери із схильністю до чергування ланок вздовж ланцюга. Це є властивим для мономерів, які відрізняються зарядом на подвійному зв'язку внаслідок електродонорного, як у ВЕП [437,438], та електроакцепторного, як у ГМА [439], впливу замісника при подвійному зв'язку.

Таблиця 3.1.

Константи кополімеризації ВЕП (M_1) з ГМА		
$r_1(\text{ВЕП})$	$r_2(\text{ГМА})$	$r_1 \cdot r_2$
0,1	1,13	0,113

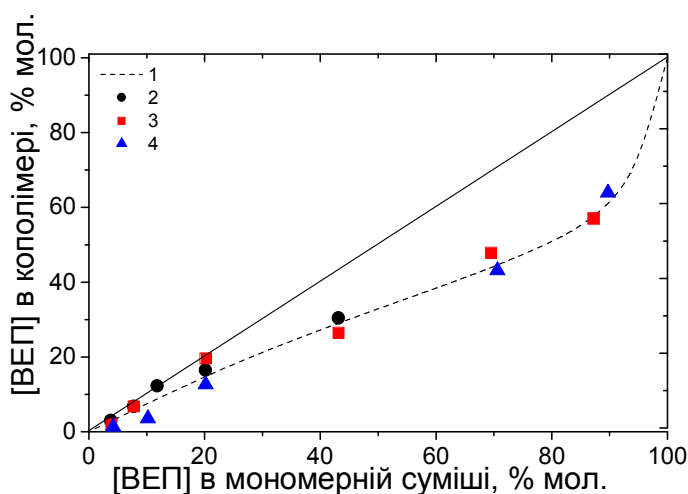


Рис. 3.3. Залежність вмісту ВЕП ланок (%) у кополімері полі(ВЕП-ко-ГМА) від вмісту ВЕП (%) у мономерній суміші: емпіричне рівняння кополімеризації (1) та експериментальні точки (2-4) (вміст ВЕП-ланок у кополімері, отриманого при різних конверсіях 15% (4), 40% (3), 60% (2))

Як видно з діаграми складу (рис. 3.3), розрахована з констант кополімеризації залежність добре погоджується з експериментально визначеними складами кополімерів, отриманих в широкому діапазоні складів мономерної суміші та ступеней перетворення мономерів. Це пояснюється, на нашу думку, достатньо рівномірною, внаслідок тенденції до чергування ланок, витратою комономерів, принаймні, до конверсії 60%, до якої проводили кополімеризацію.

Таблиця 3.2.

Структурні характеристики кополімерів ВЕП та ГМА (розчинник – етилацетат, ініціатор- ДАК, 343К)

№	Склад мономерної суміші, %мол.		Вміст мономерних ланок у складі кополімеру, %мол.		Характеристика мікроструктури		R**	Mn, г/моль
	ВЕР	ГМА	ВЕР	ГМА	<i>l_{ВЕР}</i>	<i>l_{ГМА}</i>		
при конверсії <15%								
1	3,9	96,1	3,0	97,0	1	31,28	5,1	-
2	8,0	92,0	6,75	93,25	1,01	15,34	12,9	-
3	12,1	87,9	12,2	87,8	1,02	5,78	33,1	-
4	20,6	79,4	16,5	83,5	1,06	2,59	53,3	-
5	43,8	56,2	30,4	69,6	1,19	1,53	74,2	-
6	70,1	29,9	57,0	43,0	1,58	1,18	72,6	-
при конверсії ~40%								
7	4,2	95,8	2,3	97,7	1	26,57	5	-
8	10,0	90,0	5,5	94,5	1,01	10,96	12,3	-
9	20,0	80,0	13,5	86,5	1,03	5,46	28,3	-
10	43,2	56,8	43,2	56,8	1,08	2,49	63,0	-
11	70,0	30,0	46,0	53,0	1,24	1,47	73,5	-
12	90,0	10,0	64,0	36,0	1,87	1,13	66,1	-
при конверсії ~60%								
13	3,9	96,1	2,0	98,0	1	31,28	5,1	25000
14	8,0	92,0	6,9	93,1	1,01	15,34	12,9	6000
15	12,1	87,9	19,6	80,4	1,02	5,78	33,1	5200
16	20,6	79,4	20,5	79,5	1,06	2,59	53,3	3600
17	43,8	56,2	41,9	58,1	1,19	1,53	74,2	2000

Із розрахунків мікроструктури кополімерів за відомим рівнянням [363], виходячи із експериментально визначених констант кополімеризації, видно (табл. 3.2), що блоки з ланок ГМА різної довжини в залежності від складу кополімеру є розділеними ланками пероксидного мономера, який блоків практично не утворює. Причому ця тенденція зберігається, як видно, до достатньо високих ступенів перетворення мономерної суміші. Характеристики бінарних кополімерів, отриманих при ступені перетворення мономерної суміші ~60%, свідчать про збереження в основному структурних характеристик кополімерів, отриманих при меншій конверсії.

Розраховані за інтегральним рівнянням (додаток А) з врахуванням експериментально визначених констант кополімеризації залежності складу мономерної суміші від конверсії (рис. 3.4) добре погоджуються з експериментально визначеними складами кополімеру. Видно, що у мономерній системі ВЕП-ГМА пероксидний мономер

витрачається рівномірно до високих ступенів перетворення і швидкість і рівномірність його витрати залежить від співвідношення мономерів у вихідній суміші.

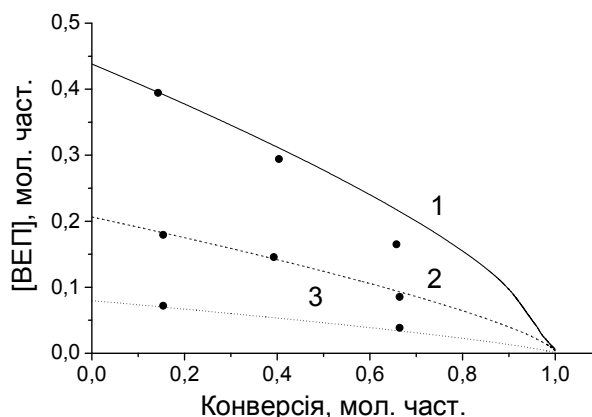


Рис. 3.4. Залежності концентрації ВЕП у мономерній суміші ВЕП-ГМА від конверсії. $[ВЕП]_0 = 0,438$ (1); $0,206$ (2); $0,0798$ (3) мол. част. (● – експериментальні точки)

Як показано вище (рис. 3.2а), ВЕП, як і в бінарній системі з ГМА, уповільнює кополімеризацію потрійних систем з НІПАМ та NBП. Причому, вплив концентрації ненасиченого пероксиду на полімеризацію системи ВЕП-ГМА є суттєво помітнішим, очевидно, внаслідок меншої активності НІПАМ та NBП, на відміну від ГМА, як мономеру при кополімеризації. На користь цього свідчать значення констант кополімеризації досліджених пар комономерів, розраховані за експериментальними даними (Додаток Б, табл. 2), представлені в таблиці 3.3. Добуток констант кополімеризації ВЕП та НІПАМ та NBП в досліджених умовах свідчить про помітне зростання тенденції до утворення кополімерів із статистичним розподілом ланок вздовж ланцюга (табл. 3.4).

Таблиця 3.3.

Константи кополімеризації ВЕП (M_1) з мономером (НІПАМ, NBП, NBK) (M_2)

Мономер	$r_1(VEI)$	r_2	$r_1 \cdot r_2$
НІПАМ	1,24	0,35	0,434
NBП	15,7	0,05	0,71
NBK	11.0	0.08	0.88

Причому, як видно з таблиці 3.4, ВЕП залежно від складу мономерної суміші утворює блоки з 2-8 ланок, розділених коротким блоками з ланок гідрофільних комономерів. Але з таблиці видно, що в певному діапазоні складу мономерної суміші та її конверсії утворюються кополімери з відносно рівномірно розподіленими блоками ланок з обох комономерів.

Таблиця 3.4

Склад та мікроструктура кополімеру полі(НІПАМ-ко-ВЕР) (ДМФА, ДАК, 343К), полі(НВР-ко-ВЕР) (ЕА, ДАК, 333К) та полі(НВК-ко-ВЕР) (ЕА, ДАК, 343К)

№	Склад мономерної суміші, %мол.		Склад кополімеру, % мол.		Характеристика мікроструктури		R
	ВЕП	Функціональний мономер (ФМ)	ВЕП-ланки	ФМ-ланки	$l_{\text{ВЕП}}$	$l_{\text{ФМ}}$	
полі(НІПАМ-ко-ВЕП) (ДМФА, ДАК, 343К),							
1	84,8	15,2	88,2	11,8	7,93	1,06	22,3
2	65,1	34,9	73,4	26,6	3,31	1,19	44,6
3	48,2	51,8	60,8	39,2	2,15	1,38	56,7
4	29,3	70,	44,5	55,5	1,51	1,85	59,5
5	17,2	82,8	29,6	70,4	1,26	2,69	49,7
6	6,5	93,5	19,0	81,0	1,09	6,08	30,9
полі(НВІІ-ко-ВЕП) (ЕА, ДАК, 333К)							
2	84,6	15,4	98,7	1,3	87,25	1,01	2,4
3	64,7	35,3	95,1	4,9	29,78	1,03	8,0
4	47,8	52,2	90,3	9,7	15,38	1,05	15,1
5	28,9	71,1	84,2	15,8	7,38	1,12	25,5
6	16,9	83,1	77,1	22,9	4,19	1,25	36,8
	6,3	93,7	58,1	41,9	2,06	1,74	52,3
полі(НВК-ко-ВЕП) (ЕА, ДАК, 343К)							
1	87.0	13.0	98.6	1.4	74.59	1.01	2.6
3	37.8	62.2	87.0	13.0	7.69	1.13	22.8
4	19.9	80.1	52.7	42.3	3.73	1.32	49.9
5	7.6	92.4	33.1	66.9	1.91	1.97	51.3

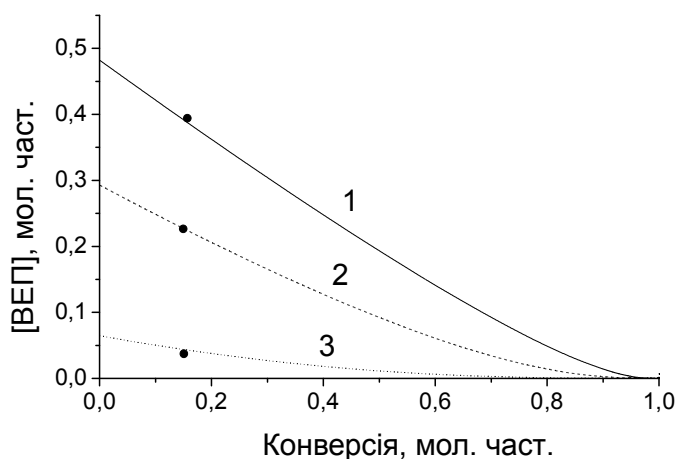
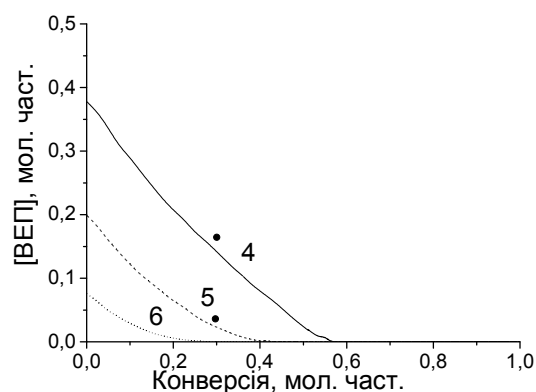
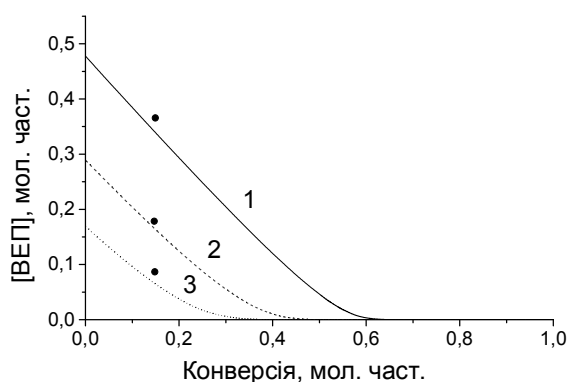


Рис. 3.5. Залежності концентрації ВЕР у мономерній суміші НІПАМ-ВЕР від конверсії. $[\text{ВЕР}]_0 = 0,482$ (1); $0,293$ (2); $0,172$ (3) мол. част. (● – експериментальні точки)

Різниця швидкостей витрат мономерів, обумовлена їх різною активністю при кополімеризації, спричиняє залежність складу мономерної суміші від конверсії (рис.

3.5) та визначає рівномірність розподілу ланок мономерів в ланцюзі, тобто мікро-структуру бінарного кополімеру

В системі ВЕП-NBP швидкість витрати пероксидного мономеру при кополімеризації значно вища за швидкість його витрати в інших бінарних системах, особливо в порівнянні із системою ВЕП-ГМА. ВЕП швидко вичерпується вже при невисоких конверсіях, хоча, як видно, це визначається його вмістом у вихідній реакційній суміші (рис. 3.6).



б

а

Рис.3.6. Залежності концентрації ВЕП у мономерній суміші NBP-ВЕП (а) та NBK-ВЕП (б) від конверсії. $[ВЕП]_0 = 0,477$ (1); $0,289$ (2); $0,169$ (3); $0,377$ (4); $0,198$ (5) та $0,076$ (6) мол. част. (● – експериментальні точки)

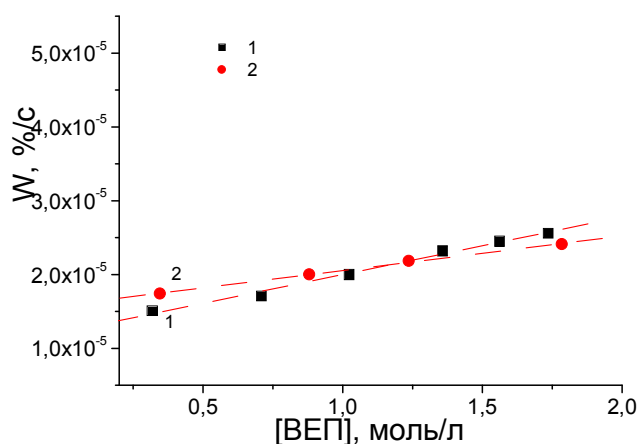


Рис. 3.7. Залежність швидкості полімеризації ВЕП з NBP (1) та ВЕП з NBK (2) від концентрації ВЕП у вихідній реакційній суміші

При кополімеризації ВЕП з N-VP та N-BK спостерігається збільшення швидкості із зростанням концентрації ВЕП у мономерній суміші (рис. 3.7). Така залежність є властивою для кополімеризації малоактивних мономерів з активними [438], нас-

лідком якої є також низький вихід цільового кополімеру та збагачення його ланками активного мономеру (табл. 3.4), що утворюють блоки, розділені поодинокими ланками малоактивного мономеру.

Вперше отримані експериментальні результати досліджень полімеризації в різних бінарних системах, що містять ненасичений пероксид ВЕП, дозволяють зробити детальний аналіз полімеризації потрійних систем за його участю та мікроструктур отриманих потрійних поліпероксидів з епоксидними та іншими функціональними фрагментами.

3.1.1.2. Кополімеризація ненасиченого пероксида в потрійних системах

В цьому підрозділі розглядаються закономірності синтезу та структури вперше отриманих нами потрійних кополімерів на основі ВЕП та ГМА з гідрофільними ланками NBП, NBК та NІПАМ.

Відомо, що кополімеризація потрійних мономерних систем, в тому числі, тих, що включають ненасичений пероксид ВЕП [437,438,440,441], забезпечує контроль функціонального складу та мікроструктури потрійних кополімерів та, відповідно, їх розчинність, поверхневу активність і реакційну здатність. Наявність гідрофільних ланок NBП, NBК та NІПАМ обумовлює розчинність кополімерів, що містять також гідрофобні ланки ВЕП та ГМА, у воді, їх контрольовану поверхневу активність та реакційну здатність, а для кополімерів з NІПАМ та NBК – залежність колоїдно-хімічних властивостей від температури.

Як видно із складів кополімерів (табл. 3.5), виділених на ступенях перетворення мономерів 60%, вони збагачені ланками ГМА та ВЕП, як і слід було очікувати виходячи із визначених в попередньому розділі величин констант кополімеризації в бінарних системах. Причому, видно, що експериментально визначені склади кополімерів та склади, розраховані за інтегральним рівнянням витрати мономерів із суміші з конверсією (Додаток Б) з використанням констант кополімеризації в бінарних системах, добре погоджуються.

Із кінетичних кривих, а також із залежності молекулярних мас отримуваних кополімерів полі(NBП-ко-ВЕП-ко-ГМА) (рис. 3.8) видно, що кополімеризація в потрійних системах підпорядковується закономірностям слабоінгібованої кополімери-

зації, наслідком якої є уповільнення реакції та зменшення величин молекулярних мас кополімерів із збільшенням вмісту пероксидного мономеру у вихідній мономерній системі.

Таблиця 3.5.

Характеристики кополімерів полі(НВП-ко-ВЕР-ко-ГМА) та полі(НІПАМ-ко-ВЕР-ко-ГМА) та полі(НВК-ко-ВЕР-ко-ГМА) (343К, ЕА)

№	Склад мономерної суміші, мол.%			Конверсія, %	Вміст мономерних ланок у складі кополімеру (експериментальні дані), мол.%			Вміст мономерних ланок у складі кополімеру (розраховані дані), мол.%			M_n , г/моль	коефіцієнт полідисперсності (PI)
	НВП	ВЕР	ГМА		НВП	ВЕР	ГМА	НВП	ВЕР	ГМА		
1	78,3	4,4	17,4	63,4	68,8	6,5	24,7	76,4	6,8	16,8	4800	1,7
2	85,7	4,8	9,5	62,7	75,6	7,3	17,1	77,3	7,6	15,2	3500	1,8
3	81,8	9,1	9,1	60,3	69,4	12,1	18,5	69,9	15,1	15,0	2500	1,8
4	77,8	11,1	11,1	60,9	67,2	13,2	19,6	63,6	18,2	18,2	3000	1,8
5	71,4	14,3	14,3	58,7	59,1	18,7	22,2	52,7	23,6	23,7	2000	1,9

	НІПАМ	ВЕР	ГМА		НІПАМ	ВЕР	ГМА	НІПАМ	ВЕР	ГМА		
1	85,7	4,8	9,5	63,8	79,0	7,8	13,2	81,0	6,8	12,2	-	-
2	76,0	6,7	17,3	61,7	72,3	7,2	20,5	71,3	9,7	19,0	2050	1,3
3	67,9	14,1	18,0	59,4	62,9	15,1	22,0	57,0	18,9	24,1	1100	1,3

	НВК	ВЕР	ГМА		НВК	ВЕР	ГМА	НВК	ВЕР	ГМА		
2	89,5	5,2	5,3	60,5	81,0	7,0	12,0	82,6	6,9	10,5	4200	1,9
3	82,5	12,2	5,3	58,5	73,5	13,5	13,0	71,2	14,0	14,8	2900	1,9
4	78,5	11	10,5	58,0	74,5	12,5	13,0	70,7	14,5	14,8	3100	1,9

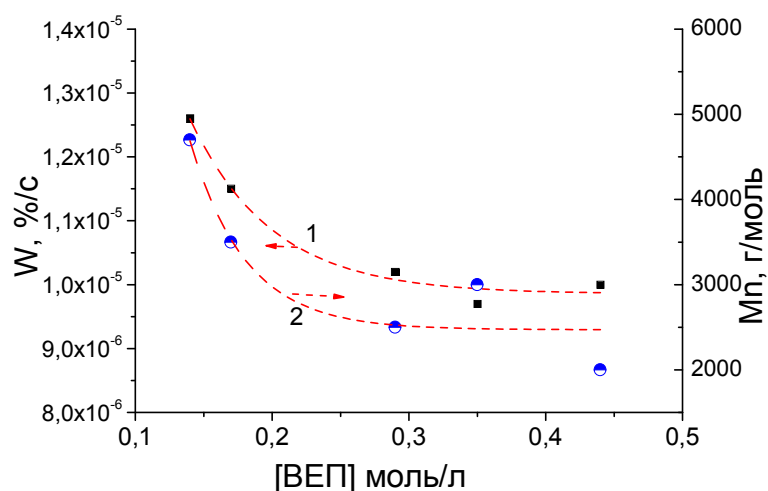


Рис. 3.8. Залежність швидкості кополімеризації потрійної системи НВП-ВЕР-ГМА (1) та залежність середньої чисельної молекулярної маси кополімерів полі(НВП-ко-ВЕР-ко-ГМА) (2) від концентрації ВЕР у вихідній реакційній суміші(б) (333К, ДАК, ЕА)

Суттєве зменшення величини молекулярних мас та коефіцієнту полідисперсності потрійних кополімерів (табл. 3.5) у порівнянні із бінарними аналогами полі(ВЕП-ко-ГМА), описаними в попередньому підрозділі, свідчить, на нашу думку, про помітну участь в реакціях передачі та обриву кінетичних та матеріальних ланцюгів високоактивних, як відомо [442], радикалів, що утворюються з молекул NBП.

Однак, як показано вище, незважаючи на участь ненасиченого пероксиду при кополімеризації в реакціях передачі та обриву ланцюгів, процеси кополімеризації систем, що його включають, підпорядковуються в основному відомим закономірностям радикальної полімеризації.

Таблиця 3.6

Відносні активності комономерів та добуток ймовірності входження мономерів в кополімер полі(NBП-ко-ВЕП-ко-ГМА).

Мономерні суміші (мол. долі)			r_{12}	r_{21}	r_{13}^*	r_{31}^*	r_{23}	r_{32}	$P_{M1M2} \cdot P_{M2M3} \cdot P_{M3M1}$	$P_{M1M3} \cdot P_{M3M2} \cdot P_{M2M1}$
NBП (M1)	ВЕП (M2)	ГМА (M3)	0,05	15,7	0,014	4,4	0,1	1,13	0,02	0,01
0,78	0,04	0,18								
0,85	0,05	0,1								
0,82	0,09	0,09								
0,78	0,11	0,11								

* - величини r_{13} та r_{31} для пари NBП-ГМА із [443]

Таблиця 3.7

Відносні активності комономерів та добуток ймовірності входження мономерів в кополімер полі(НІПАМ-ко-ВЕП-ко-ГМА)

Мономерні суміші (мол. долі)			r_{12}	r_{21}	r_{13}^*	r_{31}^*	r_{23}	r_{32}	$P_{M1M2} \cdot P_{M2M3} \cdot P_{M3M1}$	$P_{M1M3} \cdot P_{M3M2} \cdot P_{M2M1}$
НІПАМ (M1)	ВЕП (M2)	ГМА (M3)	0,35	1,24	0,39	2,69	0,1	1,13	0,05	0,01
0,86	0,05	0,09								
0,76	0,07	0,17								
0,68	0,14	0,18								

* - величини r_{13} r_{31} для пари НІПАМ-ГМА [444]

Таблиця 3.8

Відносні активності комономерів та добуток ймовірності входження мономерів в кополімер полі(NBK-ко-ВЕП-ко-ГМА)

Мономерні суміші (мол. долі)			r_{12}	r_{21}	r_{13}^*	r_{31}^*	r_{23}	r_{32}	$P_{M1M2} \cdot P_{M2M3} \cdot P_{M3M1}$	$P_{M1M3} \cdot P_{M3M2} \cdot P_{M2M1}$
NBK (M1)	ВЕП (M2)	ГМА (M3)	0,08	0,11	0,01	5,01	0,1	1,13	0,05	0,02
0,9	0,05	0,05								
0,83	0,12	0,05								
0,78	0,11	0,11								

* - величини r_{13} r_{31} для пари NBK-ГМА [445]

Для всіх потрійних систем задовільно дотримується рівність добутків ймовірностей утворення потрійних кополімерів, розрахованих з використанням відомих з літератури та експериментально визначених в попередньому розділі констант кополімеризації $P_{M_1M_2} \cdot P_{M_2M_3} \cdot P_{M_3M_1} = P_{M_1M_3} \cdot P_{M_3M_2} \cdot P_{M_2M_1}$ (Таблиці 3.6 - 3.8).

Це підтверджує, по перше, достатню коректність значень визначених нами констант кополімеризації в бінарних системах, а, по друге, свідчить про підпорядкованість кополімеризації потрійних систем НВП-ВЕР-ГМА та НІПАМ-ВЕР-ГМА загальним закономірностям потрійної радикальної кополімеризації. Розходження рівностей добутків ймовірностей пояснюється, очевидно, похибками при визначенні складів кополімерів і можливими відхиленнями величин констант кополімеризації, визначених для бінарних систем, при кополімеризації в потрійних системах, тим більше, що літературні значення констант кополімеризації в системах НВП-ГМА та НІПАМ-ГМА були отримані із результатів кополімеризації в інших умовах. Але їх достатня коректність дозволяє використовувати отримані нами значення констант кополімеризації для розрахунків витрат мономерів з конверсією (рис. 3.9) та мікроструктури потрійних пероксидовмісних кополімерів (табл. 3.8).

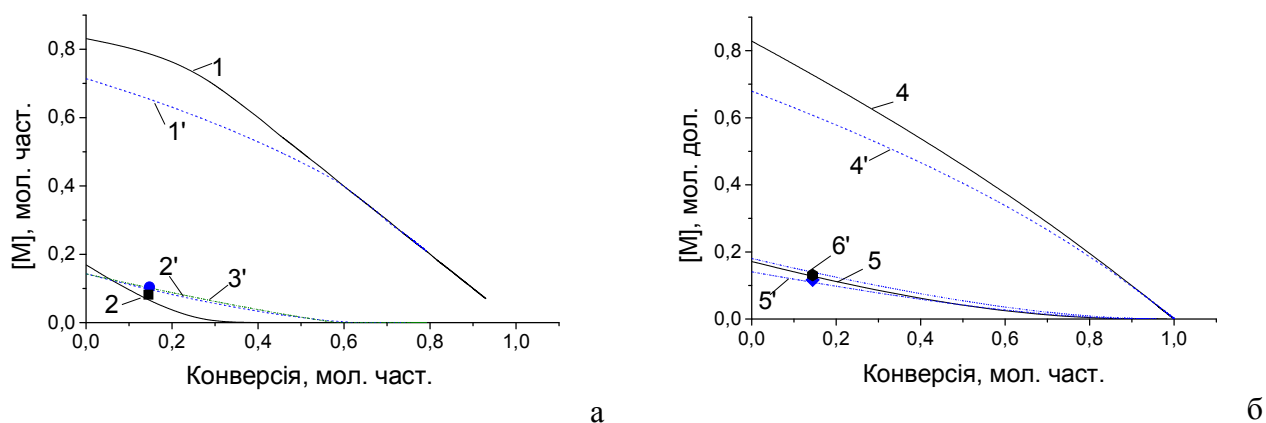


Рис. 3.9 Залежності концентрації мономерів НВП (1, 1'), ВЕР (2, 2'), ГМА (3') у мономерній суміші НВП-ВЕР (1, 2) та НВП-ВЕР-ГМА (1', 2', 3') та НІПАМ (4, 4'), ВЕР (5, 5'), ГМА (6') мономерів у мономерній суміші НІПАМ-ВЕР (4, 5) та НІПАМ-ВЕР-ГМА (4', 5', 6') від конверсії. Мольні склади мономерних сумішей (мол.долі): 0,83:0,17 (1, 2); 0,72:0,14:0,14 (1', 2', 3'); 0,83:0,17 (4, 5); 0,68:0,14:0,18 (4', 5', 6') (експериментальні точки для складу ■ - НВП-ВЕР, ● - НВП -ВЕР-ГМА, ◆ - НІПАМ-ВЕР, ● - НІПАМ -ВЕР-ГМА).

Із залежностей концентрації пероксидного мономеру у мономерній суміші від конверсії видно, що в потрійних системах ВЕР витрачається більш рівномірно ніж у

бінарних системах при кополімеризації NBП-ко-ВЕР та NІПАМ-ко-ВЕР, очевидно, внаслідок активної участі акрилатного мономеру ГМА, який добре кополімеризується як з ВЕР так і з NBП та NІПАМ, в реакціях перехрестного росту ланцюгів.

Таблиця 3.9

Характеристики кополімерів полі(NBП-ко-ВЕР-ко-ГМА), полі(NІПАМ-ко-ВЕР-ко-ГМА) та полі(NBK-ко-ВЕР-ко-ГМА) (конверсія 60%)

№	Склад мономерної суміші, мол. %			Характеристика мікроструктури			R
	NBП	ВЕР	ГМА	$l_{NBП}$	$l_{ВЕР}$	$l_{ГМА}$	
1	78,3	4,4	17,4	1,03	1,04	2,00	84,2
2	85,7	4,8	9,5	1,06	1,08	1,50	86,3
3	81,8	9,1	9,1	1,05	1,16	1,36	90,4
4	77,8	11,1	11,1	1,04	1,16	1,41	90,7
5	71,4	14,3	14,3	1,03	1,17	1,46	90,7
	NІПАМ	ВЕР	ГМА	$l_{NІПАМ}$	$l_{ВЕР}$	$l_{ГМА}$	R
1	85,7	4,8	9,5	2,15	1,06	1,35	74,9
2	76,0	6,7	17,3	1,63	1,05	1,62	80,0
3	67,9	14,1	18,0	1,38	1,11	1,49	79,6
	NBK	ВЕР	ГМА	l_{NBK}	$l_{ВЕР}$	$l_{ГМА}$	R
1	89,5	5,2	5,3	1,15	1,09	1,24	86,6
2	82,5	12,2	5,3	1,12	1,20	1,19	87,7
3	78,5	11	10,5	1,07	1,10	1,41	90,5

Наслідком більш рівномірної витрати комономерів при кополімеризації в потрійних системах в результаті збільшення їх участі в реакціях перехресного росту ланцюга з ГМА є, як свідчить аналіз складу та мікроструктури, особливо кополімерів з ланками малоактивних мономерів NBП та NBK (табл. 3.9), утворення кополімерів, в яких спостерігається зростання тенденції ланок до чергування.

Для кополімерів полі(NІПАМ-ко-ВЕР-ко-ГМА) також є властивим рівномірний розподіл ланок мономерів вздовж ланцюга, в яких блоки з 1 – 2 ланок NІПАМ та ГМА розділені поодинокими ланками пероксидного мономеру.

Аналіз результатів досліджень, представлений в підрозділах 3.1.1.1 та 3.1.1.2, підтверджує можливість синтезу та контролю мікроструктури функціональних кополімерів з епоксидними та пероксидними бічними фрагментами, які обумовлюють

можливість нерадикального та радикального механізмів прищеплення бічних ланцюгів ПЕГ та поліелектролітів, відповідно.

Аналізу результатів реакцій полімераналогічних перетворень по цих реакційних центрах в молекулах бінарних та потрійних кополімерів присвячені наступні підрозділи третього розділу.

3.1.1.3. Синтез полімерів з бічними поліетиленгліколевими ланцюгами

В літературному огляді показано, що біологічна толерантність, здатність утворювати стабільні водні системи для цільової доставки ліків, можливість долати природні захисні бар'єри в організмі є серед основних вимог до полімерних носіїв лікарських препаратів. Наявність у структурі поверхнево-активних полімерів ланцюгів ПЕГ, здатних взаємодіяти з клітинною мембраною, захищати від реакції імунної системи при транспортуванні, обумовлює їх потенційну важливість для систем контрольованої доставки ліків.

В цьому підрозділі представлені результати досліджень отримання гребенеподібних ПЕГ-вмісних поліпероксидів реакціями монометиллових етерів ПЕГ різної довжини з бічними епоксидними групами ланок ГМА бінарних та потрійних поліпероксидів за запропонованою нами схемою (рис. 3.1).

Полімерна природа вихідних реагентів та наявність в ланцюзі кополімеру полі(БЕП-ко-ГМА) декількох реакційних центрів, за участю яких відбувається прищеплення ланцюгів мПЕГ, є потенційними причинами, які можуть ускладнювати перебіг реакції та отримання цільового продукту, наприклад, в результаті міжланцюгових взаємодій. Тому був необхідним попередній аналіз можливих реакцій при взаємодії мПЕГ з епоксидними групами поліпероксидів, при перебігу якої можливі декілька побічних реакцій:

1) Після розкриття епоксидного кільця гідроксильна група, що утворюється у основному ланцюзі, може взаємодіяти з іншим епоксидним кільцем того ж самого при достатній його довжині і гнучкості або іншого ланцюга за схемою (Рис. 3.10.).

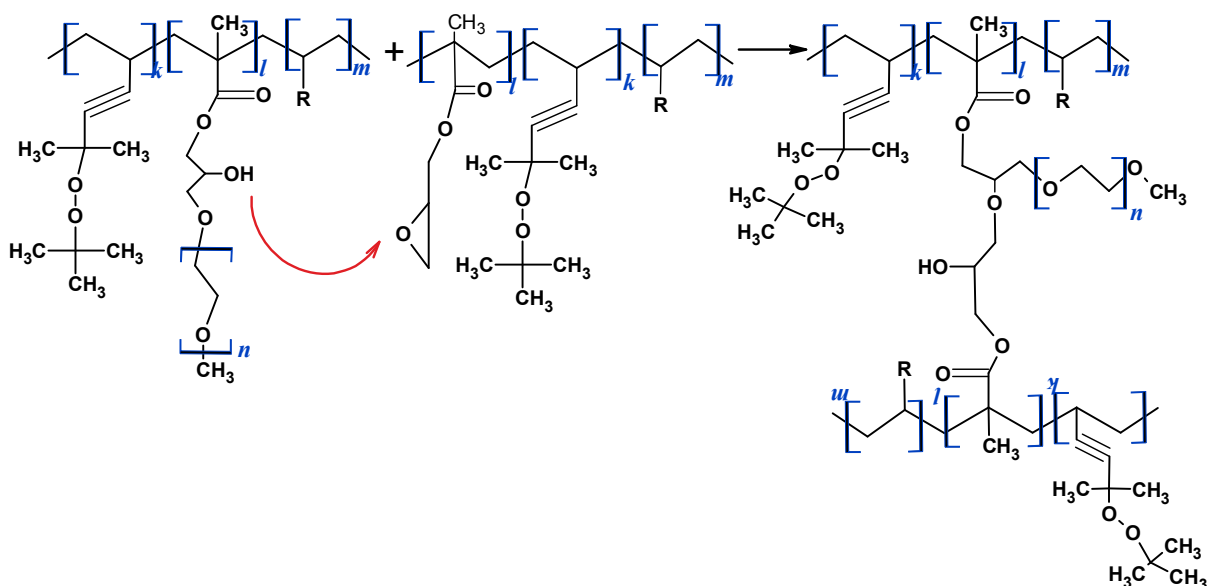


Рис. 3.10. Схема можливої взаємодії ПЕГ-вмісних кополімерів з епоксидвмісним поліпероксидом

В обох випадках це може спричинити утворення розгалужених та зшитих продуктів. Хоча швидкість взаємодії вторинної гідроксильної групи, яка утворюється, з епоксидним фрагментом є істотно меншою за швидкість взаємодії останнього з первинною гідроксильною групою мПЕГ [446], можливість перебігу такої реакції існує. Нами імовірність перебігу такої реакції була мінімізована додаванням по краплинах розчину епоксидвмісного полімеру до надлишку мПЕГ в розчині, що містив катализатор, при постійному перемішуванні. В кінці реакції до реакційної суміші додавали метиловий спирт для повного розкриття залишкових епоксидних груп.

2) Імовірність перебігу катіонної полімеризації за схемою (рис. 3.11) [366, 447] є також малою, оскільки ця реакція відбувається при 393-433К і потребує промोутерів, наприклад, амінних сполук [366, 448].

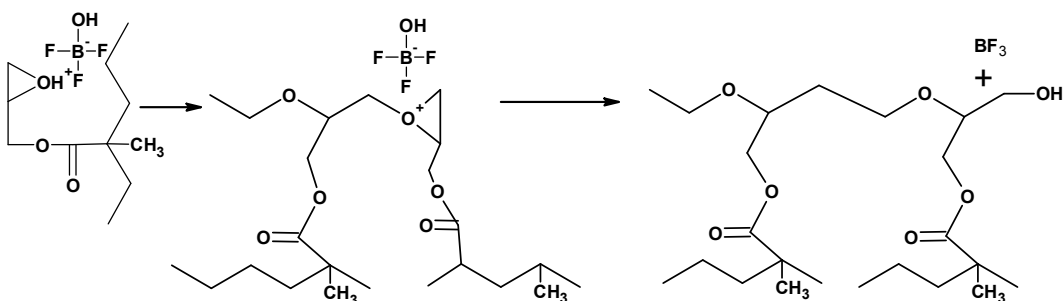


Рис. 3.11. Схема можливого перебігу процесу за механізмом катіонної полімеризації

Для вибору оптимальних умов синтезу ПЕГ-вмісних поліпероксидів досліджено вплив будови епоксидовмісних поліпероксидів, температури, концентрації ката-

лізатора та співвідношення реагентів на швидкість та ступінь заміщення епоксидних груп при взаємодії з мПЕГ з різною довжиною ланцюгів.

Оскільки при температурі 293К приєднання ланцюгів мПЕГ відбувалося дуже повільно і кількість прищеплених ланцюгів за 8 годин була недостатньою для забезпечення розчинності кополімеру полі(ВЕР-ко-ГМА) у воді, а при температурі 333К вже через 2 години утворювався зшитий нерозчинний продукт, очевидно, внаслідок перебігу описаних вище побічних реакцій, ми здійснювали реакцію приєднання ланцюгів мПЕГ при температурі 313К, яка забезпечувала утворення водорозчинних продуктів з максимальним ступенем приєднання за 8 годин.

Таблиця 3.10.

Характеристика синтезу ПЕГ-вмісних кополімерів (початкове мольне співвідношення ГМА-ланки:мПЕГ=2:1, температура 313К, час синтезу - 8 годин)

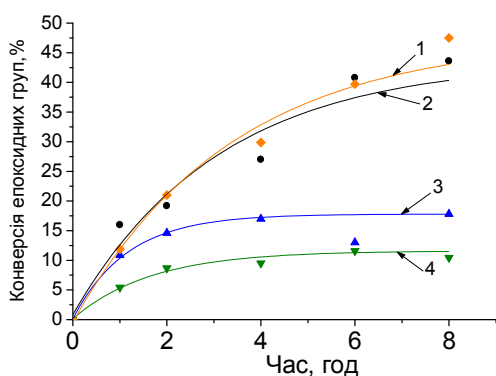
Склад «основного» ланцюга	$[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$, моль/л $\times 10^2$	$[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]\%$ мол, від ГМА-ланок	Кількість епоксидних груп, що прийняли участь в реакції
ВЕР:ГМА (6,89:93,11%мол)	5,64	13,5	Зшитий продукт
	2,11	5,0	Зшитий продукт
	0,77	1,9	41,8
	0,56	1,35	42,7
	0,35	0,85	40,6
	0,07	0,17	23,5
ВЕР:ГМА (20,54:79,46%мол)	0,56	1,57	14,2
	0,35	0,98	13,7
	0,07	0,19	6,3

Попередні дослідження, представлені в таблиці 3.10, дозволили обрати оптимальну для здійснення реакції приєднання мПЕГ концентрацію каталізатора реакції $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. Із таблиці видно, що оптимальним є діапазон концентрацій $(0,56-0,07) \times 10^{-2}$ моль/л, при якому утворюються ПЕГ-вмісних кополімери з максимально можливим вмістом бічних ланцюгів ПЕГ (табл.3.10).

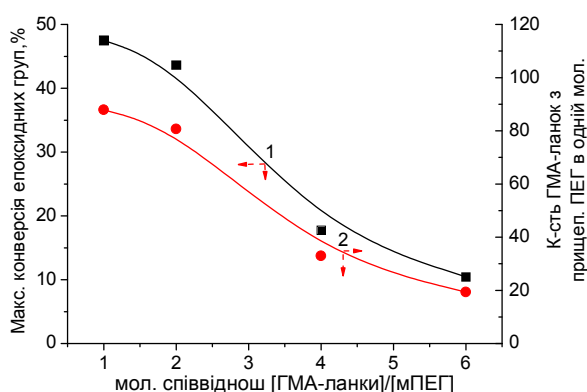
В подальшому для здійснення взаємодії мПЕГ з епоксидними групами кополімеру використовували концентрацію $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ в розчині $0,56 \times 10^{-2}$ моль/л.

Із кінетичних залежностей взаємодії епоксидних груп поліпероксидів з мПЕГ (рис.3.12) видно, що швидкість реакції та гранична величина конверсії епоксидних груп визначаються переважно концентрацією мПЕГ в розчині. Але при певному співвідношенні реагуючих епоксидних груп та мПЕГ швидкість реакції та вміст ла-

нцюгів ПЕГ у поліпероксиді досягають граничних значень і не залежать від концентрації мПЕГ (рис.12.б) . Наявність двох ділянок на кінетичних кривих (рис.12а) пояснюється, очевидно, тим, що перша ділянка більшої швидкості відповідає початковій стадії взаємодії молекул мПЕГ з доступними епоксидними групами кополімеру, а уповільнення реакції на другій ділянці обумовлено як зменшенням вмісту доступних епоксидних фрагментів в молекулі кополімеру так, можливо, «ефектом сусіда» внаслідок приєднання ПЕГ ланцюгів, які перешкоджають подальшому перебігу реакції.

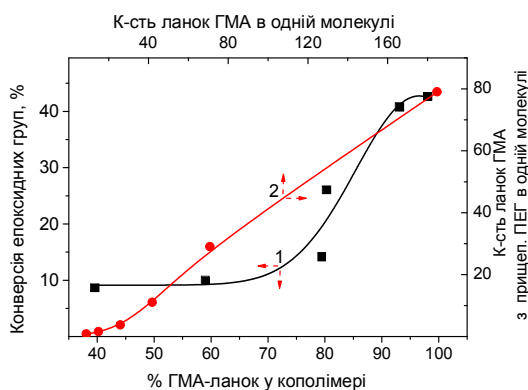


а

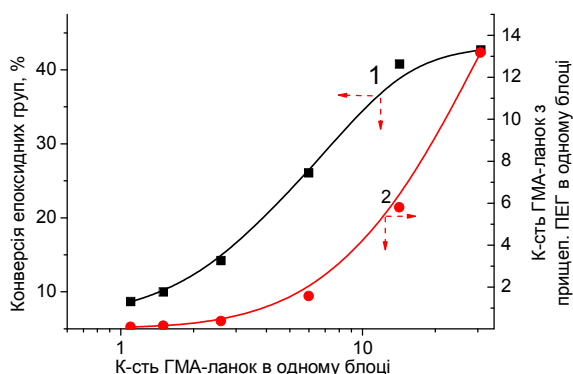


б

Рис. 3.12. Кінетичні криві реакції мПЕГ з епоксидними групами епоксиддвмісного полі пероксиду, з мольним співвідношенням [ГМА-ланки]:[мПЕГ]: 1 - 1:1, 2 - 2:1, 3 - 4:1, 4 - 6:1 (а) та залежність максимальної конверсії перетворення епоксидних груп(1) та кількості прищеплених ланок ПЕГ в одній молекулі (у вихідному кополімері полі(БЕП-ко-ГМА) (5:95%мол) в одній молекулі 185 ланок ГМА) (2) від мольного співвідношення [ГМА-ланки]/[мПЕГ]



а



б

Рис. 3.13. 1 - залежність конверсії епоксидних груп (% , мол.) від кількості ГМА та 2 - кількість прищеплених ланок ПЕГ від загальної кількості ланок ГМА в одній молекулі кополімера полі(БЕП-ко-ГМА) (а) і 1 - залежність конверсії епоксидних груп (% , мол.) та 2 – кількість прищеплених ланок ПЕГ в одному блоці від кількості ГМА ланок в одному блоці кополімеру(б) (діоксан, мол. співвідношення ГМА ланки:ПЕГ=2:1)

«Концентраційним ефектом» пояснює залежність вмісту приєднаних ПЕГ ланцюгів від мікроструктури вихідного епоксиддвмісного поліпероксиду. При збільшен-

ні довжини блоків з ланок ГМА збільшується кількість епоксидних груп, які взаємодіють з молекулами мПЕГ (рис. 3.13б). Хоча, як видно з рис 3.13а в реакції взаємодії з мПЕГ можуть прийняти участь приблизно половина епоксидних груп, що входять до складу кополімеру, що можна пояснити «ефектом сусіда».

Таблиця 3.11.

Характеристики ПЕГ-вмісних потрійних кополімерів (313К, хлороформ, ГМА-ланки :
мПЕГ=1:1,2 мол)

Склад вихідного кополімеру, % мол.				Склад модифікованого кополімеру, % мол.					Кількість епоксидних груп вихідно- го кополіме- ру, що прийня- ли участь у реакції моди- фікації, %
НВП	НПАМ	ВЕР	ГМА	НВП	НПАМ	ВЕР	ГМА	ПЕГ	
75,6	-	7,3	17,1	73,2	-	7,1	16,6	3,11	18,7
-	79,0	7,8	13,2	-	78,2	7,7	13,0	1,1	15,2

Результати дослідження взаємодії мПЕГ з епоксидними групами потрійних кополімерів, які, як показано в попередньому розділі, характеризуються мікроструктурою, близькою до альтернантної, підтверджують залежність вмісту приєднаних в результаті реакції ланцюгів ПЕГ від мікроструктури кополімерів. Оскільки довжина блоків не перевищує 2-3 ланок з ланок епоксидного мономеру, навіть при надлишку мПЕГ до епоксидних груп кількість епоксидовмісних фрагментів у кополімері, що взаємодіють з молекулами мПЕГ, є суттєво меншою (табл. 3.11). Очевидно, що імовірною причиною меншого вмісту бічних ПЕГ фрагментів є також менша довжина ланцюгів потрійного епоксидовмісного кополімеру, що внаслідок меншої гнучкості ланцюга обмежує кількість конформацій, при яких найбільш імовірна взаємодія епоксидних груп з кінцевою гідроксильною групою ПЕГ.

Із збільшенням молекулярної маси мПЕГ ступінь заміщення епоксидних груп зменшується (рис.3.14), очевидно, внаслідок меншої рухливості ПЕГ ланцюгів, зменшення їх концентрації в зоні реакції з епоксидними групами кополімеру, а також, можливо, зростання впливу «ефекту сусіда» при збільшенні довжини бічного ланцюга.

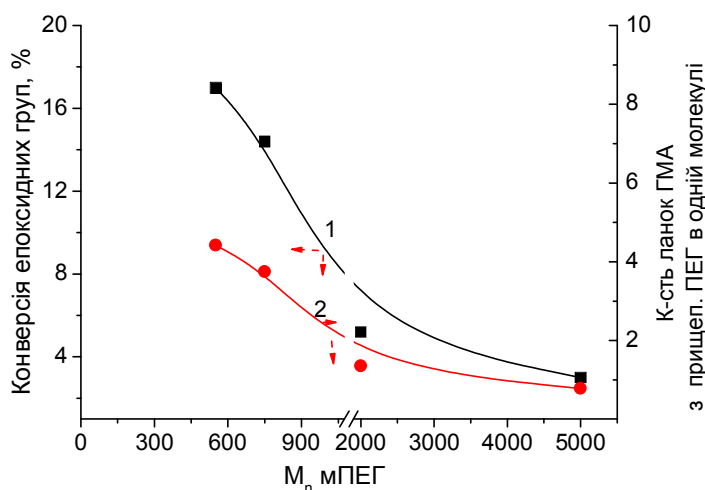


Рис. 3.14. Залежність конверсії епоксидних груп (%) (1) та кількість прищеплених ланок ПЕГ в одній молекулі (у вихідному кополімері полі(БЕП-ко-ГМА) (25:75%мол) в одній молекулі 26 ланок ГМА) (2) від молекулярної маси ПЕГ

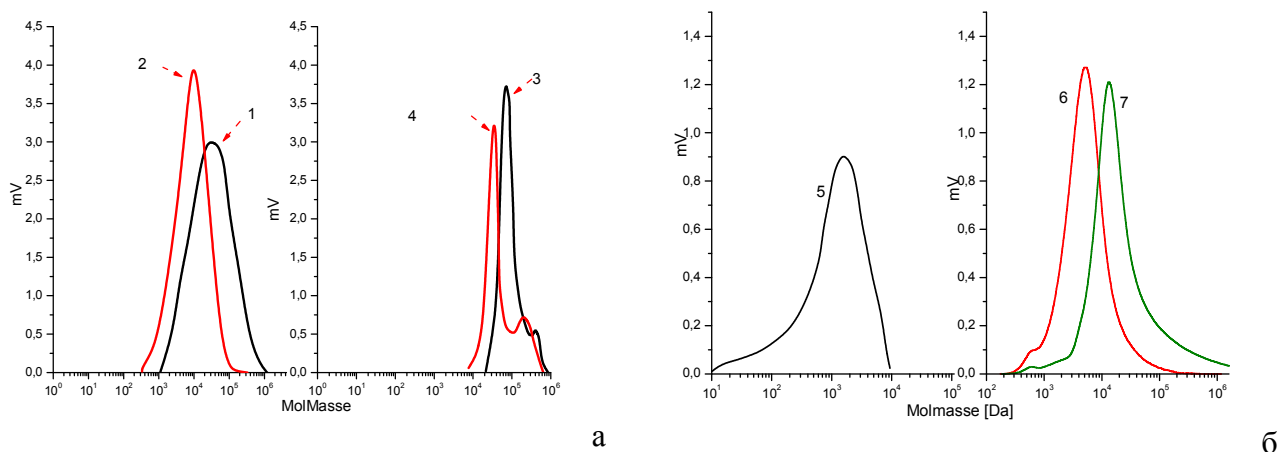


Рис. 3.15. Молекулярно-масовий розподіл вихідних кополімерів полі(БЕП-ко-ГМА) (1,2) та полі(НБК-ко-БЕП-ко-ГМА) (5) їх ПЕГ-вмісних похідних (3,4 та 6,7). (склад кополімеру полі(БЕП-ко-ГМА) = 2,0:98,0%мол(1) та 20,5:79,5 % мол.(2), полі(НБК-ко-БЕП-ко-ГМА)=80:10:10% мол(5), M_n (ПЕГ-ланки)=750 (4,3,6) та 900 (7)

Порівняння молекулярно-масового розподілу поліпероксидів, що містять ПЕГ фрагменти, та вихідних епоксидвісного поліпероксиду свідчить (рис. 3.15) про помітне звуження молекулярно-масового розподілу для ПЕГ-вмісних полімерів. Це, очевидно, обумовлене своєрідним фракціонуванням полімерів в результаті приєднання ПЕГ-ланцюгів до вихідного полідисперсного за молекулярними масами полімеру. Як показано вище, лише певна частина полімерних молекул вихідного поліпероксиду характеризується мікроструктурами та довжинами ланцюгів, що забезпечують сприятливі конфорації для взаємодії з ПЕГ молекулами. Решта молекул, які не

приєднали бічні ПЕГ ланцюги, внаслідок відмінностей за розчинністю та молекулярними масами утворюють фракцію, що відмивається при переосадженні полімерів.

Отримані в результаті гребенеподібні ПЕГ-вмісні поліпероксиди розчиняються у воді, на відміну від вихідного епоксидовмісного поліпероксиду, покращують розчинність потрійних кополімерів з ланками NBП, NBK і NІПАМ. Із аналізу ЯМР спектрів (див. додаток В) видно, що з'являються сигнали, характерні для вторинних гідроксильних груп та ланцюгів ПЕГ. В той же час в спектрах присутні сигнали, що відповідають протонам требутильної та гем-диметильної груп пероксидних фрагментів ланок ВЕП.

3.2. Синтез розгалужених поверхнево-активних полімерів з ПЕГ та поліелектролітними бічними ланцюгами.

Наявність бічних пероксидних фрагментів в молекулах ПЕГ-вмісних поліпероксидів обумовлює можливості їх використання як водо- та олієрозчинних макроініціаторів радикальної полімеризації для отримання розгалужених полімерів, які поєднують бічні нейонні ПЕГ та поліелектролітні ланцюги різної природи. Результати дослідження «прищеплення від» поліелектролітних ланцюгів полімеризацією, ініційованою пероксидними групами ВЕП ПЕГ-вмісних поліпероксидів, розглядаються в цьому розділі.

3.2.1. Утворення вільних радикалів полімерами з дитретинними пероксидними групами

3.2.1.1. Утворення вільних радикалів дитретинними пероксидними групами ПЕГ-вмісних гребенеподібних поліпероксидів.

Відомо [365], що перша стадія радикальної полімеризації визначається перш за все швидкістю утворення та активністю утворюваних ініціатором радикалів в реакції первинного ініціювання. Як показано раніше [306], механізм, кінетичні та термодинамічні параметри розкладу пероксидних ланок ВЕП в молекулах полімерів, в тому числі поліелектролітного типу, на відміну від низькомолекулярних пероксидних аналогів, залежать від макро- та мікроструктури, довжини ланцюга поліпероксида, а також полярності середовища, які загалом визначають конформацію макромолекул в розчині. Однак, закономірності розкладу дитретинних пероксидних груп

ПЕГ-вмісних гребенеподібних поліпероксидів в полярному органічному середовищі до даної роботи не досліджувалися.

Із напівлогарифмічних анаморфоз кінетичних кривих розкладу вихідного полі(ВЕР-ко-ГМА) (рис.3.16), побудованих в координатах кінетичного рівняння першого порядку, видно, що на початкових стадіях ця залежність має прямолінійний характер, а із збільшенням ступеня перетворення спостерігається відхилення від лінійності, очевидно, внаслідок перебігу одночасно з гомолітичною дисоціацією пероксидних зв'язків їх індукованого розкладу, що є властивим, як показано в роботах [368,449] для ВЕР-вмісних кополімерів.

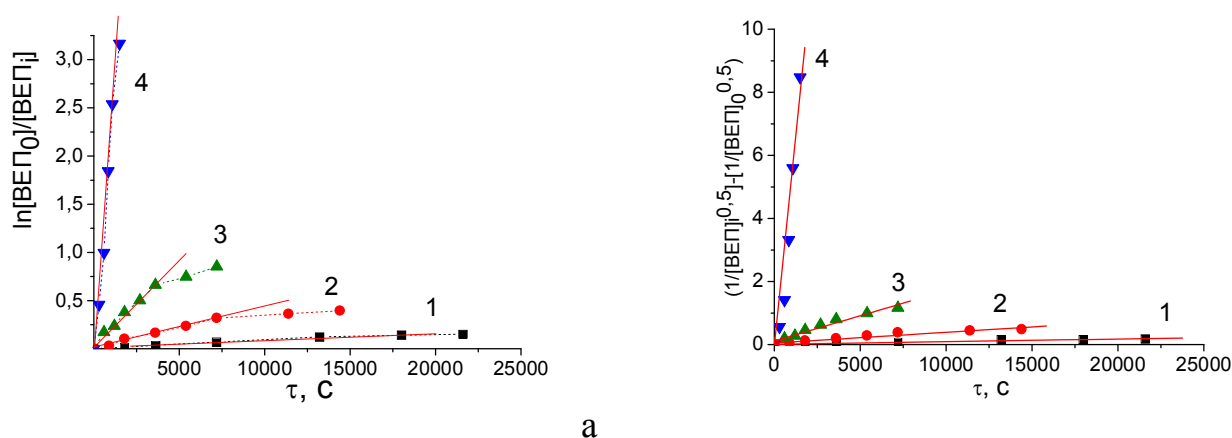


Рис. 3.16. Кінетичні залежності розкладу ВЕР-ланок полі(ВЕР-ко-ГМА) у діоксані в координатах кінетичного рівняння 1- порядку (а) та 1,5-порядку (б) [456]: при 383К (1); 403К (2); 423К (3); 453К (4) (початкова концентрація ВЕР-ланок – 0,209 моль/л.

На нашу думку, це пояснюється накопиченням в системі активних низькомолекулярних радикалів, які переважно локалізуються поблизу полімерних ланцюгів і спричиняють індукований розклад ВЕР ланок та збільшення внаслідок цього концентрації макрорадикалів, що зазвичай приводить до зростання ступеню прищеплення при полімеризації, ініційованій поліпероксидними макроініціаторами.

Однак, лінійність кінетичних кривих розкладу зберігається у всьому дослідженому діапазоні концентрацій і температур в координатах кінетичного рівняння 1,5 порядку (рис.3.16б), яке добре описує сумарну швидкість розкладу пероксидних ланок за механізмами дисоціації та індукованого розкладу одночасно в полярних середовищах [368,450]. Константи швидкості розкладу полі(ВЕР-ко-ГМА), розраховані за рівнянням 1,5 порядку, представлені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Константи швидкості розкладу ВЕП ланок полі(ВЕП-ко-ГМА) у 1,4-діоксані, розраховані за кінетичним рівнянням 1,5 порядку

Температура, К	[полі(ВЕП-ко-ГМА)], % в розчині	[ВЕП] ₀ , моль/л	$k_{ef}10^5$, (л/моль) ^{0,5}
383	5,5	0,055	0,90±0,07
	10,0	0,11	0,96±0,03
	20,0	0,205	1,17±0,04
	30,0	0,31	1,42±0,02
403	5,5	0,055	4,80±0,5
	10,0	0,11	5,00±0,5
	20,0	0,205	6,00±0,3
	30,0	0,31	6,30±0,3
423	5,5	0,055	29,0±0,8
	10,0	0,11	30,0±0,8
	20,0	0,205	32,0±0,5
	30,0	0,31	35,8±0,2
453	5,5	0,055	800,0±9,0
	10,0	0,11	940,0±9,5
	20,0	0,205	1100,0±12,0
	30,0	0,31	1210,0±11,0

Константи гомолітичної дисоціації (k_h) та індукованого розкладу (k_i) пероксидних фрагментів кополімеру (рис. 3.17), визначені із графічних залежностей в координатах рівняння кінетичного рівнянні 1,5 порядку (див. Додаток), представлені в таблиці 3.13.

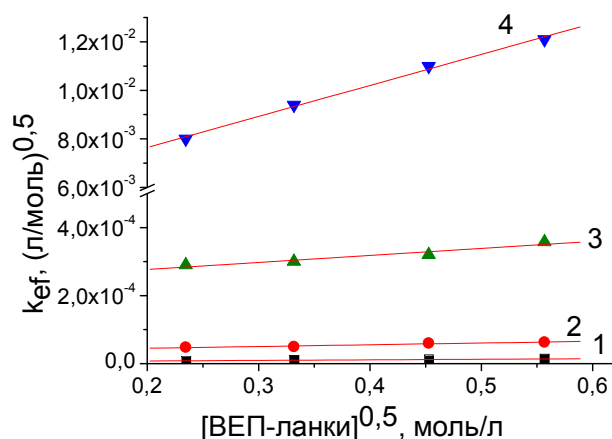


Рис. 3.17. Залежність ефективного коефіцієнта швидкості розкладу ланок ВЕП в полі(ВЕП-ко-ГМА) (20,5:79,5) від початкових концентрацій в координатах кінетичного рівняння 1,5 порядку при 383К (1), 403К (2), 423К (3) 453К (4)

Таблиця 3.13

Константи швидкості реакції термічного розкладу ланок ВЕП в полі(ВЕП-ко-ГМА) у 1,4-діоксані

Температура, К	$k_h \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$	$k_i \cdot 10^5 \text{л/моль} \cdot \text{с}$	$\tau_{1/2} \cdot 10^{-3}, \text{с}$
383	$0,48 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,05$	144,0
403	$3,50 \pm 0,02$	$5,1 \pm 0,2$	19,8
423	$24,0 \pm 0,02$	$21,0 \pm 0,2$	2,9
453	$500,0 \pm 0,5$	$1000,0 \pm 0,5$	0,14

Енергія активації гомолітичної дисоціації розкладу становлять: $E_h = 143,3$ кДж/моль; що добре погоджується з величинами, розрахованими для інших кополімерів ВЕП [368,449]. Помітна тенденція перебігу індукованого розкладу ланок ВЕП при термічному розкладі досліджуваного епоксидовмісного поліпероксида обумовлена, на нашу думку, достатньою довжиною блоків з ланок ВЕП в його ланцюзі (див. розділ 3.1). Однак, із рис. 3.17 видно, що індукований розклад стає помітним починаючи з температури 423К, що пояснюється відносно високою енергією активації цієї реакції.

Із кінетичних досліджень термічного розкладу потрійного кополімеру полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ГМА) видно (рис.3.18), що для кополімерів, в яких ВЕП не утворює блоки або їх довжина є малою, індукований розклад відсутній. Із графіків рис.3.18б видно, що експериментальні точки, отримані при дослідженні розкладу -О:О- зв'язків ВЕП ланок в потрійному кополімері при їх різних початкових концентраціях, описуються прямою, побудовану в координатах кінетичного рівняння першого порядку.

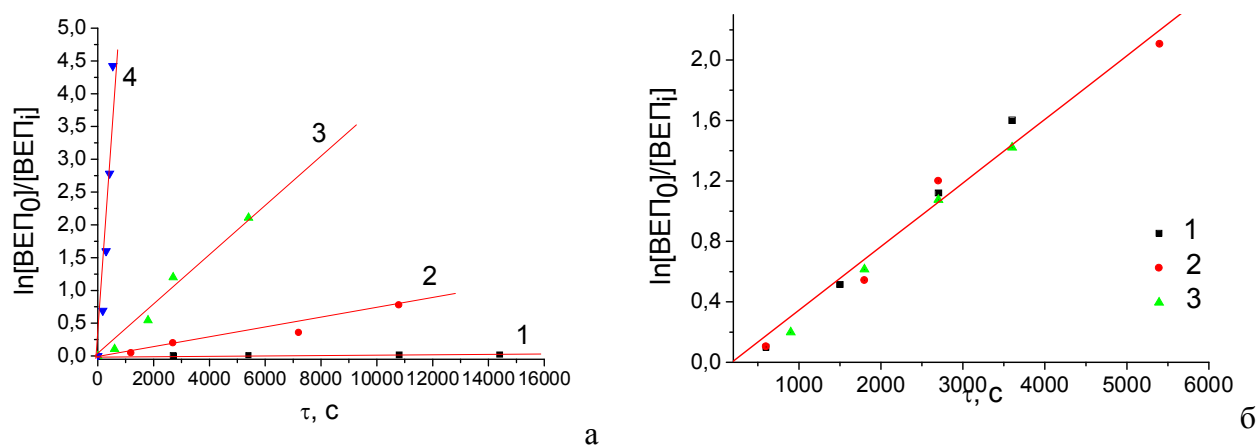


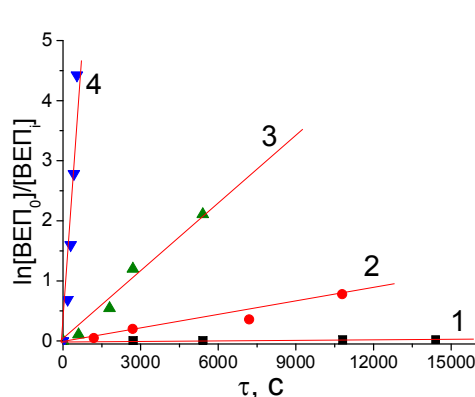
Рис. 3.18. Напівлогарифмічні анаморфози кінетичних кривих розкладу ВЕП-ланок кополімеру полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ГМА) при 373 К (1); 393 К (2); 423 К (3); 453 К (4) (концентрація ВЕП-ланок 0,083 моль/л (а) та при 423К і початковій концентрації ВЕП-ланок: 0,037 (1), 0,083 (2), 0,11 (3) моль/л (б) в діоксані

Таблиця 3.14.

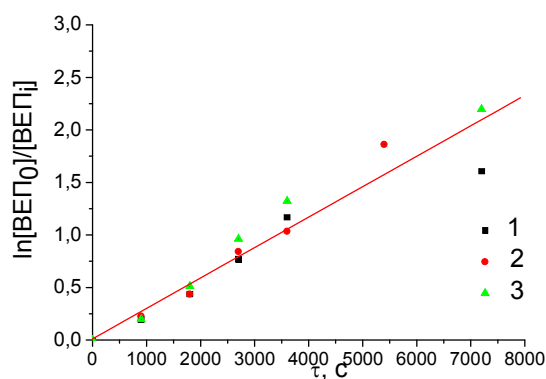
Константи швидкості термічної дисоціації ВЕП ланок полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ГМА) у 1,4-діоксані

Темпера- тура, К	[полі(НВП-ко- ВЕП-ко- ГМА)], % в розчині	[ВЕП] ₀ , моль/л	$k_{ef} 10^5$, с ⁻¹	$k_h 10^5$, с ⁻¹	$\tau_{1/2} 10^{-3}$, с
373	13,5	0,037	0,15±0,02	0,15±0,01	462,0
	30,0	0,083	0,14±0,01		
	40,0	0,11	0,16±0,01		
393	13,5	0,037	6,90±0,09	6,69±0,04	10,4
	30,0	0,083	6,76±0,01		
	40,0	0,11	6,43±0,01		
423	13,5	0,037	40,0±0,6	41,1±0,73	1,69
	30,0	0,083	42,0±0,8		
	40,0	0,11	41,3±0,8		
453	13,5	0,037	850,0±8,5	814,0±5,2	0,09
	30,0	0,083	812,0±4,9		
	40,0	0,11	780,0±2,3		

В той же час регулярна мікроструктура потрійних поліпероксидів, при якій ланки ВЕП практично не утворюють блоків, а розділені ланками комономерів, обумовлює підвищену швидкість гомолізу пероксидних зв'язків у порівнянні із бінарним кополімером полі(ВЕП-ко-ГМА) (табл. 3.14).



а



б

Рис.3.19. Напівлогарифмічні анаморфози кінетичних кривих розкладу ВЕП-ланок кополімеру полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ при 383 К (1); 403 К (2); 423 К (3); 453 К (4) (концентрація ВЕП-ланок 0,0494 моль/л) (а) та при 423 К і початковій концентрації ВЕП-ланок: 0,025 (1), 0,0494 (2), 0,0757(3) моль/л (б) в діоксані

Напівлогарифмічні анаморфози кінетичних кривих розкладу пероксидних ланок ПЕГ-вмісного похідного полі(ВЕП-ко-ГМА) (рис.3.19) свідчать про відсутність їх індукованого розкладу. Порівняльний аналіз кінетичних та термодинамічних параметрів розкладу досліджених пероксидів свідчить про помітні розбіжності механі-

змів їх розкладу, які проявляються як в різниці констант швидкостей розкладу ВЕП ланок в їх молекулах при різних температурах, так і, відповідно, термодинамічних параметрів (табл.3.15, 3.16).

Таблиця 3.15.

Константи швидкості реакції термічної дисоціації ВЕП ланок полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ у 1,4-діоксані

Темпера- тура, К	[полі(ВЕП-ко-ГМА)- графт-ПЕГ] % в розчині	[ВЕП] ₀ , моль/л	$k_{ef} \cdot 10^5$, с ⁻¹	$k_h \cdot 10^5$, с ⁻¹	$\tau_{1/2} \cdot 10^{-3}$, с
383	10,0	0,025	2,70±0,05	2,35±0,02	29,50
	20,0	0,049	2,13±0,01		
	30,0	0,074	2,24±0,01		
403	10,0	0,025	14,0±0,5	15,7±0,4	4,40
	20,0	0,049	19,0±0,7		
	30,0	0,074	14,2±0,1		
423	10,0	0,025	40,0±0,8	35,3±0,7	1,96
	20,0	0,049	34,0±0,7		
	30,0	0,074	32,0±0,6		
453	10,0	0,025	314,0±8,0	321,0±5,3	0,22
	20,0	0,049	320,0±5,0		
	30,0	0,074	330,0±3,0		

Таблиця 3.16.

Характеристики термічної гомолітичної дисоціації пероксидних зв'язків поліпероксидів

Кополімер	$k_h \cdot 10^5$, с ⁻¹ при темпера- турах (К)		E_h , кДж/моль	lgA	$\Delta H^\ddagger$, кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, Дж/(моль·К)
	383	453				
полі(ВЕП-ко-ГМА)	0,48	500,0	143,4	14,03	139,9	3,0
полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ГМА)	0,70*	814,0	143,8	14,38	140,3	4,6
полі(ВЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> - ПЕГ	2,35	330,0	105,5	8,69	98,96	-21,5

- значення k_h отримане екстраполяцією із рівняння Ареніуса

Як видно з табл. 3.16, величини констант швидкості термічного гомолізу в ряду полі(ВЕП-ко-ГМА) < полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ГМА) < полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ зростають при температурі 383К. На нашу думку, це пояснюється утворенням поліпероксидом з об'ємними бічними ПЕГ ланцюгами активованих проміжних комплексів за участю інших полімерних молекул та молекул розчинника та зменшенням при цьому кількості сегментних ступенів кінетичної свободи, про що свідчать як помітна зміна величини ентропії активації та зменшення величини передекспонентного множника (табл. 3.16), характерне для мономолекулярних реакцій дисоціації [451].

Очевидно, цим також пояснюється відсутність індукованого розкладу ланок ВЕП при термолізі ПЕГ-вмісного поліпероксида у порівнянні з вихідним кополімером полі(ВЕП-ко-ГМА). В той же час, при 453К величина константи швидкості гомолізу пероксидних зв'язків у полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ хоча і очікувано збільшується із збільшенням температури, однак її значення випадає із дослідженого ряду. На нашу думку, це обумовлене покращенням розчинності гребенеподібного поліпероксида в діоксані при збільшенні температури і, внаслідок цього, зростанням сегментної рухливості та числа сегментних ступенів свободи гребенеподібного кополімера в розчині.

Результати дослідження кінетичних закономірностей розкладу пероксидних груп ПЕГ-вмісного поліпероксида свідчать про можливість його використання як багатоцентрового поверхнево-активного ініціатора радикальної полімеризації в органічних та водних середовищах для отримання гібридних гребенеподібних полімерів з ПЕГ та поліелектролітними бічними ланцюгами в одній молекулі. Використання такого макроініціатору дозволяє отримати розгалужені кополімери (в тому числі і з полііонними прищепленими ланцюгами) складної архітектури. Також перспективним для створення розгалужених кополімерів методом прищепленої полімеризації є використання поліаніонних та полікатионних макроініціаторів. Синтез таких кополімерів вже описаний в роботах [295,361,433,452]. Термічний розклад дитретинних пероксидних фрагментів кополімерів ВЕП, в тому числі у макроініціаторах поліелектролітної природи, в мало полярних органічних середовищах та водних розчинах детально розглянуто і описано в роботах [453,454,368].

Результати дослідження кінетичних закономірностей утворення вільних радикалів поліпероксидами аніонного та катионного типів в полярних органічних розчинах розглядаються в цьому підрозділі.

3.2.1.2. Утворення вільних радикалів дитретинними пероксидними групами полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) та полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ)

Порівняльний аналіз результатів кінетичних дослідження розкладу дитретинних пероксидних груп ланок ВЕП в молекулах поліаніонного макроініціатору полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) та полікатионного макроініціатору полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) в полярних органічних середовищах (рис. 3.20) свідчить про відмінність

механізму розпаду пероксидних груп у цих кополімерах. Так для полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) порядок реакції розпаду за концентрацією ВЕП-ланок в розчині становит 1,5, а для полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) порядок становить 1,0. Це може бути пояснено мікроструктурою поліпероксидів. У складі полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) пероксидних ланок майже в тричі менші ніж у полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ), поодинокі ланки ВЕП розділені блоками інших мономерів (табл.2.4) і це утруднює їх розпад за індукованим механізмом.

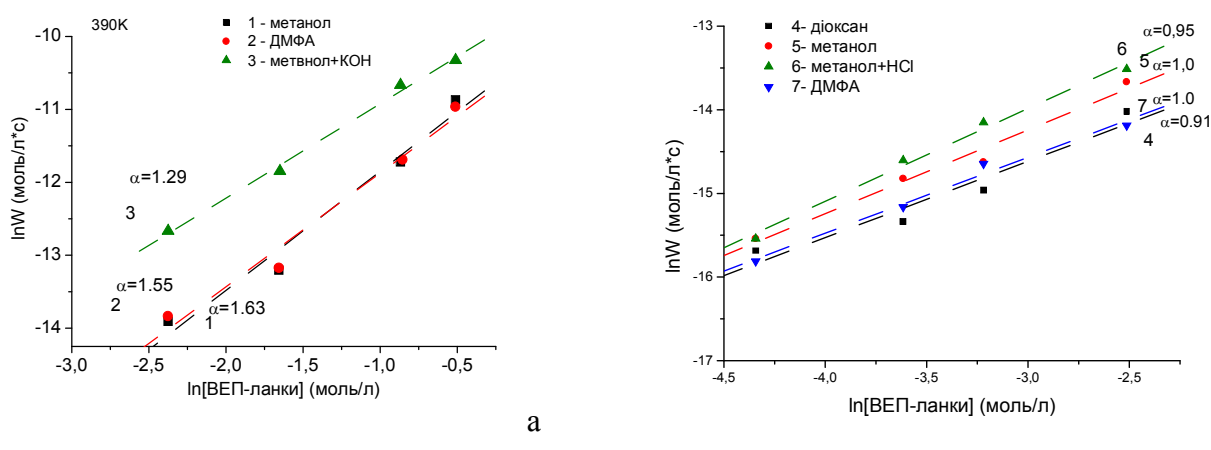


рис. 3.20. Залежності швидкості розкладу ВЕП-ланок ГФО (а) та полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) (б) від їх вихідної концентрації в розчині: 1,5 - метанол, 2,7 - ДМФА, 3 - метанол-КОН (рН11); 4 - діоксан; 6 - метанол + НСІ (рН=3) (390К(1-3) та 395К(4-7))

Можна бачити (табл.3.17), що для катіонактивного поліпероксида характерним є прискорення розпаду пероксидних ланок у порівнянні з розпадом в аналогічних умовах ВЕП-ланок аніонактивного поліпероксида. Це може бути пояснено активуючим впливом аміно груп, що входять до складу цього поліпероксида. Аналогічні спостереження були зроблені в роботі [455] при використанні поліпероксида, як ініціатора радикальних процесів. Хоча судячи із експериментально визначеної константи швидкості розкладу пероксидних груп аніонактивного поліпероксида іонізація карбоксильних груп в розчині ДМФА та лужному метанолі сприяє формуванню більш «жорсткої» конформаційної структури макромолекули в розчині, що призводить до послаблення пероксидного зв'язку та прискорює його розклад (табл. 3.17). Для катіонактивного кополімеру додавання до метанолу НСІ також призводить до поляризації тритинних аміногруп, що також підвищує швидкість розпаду пероксидних ланок цього макроініціатору.

Порядок розкладу пероксидних ланок аніонактивного ГФО (у всіх розчинниках) за його концентрацією дорівнює $\sim 1,5$ (рис.3.20, табл. 3.17), що свідчить про комплексний механізм реакції в результаті перебігу одночасно: 1) мономолекулярного розкладу (гомолитичної дисоціації та 2) бімолекулярного - в результаті β -розкладу пероксидних груп внаслідок їх взаємодії з вільними радикалами, як і у випадку дослідженого раніше розкладу поліпероксиду у неполярному середовищі [368]. Лінійність кінетичних залежностей в координатах кінетичного рівняння 1,5 порядку [456] підтверджує комплексний механізм розкладу пероксидних груп полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МАНГ) у всіх розчинниках.

Таблиця 3.17

Характеристика розкладу ВЕР-ланок полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МАНГ) та полі(НВР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ)

Розчинник	T, K	$k_{ef} (c^{-1}) * 10^5$	Порядок реакції розпаду за [ВЕР]
полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)			
Метанол T, K	390	3,36	1,63
	413	6,71	1,52
	443	140,0	1,55
ДМФА T, K	390	2,98	1,55
	413	6,77	1,45
	445	124,0	1,35
Метанол +KOH T, K	373	2,84	1,35
	390	6,50	1,30
	415	91,4	1,30
полі(НВР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ)			
Діоксан	395	0,69	0,95
	433	11,2	1,0
	448	43,5	0,98
метанол	395	1,31	1,0
	433	13,8	1,0
	448	41,0	0,99
метанол +HCl	395	2,49	1,0
	433	15,5	1,0
	448	64,4	1,04
ДМФА	395	7,14	0,91
	433	7,66	0,96
	450	46,0	1,06

розрахована із залежності швидкості розпаду ВЕР-ланок від їх вихідної концентрації

Видно (рис. 3.21 та 3.22), що експериментальні дані підтверджують підпорядкування реакції розкладу ВЕП-ланок в полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) кінетичному рівнянню для порядку 1.5 та ВЕП-ланок в полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) кінетичному рівнянню для порядку 1.0 з високою достовірністю (коефіцієнт лінійної кореляції $R=0,97\div 0,99$). Ця різниця перебігу процесу розпаду може бути пояснена мікроструктурою поліелектролітичних макроініціаторів (табл.2.4) – у катіоактивного поліпероксиду поодинокі ланки ВЕП розділені блоками з ланок інших комономерів.

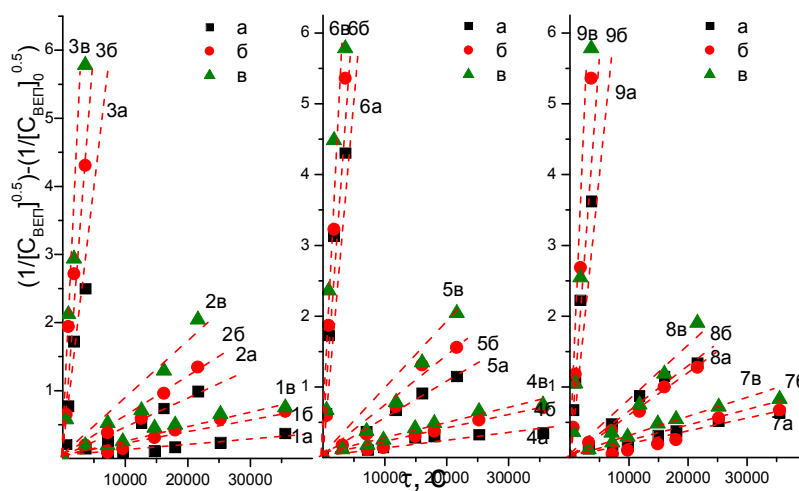


Рис.3.21. Кінетичні залежності розкладу ВЕП-ланок полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) в координатах кінетичного рівняння реакції порядку 1,5: $[VEP-ланки]_0 = 0,09(a); 0,19(б); 0,58(в)$ моль/л, - в метанолі (1-3), ДМФА (4-6) та метанол+KOH(7-9) при температурах : 7 – 373К; 1,4,8 – 390К; 2,5,9 – 413К; 3,6 – 445К

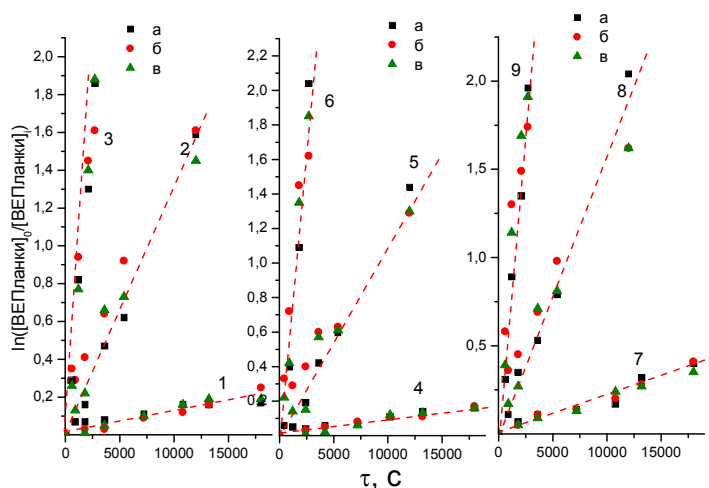


Рис. 3.22. Кінетичні залежності розкладу ВЕП-ланок полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) в координатах кінетичного рівняння реакції порядку 1,0: $[VEP-ланки]_0 = 0,025(a); 0,04(б); 0,008(в)$ моль/л, - в метанолі (1-3), ДМФА (4-6) та метанол+HCl (7-9) при температурах : 1,4,7 – 395К; 2,5,8 – 433К; 3,4 – 448К, 9 – 450К.

Із залежності k_{ef} розпаду ВЕП ланок в полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) від початкової концентрації цих ланок в координатах кінетичному рівнянню для порядку 1.5 було визначено величини k_h та k_i (рис.3.23 та табл.3.18).

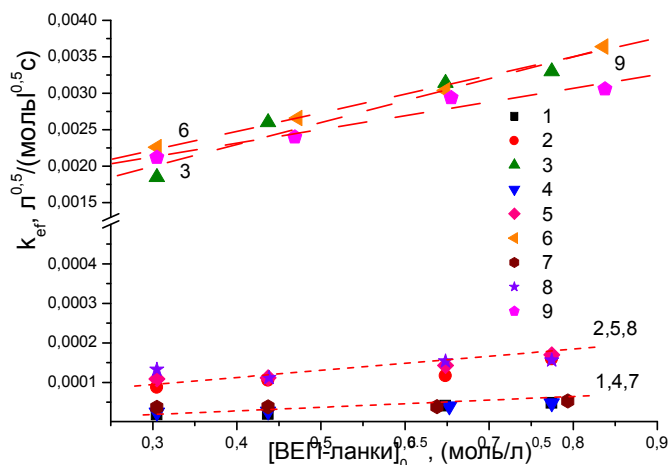


Рис.3.23. Залежність ефективних констант швидкості розкладу пероксидних фрагментів полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) від їх концентрації в розчині метанолу (1-3), ДМФА (4-6); метанолу+КОН (7-9) при температурах: 7 – 373К; 1,4,8 - 390К; 2,5,9 -413К; 3,6 – 445К

Таблиця 3.18

Кінетичні та термодинамічні характеристики розкладу пероксидних груп в полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МА) та полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) ([ВЕП-ланок] = 0.09; 0.19; 0.39 та 0.60 моль/л)

		Кінетичні та термодинамічні параметри				
		$k_h \times 10^5, \text{с}^{-1}$	$k_i/k_t^{0.5} \times 10^3$	$E_{\text{act}}, \text{Дж/моль}$	$\lg A$	$\Delta S^\#, \text{Дж/моль} \cdot \text{К}$
в полі(ВА-ко-ВЕП-коМА)						
Метанол Т,К	393	0,48	0,07	143,0	13,9	2,4
	413	4,41	0,14			
	443	65,7	3,65			
ДМФА Т,К	388	0,68	0,05	136,0	13,2	0,4
	413	6,23	0,13			
	445	145,0	2,56			
Метанол +КОН Т,К	373	2,68	0,03	126,0	12,6	-3,5
	395	9,90	0,07			
	415	156,0	1,88			
в полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ)						
Діоксан Т,К	395	0,90	-	120,0	11,2	-12,0
	433	12,2	-			
	448	6,98	-			
Метанол Т,К	395	1,25	-	117,0	10,0	-17,0
	433	13,4	-			
	448	66,8	-			
ДМФА Т,К	395	0,94	-	121,0	10,5	-12,0
	433	11,7	-			
	448	67,0	-			
Метанол+НСІ Т,К	395	2,02	-	109,0	5,6	-20,0
	433	15,6	-			
	450	72,5	-			

Визначені константи гемолітичного розкладу ВЕП ланок катіонактивного та аніонактивного макроініціаторів представлені у таблиці 3.18.

Таким чином, результати досліджень розкладу ВЕП-ланок ПЕГ-вмісних гребенеподібних поліпероксидів та поліелектролітних макроініціаторів показали, що вони утворюють вільні радикали, в тому числі радикали, іммобілізовані на полімерному ланцюзі, в полярних органічних розчинах в широкому температурному діапазоні. Це означає, що вони є перспективними макроініціаторами з радикалоутворюючими бічними центрами для отримання гребенеподібних структур в результаті прищеплювальної полімеризації типу «прищеплення від» («Grafting from»). Дослідженню полімеризації, ініційованої ПЕГ-вмісними та поліелектролітними поліпероксидами в органічних розчинах, та структурних і молекулярно-масових характеристик цільових гребенеподібних кополімерів присвячений наступний підрозділ.

3.2.2. Синтез гребенеподібних полімерів полімеризацією, ініційованою макроініціаторами з бічними дитретинними пероксидними групами

Відомо [365,457,458], що кінетичні параметри радикальної полімеризації визначаються відповідними характеристиками її елементарних стадій, а саме, ініціювання, росту і обриву ланцюга, і залежать від полярності середовища, в якому відбувається реакція, природи ініціатора та інших умов.

3.2.2.1. Полімеризація мономерів різної природи, ініційована ПЕГ- вмісними макроініціаторами.

Наявність в структурі ПЕГ-вмісних поліпероксидів радикалоутворюючих бічних пероксидних груп обумовлює їх використання як багатоцентрових макроініціаторів для прищеплення функціональних полімерних, в тому числі поліелектролітних, ланцюгів для отримання гібридних кополімерів з ПЕГ та поліелектролітними бічними ланцюгами. Такі поверхнево-активні кополімери є перспективними носіями лікарських сполук та нуклеїнових кислот одночасно, розчинними в полярних органічних розчинах та воді в широкому діапазоні значень рН.

В зв'язку з цим метою цього підрозділу було дослідження основних кінетичних закономірностей полімеризації, ініційованої ПЕГ-вмісними гребенеподібними полі-

пероксидами, та характеристик нових цільових полімерів з ПЕГ і іншими бічними функціональними полімерними ланцюгами.

Дослідження полімеризації, ініційованої гребенеподібними ПЕГ-вмісними поліпероксидами в діоксані, свідчить про помітні відмінності її основних закономірностей від кінетичних характеристик полімеризації, ініційованої низькомолекулярними ініціаторами та лінійним полі(ВЕР-ко-ГМА).

Перш за все, ця відмінність проявляється в залежностях кінетичних параметрів елементарних стадій полімеризації від концентрації ПЕГ-вмісного розгалуженого макроініціатора. На залежностях швидкості полімеризації, ініційованої ПЕГ-вмісним поліпероксидом від його концентрації (рис. 3.24 а), на відміну від залежностей при полімеризації, ініційованій лінійним аналогом (рис. 3.24б), спостерігаються дві ділянки з різними швидкостями. Видно, що при досягненні певної концентрації ПЕГ-вмісного поліпероксиду в розчині спостерігається зменшення швидкості полімеризації.

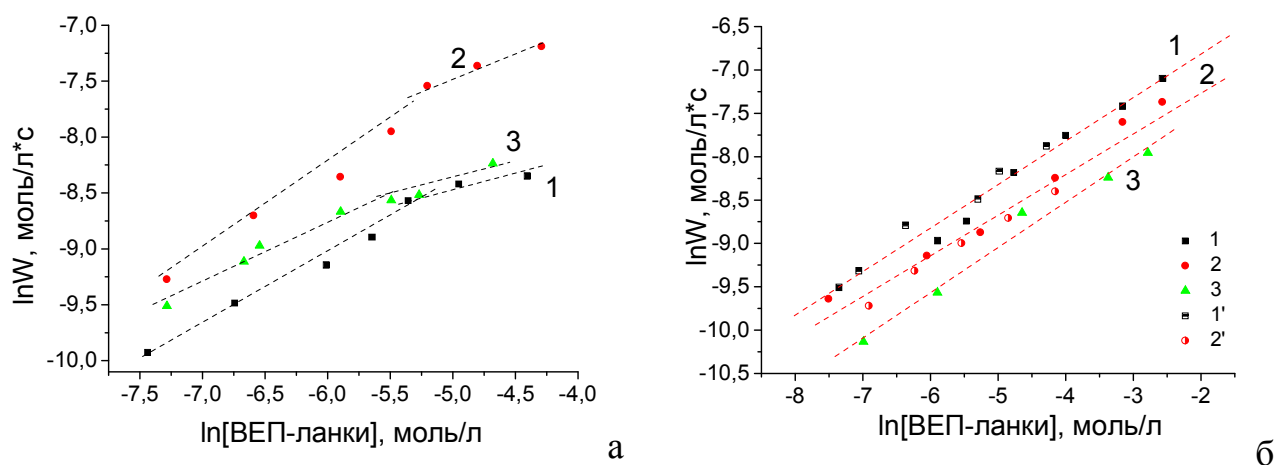


Рис. 3.24. Залежності швидкості полімеризації стиролу (1), бутилметакрилату (2) та вінілпірролідону (3) від концентрації пероксидних груп при ініціюванні кополімерами полі(ВЕР-ко-ГМА)(20,5:79,5)-*графт*-ПЕГ (а) та полі(ВЕР-ко-ГМА) (б). (353 К, діоксан, *б - кополімер полі(ВЕР-ко-ГМА) складу 20,5:79,5% (1,2,3) та ВЕР-ГМА 2,0:98,0% (1', 2'))

Видно, що швидкість полімеризації, ініційованої поліпероксидами ВЕР та ГМА, не залежить від їх складу, тобто визначається лише концентрацією ініціюючих пероксидних ланок ВЕР, і пропорційно зростає при збільшенні концентрації полімеру в розчині. Причому, навіть в області високої концентрації цих поліпероксидів швидкість полімеризації підпорядковується відомим закономірностям радикальної полімеризації.

На нашу думку, існування такої відмінності пояснюється утворенням при досягненні певної критичної концентрації макроініціатора в розчині клубків з молекул гребенеподібного поліпероксиду, полярні ПЕГ ланцюги яких створюють зовнішню оболонку, орієнтовану у розчин, а пероксидні фрагменти ВЕП ланок - ядро просторово обмежених мікроколоїдних зон, «клітин». На користь такого пояснення свідчать залежності, приведені в'язкості та мутності розчинів ПЕГ-вмісного поліпероксиду від концентрації полімеру (рис.3.25а,б). Видно, що вони суттєво відрізняються від подібних залежностей для вихідних кополімерів ВЕП та ГМА, які не містять бічні ПЕГ ланцюги. Швидкість зростання в'язкості розчину гребенеподібного поліпероксиду із збільшенням його концентрації суттєво більша у порівнянні із зміною в'язкості лінійного поліпероксиду, а на кривій залежності мутності розчину ПЕГ-вмісного полімеру від його концентрації спостерігається відхилення від лінійності, якого не спостерігається для вихідного лінійного поліпероксиду. Можна припустити, що причиною утворення полімерних клубків – «кліток» при досягненні певної концентрації ПЕГ-вмісного макроініціатора в розчині є утворення водневих зв'язків між ПЕГ ланцюгами або їх гідрофобно-гідрофобна взаємодія.

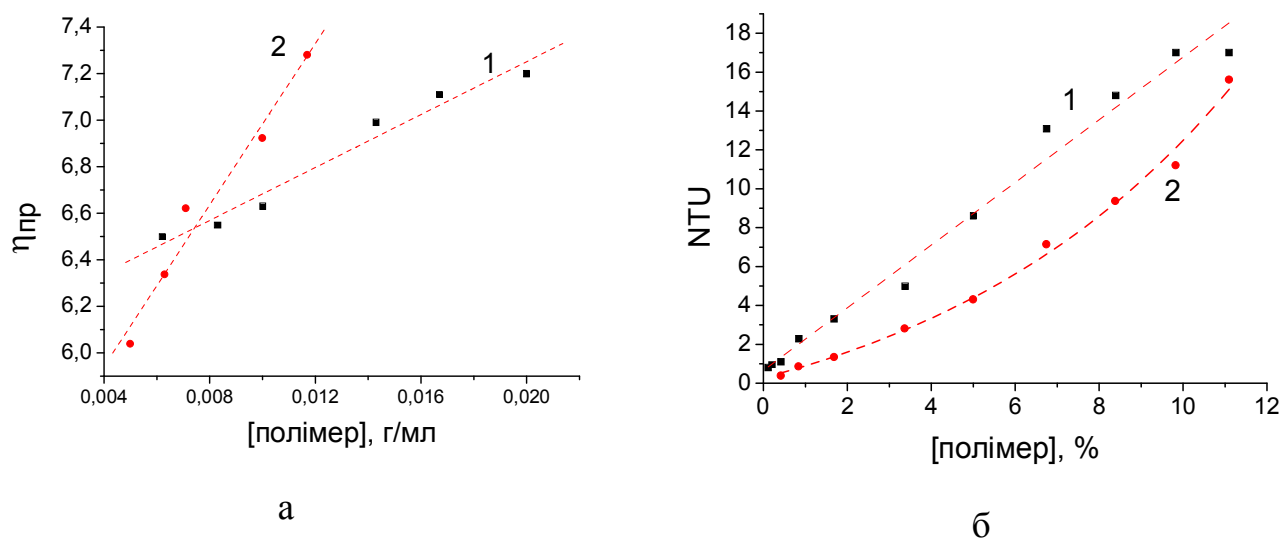


Рис. 3.25 Залежність приведеної в'язкості (а) та мутності (б) розчинів кополімерів полі(ВЕП-ко-ГМА) (1) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (2) від концентрації

Подібні відхилення кінетичних параметрів від відомих закономірностей радикальної полімеризації розглянуті в роботах [459] з точки зору неоднорідності розподілу компонентів в системі і, відповідно, виникнення в результаті кінетично неоднорідності.

рідних зон. Автори робіт вказують, що причиною поліхроматичної кінетики є «жорстка клітина» з молекул полімеру, яка визначає дифузійні утруднення для взаємодії компонентів. В цих роботах розглядається полімеризація при глибоких ступенях перетворення, коли в системі з'являється достатня кількість полімерних молекул. Використання як макроініціатора гребенеподібного ПЕГ-вмісного поліпероксиду обумовлює виникнення зародків мікрогетерогенних зон, кількість та щільність пакування яких зростає при досягненні певної критичної концентрації.

Кінетичні параметри полімеризації, розраховані із експериментальних досліджень на різних ділянках, які відрізняються концентрацією макроініціатора, свідчать про їх залежність від природи та концентрації макроініціатора і природи мономеру. Із результатів дослідження полімеризації, ініційованої лінійними полі(ВЕП-ко-ГМА), видно (табл. 3.19), що вона підпорядковується відомим закономірностям радикальної полімеризації в широкому діапазоні концентрацій таких макроініціаторів.

Таблиця 3.19.

Кінетичні параметри полімеризації, ініційованої полі(ВЕП-ко-ГМА) ([M]=1,1 моль/л, діоксан, 353K, [ВЕП-ланок]_{в розчині} = 0,55·10⁻³ ÷ 76,5·10⁻³ моль/л)

Ініціатор	Мономер	Порядок за ініціатором	Константа швидкості полімеризації (с ⁻¹)×10 ³	Ефективність ініціювання	$k_p/k_o^{0.5*}$
полі(ВЕП-ко-ГМА) (20,5:79,5)	СТ	0,57	2,5	0,29	0,39
	БМА	0,53	3,4	0,30	0,29
	НВП	0,52	1,7	0,25	0,52
полі(ВЕП-ко-ГМА) (2,0:98,0)	СТ	0,49	2,1	0,27	0,4
	БМА	0,53	3,3	0,30	0,28

Таблиця 3.20.

Кінетичні параметри полімеризації, ініційованої полі(ВЕП-ко-ГМА)(20,5:79,5)-графт-ПЕГ ([M]=1,1 моль/л, діоксан, 353K, [ВЕП-ланок]_{в розчині} = 0,59·10⁻³ ÷ 13,7·10⁻³ моль/л)

Мономер	Кінетична зона (див. рис. 1а)	Порядок за ініціатором	Константа швидкості полімеризації (с ⁻¹)×10 ³	Ефективність ініціювання	$k_p/k_o^{0.5*}$
СТ	I	0,55	3,4	0,25	0,50
	II	0,23	0,7	0,09	0,30
БМА	I	0,78	20,2	0,48	0,33
	II	0,23	4,09	0,32	0,18
НВП	I	0,60	6,5	0,61	0,50
	II	0,46	2,5	0,40	0,45

* із літератури $k_p/k_o^{0.5}$ при 80 °C для для СТ = 0,04; БМА = 0,29; НВП = 0,72 [365]

Кінетичні параметри полімеризації, ініційованої гребенеподібним полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (табл. 3.20), визначені на ділянці I залежності швидкості полімеризації від концентрації (рис. 3.24), практично співпадають із величинами параметрів, що характеризують полімеризацію, ініційовану лінійним поліпероксидом, тобто також підпорядковуються цим закономірностям. В той же час, на ділянці II (рис.3.24), яка відповідає більшій концентрації гребенеподібного макроініціатора, спостерігається зменшення порядків за ініціатором та ефективності ініціювання. Особливо помітним є зменшення величини ефективності ініціювання при полімеризації малополярного стиролу на ділянці II. Можливо, вплив природи мономеру на кінетичні параметри полімеризації, ініційованої ПЕГ-вмісним макроініціатором, можна пояснити також покращенням його розчинності в реакційній системі при додаванні мономерів в ряду $Ст < БМА < NBП$.

Треба відзначити, що взагалі при розчинній полімеризації, ініційованій багатоцентричними макроініціаторами, ефективність ініціювання є нижчою у порівнянні із ефективністю ініціювання низькомолекулярними ініціаторами (табл. 3.19 та 3.20), що пояснюється, на нашу думку, тим, що один із утворюваних радикалів є малорухливим полімерним радикалом. Це, а також перебіг елементарних стадій полімеризації у просторово обмежених зонах, якими є клубки молекул макроініціатора, знижують імовірність взаємодії утворюваних радикалів з мономером, тобто спричиняють так званий «ефект клітки». Це пояснює також суттєве зменшення порядків за ініціатором, якими є ланки ВЕР в молекулах ПЕГ-вмісного поліпероксиду. В роботах [460, 461] низькі значення порядків швидкості полімеризації за ініціатором пояснюють або непродуктивним розкладом певної кількості ініціатору ще до початку ініціювання або неможливістю взаємодії первинного радикалу з мономером для початку росту ланцюга, наприклад в результаті його пониженої рухливості, що є властивим для полімерних радикалів в просторово обмежених зонах. Зниження ефективності ініціювання та порядків за ініціатором спостерігаються також, хоча і менш помітно, і при полімеризації полярних мономерів, БМА та NBП, очевидно, внаслідок можливості координуватися на ланцюгах макроініціатора в зонах, де відбувається перебіг елементарних стадій полімеризації. Причому, це, очевидно, пояснює

також зростання ефективних констант швидкостей полімеризації БМА та NBП на ділянці I кінетичної залежності, хоча величини цих констант на ділянці II, де перебіг елементарних стадій полімеризації відбувається у просторово обмежених зонах, різко зменшуються. Очевидно, збільшення значень констант швидкостей полімеризації всіх досліджених мономерів, ініційованої ПЕГ-вмісним поліпероксидом, можна пояснити також збільшенням константи швидкості термічного розкладу пероксидних ланок ВЕП в їх молекулах у порівнянні із лінійним поліпероксидом (див. попередній підрозділ). На користь пояснення відхилення досліджених кінетичних закономірностей полімеризації, ініційованої гребенеподібним макроініціатором, перебігом її елементарних стадій в клубках, утворюваних поліпероксидом, від відомих закономірностей радикальної полімеризації свідчить тенденція до зменшення співвідношення $k_p/k_o^{0.5}$, очевидно, внаслідок збільшення константи швидкості обриву полімерних ланцюгів, що ростуть, в «клітинах», утворюваних макроініціатором.

Таблиця 3.21.

Характеристика кополімерів з бічними ПЕГ та ДМАЕМ-ВЕП ланцюгами

Ініціатор	Вміст ініціатора, % на мономер	Мономерна суміш	Конверсія, %	% прищеплених ланок в кополімері		% прищепленого полімеру від початкової кількості мономерів
				ДМАЕМ	ВЕП	
полі(ВЕП-ко-ГМА)(41,9:58,1 % мол)-графт-ПЕГ	5,0	ДМАЕМ:ВЕП (95:5% мол)	40,0	61,1	6,8	71,5
	15,0		45,0	45,9	5,1	60,0
	30,0		47,0	39,6	4,4	62,9
	50,0		48,0	31,5	3,5	70,0
полі(ВЕП-ко-ГМА)(20,5:79,5 % мол)-графт-ПЕГ	15,0	ДМАЕМ:ВЕП (95:5% мол)	45,0	52,9	5,9	69,1
	30,0		46,0	43,2	4,8	68,5

Результати кінетичних досліджень полімеризації мономерів різної природи, ініційованої ПЕГ-вмісним макроініціатором, свідчать про можливість контрольованого синтезу розгалужених кополімерів, які поєднують в молекулах бічні ПЕГ та інші функціональні ланцюги. Особливий інтерес серед таких гібридних полімерних носіїв представляють поверхнево-активні полімери, що, крім ПЕГ ланцюгів, містять катіонні ланцюги на основі кополімерів ДМАЕМ, які, як відомо [462], є перспективними невірусними носіями нуклеїнових кислот.

Полімеризація ДМАЕМ та його суміші з ВЕП підпорядковується встановленим кінетичним закономірностям полімеризації, ініційованої ПЕГ-вмісним поліпероксидом, які полягають в зміні швидкості полімеризації залежно від концентрації макроініціатора. Уповільнення кополімеризації ДМАЕМ з ВЕП пояснюється слабоінгібуючою дією цього мономеру [435], який використовували для контролю довжини та ГЛБ прищеплених ланцюгів (табл.3.21).

Збільшення концентрації ПЕГ-вмісного поліпероксиду при постійній концентрації ДМАЕМ в реакційній суміші при полімеризації в дослідженому діапазоні концентрацій макроініціатора не приводить до зростання конверсії мономеру (рис. 3.26б).

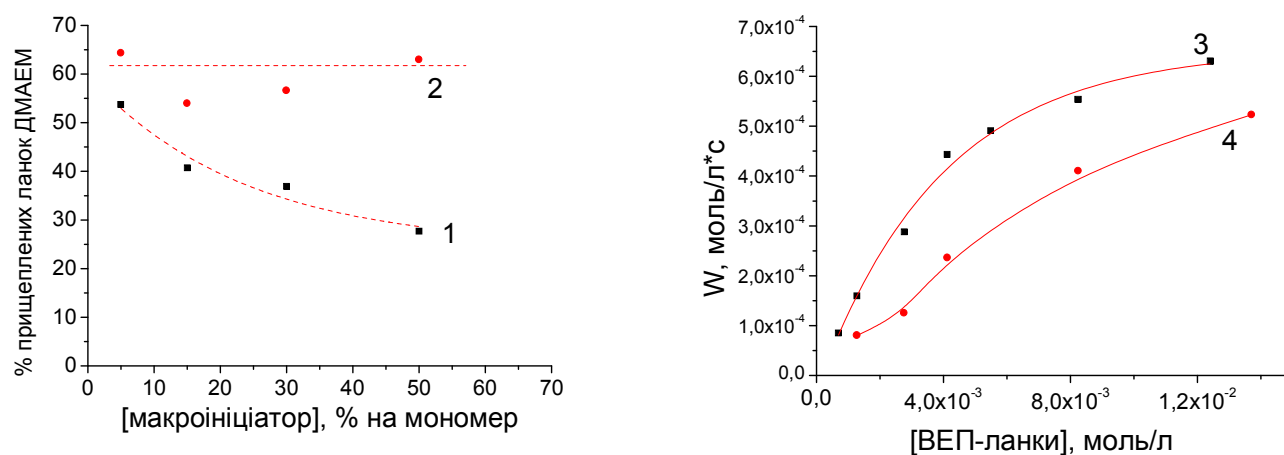


Рис. 3.26. Залежність вмісту ланок ДМАЕМ у складі кополімеру в результаті прищеплення (1) та кількість прищепленого ДМАЕМу(%) від вихідної концентрації мономеру в реакційній системі (2) від кількості полі(ВЕП-ко-ГМА) (41,9:58,1%мол)-*графт*-ПЕГ на мономер та залежність швидкості полімеризації і ДМАЕМ (3) та суміші ДМАЕМ-ВЕП (2) (95:5%мол) від концентрації ВЕП-ланок макроініціатора в розчині (363К, діоксан).

Як видно, вона є практично незалежною від концентрації ініціюючих ланок ВЕП в молекулах поліпероксиду. Це приводить до зниження вмісту ланок ДМАЕМ в прищеплених ланцюгах молекул гібридного кополімеру і пояснюється, на нашу думку, постійним вмістом пероксидних ланок в структурі кополімеру, які утворюють радикали в ланцюзі та забезпечують прищеплення ланцюгів з ланок ДМАЕМ (рис.3.26а).

Розгалужені поверхнево-активні полімери з ПЕГ та аніонними поліелектролітними ланцюгами є цікавими з точки зору створення термо- та рН-чутливих носіїв ліків для контрольованих доставки та вивільнення ліків.

Цільовий синтез таких кополімерів був здійснений кополімеризацією сумішей ВА-АК, ВА-МАНГ та НВП-АК, ініційованою полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ в діоксані. Із результатів дослідження кополімеризації бінарних систем ВА-АК та ВА-МАНГ, представлених на рис. 3.27, видно, що вона відбувається з відносно високими швидкостями і приводить до утворення кополімерів, які, крім бічних ПЕГ, містять прищеплені ланцюги кополімерів з ланками акрилової або малеїнової кислот.

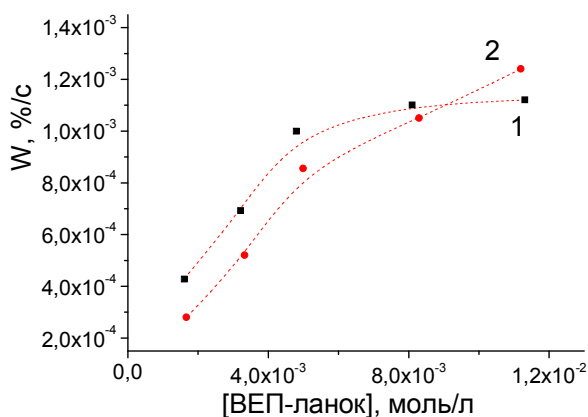


Рис. 3.27. Залежність швидкості полімеризації мономерних сумішей ВА-МАНГ (1) (50:50% мол) та ВА:АК (2) (50:50 %мол) від концентрації ВЕР ланок в розчині (діоксан, 363К, [М]=2,5 моль, ініціатор – полі(ВЕР-ко-ГМА)(20,5:79,5)-*графт*-ПЕГ)

Таблиця 3.22.

Характеристики полімеризації, ініційованої ПЕГ-вмісним поліпероксидом, (30% від мономерів) та розгалужених кополімерів (діоксан, 353К, [мономер]=2 моль/л)

Вміст мономерів, % [N-ВП]-[АК]	Конверсія, %	Швидкість полімеризації, $\times 10^3$ %/с	Вміст АК в прищеплених ланцюгах, %	Вміст прищепленого полімеру від кількості вихідного мономера, %	$[\eta]^*$ л/г (етанол, 25°C)
66:34	80.1	5.8	14.8	77.2	0.22
79:21	76.8	5.2	6.8	84.3	-
93:7	60.2	4.7	1.5	87.1	0.21

* $[\eta]$ вихідного ПЕГ-вмісного поліпероксиду 0.61 л/г (етанол, 298К)

Кополімеризація досліджених систем, як і кополімеризація ДМАЕМ, підпорядковується встановленим вище залежностям кінетичних параметрів полімеризації, ініційованої ПЕГ-вмісним поліпероксидом, від його концентрації. Ступінь прищеплення карбоксилвмісних полімерних ланцюгів є відносно високою (табл. 3.22) і підпорядковується антибатній залежності від концентрації макроініціатора.

В результаті кополімеризації N-ВП та АК, ініційованої ПЕГ-вмісним поліпероксидом, утворюються розгалужені гібридні кополімери, що поєднують в молекулах бічні ПЕГ та аніонні поліелектролітні ланцюги (табл. 3.22). Очевидно, що склад мономерної суміші, переважно вміст АК, визначає кінетичні параметри полімеризації, а також кількість і склад прищеплених ланцюгів поліелектроліту. Ступінь перетворення мономерної суміші та швидкість полімеризації збільшуються із збільшенням вмісту АК і приводить також до збільшення вмісту її ланок в прищеплених ланцюгах кополімеру полі(N-ВП-ко-АК). Однак, хоча АК є більш активним мономером при кополімеризації з N-ВП, ланцюги прищепленого кополімеру збагачені ланками N-ВП. Це пояснюється нерівномірним розподілом мономерів між клубками, утворюваними молекулами ПЕГ-вмісного поліпероксиду, і реакційним середовищем - діоксаном, який збагачується більш полярною АК. Зменшення кількості прищепленого кополімеру із збільшенням вмісту АК в суміші мономерів свідчить на користь цього припущення.

Основні характеристики продуктів цільового синтезу розгалужених кополімерів (табл. 3.21-3.22) свідчать про наявність в їх молекулах відповідних ПЕГ та поліелектролітних ланцюгів та про зміни реологічних характеристик утворюваних кополімерів у порівнянні із реологічними характеристиками макроініціатора в результаті прищеплення нових функціональних ланцюгів.

3.2.2.2. Полімеризація, ініційована поліпероксидними поліелектролітами в полярних органічних розчинах

У попередньому підрозділі представлено результати дослідження полімеризації, ініційованої ПЕГ-вмісним гребенеподібним поліпероксидом, цільовими продуктами якої є водорозчинні розгалужені полімери, які поєднують в молекулах бічні неіонні та поліелектролітні ланцюги. Отримання розгалужених поліамфолітних ПАР може бути здійснена при використанні поліелектролітних макроініціаторів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МАНГ) та полі(НВЕР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ).

Із результатів кінетичних досліджень полімеризації MMA, ініційованої макроініціаторами полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МАНГ) та полі(НВЕР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ) (табл.3.23), видно, що природа розчинника та природа макроініціатора мають де-

який вплив на кінетичні параметри процесу (рис.3.28). Зміна швидкості полімеризації та швидкості ініціювання полімеризації ініційованої цими поліелектролітними макроініціаторами співпадає (залежить від) зі зміною константи розпаду ВЕП ланок поліпероксидів в цих.

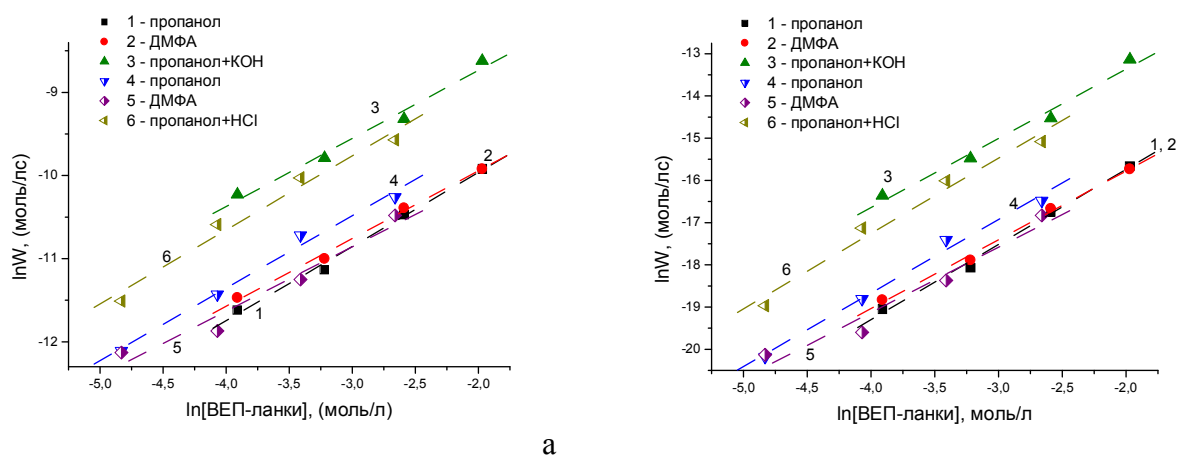


Рис. 3.28. Залежність швидкості полімеризації (а) та швидкості ініціювання (б) полімери зації ММА від концентрації ВЕП-ланок при ініціюванні полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ)(1-3) та полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ)(4-6): 1,4 – пропанол; 2,5 – ДМФА; 3 – пропанол + КОН, 6 – пропанол+НСІ, 355К

Таблиця 3.23.

Кінетичні характеристики прищеплювальної полімеризації ММА в розчині при ініціюванні полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) та полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) (355 К)

Розчинник	$k_h \times 10^6, \text{с}^{-1}$	$k_n, \text{л/моль} \cdot \text{с}, \times 10^4$	Порядок полімеризації відносно концентрації ВЕП ланок макроініціаторів	Ефективність ініціювання f	$k_{in}, \text{л/моль} \cdot \text{с}, \times 10^5$	$k_p/k_o^{0.5}$
полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ)						
пропанол	0,67**	1,50	0,90	0,1÷0,3	0,40	0,06
ДМФА	0,70	3,00	0,95	0,3÷0,6	1,50	0,06
пропанол +КОН	3,75	8,10	0,90	0,5÷0,9	4,20	0,06
полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ)						
пропанол	2,00	3,91	0,95	0,3÷0,68	4,97	0,06
ДМФА	0,15	0,45	0,90	0,03÷0,05	0,03	0,06
пропанол +НСІ	3,65	7,50	0,95	0,4÷0,8	6,00	0,06

* - при полімеризації ММА в пропанолі приведені дані процесу до 30% конверсії; приведені константи гомолізу в метанолі.

Дещо вищі значення констант полімеризації та ініціювання, при використанні полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ), також пов'язані із більшими значеннями константи комолізу ВЕП-ланок цього ініціатору. (табл.3.23) Тобто, можна сказати, що механізм розкладу пероксидних ланок макроініціаторів в залежності від полярності сере-

довища визначає кінетичні закономірності стадії ініціації і, як наслідок, структурні та молекулярно-масові характеристики прищеплених кополімерів.

Для синтезу прищеплених кополімерів були використані пероксидовмісні поліелектроліти аніонактивного та катіонактивного типів. На основі таких макроініціаторів перспективним є формування поліелектролітів в яких основний ланцюг є, наприклад, аніонактивного типу, а прищеплені ланцюги – катіонактивного типу та навпаки.

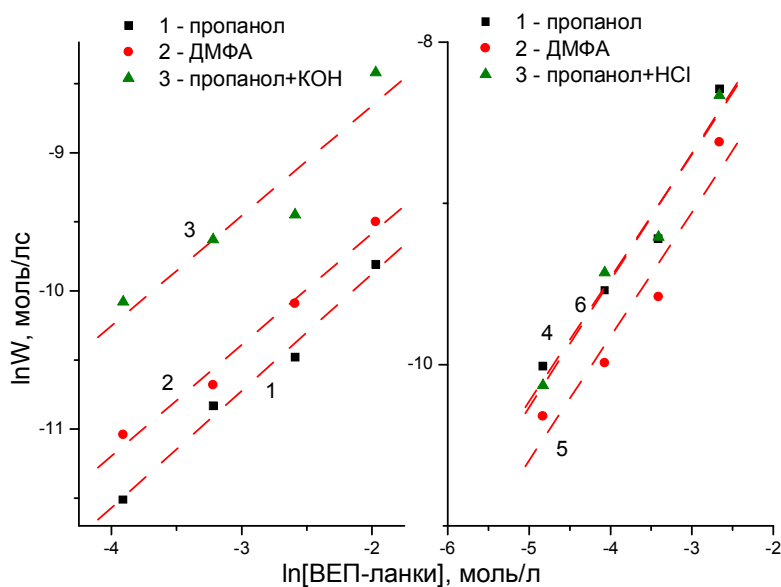


Рис. 3.29. Залежність швидкості полімеризації ДМАЕМ(1-3) та АК(4-6) від концентрації ВЕП-ланок при ініціюванні полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ)(1-3) та полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ)(4-6): 1,4 – пропанол; 2,5 – ДМФА; 3 – пропанол + КОН, 6 – пропанол+HCl, 355K

На рис.3.29 представлені залежності швидкості полімеризації від концентрації ВЕП ланок при ініціюванні полімеризації ДМАЕМу макроініціатором полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МАНГ) та при ініціюванні полімеризації АК макроініціатором полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ). Видно, що процес полімеризації підпорядковується встановленим вище закономірностям: швидкості процесу полімеризації для аніонактивного макроініціатору збільшуються в ряду розчинників: пропиловий спирт – ДМФА – пропиловий спирт+KOH, а для катіонактивного макроініціатору в ряду: ДМФА – пропиловий спирт – пропиловий спирт+HCl. Швидкості полімеризації та швидкості ініціювання іоногенних мономерів є вище ніж при полімеризації ММА, що може бути пояснено утворенням сольових комплексів між мономерами та протилежно зарядженими групами макроініціатору (табл.3.24).

Таблиця 3.24.

Кінетичні характеристики прищеплювальної полімеризації ДМАЕМ та АК в розчині при ініціюванні полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МАНГ) та полі(НВР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ) (355К)

Розчинник	$k_h \times 10^6,$ с^{-1}	мономер	$k_n,$ л/моль·с, $\times 10^4$	Порядок полі- меризації від- носно концен- трації ВЕР ланок макроініціато- рів	Ефектив- ність ініці- ювання f	$k_{in},$ л/моль·с, $\times 10^5$	$k_p/k_o^{0.5}$
полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МАНГ)							
пропанол	0,67	ДМАЕМ	3,50	0,90	0,3÷0,8	0,90	0,07
ДМФА	0,70		4,60	0,95	0,6÷0,8	4,50	0,07
пропанол +КОН	3,75		9,10	0,90	0,5÷0,9	10,2	0,07
полі(НВР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ)							
пропанол	2,00	АК	8,20	0,95	0,4÷0,9	6,0	0,1
ДМФА	0.15		1,68	0,90	0,1÷0,3	0,9	0,1

Таблиця 3.25.

Характеристика полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ) та полі(НВР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ)-графт-полі(ВА-ко-АК) (ДМФА, [ДМАЕМ] = 1,9 моль/л, [АК] = 2,0 моль/л та [НВР] + [АК] = 2,0 моль/л, [НВР]/[АК] = 0,33)

	Т, К	% макро- ініціатору на мономер	Склад прищепленого полімеру*			
			% ланок АК	% ланок НВП	% ланок ДМАЕМ	% фрагментів макроіні- ціатору
При ініціюванні полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)						
2	358	2,5	-		56	44
3		5,0	-		46	54
4		10,0	-		42	58
При ініціюванні полі(НВП-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ)						
5	355	2,5	65		-	35
6		5,0	58		-	42
7	333	2,5	55	35	-	80
8		5,0	45	15	-	70
9		10,0	42	9,0	-	67

*- вміст ланок ДМАЕМ визначали потенціометричним титруванням та елементним аналізом на Нітроген, вміст ланок АК визначили потенціометричним титруванням

Експериментальні дослідження показали, що в результаті радикальної полімеризації, ініційованої макроініціаторами, формуються розгалужені поліамфоліти в яких основний ланцюг поліаніонного/полікатионного типу, а прищеплений ланцюг полікатионного/поліаніонного типу (табл. 3.25).

З аналізу експериментальних результатів, представлених в цьому розділі, видно, що поліелектроліти з бічними пероксидними групами є ефективним джерелом віль-

них радикалів та багатоцентровим макроініціатором радикальної полімеризації в полярних органічних середовищах, що обумовлює отримання гребенеподібних функціональних полімерів та кополімерів із контрольованими макро- та мікроструктурами, ступенем прищеплення та довжиною бічного ланцюга.

Висновки до розділу 3.

- Розроблено нові комплексні методи цільового синтезу нових поверхнево-активних гребенеподібних, в тому числі, ПЕГ-вмісних неіонних, поліелектролітних та поліамфолітних, полімерів радикальними та нерадикальними реакціями функціональних поліпероксидів в полярних органічних розчинах.
- Встановлено, що швидкість взаємодії епоксидних груп поліпероксидів з мПЕГ та гранична величина конверсії епоксидних груп визначаються переважно концентрацією та довжиною мПЕГ та мікроструктурою вихідного епоксидовмісного кополімеру.
- Встановлено, що величини констант швидкості термічного гомолізу в ряду полі(ВЕР-ко-ГМА) < полі(НВЕР-ко-ВЕР-ко-ГМА) < полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ зростають внаслідок утворення поліпероксидом з об'ємними бічними ПЕГ ланцюгами активованих проміжних комплексів та зменшенням при цьому кількості сегментних ступенів кінетичної свободи.
- Показано, що поліпероксида, які містять у своєму складі іоногенні функціональні групи є ефективним макроініціатором радикальної полімеризації в полярних органічних середовищах, що обумовлює отримання гребенеподібних функціональних полімерів та кополімерів із контрольованими макро- та мікроструктурами, ступенем прищеплення та довжиною бічного ланцюга.
- Порівняння кінетичних і термодинамічних параметрів розкладу пероксидних груп поліелектролітних макроініціаторів в метанолі, ДМФА і метанол-лужному середовищі або метанол-кислотному середовищі показало, що збільшення полярності середовища спричиняє прискорення їх розкладу.
- Встановлений ефект зменшення ефективності ініціювання та константи швидкості полімеризації («ефект клітки») при досягненні певної критичної концен-

трації ПЕГ- вмісного поліпероксиду в розчині внаслідок перебігу елементарних стадій у просторово обмежених зонах, утворюваних молекулами макроініціатора.

- Результати кінетичних досліджень полімеризації мономерів різної природи, ініційованої ПЕГ-вмісним та поліелектролітними макроініціаторами, свідчать про можливість контрольованого синтезу розгалужених кополімерів, які поєднують в молекулах бічні ПЕГ та інші функціональні ланцюги неіонної та поліелектролітної природи, в тому числі поліамфоліти.

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ, СТРУКТУРНІ, МОЛЕКУЛЯРНО-МАСОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА РЕАКЦІЇ ПОЛІМЕРІВ ТА БЛОК-КОПОЛІМЕРІВ З КІНЦЕВИМИ ПЕРОКСИДНИМИ ТА ІНШИМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Особливий інтерес, який викликають функціональні поверхнево-активні блок-кополімери, що включають в своїй структурі ланцюги різної природи, викликаний перш за все поєднанням в одній молекулі, не сумісних в одному полімерному ланцюзі властивостей, наприклад, гідрофобних та гідрофільних блоків, блоків з поліелектролітних ланцюгів катіонного та аніонного типів, жорстких та гнучких ланцюгів, блоків, які мають діелектричні та провідні властивості тощо. Властивості блок-кополімерів аналогічні властивостям полімерних сумішей, але наявність хімічних зв'язків між блоками забезпечує їх стійкість і запобігає їх розділенню з виділенням окремих компонентів [463, 464]. Прогнозований контроль термодинамічної спорідненості, довжини та розташування блоків обумовлює широкі можливості для керування процесом їх самоорганізації в розчинах різної полярності та густини [465,466,467], на полімерних та неорганічних поверхнях [468,469,470], полімер-полімерних сумішах [471,472] для отримання матеріалів з бажаними розміром та морфологією міцелярних структур та фазових доменів в нано- та мікророзмірному діапазоні. Розробка та використання таких матеріалів свідчить про рівень розвитку високих технологій в багатьох галузях країни, а їх застосування, наприклад, рідких кристалів та мембран, в електроніці та медицині називають революційним [473, 474]. За своєю хімічною природою всі методи отримання блок-кополімерів умовно поділяються на 3 групи: радикальна та іонна полімеризація, поліконденсація, модифікація ланцюга одного з блоків блок-кополімерів. Запропонований нами метод керованого синтезу та використання як макроініціаторів функціональних полімерів з кінцевими гідроксильною та пероксидною групами обумовлює отримання блок-кополімерів з заданими функціональністю та довжинами полімерних блоків.

В цьому розділі розглянуто основні закономірності синтезу нових поверхнево-активних блок-кополімерів радикальною полімеризацією, ініційованою полімерами та блок-кополімерами з кінцевою гідроксильною та/або пероксидною групою. Кінетичні закономірності полімеризації мономерів різної природи в водному середови-

щі, ініційованої окисно-відновними ініціюючими системами (OBIC) на основі гідроксилвмісних сполук, в тому числі полімерів, описані в багатьох літературних джерелах [475,476,477,478,479]. Набагато менше описані полімеризаційні процеси в органічних розчинниках та відсутня інформація про їх перебіг за участю пероксидовмісного передавача ланцюга та властивості отримуваних полімерів. Основні закономірності отримання телехелатних поліпероксидів полімеризацією функціональних мономерів в присутності пероксидовмісної похідної ізопропілбензолу, як передавача ланцюгів, частково досліджені раніше [302,453,480].

Однак, до цієї роботи гетеротелехелатні полімери і блок-кополімери з кінцевим пероксидним фрагментом дослідженим в роботі методом не отримували; та кінетичні особливості полімеризації, ініційованої OBIC з сіллю $Ce(IV)$ в присутності пероксидовмісного телогену, та структурні і молекулярно-масові характеристики політа поліпероксидів не досліджували.

4.1. Синтез та властивості ПЕГ-вмісних поверхнево-активних поліпероксидів ди – та три блочної будови

Основною перевагою застосування OBIC перед ініціаторами, які утворюють вільні радикали при підвищеній температурі, є низька енергія активації генерування радикалів, що обумовлює ініціювання та перебіг полімеризації при кімнатних або нижчих температурах.

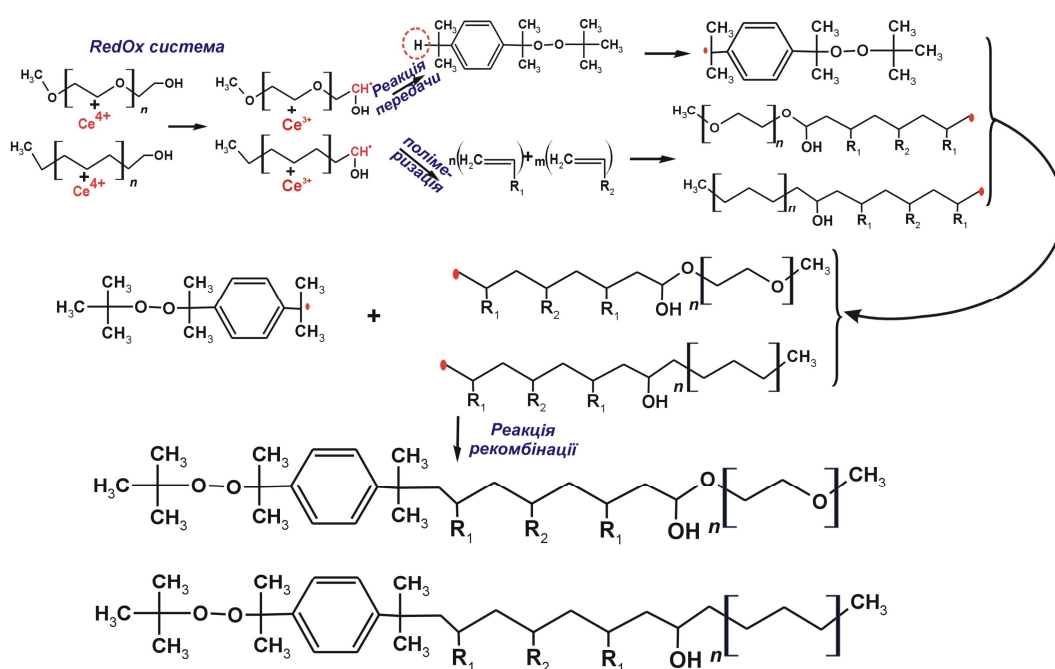


Рис.4.1. Схема утворення функціональних макроініціаторів з кінцевим пероксидним фрагментом.

Використання для ініціювання полімеризації систем на основі комплексних сполук Ce(IV) та гідроксилвмісних сполук природного та синтетичного походження, які виконують роль окисника та відновників, відповідно в окисно-відновній реакції, забезпечує входження у структуру полімерів функціональних низькомолекулярних фрагментів або полімерних ланцюгів, а наявність пероксидовмісного передавача ланцюга МП, як відомо [453,359], забезпечує входження кінцевого пероксидовмісного фрагменту у структуру полімерів відповідно до схеми (рис. 4.1).

Нижче обговорюються результати дослідження елементарних стадій полімеризації, ініційованої ОВІС в органічних розчинах.

4.1.1. Утворення вільних радикалів ОВІС на основі жирних спиртів (ЖС) або монозаміщених поліетиленгліколів (мПЕГ) та солі Ce^{4+}

Використання мПЕГ (або ЖС) різної довжини як відновників в ОВІС за схемою (рис. 4.1) забезпечує їх структурне входження в молекулу утворюваних блок-кополімерів як гідрофобних або гідрофільних, відповідно, блоків контрольованої довжини, що обумовлює можливість регулювання гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) нових поверхнево-активних блок-кополімерів.

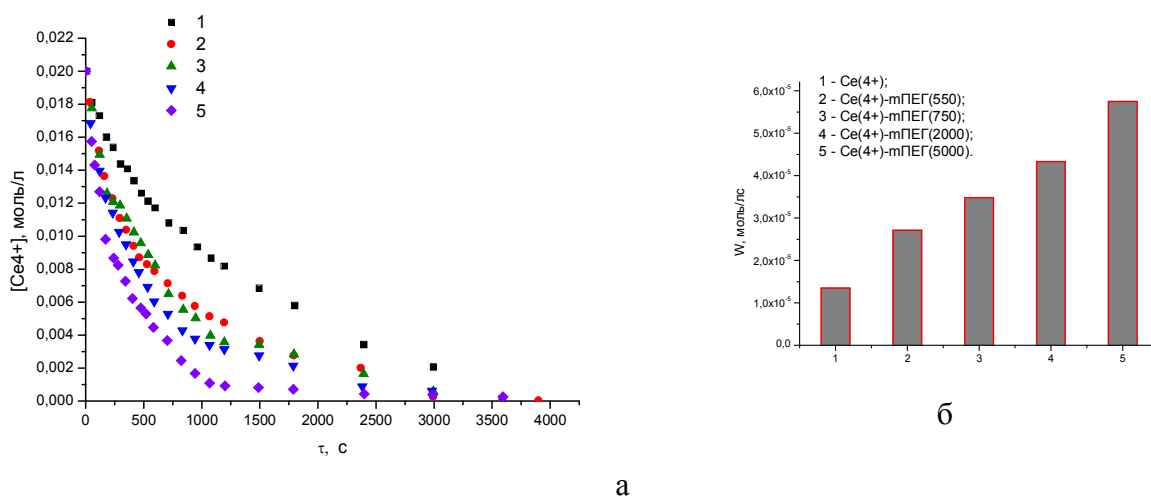


Рис. 4.2. Залежність концентрації катіонів Ce^{4+} в водному розчині від часу (а) та залежність швидкості відновлення катіонів Ce^{4+} в системах, що містять мПЕГ (б): 1 – розчин солі Ce^{4+} ; 2 – розчин солі Ce^{4+} та мПЕГ ($M_n=550\text{г/моль}$); 3 – розчин солі Ce^{4+} та мПЕГ ($M_n=750\text{г/моль}$); 4 – розчин солі Ce^{4+} та мПЕГ ($M_n=2000\text{г/моль}$); 5 – розчин солі Ce^{4+} та мПЕГ ($M_n=5000\text{г/моль}$); ($[\text{Ce}^{4+}]_0=[\text{мПЕГ}]=0,02\text{ моль/л}$, $T=298\text{ K}$)

Кінетичні дослідження показали визначальну залежність кількості утворюваних при ОВІС радикалів, та, відповідно швидкості ініціювання та полімеризації, від до-

вжини ЖС та мПЕГ. Із кінетичних залежностей концентрації катіонів Ce^{4+} в розчині при взаємодії з мПЕГ (рис. 4.2, табл. 4.1) та аліфатичними спиртами (Алк) (рис. 4.3, табл. 4.1), визначених фотоколориметричним методом (Розділ 2), видно, що швидкість утворення радикалів із молекул мПЕГ зі збільшенням їх довжини зростає, а швидкість утворення радикалів із молекул ЖС із збільшенням довжини зменшується. Із напівлогарифмічних анаморфоз залежностей кількості катіонів $\text{Ce}(\text{IV})$ від часу (рис. 4.4) в присутності відновників визначено ефективні константи швидкості реакції відновлення катіонів $\text{Ce}(\text{IV})$, яка обумовлює виникнення еквімолярної кількості радикалів із молекул відновника за схемою (рис.4.1).

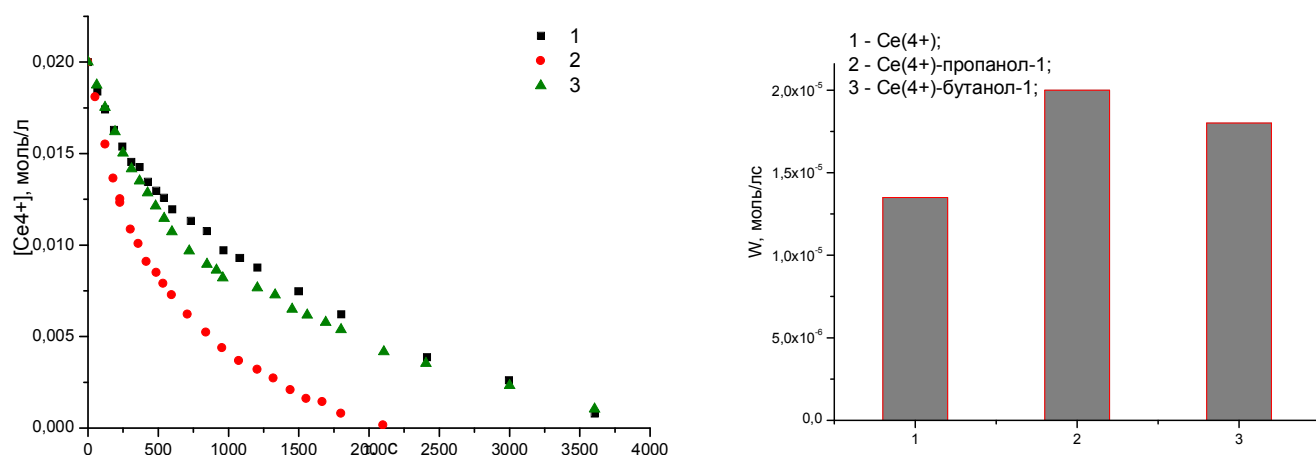


Рис. 4.3. Залежність концентрації катіонів Ce^{4+} в водному розчині від часу (а) та залежність швидкості відновлення катіонів Ce^{4+} в системах, що містять спирти різної довжини (б): 1 – розчин солі Ce^{4+} ; 2 – розчин солі Ce^{4+} та пропанол-1; 3 – розчин солі Ce^{4+} та бутанол-1; ($[\text{Ce}^{4+}]_0 = [\text{мПЕГ}] = 0,02$ моль/л, $T = 298 \text{ K}$)

Таблиця 4.1

Кінетичні характеристики відновлення катіонів Ce^{4+} в присутності відновників різної природи та молекулярної маси (298K, H_2O)

Природа відновника	Швидкість відновлення, моль/л·с $\cdot 10^{-5}$	Константа швидкості відновлення, $\text{с}^{-1} \cdot 10^{-3}$	Значення коефіцієнтів лінійної кореляції R
Ce^{4+} без відновника, у воді	1,76	0,84	0,96
мПЕГ, $M_n=550$ г/моль	2,05	1,46	0,92
мПЕГ, $M_n=750$ г/моль	3,48	1,55	0,97
мПЕГ, $M_n=2000$ г/моль	4,33	1,86	0,95
мПЕГ, $M_n=5000$ г/моль	5,78	2,69	0,97
н-Пропанол	2,00	1,73	0,97
н-Бутанол	1,81	0,98	0,98

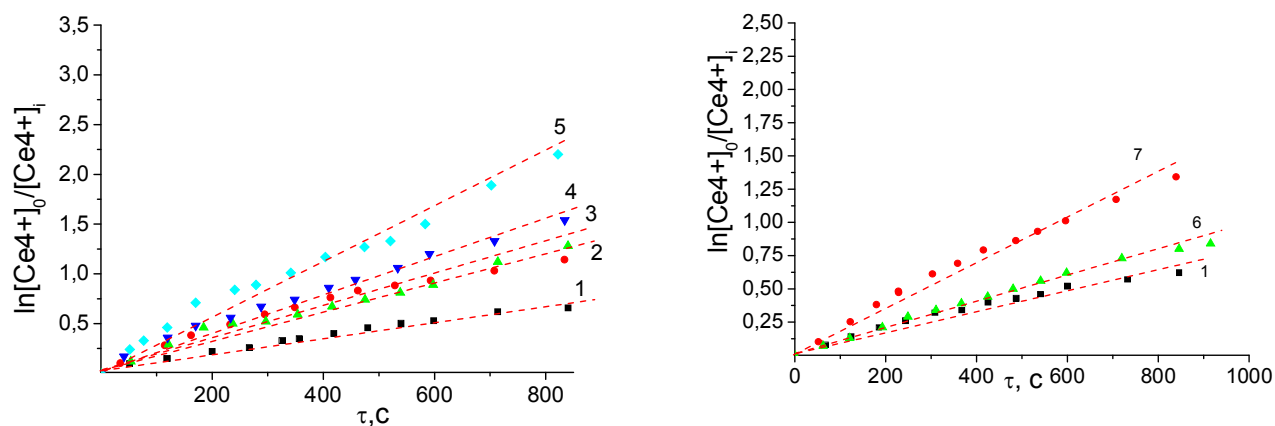


рис.4.4. Напівлогарифмічні анаморфози відновлення катіонів Ce^{4+} без додаткового відновника (1) та в присутності мПЕГ з різною молекулярною масою: 550 г/моль (2); 750 г/моль (3); 2000 г/моль (4); 5000 г/моль (5) (а) та одноатомних спиртів : н-пропанол (6) та н-бутанол (7) (б) (298K, H_2O)

Якщо константа швидкості відновлення Ce^{4+} катіонів молекулами мПЕГ збільшується із збільшенням довжини їх ланцюгів, при відновленні ЖС спостерігається зменшення величини ефективної константи утворення вільних радикалів з їх молекул із збільшенням довжини ланцюга. На нашу думку, збільшення довжини ланцюга мПЕГ обумовлює зростання їх здатності до координації катіонів Ce^{4+} , що сприяє окисно-відновній взаємодії між ними, як показано у роботах [481, 482] та збільшенню протонодонорної активності. В результаті константа швидкості відновлення катіонів Церію ними збільшується. Протонодонорна здатність ЖС, навпаки, знижується із збільшенням аліфатичного ланцюга [483], що зменшує імовірність утворення ними проміжного активованого комплексу з катіоном металу і, як наслідок, обумовлює зменшення активності спирту в ОВІС.

Виходячи з того, що швидкості відновлення катіонів Ce^{4+} в ОВІС відповідають швидкостям утворення при цьому радикалів, вважаємо коректним використовувати константу швидкості відновлення катіонів церію для розрахунків констант швидкостей утворення первинних радикалів із молекул гідроксилвмісних відновників, які визначають швидкості ініціювання.

4.1.2. Синтез та властивості блок-кополімерів аліфатичних одноатомних спиртів з кінцевими пероксидними фрагментами

Поєднання в структурі гетеротелехелатних та блок-кополімерів гідрофобних фрагментів і блоків та гідрофільних функціональних полімерних ланцюгів різної

довжини забезпечує контроль їх колоїдно-хімічних, хімічних та біологічних властивостей. Зручним методом контролю властивостей таких поверхнево-активних полімерів є полімеризація полярних мономерів, ініційована ОБІС на основі аліфатичних моноатомних спиртів різної довжини та солей Ce^{4+} в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга МП. Основні результати цих досліджень розглядаються в цьому підрозділі.

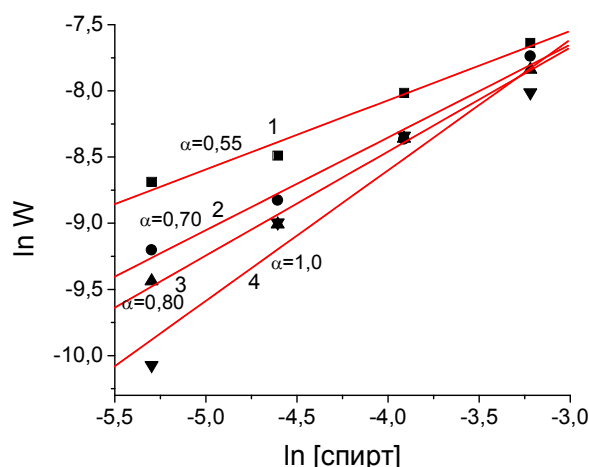


Рис. 4.5. Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації ОБІС на основі $\text{Ce}(\text{IV})$ та спиртів різної молекулярної маси: 1- пропанол-1, 2 - гексанол-1, 3 - октанол-1, 4 - суміш одноатомних спиртів C_{12-14} ($[\text{NBП}] = 0,9$ моль/л, $[\text{Ce}^{4+}] = [\text{Алк}]$, $[\text{МП}] = 10\%_{\text{мон}}$, $T = 298$ K)

Як видно із кінетичних кривих (рис. 4.5), швидкість полімеризації N-ВП пропорційно збільшується з концентрацією ОБІС при постійному співвідношенні Ce^{4+} : ЖС. Причому, в дослідженому діапазоні концентрацій ОБІС швидкість полімеризації зростає зі зменшенням довжини ланцюга спирту, що, очевидно, пояснюється збільшенням в цьому ряду активності спиртів як відновників та, як результат, кількості утворюваних радикалів, що спричиняє збільшення швидкості ініціювання та загальної швидкості полімеризації. В той же час, як видно (табл.4.2), величини ефективних констант швидкостей полімеризації навпаки зростають із збільшенням довжини спирту – відновника в ОБІС з комплексною сіллю $\text{Ce}(\text{IV})$, що, на нашу думку, пояснюється різною активністю утворюваних ними радикалів в реакції обриву ланцюгів та, внаслідок цього, їх різним внеском в елементарні стадії полімеризації. Це пояснює встановлену експериментально різницю порядків за концентрацією ОБІС, тобто механізмів обриву ланцюгів, що ростуть, та відповідно співвідношень констант

швидкостей елементарних реакцій ініціювання та обриву радикалів, утворюваних спиртами різної довжини, в реакційній системі.

Таблиця 4.2.

Значення констант швидкості і порядків по ініціатору при полімеризації НВП, ініційованої системою Ce(IV) – спирти, $([\text{NВП}]=0,9 \text{ моль/л}, [\text{Ce}^{4+}]=[\text{Алк}], [\text{МП}]=10\%_{\text{мон}}, T=298 \text{ К})$

Спирт	Константа швидкості полімеризації, $k_p \cdot 10^3, \text{ л/(моль} \cdot \text{с)}$	Порядок за ініціатором, a	Константа швидкості ініціювання, $k_{in} \cdot 10^4, \text{ л/(моль} \cdot \text{с)}$	$k_p/k_o^{0.5}$
пропанол-1	2,7	0,55	0.71	0.079
гексанол-1	3,9	0,70	1.8	0.085
октанол-1	4,9	0,80	2.5	0.100
суміш спиртів C_{12-14}	9,4	1,0	6.7	0.112

На користь цього свідчать розраховані із кінетичних досліджень значення порядків за концентрацією ініціатора при полімеризації, ініційованій ОБІС, в яких як відновники використовувалися аліфатичні спирти (табл.4.2). Збільшення величин порядків швидкості полімеризації за концентрацією ОБІС в ряду, в якому зменшується активність спиртів та кількість утворюваними ними первинних радикалів, підтверджує змішаний механізм обриву полімерних радикалів та різницю участі радикалів, утворюваних спиртами різної довжини, в реакціях відриву рухливого атому Гідрогену від молекули МП, реакціях первинного ініціювання та механізмів обриву кінетичних ланцюгів в результаті рекомбінації радикалів або передачі на МП. Видно (табл. 4.2), що із зростанням довжини спирту частка квадратичного обриву полімерних радикалів, що ростуть, зменшується, а константа швидкості ініціювання та, відповідно, полімеризації, збільшуються. Це, очевидно, обумовлене зростанням в цьому ряду ефективності ініціювання та зменшенням константи швидкості обриву в результаті збільшення частки переважно лінійного обриву малорухливих полімерних радикалів, що містять довгий блок аліфатичного спирту. Зменшення імовірності їх квадратичного обриву в результаті взаємодії двох радикалів, що ростуть, обумовлює зростання швидкостей реакцій передачі та обриву полімерних радикалів в результаті взаємодії з молекулами МП. Відомо, що швидкість полімеризації визначається концентрацією в системі полімерних радикалів. Оскільки в результаті лінійного обриву зникає лише один полімерний радикал, на відміну від квадратичного обриву, при

якому гинуть два радикали, то, очевидно, що при зміні механізму обриву кількість полімерних радикалів, а, відповідно, і сумарна швидкість полімеризації зменшуються повільніше із зростанням довжини аліфатичного спирту – відновника у ініціюючій системі. При полімеризації, ініційованій OBIC, що містить суміш спиртів C_{12-14} , переважаючим є лінійний механізм обриву полімерних ланцюгів в результаті передачі на МП, про що свідчить перший порядок, властивий для полімеризації в присутності передавача ланцюга [359].

Збільшення величин порядків швидкості полімеризації за концентрацією OBIC в ряду, в якому зменшується активність спиртів та кількість утворюваними ними первинних радикалів, підтверджує змішаний механізм обриву полімерних радикалів та різницю участі радикалів, утворюваних спиртами різної довжини, в реакціях відриву рухливого атому Гідрогену від молекули МП, реакціях первинного ініціювання та механізмів обриву кінетичних ланцюгів в результаті рекомбінації радикалів або передачі на МП. Навпаки, незважаючи на більшу кількість радикалів, утворюваних коротко ланцюговими спиртами в OBIC, менші значення констант швидкостей ініціювання та полімеризації пояснюються, на нашу думку, неефективною витратою утворюваних ними радикалів на взаємодію між собою та з молекулами МП, що приводить до зниження ефективності та швидкості ініціювання і загальної швидкості полімеризації. Однак, утворення достатньої кількості рухливих полімерних радикалів не обмежує можливості їх обриву за механізмом квадратичного обриву, при якому гинуть два радикали. Значення порядку швидкості полімеризації за концентрацією OBIC та співвідношення констант $k_p/k_o^{0.5}$ свідчать на користь такого припущення.

Важливим наслідком реакцій обриву радикалів, утворюваних спиртами в системах з комплексами $Ce(IV)$, та полімерних радикалів, що ростуть, в результаті взаємодії з радикалами, утворюваними із МП, є утворення пероксидовмісних продуктів із фрагментів спирту та МП при полімеризації та, навіть, у відсутності мономерів.

Максимальна швидкість полімеризації за участю спиртів з більшою довжиною досягається при еквімолярному співвідношенні компонентів OBIC, а спиртів з меншою довжиною - при суттєвому меншому вмісті солі $Ce(IV)$. Це підтверджує їх більшу здатність до комплексоутворення з катіонами Ce^{4+} та, очевидно, більше коор-

динаційне число, в результаті чого в проміжний активований комплекс можуть входити декілька молекул коротших спиртів у порівнянні із довшими спиртами. Зменшення констант швидкостей полімеризації із збільшенням вмісту комплексної солі Ce(IV) в ОВІС (табл.4.3), очевидно, обумовлене участю катіонів Ce^{4+} в реакціях обриву полімерних радикалів, як показано у дослідженнях у роботі [484, 485].

Таблиця 4.3.

Кінетичні характеристики полімеризації НВІП, ініційованої системою спирт – Ce^{4+}
 ($[\text{NBIP}]=0,9$ моль/л, $[\text{Red}]=0,02$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%$ мон, $T=298$ К)

Параметр \ ОВІС	Ce^{4+} - пропанол-1 (0,5:1)	Ce^{4+} - пропанол-1 (1:1)	Ce^{4+} - гексанол-1 (0,75:1)	Ce^{4+} - гексанол-1 (1:1)
Порядок за ініціатором, α	0,55	0,58	0,75	0,70
Константа швидкості полімеризації, $\text{K} \cdot 10^3$, л/(моль·с)	3,73	2,70	5,23	3,90

Структури полімерів Алк-полі(НВІП)-МП, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої системами Ce(IV) та аліфатичних спиртів (alc-OH) різної довжини як відновників в присутності МП підтверджували методами елементного, функціонального та спектроскопічного аналізу. В ІЧ-спектрах полімерів (Додаток В, рис.1) наявні сигнали валентних (асиметричних та симетричних) та маятникових коливань метиленових груп ланцюгів аліфатичних спиртів в області $2960/2885 \text{ cm}^{-1}$ та 750 cm^{-1} . Валентні коливання вторинної гідроксильної спиртової групи проявляються при 1200 cm^{-1} . Крім сигналів, що відповідають фрагментам спиртів, спектри містять смуги, характерні для полі(НВІП) - смугу поглинання при 1685 cm^{-1} , що відповідає валентним коливанням C=O групи, набір сигналів в області $1440-1380 \text{ cm}^{-1}$, характерних для деформаційних коливань C-H груп та валентних коливань по C-N зв'язку піроліденового циклу при 1280 cm^{-1} .

Значення середньо чисельних молекулярних мас полімерів, отриманих в результаті полімеризації НВІП, ініційованої ОВІС спирти – Ce^{4+} (табл.4.4), свідчать про їх полімерну природу і мало залежать від довжини спирту-відновника. А збільшення вмісту полімерів, що містять кінцевий пероксидний фрагмент МП, із збільшенням довжини спирту погоджується з кінетичними даними, які свідчать про зме-

нення при цьому внеску квадратичного обриву ланцюгів та зростання частки обриву в результаті передачі на молекули МП.

Таблиця 4.4

Характеристики Алк-полі(НВП)-МП, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої ОВІС Се(IV) - аліфатичні спирти ($[NBP]=0,9$ моль/л, $[спирт]=[Ce^{4+}]=0,02$ моль/л, $[МП]=10\%_{монь}$, $T=298$ К)

Спирт	M_r , г/моль	МП, % мольн.	$F_{(МП)}$
Пропанол-1	1900	0,24	0,04
Гексанол-1	2030	0,36	0,07
Октанол-1	1950	0,38	0,07
суміш спиртів C ₁₂₋₁₄	2100	0,81	0,15

$F_{(МП)}$ – вихід продукту з кінцевою пероксидною групою (усереднена кількість фрагментів МП на одну молекулу полімеру); M_r – середньо масова молекулярна маса, визначена за результатами елементного аналізу на N

4.1.3. Синтез та властивості блок-кополімерів мПЕГ з кінцевими пероксидними фрагментами.

Відомо [146, 486], що активність радикалів, утворюваних ПЕГ в ОВІС, залежить від довжини ланцюга. Як видно із табл. 4.5, константи швидкостей полімеризації N-ВП, ініційованої мПЕГ – Се(IV) в присутності передавача ланцюга МП, збільшуються із зростанням довжини мПЕГ - відновника в системі. Із збільшенням довжини мПЕГ збільшуються також порядок швидкості полімеризації за концентрацією ОВІС та вміст утворюваних блок-кополімерів, що містять кінцевий пероксидний фрагмент МП (Табл.4.5).

Таблиця 4.5

Вплив довжини мПЕГ - відновника на кінетику полімеризації, ініційованою Ce^{4+} - мПЕГ;
($[Ce^{4+}]=[мПЕГ]$, $[NBP]=1.0$ моль/л, $[МП]=10\%_{монь}$, $T=298$ К)

Молекулярна маса мПЕГ, г/моль	$[мПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л	$W_n \cdot 10^4$, моль/(л·с)	M_n г/моль	Порядок за ініціатором	$k_n \cdot 10^3$, л/(моль·с)
550	2,73	5,01	1650	0,70	5,68
	4,55	6,42	1500		
	9,09	7,20	1450		
	14,5	15,5	1050		
2000	0,50	1,30	4000	0,80	8,23
	1,00	1,92	3700		
	2,50	2,50	3300		
	5,00	10,0	2600		
5000	0,20	1,05	9000	0,90	18,5
	0,40	2,04	7500		
	1,00	3,50	7000		
	2,00	7,70	6700		

Це свідчить про зростання внеску радикалів мПЕГ із збільшенням їх довжини у елементарні реакції ініціювання та передачі ланцюга на МП, яке обумовлює накопичення в реакційній системі полімерних радикалів мПЕГ-блок-полі(НВІ)[•] та радикалів МП[•] в результаті передачі на МП. Однак, в ряду, в якому збільшується довжина мПЕГ, незважаючи на високу концентрацію радикалів, що ростуть, порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора збільшується також.

Зменшення частки квадратичного обриву обумовлене, очевидно, зменшенням рухливості полімерних радикалів з ростом довжини жорсткого блоку мПЕГ в їх структурі, як і в ОВІС на основі аліфатичних спиртів. При цьому зростає імовірність їх обриву в результаті взаємодії з дифузійно рухливим радикалом МП[•]. Однак, як видно, внесок обриву радикалів, що ростуть, в результаті взаємодії між собою є достатньо помітним.

Результатом утворення меншої кількості менш активних радикалів є зменшення ефективності ініціювання (табл. 4.6), утворення меншої кількості полімерних радикалів та зменшення їх участі у квадратичному обриві ланцюгів у порівнянні з лінійним обривом внаслідок передачі на МП.

Таблиця 4.6

Кінетичні параметри полімеризації ініційованої ОВІС Ce^{4+} -мПЕГ; $[\text{Ce}^{4+}] = [\text{мПЕГ}]$, $[\text{НВІ}] = 1.0$ моль/л, $[\text{МП}] = 10\%_{\text{мон}}$, $T = 298 \text{ K}$

Молекулярна маса мПЕГ, г/моль	$[\text{мПЕГ}] \cdot 10^2$, моль/л	$W_{\text{ін}} \cdot 10^5$, моль/(л·с)	Ефективність ініціювання*	$k_{\text{ін}} \cdot 10^3$, л/(моль·с)	$k_p/k_o^{0.5}$	$F_{(\text{МП})}$
550	2,73	3,80	0,46	4,10	0.08	0,02
	4,50	6,20	0,46			0,04
	9,09	7,70	0,35			0,03
	14,5	37,0	0,72			0,03
2000	0,50	0,25	0,20	8,93	0.09	0.12
	1,00	0,55	0,20			0.12
	2,50	0,92	0,20			0.12
	5,00	1,45	0,75			0.13
5000	0,20	0,10	0,10	27,0	0.10	0.18
	0,40	0,38	0,18			0.20
	1,00	1,10	0,21			0.20
	2,00	5,35	0,48			0.21

* – для розрахунку ефективності ініціювання використовували константу швидкості утворення вільних радикалів, визначену в розділі 4.1.1.1.

Однак, оскільки при такому механізмі обриву зникають не два полімерні радикали, що ростуть, а лише один, швидкість полімеризації є порівняно високою і приводить до збільшення виходу полімерів, які містять кінцевий пероксидний фрагмент МП. Розраховані за методикою [366 487] константи передачі ланцюга на МП (рис.4.6 та табл.4.7.) підтверджують їх залежність від довжини ланцюга мПЕГ.

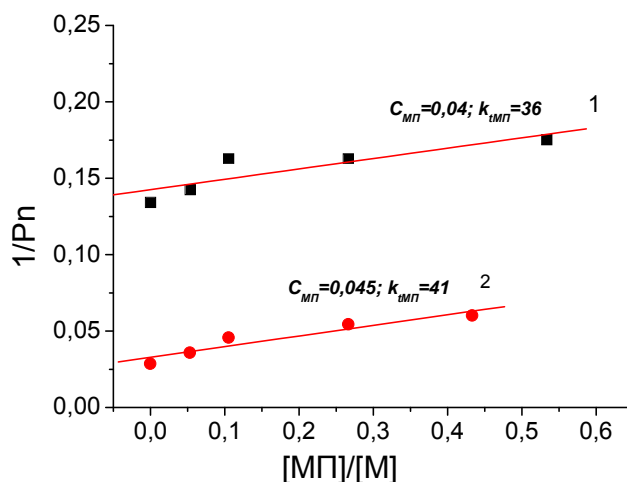


рис.4.6. Залежність ступеня полімеризації полі(Н-ВП) ($1/P_n$) від концентрації МП ($[MP]/[NBP]$), при ініціюванні ОВІС мПЕГ: $Se4+$: 1 – мПЕГ($M_n=550$ г/моль); 2 – мПЕГ($M_n=5000$ г/моль)

Таблиця 4.7.

Характеристика полімерів, отриманих в присутності МП (298К, ДМФА, $[mPEG(550)]=4,5 \cdot 10^{-2}$ моль/л; , $[mPEG(5000)]=4,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $[mPEG]=[Se4+]$)

мПЕГ	[МП]. %мольн	M_n . г/моль	M_w . г/моль	PI	Вміст МП в поліме- рі %мольн.	F(МП)	Відносна константа передачі на МП $C_{МП}$	Константа передачі* k_{tMP} , л/моль·с
мПЕГ ($M_n=550$ г/моль)	0	1400	1900	1.36	-	-	0,04	36
	5	1350	1760	1.30	0.24	0.03		
	10	1250	1500	1.20	0.45	0.05		
	25	1250	1350	1.08	0.75	0.07		
	50	1200	1300	1.08	0.85	0.07		
мПЕГ ($M_n=5000$ г/моль)	0	9000	12000	1.33	-	-	0,045	41
	5	8200	10000	1.22	0.58	0.18		
	10	7500	9000	1.20	0.75	0.2		
	25	7100	8100	1.14	0.95	0.25		
	40	6900	7000	1.01	1.05	0.27		

* $k_{tMP}=k_p \cdot C_{МП}$ ($k_p(NBP)=900$ л/моль·с) [365]

Із порівняння констант передачі на МП радикалами, утворюваними при полімеризації, ініційованій ОВІС на основі мПЕГ, з константами передачі на МП при полімеризації, ініційованій традиційними ініціаторами ПБ, АІБН, АЦПК [303,359,488] (Табл.4.8), видно, що при підвищеній температурі величина константи передачі на МП є більшою та визначається перш за все активністю полімерного радикалу, тобто залежить від природи мономера.

Таблиця 4.8.

Вплив концентрації МП на вміст пероксидних груп та молекулярну масу COOH-полі(NBP)-МП (343К, ініціатор АЦПК = $4 \cdot 10^{-2}$ моль/л) та COOH-полі(BA)-МП (343К, ініціатор ДАК = $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л) * [359]

Мономер (М)	[МП], моль/л	COOH-полі(М)-МП		Відносна константа передачі на МП $C_{МП}$	Константа передачі* $k_{tМП}$, л/моль·с
		[МП], %	M_n (г/моль)		
NBP	0	0	75000	0,04	38
	0.01	0.4	65000		
	0.02	0.82	35000		
	0.05	1.2	30000		
	0.1	1.35	29000		
BA	0	0	260000	0,08	48
	0.005	0.31	77000		
	0.01	0.64	38000		
	0.03	1.1	22000		
	0.05	1.19	20000		

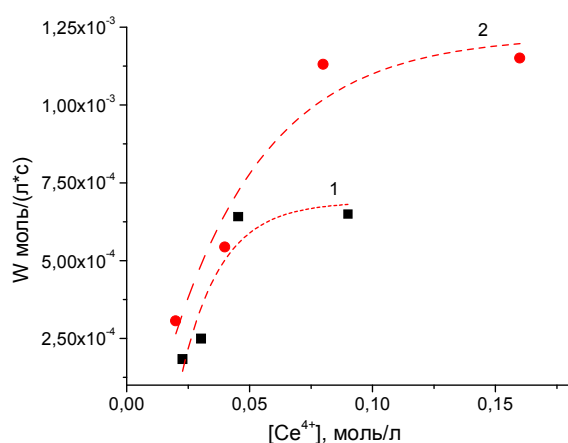
* $k_p(NBP)=900$ л/моль·с; $k_p(BA)=600$ л/моль·с

4.1.4. Синтез та властивості ПЕГ-вмісних ди- та три блок-кополімерів з кінцевими пероксидними фрагментами

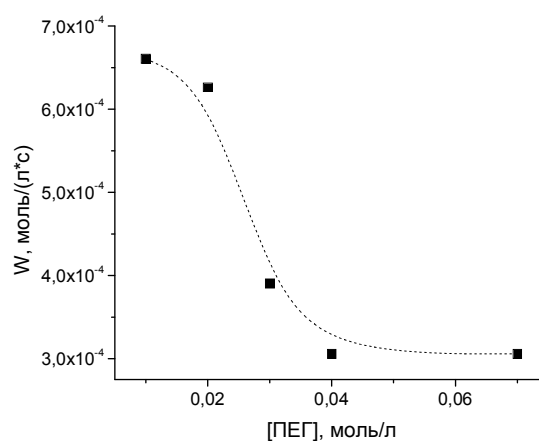
Як відомо із літератури [489,490,491], використання як відновників монозаміщених та не заміщених поліетиленгліколів в ОВІС з солями Церію для ініціювання низькотемпературної радикальної полімеризації є зручним методом отримання ди- та три блок-кополімерів, відповідно. Причому, використання як відновника ПЕГ приводить до утворення триблок-кополімерів з ланцюгом ПЕГ між двома блоками функціональних полімерів. Однак, до даної роботи практично не існувало систематичних кінетичних досліджень полімеризації, ініційованої ОВІС ПЕГ- Ce^{4+} , тим більше в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга. Дослідженню кінетичних закономірностей синтезу та властивостей блок-кополімерів ПЕГ з кінцевими пероксидними групами присвячений цей підрозділ.

Значення порядків швидкостей полімеризації за концентрацією ОВІС мПЕГ – сіль Ce(IV) (табл. 1, додаток Г) близькі до 1, що свідчить про переважно лінійний обрив полімерних радикалів. Відхилення значень порядків від 1 може бути пояснене їх участю у квадратичному обриві що, на нашу думку, обумовлене різним співвідношенням реакцій первинного ініціювання та передачі на молекули МП внаслідок різної активності та кількості утворюваних мПЕГ радикалів. Причому, внесок квадратичного обриву у загальну швидкість обриву кінетичних та матеріальних ланцюгів визначається природою мономерів. Видно, що навіть при невисокому вмісті передавача ланцюга при полімеризації мономерів, які утворюють активні радикали (ВА, МАНГ), спостерігається переважно перший порядок швидкості за концентрацією ініціатора.

Із рис.4.7 видно, що швидкість полімеризації при постійному вмісті ПЕГ збільшується із збільшенням концентрації катіонів Ce^{4+} і максимальна швидкість спостерігається при еквімолярному співвідношенні катіонів Ce^{4+} та гідроксильних груп в молекулах поліетиленгліколів. Очевидно, це обумовлено їх координуючою здатністю, яка не залежить від довжини ланцюга ПЕГ. Координуюче число утворюваного активованого комплексу відповідає еквімолярному співвідношенню гідроксильних груп та катіонів Ce^{4+} , яке для мольних концентрацій Ce^{4+} та мПЕГ складає 1, а для ПЕГ, що містить два кінцеві гідроксили, відповідно 2, що свідчить про імовірність ініціювання полімеризації по обох гідроксильних групах ПЕГу.



а



б

Рис.4.7. Залежність швидкості полімеризації НВП від $[\text{Ce}^{4+}]$ для: 1 – мПЕГ ($M_n=550$ г/моль), 2 – ПЕГ ($M_n=600$ г/моль) при $[\text{ПЕГ}]$ (мПЕГ) $=4,2 \cdot 10^{-2}$ моль/л (а) та залежність швидкості НВП полімеризації від $[\text{ПЕГ}]$ при постійному вмісті Ce^{4+} ($[\text{Ce}^{4+}]=0,02$ моль/л;) (б) (ДМФА, $T=298\text{K}$; $[\text{НВП}]=0,9$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%_{\text{моль}}$)

Швидкості полімеризації, ініційованої системами Ce^{4+} -ПЕГ і Ce^{4+} -мПЕГ, є співрозмірними при однаковій концентрації Ce^{4+} та еквімолярному співвідношенні іонів Ce^{4+} до ОН-груп. Це підтверджує припущення про участь обох кінцевих гідроксилів молекули ПЕГ в утворенні вільних радикалів та можливість росту ланцюгів по обох кінцевих радикальних центрах ПЕГ як відновника в ОВІС. Очевидно, що швидкості їх утворення та активності утворюваних радикалів є також близькими. Швидкість полімеризації при надлишковому вмісті ПЕГ в системі зменшується порівняно з еквімолярним співвідношенням Ce^{4+} :ПЕГ (рис.4.76), що, очевидно, спричинено зниженням ефективності ініціювання полімеризації внаслідок неефективної витрати утворюваних вільних радикалів при збільшенні їх кількості або/та участі молекул ПЕГ в реакціях обриву полімерних радикалів.

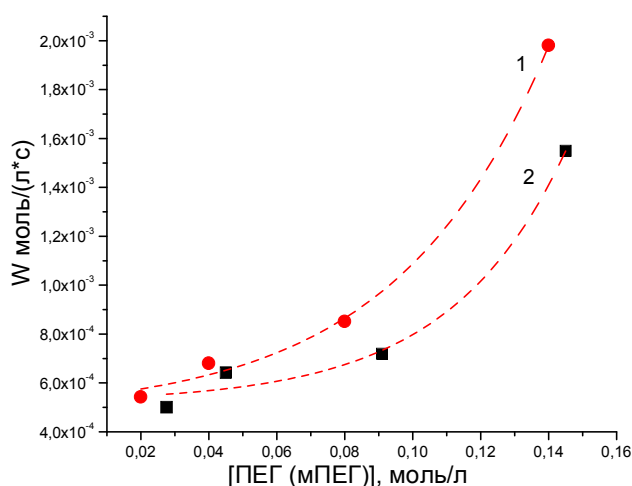


Рис.4.8. Залежність швидкості полімеризації від концентрації ініціюючої системи при постійному співвідношенні її компонентів (1 – $[\text{Ce}^{4+}]/[\text{ПЕГ}]=2$, 2 – $[\text{Ce}^{4+}]/[\text{мПЕГ}]=1$, $[\text{NBП}]=0,9$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%_{\text{мон}}$, $T=298$ К)

Таблиця 4.9

Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації ОВІС при співвідношенні ($[\text{Ce}^{4+}]/[\text{мПЕГ}]=1$, $[\text{Ce}^{4+}]/[\text{ПЕГ}]=2$, $[\text{NBП}]=0,9$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%_{\text{мон}}$, $T=298$ К)

Ініціююча система	$[\text{Ce}^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[\text{Red}] \cdot 10^2$, моль/л	$W \cdot 10^4$, моль/(л·с)	$k_p \cdot 10^3$, л/(моль·с)	Порядок по ініціатору	$k_{\text{ін}} \cdot 10^3$, л/(моль·с)	$k_p/k_o^{0.5}$
Ce^{4+} -мПЕГ	2,75	2,75	5,5	5,68	0,70	4,1	0,08
	4,50	4,50	6,42				
	9,10	9,10	7,20				
	14,50	14,50	15,5				
Ce^{4+} -ПЕГ	2,00	1,00	5,42	5,31	0,60	6,0	0,09
	4,00	2,00	6,80				
	8,00	4,00	8,51				
	14,00	7,00	19,8				

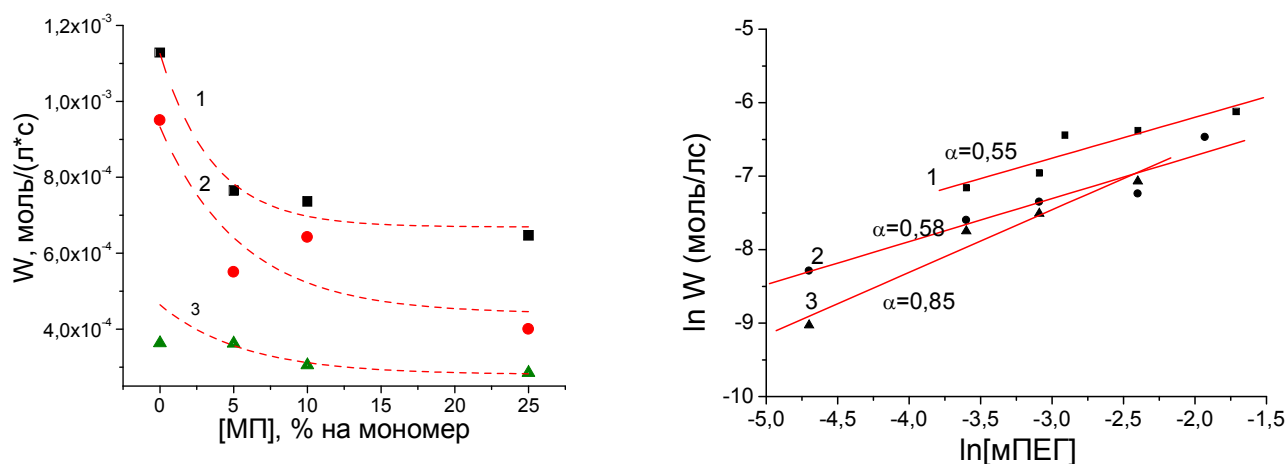
При оптимальному співвідношенні компонентів ОБІС швидкості полімеризації зростають із збільшенням концентрацій систем Ce^{4+} - ПЕГ і Ce^{4+} - мПЕГ в дослідженому діапазоні (рис.4.8, табл. 4.9), що пояснюється, очевидно, перевищенням швидкості ініціювання над швидкістю реакції обриву полімерних радикалів на МП.

Із результатів кінетичних досліджень низькотемпературної полімеризації, ініційованої ОБІС в присутності передавача ланцюга МП, видно, що активність та кількість утворених відновниками радикалів визначають співвідношення їх внесків в елементарні стадії ініціювання, росту та обриву кінетичних і матеріальних ланцюгів за двома механізмами, квадратичним і лінійним, одночасно. Утворення більшої кількості активних радикалів дослідженими ОБІС спричиняє збільшення ефективності ініціювання, зростання вмісту полімерних радикалів та радикалів, що утворюються із молекул МП, і, як результат, приводить до збільшення швидкості полімеризації та одночасно збільшення їх участі в реакціях обриву.

Співвідношення констант швидкостей росту та обриву ланцюгів при полімеризації, ініційованій ОБІС ПЕГ – Ce^{4+} , розраховували виходячи із припущення входу блоків полімеру по двох реакційних центрах. Видно (табл.4.9), що кінетичні параметри процесу полімеризації мПЕГ та ПЕГ з однаковими молекулярними масами практично співпадають.

Залежність швидкості полімеризації НВП, ініційованої ОБІС Ce^{4+} – ПЕГ (мПЕГ), від концентрації МП в реакційній суміші, відповідає встановленому раніше [359] впливу пероксидовмісного телогену як слабого інгібітору на довжини кінетичних та матеріальних ланцюгів (рис.4.9а, табл. 4.10). Причому, в результаті зменшення концентрації ОБІС, що спричиняє зменшення швидкостей реакцій ініціювання та передачі полімерних радикалів на МП спостерігається суттєве зниження сумарної швидкості полімеризації та зменшення слабоінгібуючого впливу пероксидовмісного передавача ланцюга. Інгібуючий вплив на швидкість полімеризації НВП є більш помітним при збільшенні концентрації пероксидовмісного передавача, але в діапазоні невисоких концентрацій ініціюючої системи (рис.4.9б). Збільшення концентрації компонентів ОБІС в дослідженому діапазоні навіть при ефективному перебігу реакції передачі ланцюга, про що свідчить порядок за концентрацією ініціа-

тора, близький до одиниці, приводить до збільшення швидкості полімеризації, очевидно, внаслідок перевищення константи швидкості реакції ініціювання над константою швидкості передачі на МП.



а

б

Рис.4.9. Залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації МП: 1 – Ce^{4+} -ПЕГ₆₀₀ ($[Ce^{4+}] = 4,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[ПЕГ_{600}] = 2,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л), 2 – Ce^{4+} -мПЕГ₅₅₀ ($[Ce^{4+}] = 2,73 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[мПЕГ_{550}] = 2,73 \cdot 10^{-2}$ моль/л), 3 – Ce^{4+} -ПЕГ₆₀₀ ($[Ce^{4+}] = 2,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[ПЕГ_{600}] = 4,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л) (а) та залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації ОВІС при різному співвідношенні НВП: МП (%_{мол}): 1 – 100:0; 2 – 90:10; 3 – 75:25 (ДМФА, 298К, $[мПЕГ]:[Ce^{4+}] = 1:1$, $мПЕГ = 550$ г/моль) (б) ($[НВП] = 0,9$ моль/л, $T = 298K$)

Таблиця 4.10

Характеристика полімерів, отриманих в присутності різної кількості МП (298К, ДМФА)

ОВІС	$[MP]$, % _{мол}	$[Ce^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[ПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л	$\frac{[Ce^{4+}]}{[ПЕГ]}$	$W \cdot 10^4$, моль/(л·с)	M_n г/моль	$F_{(MP)}$	Відносна констант. передачі на МП C_{MP}	Констан- та пере- дачі* k_{MP} , л/моль·с
Ce^{4+} - мПЕГ	0	4,5	4,5	1	9,90	1400	0	0,04	36
	5				7,42	1350	0,03		
	10				6,40	1250	0,05		
	25				5,20	1250	0,07		
	50				4,90	1200	0,07		
Ce^{4+} - ПЕГ	0	4,00	2,00	2	11,3	2600	-	0,044	39,5
	5				7,64	2600	0,05		
	10				7,36	2400	0,07		
	25				6,47	2300	0,09		
	50				5,90	2200	0,09		
Ce^{4+} - ПЕГ	0	2,00	4,00	0,5	3,63	3900	-	0,050	45
	5				3,62	3500	0,08		
	10				3,05	3300	0,09		
	25				2,85	3250	0,11		

* $k_p(NBP) = 900$ л/моль·с

Константи передачі на МП при полімеризації, ініційованій ОВІС мПЕГ/ПЕГ – сіль Ce^{4+} (табл.4.10), із врахуванням в ПЕГ двох реакційних центрів, свідчать про незалежність значень констант від кількості реакційних центрів в молекулах відновника, по яких ростуть матеріальні ланцюги, що приймають участь в реакціях передачі на молекулу МП. Зменшення концентрації солі Церію приводить до збільшення молекулярних мас полімерів і незначного збільшення константи передачі на МП. Це, на нашу думку, пояснюється можливістю участі катіонів церію в реакціях обриву полімерних радикалів [484,366].

В результаті полімеризації, ініційованої ОВІС, що містить мПЕГ або ПЕГ, утворюються блок-кополімери, які складаються з одного або двох функціональних полімерних блоків, відповідно та блоку мПЕГ або ПЕГ. Причому, останній утворює середній блок між двома функціональними полімерними блоками. Як видно з рис.4.10, полімери з блоками мПЕГ та ПЕГ відрізняються значеннями молекулярних мас, а також значеннями коефіцієнтів полідисперсності. При збільшенні вмісту передавача ланцюга МП молекулярні маси прищеплюваних полімерних блоків зменшуються. Незначний бімодальний характер кривої розподілу молекулярної маси полімерів, отриманих ОВІС з ПЕГ – відновником, на нашу думку, пояснюється недостатньою молекулярно-масовою однорідністю вихідного ПЕГ – відновника, але помітно зменшується при збільшенні в реакційній системі МП.

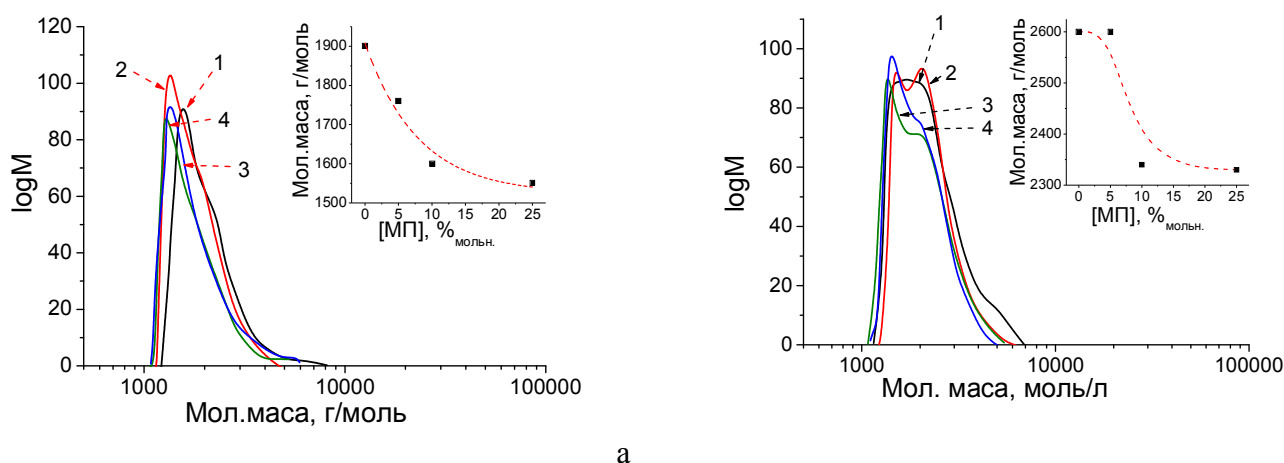


Рис. 4.10. Криві ММР мПЕГ-блок-полі(НВП)-МП (а) та ПЕГ-[блок-полі(НВП)-МП]₂ (б), отриманих при різних концентраціях МП в вихідній мономерній суміші (на вставці: залежність середньочисельної молекулярної маси від вмісту МП в мономерній суміші): 1 - $[\text{МП}] = 0\%_{\text{мольн.}}$, 2 - $[\text{МП}] = 5\%_{\text{мольн.}}$, 3 - $[\text{МП}] = 10\%_{\text{мольн.}}$, 4 - $[\text{МП}] = 25\%_{\text{мольн.}}$ ($[\text{НВП}] = 0,9 \text{ моль/л}$, $M_n(\text{мПЕГ}) = 550 \text{ г/моль}$, $M_n(\text{ПЕГ}) = 600 \text{ г/моль}$, $T = 298 \text{ K}$)

Порядки швидкості полімеризації NBП та СТ в присутності 10% МП за концентрацією ОВІС свідчать про змішаний механізм обриву полімерних ланцюгів, що ростуть, в результаті їх взаємодії між собою і лінійного обриву внаслідок передачі на МП (рис.4.11). Внесок квадратичного обриву є вагомим, що пояснюється відносно високою активністю та кількістю радикалів, утворених ПЕГ та мПЕГ, в реакції первинного ініціювання в результаті взаємодії з мономером та подальшою участю утворених полімерних радикалів в елементарних стадіях росту та квадратичного обриву ланцюгів в результаті взаємодії між собою при недостатній концентрації передавача МП.

Видно (рис.4.11), що швидкість полімеризації при збільшенні температури зростає, а порядок швидкості за концентрацією ініціюючої системи суттєво зменшується, що свідчить про зростання внеску квадратичного обриву полімерних ланцюгів. Це пояснюється збільшенням кількості як первинних радикалів (мПЕГ•), так і полімерних радикалів, що ростуть, при підвищенні температури та, як наслідок, збільшенням імовірності їх квадратичного обриву.

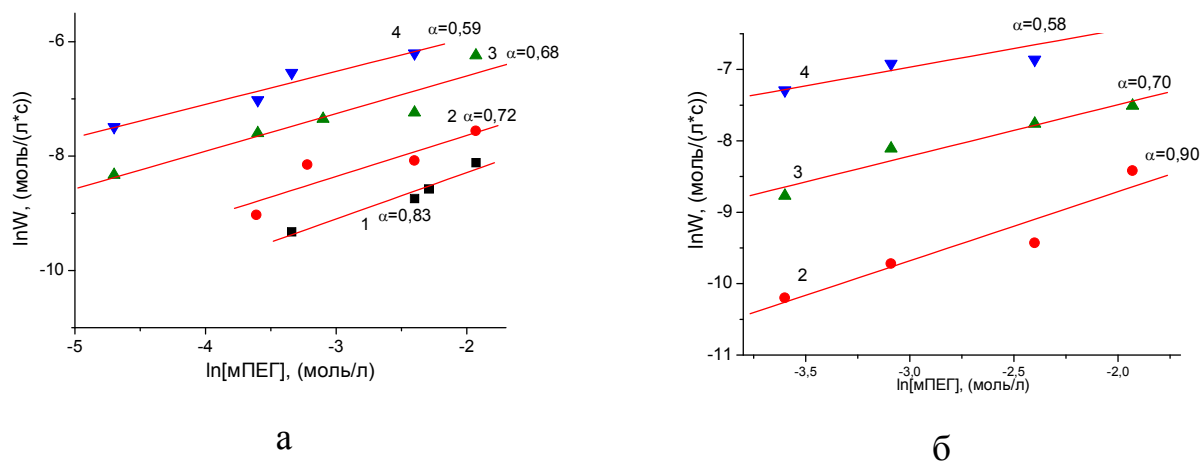


Рис.4.11. Залежність швидкості полімеризації NBП (а) та СТ (б), ініційованої системою мПЕГ - Ce^{4+} , при: 1 – 279К, 2 – 289К, 3 – 298К, 4 – 308К ($[mПЕГ]:[Ce^{4+}]=1$, $[МП]=10\%_{мон}$)

При нижчій температурі утворюється менша кількість радикалів мПЕГ• та їх внесок в реакцію ініціювання є меншим, що обумовлює зменшення ефективності ініціювання, концентрації полімерних радикалів, що ростуть, та, відповідно, зменшує частку їх квадратичного обриву, *крім того зменшуються швидкості реакцій обриву зростаючих радикалів на катіони церію та розчинник* і, як наслідок, збільшується *вирогідність* їх участі в реакції передачі на МП та обрив полімерних ради-

калів в результаті рекомбінації з радикалами МП. Порядки швидкості полімеризації при цьому наближаються до одиниці. Важливим наслідком цього є збільшення вмісту полімерів з кінцевими пероксидними фрагментами МП (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Кінетичні характеристики процесу формування мПЕГ-блок-полі(НВП)-МП та ПЕГ-[блок-полі(СТ)-МП]₂

Мономер	T, K	k_n , л/моль·с, $\times 10^3$	Порядок полі- меризації за ініціатором	k_{in} , л/моль·с, $\times 10^4$	$k_p/k_o^{0.5}$	$F_{(МП)}$ вихід продукту з кінцевою пе- роксидною групою
НВП	279	1,23	0,92	-	-	-
	289	2,03	0,72	8,25	0,072	0,07-0,12
	298	5,68	0,68	30,3	0,082	0,03-0,05
	308	7,45	0,58	55,2	0,110	0,02-0,03
СТР	289	1,28	0,90	7,1	0,040	0,06-0,08
	298	2,24	0,70	17,0	0,055	0,02-0,03
	308	4,52	0,58	33,0	0,082	0,02-0,03

Енергія активації полімеризації НВП та СТ, ініційованої системою мПЕГ - Се(IV), становить 45 кДж/моль, що відповідає відомим даним [475] про полімеризацію, ініційовану низькотемпературними ОБІС. Із порівняння полімеризації мономерів різної природи, ініційованої ОБІС Ce^{4+} - мПЕГ, видно, що швидкість полімеризації визначається полярністю замісника при подвійному зв'язку мономерів. Це погоджується з результатами досліджень полімеризації, ініційованої системою Mn^{3+} - н-гексантиол, описаною в роботі [492], в якій показано, що полімеризація СТ та ВА відбувається повільніше ніж полімеризація НВП, ММА та НАК. При додаванні до ВА малеїнового ангідриду, подвійний зв'язок якого також збіднений електронами внаслідок впливу полярного замісника, спостерігається помітне зростання швидкості полімеризації. Хоча відомо [365,487], що швидкість полімеризації визначається перш за все константами швидкостей елементарних стадій росту та обриву полімерних радикалів, утворюваних мономерами, із таблиці 4.12 видно, що при полімеризації, ініційованій ОБІС мПЕГ - Ce^{4+} , не спостерігається кореляція між швидкістю (константою швидкості) полімеризації та кінетичними параметрами елементарних стадій полімеризації, а основним чинником, на нашу думку, є здатність мономерів до утворення проміжних активованих комплексу з відновником та катіонами Ce^{4+} .

Пропорційна залежність швидкості полімеризації від параметру полярності e в ряду метакрилатів, в якому збільшуються електроноакцепторні властивості замісника при подвійному зв'язку мономерів (табл.4.12, 4.13), свідчить про зростання комплексоутворюючої здатності мономерів за участю полярних замісників.

Таблиця 4.12

Кінетичні характеристики полімеризації, ініційованої ОВІС мПЕГ- Ce^{4+} (298К, ДМФА)

Мономер	$k_n, \cdot 10^3$ моль/лс	k_p , моль/лс*	$k_o, \cdot 10^{-7}$ моль/лс*
Стирол	1.93	40	6.0
Бутилметакрилат	0,83	250	1.1
N-Вінілпіролідон	1.50	400	0,7
Акрилова кислота	4.47	500	2.0
Вінілацетат	7.47	650	2.5
Бутилакрилат	4.01	900	6.6

* Значення k_p та k_o [365, 493]

Таблиця 4.13

Порівняння швидкості полімеризації акрилатних мономерів з різною природою замісників при подвійному зв'язку ($[\text{мон}] = 1,0$ моль/л; $[\text{Ce}^{4+}] = [\text{мПЕГ}_{550}] = 0,05$ моль/л, $T = 298$ К)

Мономер	Q^*	e^*	$W \cdot 10^5$, моль/(л·с)
ЛМА	0,99	-0,07	4,4
БМА	0,70	0,30	4,1
ММА	0,74	0,40	14,1
МАк	2,34	0,50	52,9

*- данні із [439, 494]

Із спектрів поглинання реакційних систем з мономерами різної природи, в структурі яких є замісники із різною здатністю до утворення координаційних комплексів з компонентами ОВІС мПЕГ - Ce^{4+} , видно (рис. 4.12), що спостерігаються суттєві зміни в смугах поглинання в ОВІС, які містять ММА та НВП, на відміну від реакційної системи із стиолом.

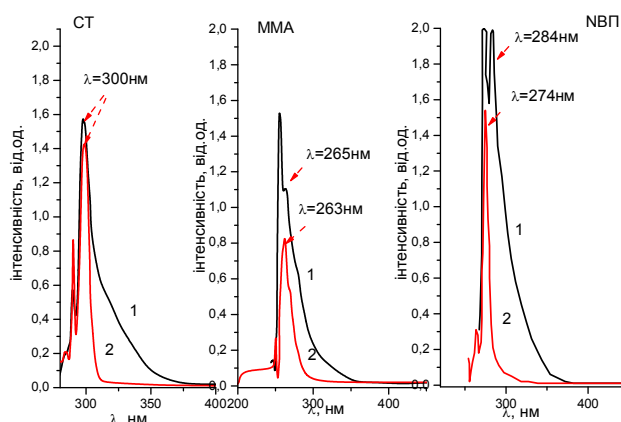


Рис. 4.12. УФ - спектри розчинів ОВІС мПЕГ- Ce^{4+} з мономерами різної природи (1) та цих же систем без додавання Ce^{4+} (2) ($[\text{Ce}^{4+}] = [\text{мПЕГ}] = 0,035$ моль/л, $[\text{мон}] = 0,15$ моль/л, ДМФА, 298 К)

В УФ- спектрах розчинів, які містять, крім мПЕГ та комплексної солі Ce(IV) , MMA та NBП, спостерігаються сильні зсуви (до 10 нм) в короткохвильову область та помітне зростання інтенсивності смуг поглинання естерного та амідного карбонілів MMA та NBП, відповідно. Спектри розчинів при введенні Ce^{4+} для реакційної системи зі Ст лишаються практично незмінними. Це погоджується з низькою швидкістю його полімеризації, на відміну від полімеризації мономерів, які утворюють проміжні активовані комплекси $\text{мПЕГ} \dots \text{Ce}^{4+} \dots \text{мономер}$.

Видно, що для мономерів різної природи швидкості полімеризації визначаються в основному їх здатністю до координації з компонентами ОВІС з утворенням активованого проміжного комплексу, за участю якого відбуваються елементарні стадії ініціювання, росту та обриву радикалів, що ростуть.

Таблиця 4.14.

Кінетичні, структурні та молекулярно-масові характеристики блок кополімерів мПЕГ(550) та полімерів різної природи, отриманих в ДМФА в присутності різної кількості МП

Мономери	Вміст МП* в мон. суміші, %мол.	M_n , г/моль	Вміст МП в полімері, %мол.	F(МП) (вихід продукту з кінцевим пероксидним фрагментом)	Відносна константа передачі на МП $C_{МП}$	Константа передачі* $k_{МП}$, л/моль·с
СТ	5	2600	0,25	0,03	0.09	3,6
	10	2200	0,62	0,06		
	25	2100	0,75	0,06		
ДМАЕМ	10	5750	0,2	0,07	0.056	14
	20	5700	0,27	0,09		
	30	4700	0,36	0,10		
	40	4550	0,42	0,12		
ВА	10	2800	1,26	0,14	0.073	44
	20	2400	1,49	0,14		
	30	2200	1,76	0,15		
	50	1800	2,1	0,15		
ВА-МАНГ	10	3200	0,96	0,12	0,14	-
	20	3000	1,04	0,13		
	30	2800	1,17	0,14		
	40	2200	1,46	0,13		

$$k_p(\text{СТ})=40 \text{ л/моль} \cdot \text{с}; k_p(\text{ДМАЕМ})=250 \text{ л/моль} \cdot \text{с}[495]; k_p(\text{ВА})=600 \text{ л/моль} \cdot \text{с}[365]$$

За представленими у табл.4.14 характеристиками блок-кополімерів, утворюваних в результаті полімеризації мономерів різної природи в присутності передавача ланцюга – МП, розраховано константи передачі на МП, які (рис. 4.13) свідчать про визначальний вплив природи мономеру, тобто активності полімерних радикалів, що вони утворюють, на константу передачі на МП. Як і слід було очікувати, величина

константи передачі на МП визначається переважно активністю полімерних радикалів, що ростуть, із яких найбільшу активність має радикал, утворений ВА [365,359].

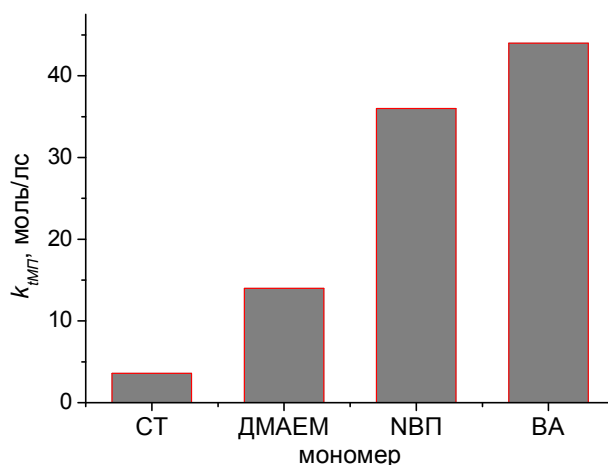


рис.4.13. Величини констант передачі на МП при полімеризації мономерів різної природи, ініційованій OBIS мПЕГ(550) - сіль $Ce(IV)$

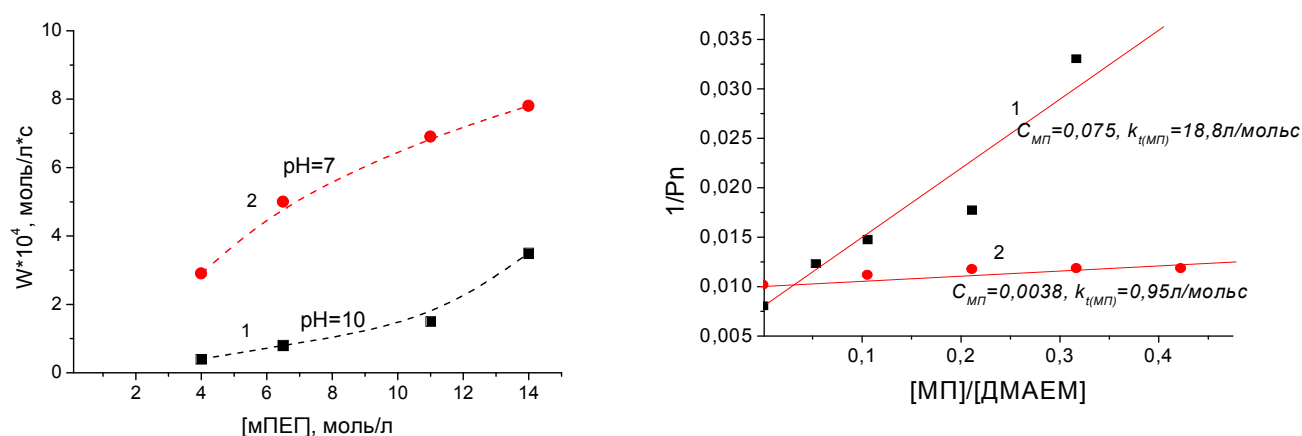
Полімеризація мономерів у воді в присутності нерозчинного у воді МП, ініційована OBIS мПЕГ – Ce^{4+} , в якій мПЕГ є одночасно стабілізатором утворюваних емульсій різного ступеню дисперсності, підпорядковується топохімічним та кінетичним закономірностям гетерогенної полімеризації. Це обумовлює можливість контролю кінетичних параметрів синтезу, молекулярно-масових та структурних характеристик отримуваних блок-кополімерів.

При збереженні встановлених основних закономірностей полімеризації, ініційованої дослідженими OBIS в присутності МП у ДМФА, полімеризація у водних розчинах має особливості, обумовлені різною розчинністю мономерів та МП у воді, впливом рН середовища на реакційну здатність ініціюючої системи, поверхневою активністю та утворенням міцелоподібних структур молекулами ПЕГ і т.п.

З кінетичних залежностей полімеризації водорозчинного мономеру ДМАЕМу від концентрації МП (рис. 4.15) видно, що його полімеризація у воді, ініційована системою Ce^{4+} - мПЕГ, підпорядковується закономірностям слабоінгібованої полімеризації. Збільшення концентрації МП в реакційній системі призводить до зменшення швидкості полімеризації та виходу блок-кополімерів. Однак, швидкість поліме-

ризації та ступень перетворення мономеру у воді є суттєво вищими ніж у органічному розчиннику. Це пояснюється як збільшенням активності ініціюючої системи у полярному водному середовищі так і топохімічними особливостями процесу полімеризації, які визначають локалізацію місць утворення вільних радикалів, первинного ініціювання, росту та обриву полімерних ланцюгів.

Відомо [489,496], що ініціювання радикальної полімеризації ОВІС, що містять координаційні комплекси Ce^{4+} , відбувається через стадію утворення проміжного комплексу, чому сприяє підвищення кислотності середовища. Це обумовлює його активацію в утворенні вільних радикалів. Однак, не можна виключати і вплив топохімічного фактора на кінетичні параметри полімеризації ДМАЕМу у воді. Оскільки ДМАЕМ є менш розчинним в водно-лужному середовищі, його вміст в органічній фазі, збагачений нерозчинним у воді МП, при $\text{pH} > 7$ суттєво збільшується, що спричиняє збільшення залежності швидкості та виходу від концентрації МП в реакційній суміші в результаті прояву його слабоінгібуючої дії (рис. 4.14).



6

а

Рис.4.14 Залежність швидкості полімеризації ДМАЕМу при ініційованні ОВІС Ce^{4+} - мПЕГ від концентрації ОВІС (а) та залежність ступеня полімеризації ДМАЕМ ($1/P_n$) від концентрації МП ($[\text{МП}]/[\text{NBП}]$) (б) pH : 1 – $\text{pH}=10$, 2 – $\text{pH}=7$ (298К, H_2O , ОВІС – ПЕГ(550): $\text{Ce}^{4+}=1:1$ моль/моль).

Блок - кополімери, отримані у воді, є полімерами і характеризуються молекулярними масами в діапазоні 5000 - 13000 г/моль залежно від вмісту МП при полімеризації у воднолужному середовищі, але їх молекулярні маси практично не залежать від концентрації МП при полімеризації в нейтральному середовищі (табл. 4.15). Із табл. 4.15 видно, що при збільшенні концентрації МП в вихідній мономерній суміші при

полімеризації у воднолужному середовищі вміст полімерів з кінцевими пероксидними фрагментами зростає. В той час як вміст пероксидовмісних полімерів, отриманих при нейтральному значенні рН, не залежить від концентрації МП в системі.

Таблиця 4.15

Характеристика блок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманих полімеризацією, ініційованою ОВІС у воді

Вміст МП* в мон. суміші, %мол.	рН	M_n , г/моль	Вміст МП в полімері, %мол.	F(МП) (вихід продукту з кінцевим пероксидним фрагментом)	Відносна константа передачі на МП $C_{МП}$	Константа передачі $k_{МП}$, л/моль·с
5	10	13300	0,37	0,19	0.075	18.8
10	10	11200	0,45	0,2		
20	10	9400	0,67	0,26		
30	10	5300	0,98	0,22		
10	7	14600	0,17	0,1	0.0038	0.95
20	7	13900	0,21	0,11		
30	7	13800	0,18	0,1		
40	7	13800	0,19	0,11		

*відносно вмісту ДМАЕМу

Це свідчить про різну топохімію перебігу стадій полімеризації при різних значеннях рН водного розчину. В лужному середовищі елементарні стадії переважно локалізовані в міцелоподібних структурах, збагачених не розчинним у воді МП, а в нейтральному – перебіг основних елементарних стадій локалізований на межі розділу фаз, де при постійній сумарній поверхні системи концентрація МП в зоні полімеризації є постійною. Полімери мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, синтезовані полімеризацією у ДМФА, містять меншу кількість цільових пероксидовмісних продуктів та мають менші молекулярні маси порівняно з полімеризацією у водному розчині (табл. 4.14), що обумовлене збільшенням імовірності обриву полімерних радикалів на молекулах ДМФА та топохімічними розбіжностями полімеризації, ініційованої ОВІС у воді і ДМФА. Очевидно, саме топохімія полімеризації водорозчинного катіонного мономеру ДМАЕМ, ініційованої ОВІС мПЕГ- Se_4^{4+} в присутності МП, пояснює залежність констант передачі полімерного радикалу на МП від рН середовища (Рис.4.14б). Збільшення величини константи передачі на МП у водно-лужному середовищі у порівнянні із її значенням при полімеризації ДМАЕМ у ДМФА спричинене переважним перебігом елементарних стадій полімеризації у стабілізованій мПЕГ мікроемульсії, де знаходиться нерозчинний у воді МП.

Із залежностей швидкості полімеризації мономерів різної полярності, ініційованої системою мПЕГ – Ce^{4+} у воді (рис. 4.15), від концентрації ОВІС видно, що швидкості полімеризації суттєво вищі за швидкості полімеризації у ДМФА та пропорційно зростають із збільшенням молекулярної маси мПЕГ. Це, очевидно, обумовлене не лише збільшенням при цьому концентрації первинних радикалів, але й зростанням дисперсності колоїдної системи та збільшенням кількості гетерофазних міцелоподібних структур, які утворюють у розчині молекули мПЕГ, що приводить до збільшення швидкості полімеризації.

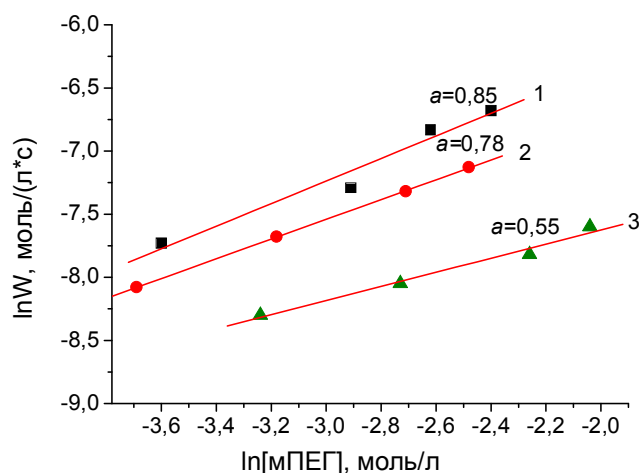


Рис.4.15. Залежність швидкості полімеризації СТ (1), ВА (2) та NBП (3) у воді від концентрації ініціюючої системи (298K , $[\text{ПЕГ}(550)]:[\text{Ce}^{4+}]=1:1$ моль/моль)

Збільшення швидкості полімеризації при зменшенні полярності мономерів пояснюється переходом від полімеризації у водному розчині водорозчинного NBП до гетерогенної полімеризації ВА та Ст і утворенням ними емульсій, стабілізованих ПЕГ. Збільшення порядків за концентрацією ініціатора в ряду $\text{NBП} < \text{ВА} < \text{Ст}$ при зменшенні їх розчинності у воді підтверджує локалізацію елементарних стадій ініціювання, росту та передачі ланцюгів на МП в гідрофобних зонах міцелоподібних структур, збагачених водонерозчинним телогеном. Підтвердженням та важливим наслідком цього є зростання селективності утворення та виходу блок-кополімерів з кінцевими ланками МП (табл. 4.16, 4.17).

Очевидно, знаходження мПЕГ та МП внаслідок різної розчинності в основному у різних фазах зменшує витрату МП на взаємодію з радикалами ПЕГ $^{\bullet}$, що є також

можливою причиною збільшення виходу блок – кополімерів, які містять кінцеві пероксидні фрагменти, у порівнянні з полімерами, що отримані в ДМФА (табл.4.14).

Порівняння швидкостей полімеризації, ініційованої молекулами мПЕГ, свідчить про збільшення їх реакційної активності в утворенні вільних радикалів у ОВІС із зростанням їх довжини (табл. 4.16).

Таблиця 4.16
Кінетичні параметри полімеризації, ініційованої системою мПЕГ- Ce^{4+} , (H_2O , 298К, $[\text{мПЕГ}]:[\text{Ce}^{4+}]=1:1$ моль/моль)залежно від довжини ланцюга мПЕГ

Мономер	M_n мПЕГ, г/моль	$[\text{мПЕГ}] \cdot 10^2$, моль/л	$W_p \cdot 10^4$, моль/л·с	$W_{in} \cdot 10^6$, моль/л·с	$k_n \cdot 10^2$, л/моль·с	Порядок за ініціатором	k_{in} , л/моль·с, $\times 10^3$	$k_p/k_o^{0.5}$	Ефективність ініціювання
Ст	550	2,73	4,40	9,68	0,78	0,85	5,3	0,14	0,14
		5,46	6,80	23,1					0,14
		7,27	10,8	58,3					0,25
		9,10	12,5	70,0					0,27
	5000	0,3	5,05	6,25	9,1	0,90	57,5	0,18	0,45
		0,6	6,90	11,9					0,50
		0,8	17,6	33,7					0,80
		1,5	19,0	85,1					0,91
ВА	550	2,50	3,11	9,61	0,54	0,70	2,93	0,10	0,15
		4,17	4,63	21,4					0,19
		6,64	6,65	44,2					0,21
		8,50	7,99	63,8					0,25
	5000	0,3	2,50	6,25	1,98	0,79	38,1	0,10	0,4
		0,55	5,30	28,1					0,9
		1,5	8,50	72,3					0,9
НВП	550	3,90	2,49	6,51	0,20	0,65	0,35	0,11	0,1
		6,50	3,20	10,8					0,1
		10,4	4,00	16,8					0,1
		13,0	5,95	26,3					0,1
	5000	0,43	3,90	14,5	2,04	0,72	45,2	0,10	0,5
		0,72	4,50	19,2					0,6
		1,14	7,62	55,2					0,9
		1,40	9,00	77,0					0,9

Очевидно, збільшення довжини мПЕГ спричиняє утворення більшої кількості колоїдних зон, в яких відбувається перебіг елементарних стадій полімеризації. Особливо характерним це є для нерозчинного у воді Ст, що обумовлює збільшення швидкості його полімеризації (табл.4.16). Порядок швидкості полімеризації за концентрацією ОВІС свідчить про переважно лінійний обрив в результаті передачі полімерних

ланцюгів, частка якого зростає із збільшенням довжини ланцюга мПЕГ внаслідок збільшення кількості гідрофобних зон, в яких локалізовані в основному мономер та передавач ланцюга та де переважно відбувається полімеризація. Це сприяє збільшенню виходу блок-кополімерів із кінцевими пероксидними фрагментами МП.

Таблиця 4.17

Характеристика блок кополімерів мПЕГ з різними мономерами (H_2O , 298 K, $[mPEG]:[Ce^{4+}]=1:1$ моль/моль)

Мономер	мПЕГ Mn, г/моль	$[mPEG] \cdot 10^2$, моль/л	M _n , г/моль	Вміст МП- ланок, % мас.	F(МП) (вихід продукту з кінцевим пероксидним фрагментом)
Стирол	550	2,73	3600	2,95	0,43
		5,46	2200	3,10	0,27
		7,27	2000	3,19	0,26
		9,10	2000	3,35	0,27
	5000	0,3	8000	3,8	1,14
		0,6	7000	4,0	1,09
		0,8	6500	4,1	1,06
		1,0	6300	4,2	1,06
ВА	550	2,50	3100	2,1	0,25
		4,17	2900	2,2	0,25
		6,64	2500	2,3	0,23
		8,50	2200	2,4	0,21
	5000	0,3	8100	2,98	0,98
		0,55	7700	3,20	0,95
		1,1	6800	4,30	1,05
NBП	550	3,90	4100	1,32	0,22
		6,50	3500	1,25	0,20
		10,4	2800	1,75	0,20
		13,0	2600	1,88	0,20
	5000	0,43	8500	1,3	0,45
		0,72	8000	1,55	0,5
		1,14	7000	1,65	0,42
		1,40	6300	2,08	0,52

Збільшення величини співвідношення констант швидкостей росту та обриву ланцюга порівняно з відомими із літератури [365] та величинами, отриманими при полімеризації в ДМФА, пояснюється також переважним перебігом елементарних стадій полімеризації у воді в мікроколоїдних зонах, в яких константа швидкості обриву є меншою. Причому, якщо для водорозчинного мономеру NBП, співвідношення констант $k_p/k_o^{0.5}$ практично незмінне, то величина співвідношення констант швидкостей при полімеризації СТ у воді суттєво збільшується (табл.4.18). Однак, внаслідок топомічних особливостей полімеризації, ініційованої OBIC у воді, конс-

танта передачі на МП є порівняно із константою передачі у ДМФА більшою, що пояснюється як локалізацією полімеризації в колоїдних зонах, збагачених МП, так і відсутністю в системі ДМФА, який також є ефективним передавачем ланцюгів.

Таблиця 4.18

Характеристика блок кополімерів мПЕГ –блок- полі(НВП)-МП, отриманих полімеризацією, ініційованою у воді ОВІС $[мПЕГ]:[Ce^{4+}]=1:1$ моль/моль

мПЕГ Mn, г/моль	Вміст МП* в мон. суміші, %мол	M _г , г/моль	Вміст МП в поліме- рі, %мол	F(МП) (ви- хід продукту з кінцевим пероксидним фрагментом)	Відносна константа передачі на МП C _{МП}	Константа передачі k _{МП} , л/моль·с
550	10	3500	1,25	0,20	0,053	48
	20	3300	1,85	0,25		
	30	3000	1,93	0,24		
	40	2800	2,52	0,28		
5000	10	8000	1,55	0,5	0,073	65
	20	7800	1,79	0,55		
	30	7200	2,05	0,59		
	40	6900	2,48	0,68		

Таблиця 4.19

Характеристика полімеризації, ініційованої системами, що містять мПЕГ різної довжини та Е-30 (H₂O, 298 K, $[мПЕГ]:[Ce^{4+}]=1$, $[E-30]=1\%$ на H₂O)

Мономер	Mn мПЕГ, г/моль	$[мПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л	$W \cdot 10^4$, моль/л·с	$k_p \cdot 10^2$, л/моль·с	Порядок за ініціатором	Mn, г/моль	Вміст ланок МП, % _{мас}	F(МП)
Ст	550	2,73	9,32	2,02	0,88	3900	2,00	0,30
		5,46	15,9			2900		
		7,27	21,2			2500		
		9,10	27,5			2100	3,00	0,24
	5000	0,3	10,2	28,1	0,98	7800	3,55	1,11
		0,6	16,9			6900	3,78	1,05
		0,8	27,6			6600		
		1,0	32,0			6500	4,30	1,23
НВП	550	3,90	8,2	0,69	0,66	4700	0,23	0,05
		6,50	11,0			4100		
		10,4	15,4			3100	0,49	0,06
		13,0	18,0			2800	0,58	0,07
	5000	0,43	8,0	4,5	0,75	8200	0,85	0,27
		0,72	9,85			7300	0,95	0,28
		1,14	16,2			7000		
		1,40	19,0			6800	1,05	0,29

На відміну від блок-кополімерів з фрагментами поліСТ та поліВА, вихід блок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(НВП)-МП із кінцевим фрагментом МП мало залежить від довжини блоку ПЕГ, який використовували як компонент ОВІС при полімеризації. Це, на нашу думку, пояснюється знаходженням водорозчинного НВП і нероз-

чинного у воді МП у різних фазах, причому, утворення гідрофобних міцелоподібних зон молекулами ПЕГ, в яких в основному знаходиться МП, частково ізолює його від зони реакції росту та передачі ланцюга радикалом полі(НВП)[•]. На користь цього пояснення свідчать результати дослідження синтезу блок-кополімерів з кінцевим фрагментом МП полімеризацією в присутності емульгатора Е-30 (табл. 4.19). Солюбілізація МП в міцелах, утворюваних Е30, також обумовлює помітне зменшення вмісту блок-кополімерів, що містять кінцеві фрагменти МП. Із табл. 4.17 та 4.19 видно, що вихід кополімерів з блоком полі(НВП) та з кінцевим пероксидним фрагментом при ініціюванні мПЕГ(550) полімеризації у водному розчині в присутності Е-30 зменшується майже в п'ять раз, а при ініціюванні мПЕГ(5000) в 2 рази порівняно з полімеризацією у відсутності Е-30. При додаванні ДМФА як агенту масопереносу в реакційну систему з Е30 при полімеризації НВП вихід пероксидовмісних цільових блок-кополімерів збільшується (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Характеристика полімеризації НВП у Н₂O в присутності 1% Е30 та різної кількості ДМФА (Н₂O, 298 К, [мПЕГ]:[Ce⁴⁺]=1)

%ДМФА у воді	[мПЕГ] · 10 ² , моль/л	W _п · 10 ⁴ , моль/л · с	M _n , г/моль	Вміст ланок МП, % мас	F(МП)
0 (без Е-30)	3,90	2,49	4100	1,32	0,22
0	3,90	8,20	4700	0,23	0,05
8	3,90	8,00	3900	1,65	0,41
38	3,90	9,50	2200	1,24	0,20
100(без Е-30)	3.90	6,00	1500	0,65	0,04

Відомо [497], що швидкість дисперсійної полімеризації визначається кількістю утворюваних міцел та ПМЧ, в яких відбуваються елементарні стадії полімеризації. Прискорення полімеризації НВП та Ст в дисперсіях, що містять Е-30 та мПЕГ₅₅₀, у порівнянні з дисперсіями, що містять лише мПЕГ, свідчить про помітне зростання кількості міцелярних та міцелоподібних структур, які утворюють молекули Е-30 та мПЕГ і в яких відбувається перебіг полімеризації. Причому, при додаванні Е-30 швидкість полімеризації в дисперсії з мПЕГ меншої довжини зростає суттєво більше ніж в дисперсії, яка містить високомолекулярний мПЕГ5000 (рис. 4.16).

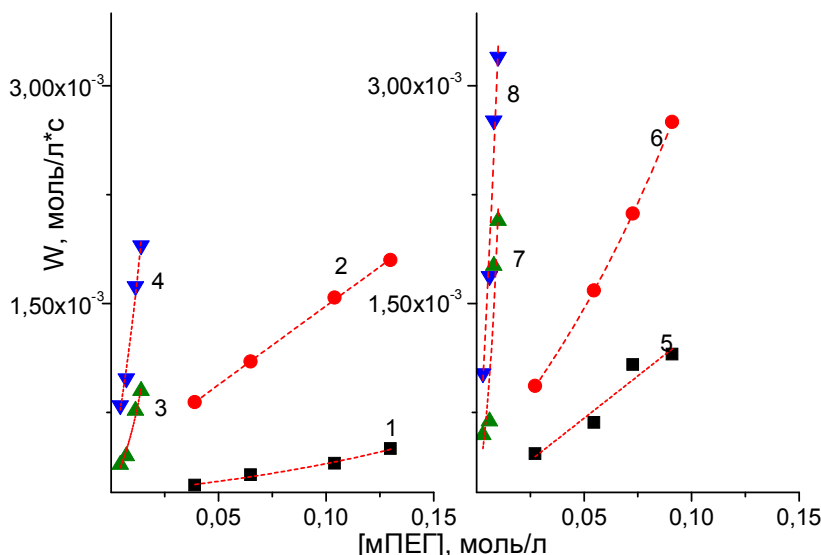


Рис. 4.16. Залежність швидкості полімеризації NBП (1-4) та Ст (5-8) від концентрації ОБІС [мПЕГ] - $[Ce^{4+}]$ без Е-30 (1,3,5,7) та в присутності 1% Е-30 (2, 4,6,8). 1, 2,5,6 – мПЕГ550; 3, 4,7,8 – мПЕГ5000 (H_2O , 298 K, $[mPEG]:[Ce^{4+}]=1:1$ моль/моль)

Це пояснюється, на нашу думку, тим, що в дисперсії, яка містить мПЕГ більшої довжини, кількість утворюваних ним гідрофобних структур, в яких локалізовані елементарні реакції полімеризації, є визначальною і внесок міцел, утворюваних Е-30, на відміну від системи, яка містить мПЕГ550, є знехтуваною для утворення загальної кількості міцелоподібних структур. На користь утворення молекулами мПЕГ5000 визначальної кількості мікрогетерогенних структур, в яких відбувається полімеризація, свідчить вища швидкість полімеризації стиролу, ніж NBП, в дисперсіях з ним, а також практична незалежність швидкостей полімеризації стиролу, на відміну від NBП, в системах з мПЕГ5000 та системах, які містять одночасно мПЕГ5000 і Е-30.

Утворення блок-кополімерів, які містять блок полімерного відновника та блок функціонального полімеру і кінцевий пероксидний фрагмент МП, в результаті полімеризації, ініційованої ОБІС, досліджено спектральними методами, гель-проникною хроматографією, функціональним та елементним методами аналізу.

Наявність смуг поглинання в ФП-ІЧ-спектрах мПЕГ-блок-полі(NBП)-МП та ПЕГ-блок-полі(NBП)-МП (Додаток В, рис.2) при 1100 см^{-1} , що відповідає коливанням С–О етерних груп ПЕГ (мПЕГ) та сигнал його спиртової групи –ОН при 1200 см^{-1} , свідчить про входження фрагментів відновника ОБІС в структуру блок - кополімерів. Спектри зразків містять також смуги поглинання при 2950 см^{-1} та 2890 см^{-1} ,

характерні для валентних (асиметричних та симетричних), а також ножничних (1420 см^{-1}) та маятникових (850 см^{-1}) коливань метиленових груп основного полімерного ланцюга. Інтенсивна смуга при 1660 см^{-1} відповідає валентним коливанням $\text{C}=\text{O}$ - групи піролідонового циклу блоку поліNBП. Смути при 1280 см^{-1} та 1420 см^{-1} характерні для піролідонового кільця та відповідають коливанням по $\text{C}-\text{N}$ та $\text{C}-\text{H}$ зв'язках. Різниця інтенсивності смуг поглинання пояснюється різною молекулярною масою фрагментів мПЕГ та ПЕГ в досліджуваних полімерах.

Склад полімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП та ПЕГ-блок-[полі(ДМАЕМ)-МП]₂ також підтверджували спектроскопічним та функціональним аналізами. Про присутність блоків мПЕГ та ПЕГ в кополімерах свідчать інтенсивні смуги поглинання в області $1150 - 1000\text{ см}^{-1}$, що є характерними для етерних $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ груп. Ланкам ДМАЕМу у спектрах відповідають смуги валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ - та $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ груп в області 1725 см^{-1} та 1230 см^{-1} відповідно, сигнал при 1470 см^{-1} , де проявляються асиметричні деформаційні коливання бічної $-\text{CH}_3$ групи основного ланцюга та сигнал валентних коливань $-\text{C}-\text{N}-$ групи при 875 см^{-1} . (ДодатокВ, рис.3, табл. 1)

Відомо [349], що в результаті кополімеризації ВА і МА утворюються кополімери з послідовним чергуванням мономерних ланок ВА і МА. На ФП-ІЧ- спектрі (ДодатокВ, рис.4) блок-кополімерів, в яких один блок є кополімером ВА та МА, наявні смуги при 1100 та 1050 см^{-1} , що відповідають коливанням етерних $\text{C}-\text{O}$ груп та підтверджують входження ПЕГ в структуру полімеру. Коливанням $\text{C}-\text{O}$ зв'язків карбоксильних груп малеїнового ангідриду та вінілацетату відповідають смуги в області 1560 та 1300 см^{-1} . Смути поглинання при $3180/3060\text{ см}^{-1}$, 1425 см^{-1} та 840 см^{-1} відповідають валентним асиметричним/симетричним, ножичним та маятниковим коливанням $\text{C}-\text{H}$ груп, відповідно основного полімерного ланцюга.

Входження фрагментів МП в структуру мПЕГ-блок-полі(NBП)-МП (Додаток, рис.5а) підтверджується наявністю наступних сигналів в ^1H ЯМР:

- 1) складний набір сигналів протонів бензенового ядра з хімсусами $6,9-7,25$ м.ч., які відповідають протонам 1,4-заміщеного бензенового ядра;
- 2) синглет з хімсусом $1,35$ м.ч., який відповідає протонам гем-диметильних груп $\text{PhCMe}_2\text{OOMe}_3$ пероксиізопропільного замісника бензенового ядра;

3) вузький синглет з хімізсувом 1,33 м.ч., який відповідає сигналам протонів *трет*-бутилпероксигрупи $\text{Me}_3\text{COOCMe}_2\text{Ph}$.

Сигнали при 3,37 м.ч. та 3,24 м.ч. відповідають протонам метиленових груп ланцюга мПЕГ та його кінцевій метильній групі, відповідно. Ланки NBП можна ідентифікувати за сигналами протонів метиленових (1,9 м.ч.) та слабкими сигналами –СН- (4,6 м.ч.) основного полімерного ланцюга та сигналів протонів піролідонного циклу - метиленових груп $-\text{CH}_2-\text{N}-$ з хімічним зсувом 3,51 м.ч., протонів $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ і $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ груп при 2,21 - 2,07 м.ч.

Спектр ПЕГ-блок-[полі(NBП)-МП]₂ (Додаток, рис.5б) містить ті самі сигнали, крім сигналу протонів кінцевої метильної групи мПЕГ, яка відсутня в структурі ПЕГ.

Визначені з отриманих ЯМР-спектрів молекулярні маси полімерів по сигналах протонів метиленових груп мПЕГ та ПЕГ і протонів піролідонного циклу становлять 1550 та 1995 г/моль. Ці дані практично співпадають з результатами гель-проникної хроматографії, наведеними в табл. 4.10.

Про наявність кінцевого МП фрагменту у копомерах мПЕГ-блок-полі(ВА-МАНГ)-МП свідчить присутній у їх ¹Н ЯМР спектрах (Додаток В, рис.6) набір сигналів протонів бензольного ядра з хімізсувами 7,0-7,3 м.ч. Сигнали в області 3,50 м.ч. та 3,42 м.ч. відповідають протонам метиленових груп основного ланцюга ПЕГ та його кінцевої метильної групи. Присутність ланок вінілацетату підтверджується наявністю сигналів з хімічним зсувом 6,18, що належить протонам біля ацетоксигрупи $-\text{CH}-\text{OAc}$ в основному полімерному ланцюзі, та вузького синглетного сигналу з хімізсувом 2,72 м.ч., що належить протонам ацетильної групи.

Із ¹Н ЯМР-спектрів (Додаток, рис.7) мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманого в результаті полімеризації, ініційованій редокс системою Ce^{4+} - мПЕГ у воді, видно, що входження мПЕГ в структуру полімеру підтверджується сигналами хімічного зсуву при 3,51 та 3,44 м.ч ¹Н ЯМР-спектрів, що відповідають протонам CH_2 – груп основного ланцюга, а також сигналом при 3,24 м.ч. кінцевої CH_3 – групи мПЕГ. Ланки ДМАЕМу в полімері можна ідентифікувати за наступними сигналами: протони метильних груп $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ проявляються у вигляді інтенсивного піку при 2,79 м.ч., пік в області 4,23 м.ч. відповідає метиленовим групам $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

сигнали протонів бічної метильної групи $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-$ проявляються в області 1,18 м.ч., а протони метиленової групи основного ланцюга - при 1,91 м.ч. Наявність кінцевої пероксидвмісної групи в структурі полімеру підтверджується присутністю в спектрі сигналів протонів бензольного кільця (7,22 та 7,14 м.ч.), трет-бутильної $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$ (1,1 м.ч.) та гем-диметильної $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$ (1,50 м.ч.) груп фрагменту МП.

Структуру мПЕГ-блок-полі(НВП)-МП, що був отриманий у воді, підтверджували ^1H ЯМР спектроскопією (Додаток, рис.8). Сигнал при 3,37 м.ч. відповідає протонам метиленових груп ланцюга мПЕГ. Ланки НВП можна ідентифікувати за набором сигналів протонів піролідонного циклу - метиленових груп $-\text{CH}_2-\text{N}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ і $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ з хімічним зсувом в області 3,50м.ч., 2,43м.ч. та 2,05м.ч., відповідно. Сигнали протонів метинових груп основного полімерного ланцюга проявляються при 5,82м.ч. груп, тоді як сигнали протонів метиленових проявляються в тій самій області, що і протони групи $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ піролідонного циклу. Для фрагментів МП характерними є набір сигналів з хім. зсувами 6,9 – 7,3м.ч., що відносяться до протонів бензенового ядра, та сигнали протонів *трет*-бутильної та гемдиметильної груп при 1,43м.ч. та 1,45м.ч.

Встановлена в результаті досліджень, представлених в цьому підрозділі, можливість регулювання ефективності, швидкості ініціювання та співвідношення між різними механізмами обриву полімерних радикалів є зручним інструментом контролю не лише швидкості полімеризації, але й довжини і молекулярно-масового розподілу полімерів та селективності і виходу цільових блок-кополімерів з кінцевим пероксидним фрагментом.

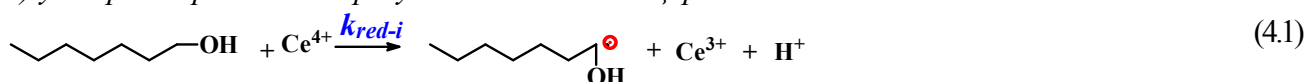
4.1.5. Кінетична схема та механізм полімеризації, ініційованої OBIC $\Phi\text{-OH}$... Ce^{4+} в присутності МП

В попередніх підрозділах встановлено, що кількість та реакційна здатність утворених радикалів та, відповідно, співвідношення їх участі в елементарних стадіях ініціювання, передачі та обриву ланцюгів за різними механізмами визначаються природою відновника, концентраціями ініціюючих систем та пероксидовмісного передавача ланцюга МП. Виходячи з цих досліджень та літературних даних, нижче

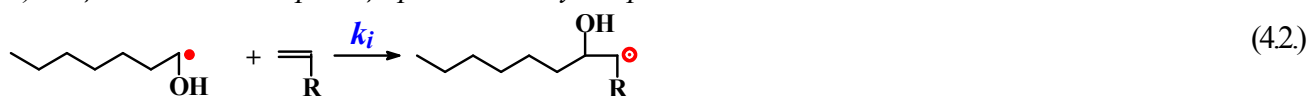
представлений аналіз імовірних реакцій, в яких виникають та гинуть вільні радикали, в реакційних системах, що містять функціональний відновник (Ф-ОН), комплексну сіль Ce(IV), мономер та передавач ланцюга МП. Кінетичні особливості полімеризації, ініційованої OBIC, що містять комплексну сіль Ce(IV), синтетичні або природні відновники, пероксидний передавач ланцюга МП та мономери, і аналіз функціонального складу отриманих продуктів полімеризації дозволяють запропонувати механізм утворення поліпероксидів телехелатної та блочної будови, який полягає в перебігу елементарних стадій полімеризації, співвідношення швидкостей яких визначає сумарну швидкість процесу та вихід і будову цільового пероксидвмісного полімеру

1. Схема перебігу реакцій в результаті яких відбувається формування цільового продукту:

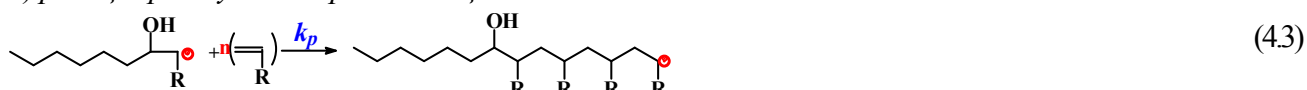
1) утворення радикалів в результаті взаємодії церій-іона з відновником



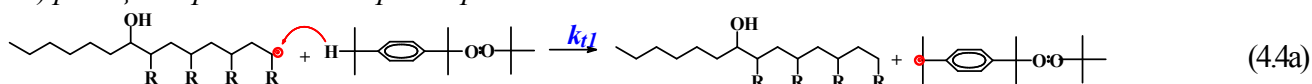
2) Ініціювання полімеризації радикалом, утворюваного відновником



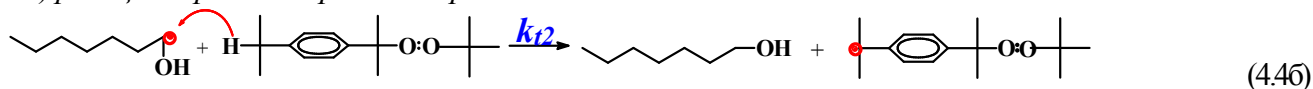
3) реакція росту полімерного ланцюга



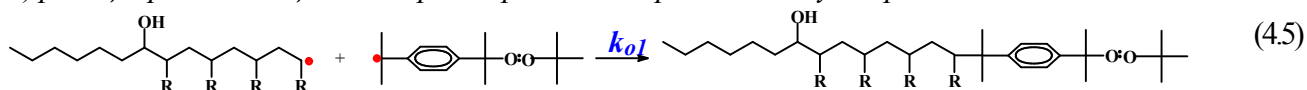
4а) реакція передачі полімерного радикала на МП



4б) реакція передачі первинного радикала на МП

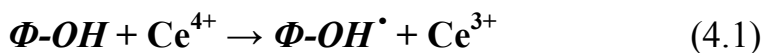


5) реакція рекомбінації полімерного радикала з радикалом, утворюваним з МП



де k_{red-i} - константа швидкості редокс ініціювання - величина константи становить $= 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ і залежить від молекулярної маси полі етиленгліколю - відновника;

k_i - константа швидкості ініціювання полімеризації (швидкість взаємодії первинного радикала з мономером) - величина знаходиться в межах $3,0 \cdot 10^{-3} \dots 5,0 \cdot 10^{-3} \text{ (л/моль} \cdot \text{c)}$ (для ДМФА) та $3,0 \cdot 10^{-2} \dots 5,0 \cdot 10^{-2} \text{ (л/моль} \cdot \text{c)}$ (для H₂O) і залежить як від молекулярної маси відновника, так і від природи мономеру і від середовища;



Аналіз кінетичних досліджень та структур отриманих продуктів полімеризації показав, що активність та кількість отримуваних радикалів збільшується із зменшенням довжини ланцюга аліфатичного спирту та збільшенням довжини ПЕГ, що є відновниками у системі. Кількість та активність первинних радикалів визначає імовірність перебігу реакцій, в яких вони можуть перетворюватися в інші радикали або гинути.

2. Реакції, в які можуть вступати радикали $\Phi\text{-OH}^\bullet$:



Очевидно, що швидкість реакції первинного ініціювання (4.2), тобто взаємодії радикалів, утворених молекулами відновника, з мономерами залежить від константи швидкості їх утворення, яка визначає їх кількість, активності радикалів та від природи мономерів. Достатньо високу імовірність слід очікувати від перебігу реакції радикалів з МП (4.4б) та їх гибелі внаслідок відриву атому Гідрогену, результатом чого є утворення малоактивних радикалів МП $^\bullet$. Зрозуміло, що імовірність реакції (4.4б) визначається кількістю та активністю радикалів відновника та вмістом МП, наявністю, концентрацією та активністю мономерів. Експериментально підтверджено перебіг реакції рекомбінації радикалів, утворюваних з відновника, з радикалами МП $^\bullet$ (4.8в), що приводить до утворення певної кількості низькомолекулярних та полімерних моно-, ди- та поліпероксидів, навіть у відсутності мономерів. Імовірність такої реакції також перш за все залежить від активності і кількості утворених відновником радикалів та вмісту в системі передавача ланцюга МП. В літературі [366,496,484,479] вказують на імовірність перебігу реакції (4.6) взаємодії радикалів, утворених відновником, з катіонами Церію, результатом чого є утворення продуктів окиснення, скоріше за все альдегіду. Однак, нами в реакційній суміші таких продуктів не виявлено, що, на нашу думку, свідчить про малий внесок такої реакції в сумар-

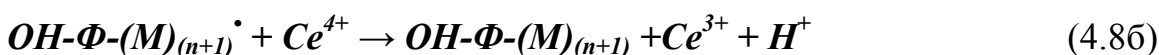
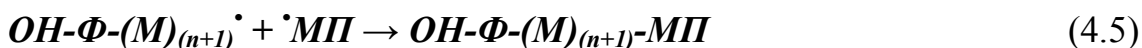
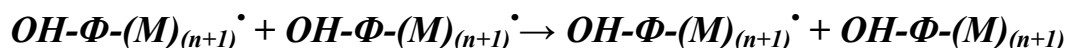
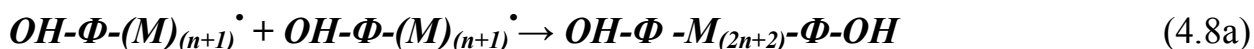
рний процес. Для активних радикалів, утворюваних відновниками, в певних умовах не можна виключати можливість «ефекту клітки» (4.7), що спричиняє зменшення їх вмісту в результаті взаємодії між собою. Очевидно, що «ефект клітки» є більш імовірним для дифузійно рухливих низькомолекулярних радикалів і в меншій мірі для радикалів, утворених молекулами ПЕГ та мПЕГ. Однак, при утворенні відновником великої кількості радикалів та їх високій активності, найбільш імовірною є їх взаємодія з молекулами мономеру, тобто реакція первинного ініціювання та, відповідно, росту ланцюга, та, в меншій мірі, з передавачем ланцюга МП залежно від його концентрації, що збільшує вміст в системі радикалів, утворених з МП.

3. Реакції, в які може вступати радикал $OH-\Phi-M^{\bullet}$:



Очевидно, що в реакційній системі при високій концентрації мономеру, первинні радикалі в основному витрачаються на зародження та ріст полімерних ланцюгів (4.3).

4. Реакції обриву полімерних радикалів $Red-(M)_{(n+1)}^{\bullet}$:



Кінетичні дослідження, структурні і молекулярно-масові характеристики продуктів, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої ОБІС Ce^{4+} Φ -ОН, свідчать про імовірність гибелі полімерних радикалів за механізмами, квадратичного та лінійного обривів. Імовірність та внесок кожного з них визначається концентрацією та активністю радикалів відновника і, відповідно, концентрацією полімерних радикалів, концентрацією передавача ланцюга МП та умовами полімеризації - перш за все, температурою і топохімією процесу полімеризації. Результати досліджень, описані в попередніх підрозділах, свідчать, що такі загальні закономірності є властивими для всіх досліджених систем, незалежно від природи відновника в ОБІС.

Аналіз кінетичних досліджень та продуктів полімеризації свідчить про найбільшу імовірність перебігу реакцій 4.4а, 4.3, 4.8а. Продуктів, які мали би утворюватися за реакціями 4.8б та 4.8г, не виявлено. Очевидно, внесок цих реакцій в сумарний процес полімеризації є не високим внаслідок малої концентрації компонентів ОВІС.

Залежно від активності та кількості радикалів, що утворюються, імовірність їх обриву внаслідок взаємодії між собою або/та з молекулами МП є різною. Зростання активності радикалу супроводжується збільшенням внеску таких взаємодій у загальну кінетичну схему процесу, що спричиняє вплив на механізм обриву полімерних радикалів та, відповідно, на значення порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціатору у рівнянні швидкості.

Певні кінетичні відмінності, обумовлені активністю, рухливістю та кількістю утворюваних різними відновниками радикалів детально проаналізовані у відповідних підрозділах. Так, незважаючи на підвищення активності радикалів, утворюваних мПЕГ із ростом їх довжини, внесок квадратичного обриву в загальну гибель радикалів, що ростуть, зменшується внаслідок зменшення при цьому рухливості радикалів блок-кополімерної будови мПЕГ-блок-полі(НВП)_n^{*}. В той же час зростання активності та кількості рухливих низькомолекулярних радикалів, утворюваних аліфатичними спиртами в окисно-відновних системах при зменшенні їх довжини, приводить до збільшення швидкості ініціювання та швидкості квадратичного обриву.

4.1.6. Дослідження синтезу моно-, ди та поліпероксидів в результаті реакцій передачі-обриву радикалів відновника за участю МП в окисно-відновних системах

Реакція взаємодії первинного полімерного радикалу з радикалом, утворюваним в результаті відриву атому Гідрогену від МП (схема (4.4б)), яка не приводить до отримання цільового гетеротелехелатного або блок-полімеру з кінцевим пероксидним фрагментом, є цікавою та важливою з точки зору отримання нових функціональних низькомолекулярних або полімерних пероксидів, в тому числі поверхнево-активних. В даній роботі такий спосіб отримання ПЕГ-вмісних поліпероксидів запропанованої будови представлено вперше. На користь перебігу реакцій, наведених у схемі (підрозділ 3.1.6), свідчить утворення в результаті взаємодії радикалів Ф-ОН^{*} з МП^{*} низькомолекулярних та полімерних моно-, ди- та поліпероксидів, навіть

за відсутності мономерів в досліджених окисно-відновних системах. Із досліджень сполук, отриманих в результаті взаємодії радикалів, утворюваних з молекул відновників, та радикалів, утворюваних з МП[•], видно (табл.4.21), що вміст пероксидних фрагментів МП та вихід низькомолекулярних та полімерних моно-, ди- та поліпероксидів визначається природою відновника та активністю радикалів, які він утворює. Зростання активності радикалу супроводжується збільшенням вмісту пероксидних фрагментів в структурі отриманих речовин.

Із схеми (рис.4.17) видно, що перебіг реакцій генерування відновниками вільних радикалів, їх взаємодії з МП з утворенням радикалів МП[•] та подальшої рекомбінації радикалів відновника з ними приводить до утворення пероксидовмісних сполук, які поєднують в молекулах функціональні фрагменти або ланцюги відновника та пероксидний фрагмент МП.

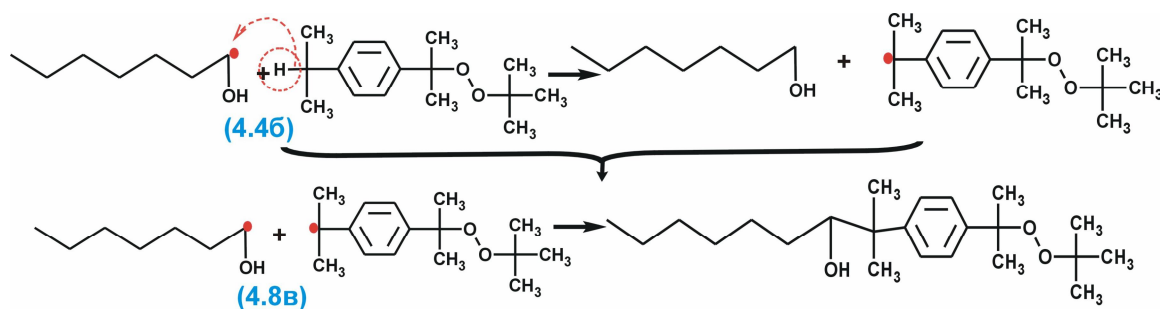


Рис. 4.17. Схема утворення моно-, ди- та поліпероксидів спиртів, ПЕГ, сахаридів в результаті реакцій передачі/обриву радикалів на МП

Із результатів газохроматографічного аналізу продуктів розкладу виділених пероксидовмісних сполук Φ -МП (табл. 4.21) видно, що відносний вміст пероксидного фрагменту МП визначається активністю радикалів, утворюваних відновниками ПЕГ, та збільшується із збільшенням довжини їх ланцюга.

Таблиця 4.21

Характеристики функціональних пероксидів, отриманих в результаті реакцій передачі/обриву, ініційованих ОВІС Ce^{4+} - Φ -ОН в присутності МП ($[\text{Ce}^{4+}] = 0,01$ моль/л, $[\text{МП}] = 0,009$ моль/л, $T = 298$ К)

Адукт	F(МП)	% МР мольн
мПЕГ ₅₀₀₀ -МП	0,45	30,6
мПЕГ ₂₀₀₀ -МП	0,09	7,6
мПЕГ ₅₅₀ -МП	0,01	0,8
ПЕГ ₁₂₀₀ -МП	0,16	11,8
ПЕГ ₆₀₀ -МП	0,05	3,3
ПЕГ ₃₀₀ -МП	0,04	2,2
C ₁₂₋₁₄ -МП	0,25	11,6

Виходячи із дослідження властивостей та складу отриманих пероксидів їх можна представити загальними структурами (рис. 4.18).

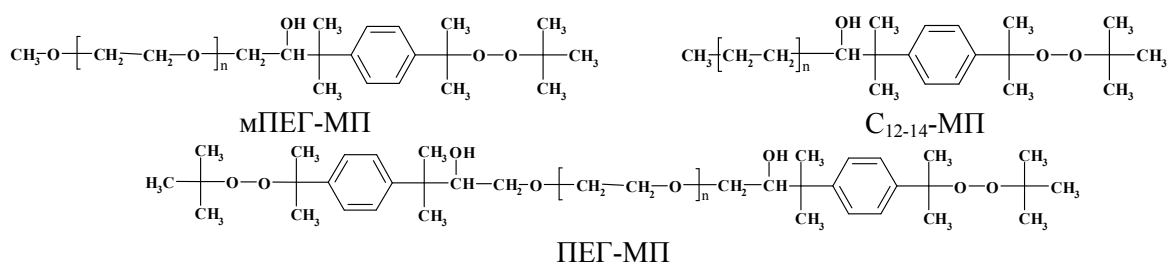


Рис. 4.18. Загальні структури функціональних пероксидів, отриманих в результаті реакцій передачі/обриву в присутності окисно-відновних систем Ce^{4+} - Ф-ОН та монопероксину.

Наявність в ІЧ-спектрах (Додаток В, рис. 9а) смуги поглинання, що відповідають валентним (асиметричним/симетричним) та ножичним коливанням С-Н метиленових груп в вуглеводневому ланцюзі ($2920\text{ см}^{-1}/2850\text{ см}^{-1}$ та 1465 см^{-1}), валентним коливанням первинної гідроксильної групи спиртів (1050 см^{-1}) та маятниковим коливанням кінцевої -СН₃ групи аліфатичних ланцюгів (720 см^{-1}), підтверджують входження фрагменту аліфатичного спирту. Спектр пероксидної сполуки (Додаток В, рис. 9б) містить сигнали, що відповідають симетричним деформаційним коливанням *трет*бутильної (1440 см^{-1}) та гемдиметильної групи (1300 см^{-1}), а також деформаційним коливанням С-Н груп дизаміщених похідних бензолу (810 см^{-1} та 700 см^{-1}) та коливанням ароматичного кільця (1645 см^{-1}), що підтверджує наявність фрагменту МП, який входить в результаті взаємодії первинних радикалів з його молекулами відповідно до схеми (рис. 4.18).

Структуру продуктів рекомбінації радикалів, утворених мПЕГ та ПЕГ, і радикалу МП також підтверджували ІЧ-спектрами (Додаток В, рис. 10).

Обидва спектри містять смуги поглинання, характерні для ланцюгів ПЕГ та мПЕГ, а саме, вузькі інтенсивні піки в області 2900 см^{-1} та 1100 см^{-1} , що відповідають асиметричним валентним коливанням СН₂– та –С–О–С– груп полімерного ланцюга відповідно. Крім того, спектри адуктів містять набір смуг в області 1360 см^{-1} та 1280 см^{-1} , що відповідають симетричним деформаційним коливанням *трет*бутильної та гемдиметильної груп. Смуги при 840 см^{-1} та 710 см^{-1} відповідають деформаційним коливанням С–Н груп дизаміщених похідних бензолу що містяться в структурі монопероксину.

4.2. Синтез блок-кополімерів на основі полімерів з кінцевим пероксидним фрагментом.

В експериментальній частині (розділ 2) та роботах [302,453,480,359] описаний розроблений нами метод синтезу та властивості кополімерів з кінцевим фрагментом МП, отриманих в результаті радикальної кополімеризації ініційованої ДАК при підвищеній температурі. Їх характеристики представлено в табл.2.4. Видно, що вихід пероксидовмісних цільових кополімерів при такому способі помітно перевищує вихід пероксидовмісних гетеротелехелатних та блок-кополімерів, отримуваних полімеризацією, ініційованою ОВІС Ф-ОН – Ce^{4+} (підрозділ 4.1). Однак, лише при одностадійній полімеризації за участю ОВІС можливо отримати функціональні поверхнево-активні полімери з бажаними функціональними фрагментами і блоками.

Вододисперсійна полімеризація у воді, ініційована полі(ДМАЕМ)-МП та полі(ВА-ко-МА)-МП як поверхнево-активними макроініціаторами та емульгаторами одночасно, детально досліджена в роботі [453]. Однак, в результаті вододисперсійної полімеризації полімерні ланцюги, які входять в структуру утворюваних блок-кополімерів, відрізняються високою молекулярною масою, що унеможлиблює контроль ГЛБ блок-кополімерів. Вперше досліджена в цій роботі полімеризація в органічних розчинах, ініційована пероксидовмісними макроініціаторами телехелатної та блочної будови, забезпечує контроль довжин та ГЛБ утворюваних блок-кополімерів. Причому, послідовне ініціювання блок-кополімерами з кінцевими пероксидними фрагментами, які до цієї роботи не були відомими, забезпечує контрольований синтез блок-кополімерів вищої ієрархії з трьома і більше функціональними блоками в молекулі.

Тому дослідження радикальних реакцій утворення вільних радикалів та ініціювання полімеризації макроініціаторами з кінцевими пероксидними групами МП та порівняльний аналіз реакційної здатності телехелатних та блочних поліпероксидів в органічних та водних розчинах становлять задачу даного підрозділу.

4.2.1. Термічний розкладу пероксидних фрагментів МП телехелатних полімерів та ПЕГ- вмісних блок-кополімерів.

Як показано в роботах [359,453] та в попередньому розділі, в результаті полімеризації мономерів різної природи за участю функціонального пероксидного телогену МП утворюються гетеротелехелатні полімери, які містять карбоксильні, естер-

ні, третинні аміно та інші групи в основному ланцюзі та кінцеві пероксидні фрагменти МП. Необхідність встановлення впливу функціональності та довжини основного ланцюга на реакційну здатність пероксидних груп МП в утворенні вільних радикалів обумовили доцільність дослідження основних закономірностей їх термічного розкладу та ініціювання полімеризації в органічних та водних розчинах.

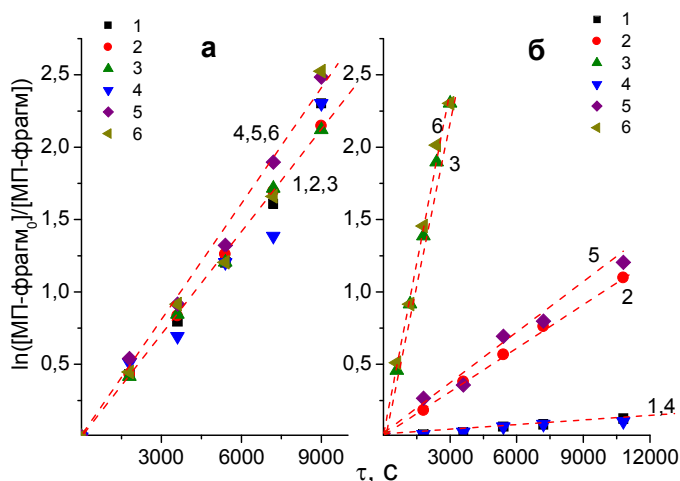


Рис. 4.19. Напівлогарифмічні анаморфози кінетичних кривих розкладу поліпероксидів у 1,4-діоксані. $T=403\text{K}$ початкова концентрація МП-фрагментів (ммоль/л): полі(ВА-ко-МАНГ)-МП: 1 – 0,4; 2 – 1,2; 3 – 2,0; полі(ДМАЕМ-ко-БА-МП): 4 – 0,4; 5 – 1,2, 6 – 2,0. (а) та напівлогарифмічні анаморфози розкладу при температурах: полі(ВА-ко-МАНГ)-МП: 1 – 373K; 2 – 393K; 3 – 413K; полі(ДМАЕМ-ко-БА-МП): 4 – 373K; 5 – 393K, 6 – 413K; початкова концентрація МП-фрагменту - 1,2 ммоль/л

Газохроматографічні дослідження продуктів розкладу пероксидних фрагментів МП в молекулах гетеротелехелатних та блок-кополімерів підтверджують наявність *трет*бутилового спирту і ацетону, які виникають в результаті перетворення вільних радикалів, що утворюються при термічній дисоціації та/або бімолекулярному розкладі пероксидних груп МП.

Таблиця 4.22

Константи швидкості термічної дисоціації та періоди напіврозкладу пероксидного зв'язку ТОП у 1,4-діоксані

Т, К	[МП-фрагм] ₀ , ·10 ³ моль/л	полі(ВА-МАНГ)-МП			полі(ДМАЕМ-БА)-МП		
		$k_h \cdot 10^4$, с ⁻¹	$\bar{k}_h \cdot 10^4$, с ⁻¹	$\tau_{1/2} \cdot 10^{-3}$, с	$k_h \cdot 10^4$, с ⁻¹	$\bar{k}_h \cdot 10^4$, с ⁻¹	$\tau_{1/2} \cdot 10^{-3}$, с
373	0,4	0,11	0,12±0,02	58,7	0,11	0,11±0,03	64,8
	0,8	0,12			0,12		
	1,2	0,12			0,11		
	1,6	0,13			0,11		
	2,0	0,12			0,09		
383	0,4	0,32	0,34±0,02	20,3	0,45	0,41±0,06	17,0
	0,8	0,34			0,47		

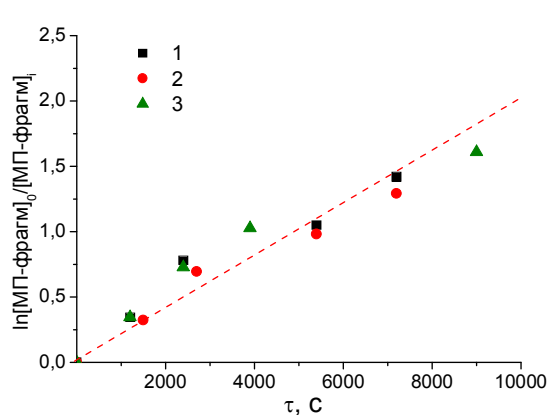
	1,2	0,34			0,36		
	1,6	0,35			0,41		
	2,0	0,34			0,36		
393	0,4	1,02	$1,0 \pm 0,01$	6,7	1,14	$1,09 \pm 0,03$	6,4
	0,8	1,03			1,04		
	1,2	1,03			1,13		
	1,6	1,04			1,07		
	2,0	1,03			1,08		
403	0,4	2,38	$2,4 \pm 0,02$	2,9	2,28	$2,49 \pm 0,06$	2,8
	0,8	2,36			2,51		
	1,2	2,37			2,66		
	1,6	2,33			2,44		
	2,0	2,34			2,54		
413	0,4	7,73	$7,7 \pm 0,01$	0,9	7,74	$7,88 \pm 0,01$	0,9
	0,8	7,75			8,06		
	1,2	7,74			7,96		
	1,6	7,75			7,46		
	2,0	7,67			8,16		

Як видно з напівлогарифмічних анаморфоз кінетичних кривих розкладу (рис. 4.19), розклад полі(ВА-ко-МАНГ)-МП та полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП відбувається з близькими швидкостями і для обох типів полімерів експериментальні точки в межах похибки досліду лягають на відповідні залежності. Видно, що константи швидкостей обох реакцій не залежать від початкової концентрації поліпероксидів, що свідчить про відсутність бімолекулярного розкладу пероксидної групи МП. Процес з високою точністю описується кінетичним рівнянням першого порядку. За інших температур кут нахилу напівлогарифмічних анаморфоз змінюється, однак, лінійний характер зберігається (рис. 4.19б).

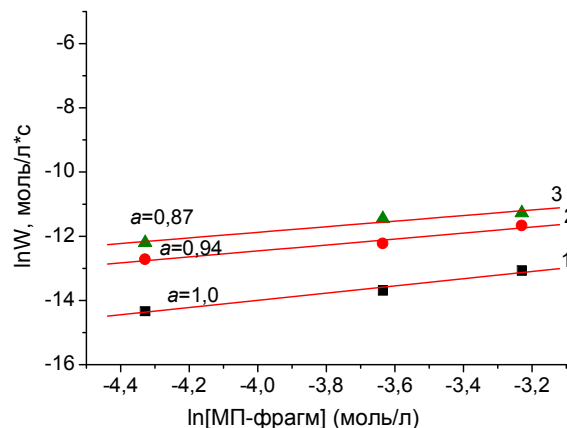
Це дозволило використати напівлогарифмічні анаморфози кінетичних кривих для розрахунку констант швидкостей реакції. Оскільки в реакційній системі відсутній бімолекулярний розклад пероксидовмісного фрагменту, експериментально визначені величини є константами швидкості термічної дисоціації пероксидного зв'язку (табл. 4.22).

Константа швидкості розкладу кінцевого фрагменту МП в полімері є на порядок вищою, ніж константа швидкості розкладу МП [498], що, на нашу думку, пояснюється зменшенням числа ступенів свободи при входженні МП в структуру полімерного ланцюга. У той же час, як видно (табл.4.20), вплив природи функціонального ланцюга на швидкість розкладу практично відсутній.

Описані в цьому розділі нові блок-кополімери з кінцевими фрагментами МП, які містять блоки ПЕГ та блоки поліелектролітів, є розчинними та утворюють вільні радикали у воді та органічних середовищах.



а



б

Рис.4.20. Напівлогарифмічні анаморфози кінетичних кривих розкладу кінцевого пероксидного фрагменту ПЕГ[-полі(ДМАЕМ)-МП]₂ у **H₂O** при 408 К, [МП] (ммоль/л): 1 – 0,013; 2 – 0,026; 3 – 0,039 (а) та залежність швидкості розкладу фрагменту МП від його концентрації в розчині (в логарифмічних координатах): 1 – 393К; 2 – 408К; 3 – 498К.

Лінійний характер напівлогарифмічних анаморфоз кінетичних кривих термічного розкладу пероксидних груп блок-кополімерів з блоками ПЕГ та полі(ДМАЕМ), а також незалежність величини константи швидкості розкладу МП від їх концентрації (в діапазоні 0,013-0,039) в водному розчині (рис. 4.20а; табл.4.23) свідчать про підпорядкування процесу кінетичному рівнянню першого порядку. Порядок реакції розкладу МП за їх концентрацією у водному розчині близький до одиниці (рис.4.20б). Закономірності розкладу фрагментів МП в полімерах є практично незмінними у широкому діапазоні температур. Видно, що досліджувані поліпероксида є високотемпературними джерелами вільних радикалів, один з яких полімер *МП-полі(ДМАЕМ)-блок-ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, який входить в структуру утвореного блок-кополімеру.

Незалежність констант швидкостей термічного розкладу кінцевих фрагментів МП від їх початкової концентрації в дослідженому діапазоні у водному розчині свідчить про гомолітичну дисоціацію кінцевих пероксидних зв'язків (*і відсутність реакції індукованого розпаду пероксидних фрагментів*) в макромолекулах, величини констант швидкості дисоціації пероксидних фрагментів представлені в табл. 4.23

Константи швидкості дисоціації та періоди напіврозпаду МП фрагментів ПЕГ-блок-[полі(ДМАЕМ)-МП]₂ у воді

Температура, К	[МП-фрагм] ₀ , моль/л	$k_h \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$	$\bar{k}_h \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$	$\tau_{1/2} \cdot 10^{-3}, \text{с}$
393	0,013	0,33	0,33	20,8
	0,026	0,32		
	0,039	0,35		
408	0,013	1,80	1,76	3,95
	0,026	1,75		
	0,039	1,72		
428	0,013	7,40	7,37	0,94
	0,026	7,50		
	0,039	7,22		
440	0,013	17,6	17,3	0,40
	0,026	16,9		

Однак, після досягнення критичної концентрації утворення міцелоподібних структур (МПС) молекулами ПЕГ-блок-[полі(ДМАЕМ)-МП]₂ у водному розчині спостерігається (рис. 4.21) залежність константи швидкості розкладу пероксидних фрагментів від їх концентрації. Це, очевидно, пояснюється, як і в роботі [359], локалізацією та підвищеною концентрацією гідрофобних фрагментів МП у МПС, що сприяє їх бімолекулярному розкладу.

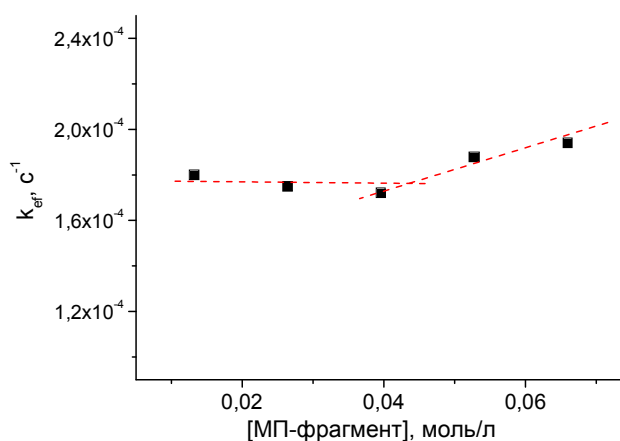


Рис. 4.21. Залежність константи швидкості розкладу пероксидних фрагментів в ПЕГ-блок-[полі (ДМАЕМ)-МП]₂ від їх концентрації в розчині ($T=408 \text{ K}$, H_2O)

Аналогічні залежності константи швидкості розкладу пероксидного фрагменту МП від концентрації у водному розчині є властивими для розкладу гетеротелехелатних поліпероксидів [359]. Константи розкладу кінцевих пероксидних фрагментів

у органічному розчиннику за своїми значеннями є дуже близькими до розпаду цих фрагментів у водному розчині (табл. 4.24)

Таблиця 4.24

Константи швидкості дисоціації та періоди напіврозкладу МП фрагментів ПЕГ–блок–[полі(ДМАЕМ) – МП]₂ у діоксані

Температура, К	[МП] ₀ , моль/л	$k_h \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$	$\bar{k}_h \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$	$\tau_{1/2} \cdot 10^{-3}, \text{с}$
395	0,015	0,31	0,30	0,23
	0,031	0,3		
	0,052	0,29		
415	0,015	1,55	1,57	4,41
	0,031	1,6		
	0,052	1,57		
428	0,015	6,0	5,85	1,18
	0,031	5,7		

Величини констант гомолітичної дисоціації пероксидних груп МП є близькими до визначених нами і розраховані за ними термодинамічні параметри термічного розкладу кінцевих пероксидних фрагментів МП в гетеротелехелатних полімерах та ПЕГ- вмісних блок- кополімерах є практично однаковими (табл. 4.25). Суттєво менші значення енергій активації та ентропій активації порівняно із значеннями цих параметрів, що характеризують термічний розклад вихідного МП підтверджують припущення, що входження фрагментів МП у полімерні ланцюги спричиняє часткову втрату кінетичних ступенів свободи в результаті утворення полімерними ланцюгами у розчині жорстких конформацій. Найбільш суттєве зменшення енергій та ентропій активації розкладу полімерів спостерігається у воді внаслідок наявності в структурах поверхнево-активних поліпероксидів та блок-кополімерів гідрофобних фрагментів та полімерних ланцюгів, які у водному розчині при значенні рН = 7 утворюють жорсткі конформації із зниженим числом сегментних ступенів свободи. Причому, у водному розчині менше значення енергії активації та ентропії активації спостерігається при розкладі гетеротелехелатного поліпероксиду, який є менш розчинним у воді ніж ПЕГ- вмісний блок-кополімер, що сприяє утворенню ним жорстких конформацій. При розкладі в полярному органічному розчині, навпаки, менші значення енергії та ентропії активації розкладу є властивими для ПЕГ- вмісних блок-кополімерів, які навіть в органічних розчинниках утворюють конформації з пониженою сегментною рухливістю ланцюгів внаслідок більшої довжини ланцюгів

та гіршої їх розчинності. Це обмежує число ступенів свободи макромолекули та сприяє гомолітичній дисоціації пероксидних зв'язків.

Таблиця 4.25

Характеристики реакції дисоціації пероксидного зв'язку кополімерів з кінцевим фрагментом МП

Полімер	Середовище	E_a , кДж/моль	$\lg A$	$\Delta H^\ddagger$, кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$, Дж/(моль·К)	$\Delta G^\ddagger$, кДж/моль
полі(ВА-ко-МАНГ)-МП	діоксан	131,8±8,5	31,1	128,5	0,7	128,2
полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП		133,3±8,5	31,7	130,0	1,9	129,2
ПЕГ-блок-[полі(ДМАЕМ)-МП] ₂		127,3±5,5	25,5	120,1	-1,5	125,0
ПЕГ-блок-[полі(ДМАЕМ)-МП] ₂	Вода, рН=7	120,0±8,5	11,3	116,5	-9,6	120,0
полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП*		116,1±7,0	11,2	114,9	-8,6	118,3

* Дані із роботи [359]

Таким чином, результати дослідження термічного розкладу кінцевих пероксидних фрагментів МП в молекулах полімерів та ПЕГ – вмісних блок-кополімерів свідчать, що вони утворюють вільні, в тому числі функціональні полімерні та полімерні, радикали, що обумовлює їх використання як перспективних макроініціаторів у водних та органічних розчинах для прогнозованого синтезу поверхнево-активних блок-кополімерів з бажаними довжинами блоків, функціональністю, розчинністю та значеннями ГЛБ.

4.2.2. Закономірності полімеризації в розчинах, ініційованої макроініціаторами з кінцевою пероксидною групою.

Суттєве зменшення енергії активації реакції утворення радикалів фрагментами МП в структурі полімерів порівняно з низькомолекулярним МП забезпечує можливість їх використання для ініціювання полімеризації при меншій температурі в водних та органічних розчинах.

4.2.2.1 Дослідження полімеризації в розчині ініційованої пегельованими макроініціаторами з кінцевою пероксидною групою

Полімеризація розчинних у воді мономерів, ініційована ПЕГ- вмісними макроініціаторами з кінцевими фрагментами МП, має суттєві відмінності від полімеризації мономерів, які у воді не розчиняються і утворюють нерозчинні у воді полімери.

Полімеризація СТ у воді підпорядковується основним закономірностям дисперсійної полімеризації, при якій швидкість залежить від поверхневої активності досліджуваних макроініціаторів при однаковій їх концентрації в розчині (табл.4.26), тобто від кількості утворюваних ними ПМЧ, в яких відбувається полімеризація.

Таблиця 4.26

Характеристики вододисперсійної полімеризації стиролу, ініційованої різними макроініціаторами

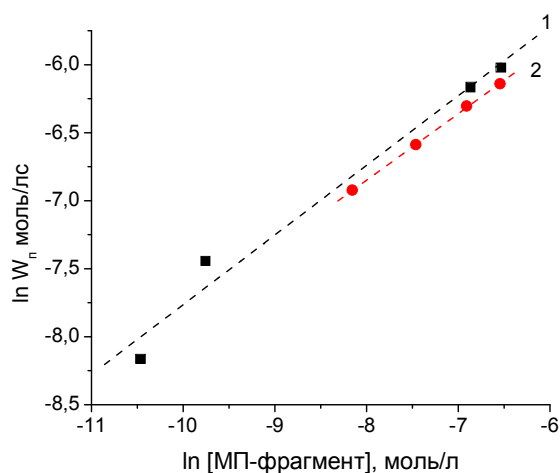
макроініціатор	[макроініц.] на H ₂ O- фазу, %	[МП- фрагм] на мономер, ·10 ² , моль/л	Швидкість полімеризації, W·10 ⁴ , моль/(л·с)	$k_p \cdot 10^3$, л/моль·с	Порядок реакції за ініц.	Розмір час- тинок, мкм
ПЕГ-[блок- полі(ДМАЕМ)- МП] ₂	3	0,59	0,614	1,66	0,63	-
	6	1,18	1,08			-
	9	1,77	1,20			-
ПЕГ-[блок- полі(NBП)-МП] ₂	3	0,41	0,95	7,24	0,80	-
	6	0,83	1,57			1,2
	9	1,25	2,32			0,77
мПЕГ-блок- полі(NBП)-МП	3	0,563	1,08	6,31	0,78	0,81
	6	1,11	1,84			0,72
	9	1,66	2,56			0,65

В той час як полімеризація мономерів, розчинних у воді, підпорядковується відомим кінетичним характеристикам полімеризації в розчинах. Із кінетичних досліджень полімеризації АК, ініційованої макроініціаторами на основі блок-кополімерів ПЕГ різної природи, видно (рис.4.22а, табл. 4.27), що швидкості полімеризації визначаються лише концентрацією ініціюючих кінцевих пероксидних фрагментів.

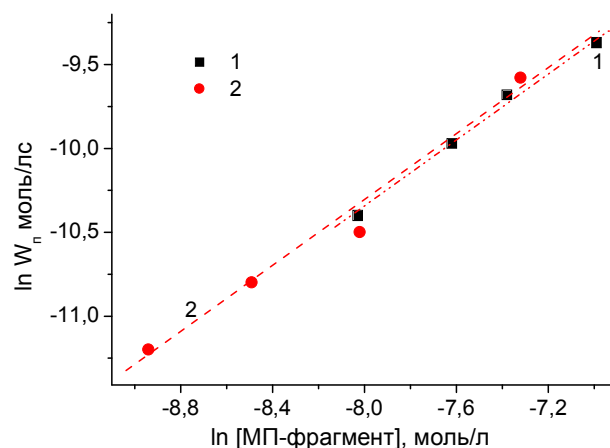
Таблиця 4.27

Характеристики радикальної полімеризації АК від природи макроініціатора ($[AK]=1,0$ моль/л, $T=363$ К, H_2O , $pH=7$)

Ініціатор	[МП]·10 ⁴ , моль/л	W·10 ⁴ , моль/(л·с)	$k_p \cdot 10^2$, л/моль·с	Порядок по ініціатору
мПЕГ- полі(NBП)-МП	0,3	2,85	7,13	0,51
	0,6	5,86		
	10,4	21,0		
	14,5	24,3		
ПЕГ-[блок- полі(NBП)-МП] ₂	2,88	9,84	5,31	0,49
	5,76	13,8		
	10,0	18,3		
	14,4	21,5		



а



б

Рис. 4.22. Залежність швидкості полімеризації АК від концентрації МП при ініціюванні мПЕГ-полі(НВІП)-МП (1) та ПЕГ-[блок-полі(НВІП)-МП]₂ (2) ($[АК]=1,0$ моль/л, $T=363$ К, H_2O) (а) та залежність швидкості полімеризації ДМАЕМ, ініційованої мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (1) та ПЕГ-[блок-полі(НВІП)-МП]₂ (2) від концентрації МП фрагментів ($[ДМАЕМ]=2$ моль/л, $T=353$ К, ДМФА) (б)

Порядки за концентрацією ініціатора при полімеризації АК у воді, на відміну від полімеризації Ст, свідчать про квадратичний обрив полімерних радикалів. На нашу думку, розбіжності кінетичних характеристик полімеризації, ініційованої поверхнево-активними пероксидовмісними блок-кополімерами, розчинних та нерозчинних у воді мономерів пояснюються різницею у топохімії перебігу елементарних стадій. Оскільки макроініціатори утворюють у водних розчинах МПС, ініціювання полімеризації водорозчинних мономерів в результаті термічного розкладу пероксидних фрагментів МП відбувається на межі фаз МПС/водний розчин. При полімеризації стиролу гідрофобні полістирольні радикали утворюють ПМЧ, набряклі у мономері, елементарні стадії росту та обриву відбуваються в частинках і підпорядковуються основним закономірностям вододисперсійної полімеризації. В результаті полімеризації водорозчинної АК приєднані до блоків макроініціатора блоки поліакрилової кислоти покращують його розчинність у воді і елементарні стадії росту та обриву ланцюгів відбуваються в розчині і підпорядковуються закономірностям полімеризації в розчині. В результаті полімеризації АК утворюються водні розчини нових блок-кополімерів.

Швидкість полімеризації ДМАЕМ, ініційованої пероксидовмісними блок-кополімерами в середовищі ДМФА (рис. 4.23б), також практично не залежить від природи макроініціатора і визначається лише концентрацією фрагментів МП в розчині. Пропорційне зростання швидкості при збільшенні їх концентрації свідчить про

підпорядкування закономірностям полімеризації в розчині. Константи швидкостей полімеризації та значення порядків за концентрацією ініціатора (табл.4.28) для обох типів макроініціаторів є близькими. Однак, значення порядків за ініціатором вказують на лінійний механізм обриву полімерних радикалів, що, очевидно, пояснюється погіршенням розчинності блок-кополімеру внаслідок прищеплення ланцюга полі(ДМАЕМ), який не є добре розчинним у ДМФА. Як наслідок виникає ефект оклюзії, що утруднює квадратичний обрив.

Таблиця 4.28

Кінетичні характеристики полімеризації ДМАЕМ, ініційованої блок-кополімерами з кінцевими фрагментами МП ([ДМАЕМ]=2 моль/л, 353К, ДМФА)

Ініціатор	$[MP] \cdot 10^4$, моль/л	$W_p \cdot 10^5$, моль/(л·с)	$k_n \cdot 10^2$, л/моль·с	Порядок по ініціатору
мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП	3,35	3,13	9,45	1,00
	6,30	6,09		
	9,25	8,57		
ПЕГ-[блок-полі(NBP)-МП] ₂	1,33	1,38	7,42	0,97
	3,33	2,63		
	6,67	6,77		

Структуру блок-кополімерів вищої ієрархії, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої ПЕГ- вмісними блок-кополімерами з кінцевими пероксидними фрагментами, підтверджують наявні у ¹H ЯМР спектрах сигнали. ЯМР- спектр ПЕГ-[блок-полі(NBP)-блок-полі(ДМАЕМ)]₂ (Додаток В, рис.11) містить сигнали, що відповідають протонам метиленових груп блоку ПЕГ (3,62 м.ч.), протонам метиленових груп піролідонного циклу ланок NBP - —CH₂—N— з хімічним зсувом 3,50 м.ч. та —CH₂—C(O) і —CH₂—CH₂—C(O) груп в області 2,20 - 1,90 м.ч. Прищеплення блоку полі(ДМАЕМ) підтверджується сигналами протонів метильних груп —CH₂—N(CH₃)₂ з хім. зсувом 2,75 м.ч., метиленових груп —CH₂—CH₂—N(CH₃)₂ та —CH₂—CH₂—N(CH₃)₂ при 4,12 м.ч. та 2,57 м.ч. відповідно, а також піком з хім. зсувом 1,16 м.ч., що відповідає бічній метильній групі —CH₂—C(CH₃)—.

Швидкості полімеризації NIPAM, ініційованої мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП та мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП, катіонним та аніонним поліелектролітами, відповідно, помітно відрізняються, хоча константи швидкостей полімеризації є близькими (рис.4.3, табл.4.29). Причиною меншої швидкості полімеризації, ініційованої макроініціатором - поліелектролітом аніонного типу, є, очевидно, зменшення кон-

центрації NIPAM в розчині внаслідок утворення комплексів молекул мономера з карбоксильними групами ланцюгів макроініціатора. На користь припущення про іммобілізацію мономера і, можливо, певної частини полімерних радикалів на ланцюгах макроініціатора свідчить значення порядку швидкості за його концентрацією. Хоча спостерігається зростання тенденції до лінійного обриву полімерних радикалів, в основному гибель полімерних радикалів при полімеризації NIPAM відбувається в результаті квадратичного обриву.

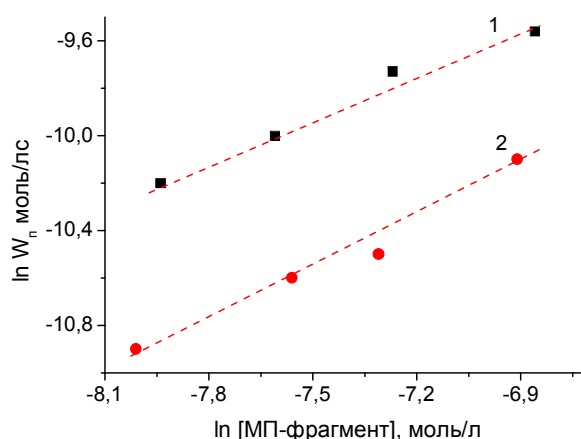


Рис. 4.23. Залежності швидкості полімеризації NIPAM, ініційованої мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (1) та мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП (2), від концентрації фрагментів МП ($[NIPAM]=2,7$ моль/л, $T=353$ К, ДМФА)

Таблиця 4.29

Залежність параметрів радикальної полімеризації NIPAMу від типу поліпероксидного макроініціатора ($[NIPAM]=2,7$ моль/л, $T=353$ К, ДМФА)

Ініціатор	$[MP\text{-}фрагм] \cdot 10^4$, моль/л	$W_p \cdot 10^5$, моль/(л·с)	$k_n \cdot 10^3$, л/моль·с	Порядок за ініціатором
мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП	3,53	3,60	5,05	0,62
	7,07	5,87		
	10,6	7,04		
мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП	3,33	1,88	5,55	0,71
	6,67	2,92		
	10,0	4,18		

В ІЧ-спектрах цільових блок-кополімерів (Додаток В, рис.12), як і вихідні диблок-кополімери, спектри мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(NIPAM) містять смуги при 1150 та 1100 см^{-1} , що відповідають валентним коливанням етерних С–О–С груп мПЕГ. Утворення триблок-кополімерів підтверджується появою на спектрах зразків характеристичних смуг при 1650 та 1540 см^{-1} , які належать коливанням С=О та N–H груп

НІПАМ. Смуги блоків з ланок ДМАЕМ перекриваються більш інтенсивними смугами поглинання.

В $^1\text{Н}$ ЯМР-спектрах блок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) та мПЕГ-блок-полі(ВА-МАНГ)-блок-полі(НІПАМ) (Додаток В, рис.13) НІПАМ- ланки можна ідентифікувати за такими сигналами: сигнал у області 1,03-1,05 м.ч. відповідає протонам метильних груп ізопропільної групи та сигнал протонів метинової групи $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{NH}-$ з хімічним зсувом 3,84 м.ч.; пік з хімічним зсувом 5,54 м.ч. відповідає протону амідної групи. Наявність ПЕГ в структурі полімеру підтверджується сигналами з хімічними зсувами при 3,42-3,56 м.ч $^1\text{Н}$ ЯМР-спектрів, що відповідає протонам CH_2 – груп основного ланцюга. Сигнали в області 2,73 м.ч. та 2,88 м.ч. (ДодатокВ, рис.13а) відповідають метильним $-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ та метиленовим групам $-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ ланок ДМАЕМ відповідно. Наявність кінцевої пероксидної групи в структурі полімеру підтверджується присутністю в спектрі сигналів протонів бензольного кільця (7,234 м.ч.) та гемдиметильних груп (1,44 м.ч.). Присутність ланок ВА (ДодатокВ, рис.13б) підтверджує наявність вузького синглетного сигналу з хім. зсувом 2,28 м.ч., що належить протонам ацетильної групи. Протони МА слабо проявляються в магнітному полі. Сигнали протонів ланок НІПАМ та мПЕГ проявляються в тих самих областях, як і у випадку мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) (ДодатокВ, рис.9б). Інтенсивність сигналів протонів ланок НІПАМу свідчать про те, що в результаті полімеризації утворюється блок полі(НІПАМ) значно більшої довжини порівняно з довжинами блоків вихідних макроініціаторів. Ці припущення підтверджуються результатами елементного аналізу. Збільшення концентрації блок-кополімерів, що містять кінцеві пероксидні фрагменти, а отже активних центрів полімеризації в системі, спричиняє зростання конверсії НІПАМ та зменшення молекулярної маси полімери, отже, зменшення довжини прищепленого блоку полі(НІПАМ) (табл. 4.30).

Таблиця 4.30

Структурні характеристики мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) ($[\text{НІПАМ}]=2,7$ моль/л, $T=353$ К, ДМФА)

$[\text{МП-фрагм}] \cdot 10^4$, моль/л	Вміст полімерних блоків, % _{мольн}			$M_w \cdot 10^{-3}$, г/моль	S, %
	мПЕГ	ДМАЕМ	НІПАМ		
3,53	0,20	4,95	94,85	62	61
7,07	0,25	6,2	93,25	50	79
10,6	0,30	8,45	91,25	37	84

Показані вище можливості синтезу гетеротелехелатних та блок-кополімерів з кінцевими пероксидними фрагментами МП обумовлюють не лише свідомий контроль функціональності, але й довжин ланцюгів блоків кополімерів, що є важливим для контролю їх колоїдно-хімічних властивостей та утворення комплексів з лікарськими сполуками та нуклеїновими кислотами.

Нижче розглядаються результати досліджень синтезу блок-кополімерів шляхом полімеризації, ініційованої гетеротелехелатними поліелектролітами з кінцевим пероксидним та іншими функціональними фрагментами.

4.2.2.2. Полімеризація ініційована телехелатними поліпероксидами в розчинах

Із результатів досліджень полімеризації, ініційованої пероксидовмісними поліелектролітами аніонного та катіонного типів в ДМФА (рис.4.24, табл.4.31), та результатів дослідження утворення ними вільних радикалів (табл.4.22), видно, що кінетичні характеристики полімеризації визначаються лише параметрами розкладу кінцевого пероксидного фрагменту, які для обох полімерів є практично однаковими, та не залежать від функціональності та довжини основних ланцюгів.

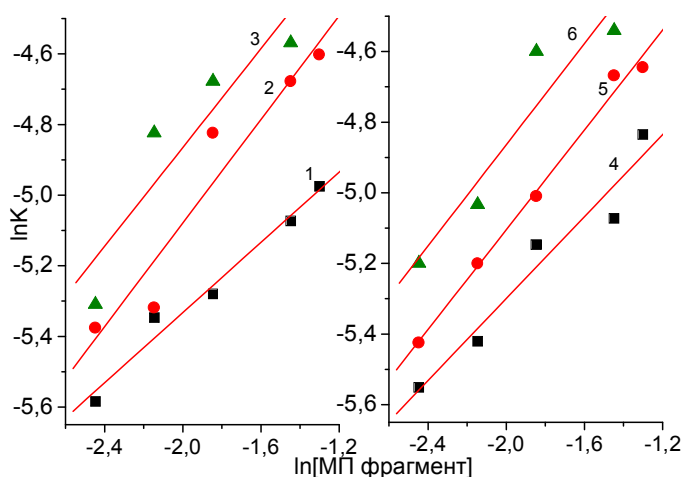


Рис. 4.24. Залежність швидкості полімеризації СТ в ДМФА від концентрації полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП (1-3) та полі(ВА-ко-МА)-МП (5-6) при: 1 – 349K; 4 – 353K; 2 та 5 – 363K; 3 та 6 – 373K.

Енергії активації полімеризації СТ, ініційованої полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП та полі(ВА-ко-МА)-МП становлять 91,3кДж/моль та 90,5кДж/моль, відповідно, що є характерними для полімеризації в присутності високотемпературних макроініціаторів в органічних розчинах. Утворювані блок-кополімери є розчинними у водних розчинах по-

верхнево-активними речовинами, що свідчить про невелику довжину прищепленого полістирольного ланцюга. ІЧ спектри отриманого продукту (Додаток В, рис.14) підтверджують структуру блок-кополімеру. У спектрі є смуги, що відповідають коливанням полістирольних фрагментів (1600 , 1504 та 700 см^{-1}), а також смуги в області 1730 та 1150 см^{-1} , що відносяться до коливань карбонільних фрагментів (мет)акрилатів та маятникового коливання метильного фрагменту ДМАЕМ відповідно.

Таблиця 4.31

Кінетичні характеристики полімеризації стиролу, ініційованої полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП та полі(ВА-ко-МА)-МП в ДМФА

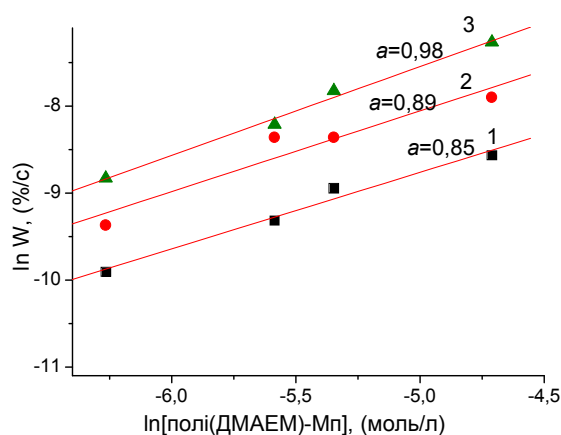
Т, К	[ТОП] на мономер, %	[МП-фрагмент], $\times 10^2$, моль/л	$W_p \times 10^6$, моль/(л·с)	$k_p \times 10^4$, л/моль·с	Порядок реакції за ініціатором

полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП

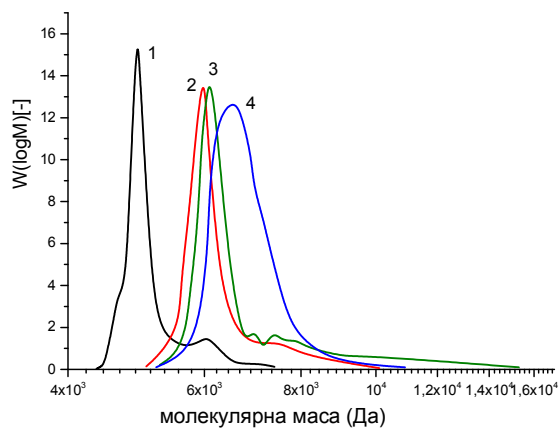
349	2,5	0,36	2,60	0,46	0,50
	5	0,71	4,50		
	10	1,43	5,26		
	25	3,57	8,45		
	35	5,00	10,6		
363	2,5	0,36	4,21	2,45	0,73
	5	0,71	4,80		
	10	1,43	15,0		
	25	3,57	21,0		
	35	5,00	25,0		
373	2,5	0,36	4,90	3,47	0,7
	5	0,71	15,0		
	10	1,43	21,0		
	25	3,57	27,0		

полі(ВА-ко-МА)-МП

353	2,5	0,36	2,81	0,78	0,58
	5	0,71	3,80		
	10	1,43	7,12		
	35	5,00	14,6		
363	2,5	0,36	3,76	2,04	0,71
	5	0,71	6,30		
	10	1,43	9,78		
	35	5,00	22,6		
373	2,5	0,36	6,31	3,77	0,72
	5	0,71	9,26		
	10	1,43	25,1		
	25	3,57	28,8		



а



б

Рис. 4.25. Залежність швидкості полімеризації мономерної суміші НВП, БАК, АЕМ (1,2) та мономеру ДМАЕМ в ДМФА від концентрації полі(ДМАЕМ)-МП (мономерна суміш НВП, БАК, АЕМ = 80:15:5%мол; (1) та 70:20:10%мол(2) (353K , $[M]=1,5\text{моль/л}$) (а) та ММР полі(ДМАЕМ)-МП (1) та полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-ВА-ко-АЕМ) (2-4), що були отримані при різній концентрації полі(ДМАЕМ)-МП на мономерну суміш: 7,5%(0,002моль/л) (4); 15% (0,0038 моль/л)(3) та 20%(0,0048моль/л)(2) (б)

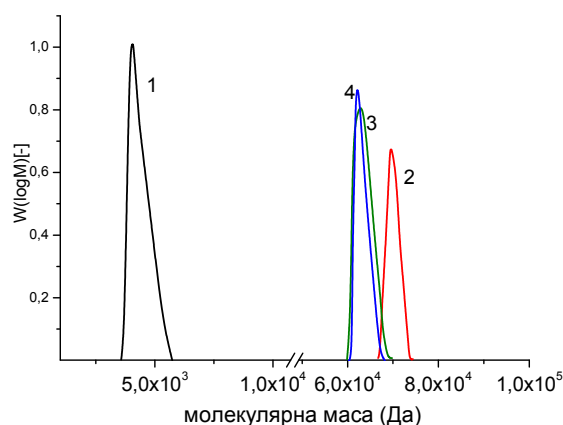
Блок-кополімери з катіонними блоками, полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БАК-ко-АЕМ) та полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ), вперше синтезовані та описані в цій роботі полімеризацією мономерної суміші, ініційованою телехелатним полі(ДМАЕМ)-МП, є перспективними потенційними векторами для доставки нуклеїнових кислот. Полімеризація, ініційована полі(ДМАЕМ)-МП в ДМФА, підпорядковується кінетичним закономірностям полімеризації в розчині та обумовлює утворення водорозчинного поверхнево-активного блок-кополімеру, поліелектроліту катіонного типу. Швидкість полімеризації та молекулярно-масові характеристики цільових блок-кополімерів визначаються концентраціями полі(ДМАЕМ)-МП та акрилатних мономерів в мономерній суміші. Збільшення концентрації макроініціатора в реакційній системі спричиняє збільшення швидкості полімеризації та зменшення довжин та молекулярно-масової неоднорідності утворюваних блоків (рис.4.25).

Полімеризація N-(2-гідроксипропіл)метакриламід (ГПМА) у воді, ініційована полі(ВА-ко-МАНГ)-МП, відбувається з високою швидкістю і до глибоких ступенів перетворення мономера (табл.4.32). Зменшення молекулярної маси блок-кополімерів при збільшенні концентрації полімерного ініціатора в реакційній системі (табл. 4.32) свідчить про підпорядкування полімеризації відомим закономірностям радикальної полімеризації в розчині.

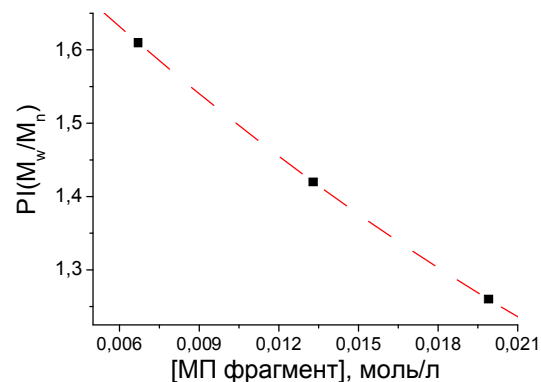
Таблиця 4.32

Характеристики полімеризації ГПМА, ініційованої полі(ВА-МАНГ)-МП ($[ГПМА] = 4$ моль/л, H_2O)

Температура, К	[ТОП], моль/л	$W_n \cdot 10^4$, моль/(л.с)	$k_n \cdot 10^3$, л/моль·с	$M_n \cdot 10^{-4}$, г/моль
353	0,0067	0,46	6,9	7,14
	0,0133	0,92		6,43
	0,02	1,38		6,27
358	0,0067	0,50	7,5	7,02
	0,0133	1,00		6,39
	0,02	1,50		6,25
363	0,0067	0,72	10,8	6,98
	0,0133	1,44		6,38
	0,02	2,16		6,26



а



б

Рис. 4.26. ММР блок-кополімерів полі(ВА-МАНГ)-блок-полі(ГПМА), отриманих у воді при 353 К. $[$ полі(ВА-МАНГ)-МП $]$, моль/л: 2 – 0,0067; 3 – 0,0133; 4 – 0,02; та вихідного полімера полі(ВА-МАНГ)-МП (1) (а) та залежність коефіцієнта полідисперсності молекулярної маси блок-кополімерів від концентрації полі(ВА-МАНГ)-МП у реакційній суміші (б)

Отримані в результаті полімери характеризуються бімодальним ММР. Це пояснюється утворенням і участю в зародженні ланцюгів радикалів двох типів: функціонального полімерного та низькомолекулярного – продуктів розкладу кінцевого пероксидного фрагменту. Цільовий блок-кополімер утворюється при ініціюванні полімерними радикалами та характеризується більшою величиною молекулярної маси, що дозволяє відділити його фракціонуванням. Криві ММР блок-кополімерів (рис. 4.26а) та залежність коефіцієнту полідисперсності від концентрації пероксидовмісного полімерного ініціатора (рис. 4.26б) свідчать про можливість контролю величин молекулярних мас та молекулярно-масового розподілу варіюванням його концентрації.

Крім того, можливість контролю величини молекулярної маси та молекулярно-масового розподілу цільових блок-кополімерів забезпечує регулятор росту ланцюгів

трет-ДДМ, який зазвичай використовують для подібних процесів [499]. Видно (табл. 4.33), що *трет*ДДМ здійснює ефективний контроль довжин утворюваних блоків в кополімері та обумовлює звуження молекулярно-масового розподілу полімерів (рис 4.27).

Таблиця 4.33

Вплив концентрації *m*-ДДМ на молекулярну масу полі-(ВА-ко-МАНГ)-блок-полі(ГПМА) (вода, 353К, [ГПМА] = 4%_{мол})

[<i>m</i> -ДДМ], % _{мол}	0			0,1			0,5			1,0		
[ТОП]×10 ² , моль/л	0,67	1,33	2,0	0,67	1,33	2,0	0,67	1,33	2,0	0,67	1,33	2,0
$M_n \times 10^{-4}$, г/моль	7,14	6,43	6,3	3,07	2,87	2,8	1,32	1,24	1,19	1,06	0,97	0,94

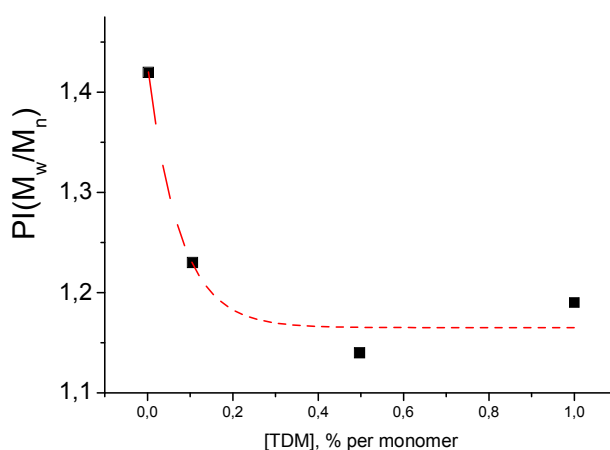


Рис. 4.27. Залежність коефіцієнта полідисперсності молекулярної маси блок-кополімерів від концентрації *m*-ДДМ у реакційній суміші

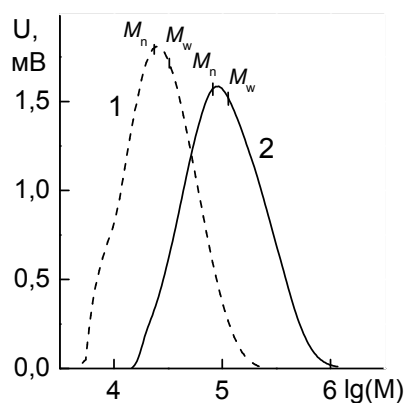


Рис. 4.28. Диференційні криві ММР НООС-полі(ВП)-МП (1) та НООС-полі(ВП)-блок-полі(ГЕМА) (2).

2-Гідроксіетилметакрилат (ГЕМА) обраний для полімеризації, ініційованої НООС-полі(N-ВП)-МП, для отримання біологічно толерантних блок-кополімерів,

яким є властивою підвищена стійкість до адсорбції протеїнів [500]. Аналіз результатів гелпроникної хроматографії продукту полімеризації ГЕМА в етанолі засвідчив появу широкого піку, що відповідає величині молекулярної маси 82000 г/моль та коефіцієнту полідисперсності 1,83 (рис. 4.28). Молекулярна маса отриманого цільового блок-кополімеру вища за молекулярну масу вихідного полімерного ініціатора (17000 г/моль). Визначений вміст нітрогену, що дорівнює 2,86%, відповідає вмісту 24 % блоку полі(ВП)-МП та 76 % блоку полі(ГЕМА) в структурі блок-кополімеру. Новий блок-кополімер є поверхнево-активною речовиною, розчинною у воді в обмеженому діапазоні концентрацій, утворюючи в ній стабільні колоїдні системи.

Результати досліджень, представлені в розділі, показали, що поєднання високо- та низькотемпературних методів радикальної полімеризації у водних та органічних розчинах за участю функціональних полімерних та полімерних ініціаторів з кінцевими гідроксильною або пероксидною групами обумовлює цільовий синтез поверхнево-активних блок-кополімерів з контрольованими кількістю, довжинами та функціональністю полімерних та полімерних блоків.

Це надає можливості контролю їх колоїдно-хімічних характеристик, розміру та морфології утворюваних в розчинах прямих та зворотних міцелоподібних структур, контрольованої солубілізації розчинних та нерозчинних у воді речовин, утворення міжмолекулярних, в тому числі, інтерполімерних комплексів, включаючи поліплекси з нуклеїновими кислотами. Детальному обговоренню результатів дослідження колоїдно-хімічних властивостей кополімерів гребенеподібної та блочної будови присвячений наступний розділ.

Висновки до розділу 4

- Результати досліджень показали, що поєднання високо- та низькотемпературних методів радикальної полімеризації у водних та органічних розчинах за участю функціональних полімерних ініціаторів з кінцевими гідроксильною або пероксидною групами обумовлює цільовий синтез поверхнево-активних блок-кополімерів з контрольованими кількістю, довжинами та функціональністю полімерних та полімерних блоків.
- Кінетичні особливості полімеризації, ініційованої ОВІС, що містять комплексну сіль Ce(IV) , синтетичні відновники, пероксидний передавач ланцюга МП

та мономери, і аналіз функціонального складу отриманих продуктів полімеризації дозволили запропонувати механізм та кінетичну схему утворення поліпероксидів телехелатної та блочної будови, який полягає в перебігу елементарних стадій полімеризації, співвідношення швидкостей яких визначає сумарну швидкість процесу та вихід і будову цільового пероксидвмісного полімеру

- Встановлена можливість регулювання ефективності, швидкості ініціювання та співвідношення між різними механізмами обриву полімерних радикалів, що є зручним інструментом контролю швидкості полімеризації, довжини і молекулярно-масового розподілу полімерів та виходу цільових блок-кополімерів з кінцевим пероксидним фрагментом.
- Важливим наслідком реакцій обриву радикалів, утворюваних спиртами в системах з комплексами Ce(IV) , та полімерних радикалів, що ростуть, в результаті взаємодії з радикалами, утворюваними із МП, є утворення пероксидовмісних продуктів із фрагментів спирту та МП при полімеризації та, навіть, у відсутності мономерів.
- Результати дослідження термічного розкладу кінцевих пероксидних фрагментів МП в молекулах полімерів та ПЕГ – вмісних блок-кополімерів свідчать, що вони утворюють вільні, в тому числі функціональні полімерні та полімерні, радикали, що обумовлює їх використання як перспективних макроініціаторів у водних та органічних розчинах для прогнозованого синтезу поверхнево-активних блок-кополімерів з бажаними довжинами блоків, функціональністю, розчинністю та значеннями ГЛБ.
- Менші значення енергій активації та ентропій активації розкладу кінцевих пероксидних фрагментів в полімерах порівняно із термічним розкладом вихідного МП свідчать про часткову втрату кінетичних ступенів свободи в результаті утворення макромолекулами в розчині жорстких конформацій. Причому, для ПЕГ- вмісних поліпероксидів блочної структури ці ефекти проявляються і в органічних розчинах.
- Із результатів досліджень полімеризації, ініційованої пероксидовмісними поліелектролітами аніонного та катіонного типів в ДМФА та результатів дослідження утворення ними вільних радикалів видно, що кінетичні характеристики полімеризації визначаються лише параметрами розкладу кінцевого пероксидного фрагменту та не залежать від функціональності та довжини основних ланцюгів.

РОЗДІЛ 5. КОЛЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ КОПОЛІМЕРІВ ГРЕБЕНЕПОДІБНОЇ ТА БЛОЧНОЇ БУДОВИ ТА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНИХ СТРУКТУР НА ЇХ ОСНОВІ

5.1. Колоїдно-хімічні властивості водних розчинів функціональних гребенеподібних кополімерів

Створення нових поверхнево-активних полімерів, функціональних міцел на їх основі та стабільних водних систем контрольованих доставки лікарських сполук та нуклеїнових кислот для потреб медицини та біотехнології залишається актуальним завданням. В попередніх розділах представлено результати досліджень розроблених вперше методів синтезу, структурних та молекулярно-масових характеристик нових амфіфільних розгалужених та блочних кополімерів. Відомо [501,502,503], що будова, молекулярно-масові характеристики та функціональність поверхнево-активних полімерів визначають розміри, заряд, морфологію, стабільність колоїдних структур (міцел, везикул, частинок), утворюваних їх молекулами в розчині, а також здатність до іммобілізації за різними механізмами та кількість іммобілізованих фізіологічно активних субстанцій.

Дослідженню колоїдно-хімічних властивостей та структурних характеристик нових поверхнево-активних полімерів з бічними ПЕГ ланцюгами різної довжини, перш за все їх здатності утворювати в розчині міцелоподібні структури, в тому числі, змішаної природи, з ліпідами та їх аналогами, іммобілізувати лікарські речовини та нуклеїнові кислоти присвячений цей розділ.

5.1.1. Колоїдно-хімічні властивості гребенеподібних полімерів з бічними полімерними неіонними та поліелектролітними ланцюгами

5.1.1.1. Колоїдно-хімічні властивості гребенеподібних полімерів з бічними ПЕГ ланцюгами

Кополімери полі(ВЕР-ко-ГМА) різного складу, що використовували як прекурсори для отримання гребенеподібних полімерів з бічними ПЕГ та іншими, в тому числі поліелектролітними, ланцюгами (Розділ 3), нерозчинні у воді. Після приєднання бічних ПЕГ ланцюгів гребенеподібні полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ набувають розчинності у воді. Сполучення в їх структурі гідрофобних та гідрофільних

ланцюгів та фрагментів обумовлює, як видно (рис. 5.1), їх поверхневу активність та здатність утворювати у водних розчинах міцелоподібні структури (МПС).

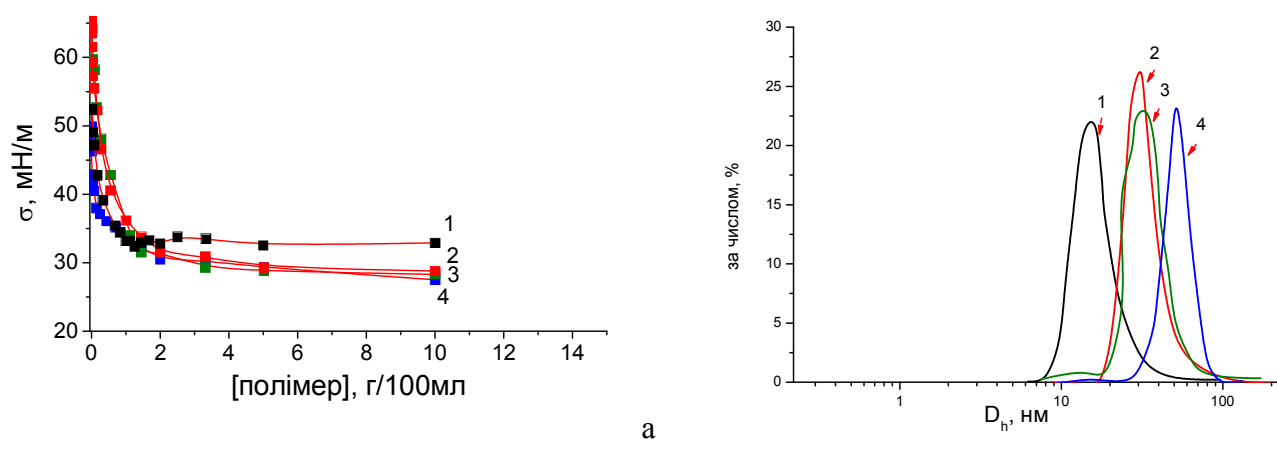


Рис. 5.1. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів гребенеподібних кополімерів різного складу (а) та гідродинамічні діаметри МПС (за числом) цих кополімерів (б). Кополімери: полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) складу : 1 - 1,2:50,2:48,6 % мол ($M_n = 120000$ г/мол); 2 - 4,2:48,4:47,4% мол ($M_n = 52000$ г/мол) , 3 - 12,0:44,3:43,7% мол ($M_n = 33000$ г/мол) , 4 - 15,7:42,5:41,8% мол ($M_n = 17500$ г/мол)

Збільшення вмісту гідрофобних фрагментів ВЕР в основному ланцюзі та зменшення при цьому вмісту в результаті гідрофільних бічних ПЕГ ланцюгів, а також менші величини молекулярних мас кополімерів в дослідженому ряді приводять до збільшення поверхневої активності ПЕГ- вмісних полімерів (рис. 5.1а). Однак, несуттєве збільшення поверхневої активності в дослідженому ряді свідчить про визначальний внесок бічних ПЕГ ланцюгів, а не гідрофобний внесок основного ланцюга. В той же час із таблиці 5.1 видно, що вміст макромолекул, адсорбованих на межі розподілу вода/повітря, зменшується, а площадки, що припадають на макромолекулу, збільшуються із зменшенням довжини основного ланцюга ПЕГ- вмісних гребенеподібних кополімерів.

Таблиця 5.1

Колоїдно-хімічні характеристики полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) у водному розчині

Полімер Вміст функціональних ланок, %мол.	M_n , г/моль	$KKM \cdot 10^4$, моль/л	σ_{KKM} , мН/м	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, моль/м ²	S_0 , Å ²
1,2:50,2:48,6	120000	1.22	32.0	0,56	292
4,2:48,4:47,4	52000	2.13	30,5	0,55	305
12,0:44,3:43,7	33000	3.50	29.5	0,53	311
15,7:42,5:41,8	20000	5.90	28.8	0,50	329

Це, очевидно, пояснюється тим, що із зменшенням довжини основного ланцюга зменшується здатність гребенеподібним молекул згортатися та утворювати компактні конформації, тим більше, що бічні ПЕГ ланцюги мають жорстку розгорнуту конформацію в розчині. На користь цього свідчить збільшення в цьому ряду величин гідродинамічних радіусів МПС, утворених полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з різними довжинами основного ланцюга. (рис.5.1б)

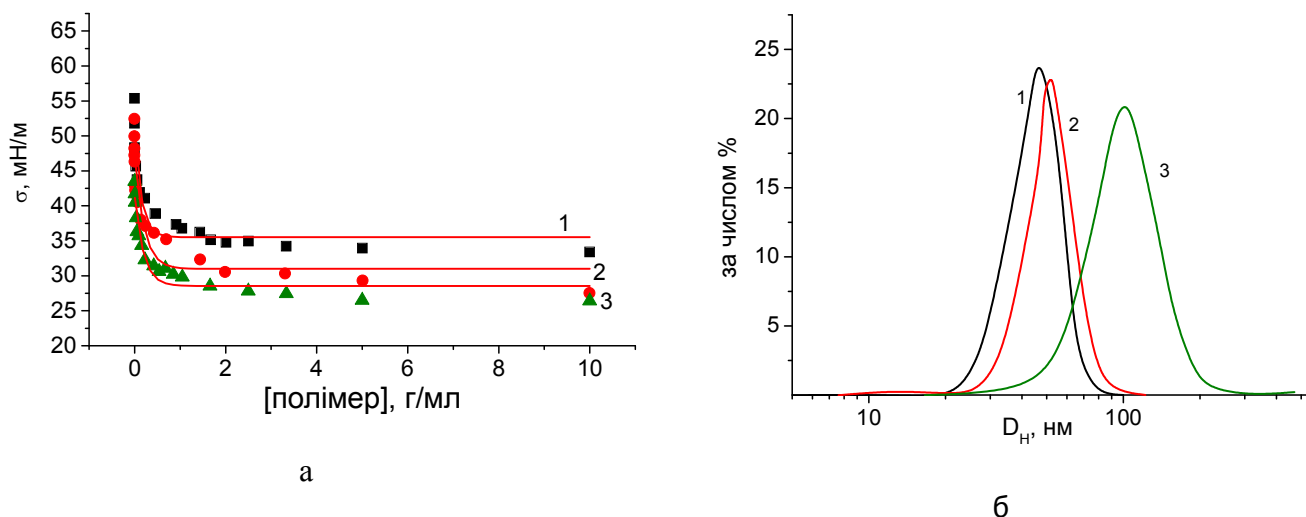


Рис. 5.2. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів(а) та гідродинамічні діаметри МПС (за числом) (б) кополімерів полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ з бічними ПЕГ ланцюгами різної довжини: 1 – 550 г/моль, 2 – 750 г/моль, 3 – 2000 г/моль. Основний ланцюг - полі(ВЕР-ко-ГМА) з вмістом функціональних ланок: 19,6 : 80,4 %мол

При збільшенні довжини бічних ланцюгів ПЕГ у гребенеподібному кополімері спостерігається помітне зростання їх поверхневої активності (рис. 5.2а). Це, на нашу думку, пояснюється їх амфіфільною природою, причому внесок гідрофобних $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ланок перевищує внесок етерних атомів кисню довгих ланцюгів ПЕГ. До того ж зменшується їх вміст, як показано в третьому розділі, при збільшенні довжини бічного ланцюга ПЕГ. Відомо [504], що при збільшенні довжини ланцюга ПЕГ зростає його розчинність у неполярних органічних середовищах та погіршується розчинність у воді, імовірно, внаслідок утруднення утворення водневих зв'язків з молекулами води. Очевидно (табл. 5.2.), що розміри утворених у водному розчині МПС та, відповідно, величини адсорбції і площадок, що приходяться на макромолекули на межі розділу фаз, визначаються довжиною бічних ланцюгів ПЕГ. Зі збільшенням прищепленог ланцюга ПЕГ збільшується і гідродинамічний діаметр МПС (рис.5.2б).

Таблиця 5.2

Колоїдно-хімічні характеристики полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ з мПЕГ ланцюгами різної довжини у кополімері полі(ВЕР-ко-ГМА) складу 25,4:75,6%мол, $M_n=5000$ г/моль

Вміст ланок у кополімері полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ, %мол.	Молекулярна маса ПЕГ, г/моль	M_n полімеру, г/моль	$KKM \cdot 10^4$, моль/л	σ_{KKM} , мН/м	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, моль/м ²	S_0 , Å ²
15,6:42,3:42,1	550	18000	11,6	34,3	1,40	210
15,7:42,5:41,8	750	20000	5,90	28,8	0,50	329
16,4:44,4:39,2	2000	28000	2,30	27,5	0,30	512

Наявність інших реакційних центрів, якими є пероксидні ланки ВЕР, здатні, як показано у попередньому розділі, утворювати вільні радикали, обумовлює можливість отримання розгалужених макромолекул, які, крім неіонних ланцюгів ПЕГ, містять бічні поліелектролітні ланцюги катіонного або аніонного типів. Це є перспективним методом контролю розчинності та поверхневої активності полімерів, а також розмірів, заряду, морфології МПС з них та здатності іммобілізувати за різними механізмами лікарські речовини та нуклеїнові кислоти.

5.1.1.2. Колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних кополімерів, які поєднують ПЕГ та поліелектролітні бічні ланцюги

Розраховані виходячи із ізотерм поверхневого натягу розчинів поверхнево-активних полімерів з бічними ланцюгами різної природи (рис. 5.3) величини площадок, які приходяться на їх молекули, підтверджують утворення ними самоорганізованих МПС різного розміру залежно від будови полімеру та значення рН розчину.

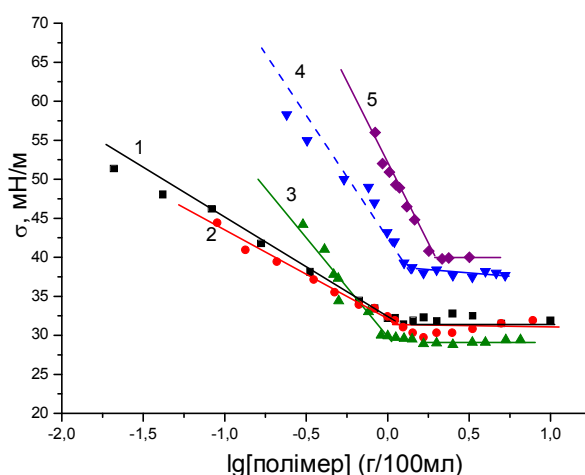


Рис. 5.3. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів кополімерів: 1,2 - полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750); 3,4 - полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750)-графт-полі(НВР-ко-АК) (93:7%мол); рН=7 (1,3); рН=9 (2,4).

Із даних, представлених у табл. 5.3 та рис. 5.3 видно, що поверхнева активність неіонного ПЕГ - вмісного гребенеподібного кополімеру не залежить від рН розчину. В той час як поверхнева активність похідного від нього кополімеру, який містить неіонні і аніонні бічні полімерні ланцюги, істотно залежить від полярності водного середовища. Підвищення рН розчину обумовлює підвищення розчинності та розгортання бічних карбоксилвмісних полімерних ланцюгів, та, внаслідок, зменшення поверхневої активності розгалуженого кополімеру у порівнянні з вихідним, який містить лише бічні ПЕГ ланцюги.

На користь цього свідчить збільшення розміру утворюваних ним МПС при збільшенні значення рН розчину (табл. 5.3), а також пропорційна залежність величини площадки на межі вода-повітря, яка приходить на молекулу розгалуженого гібридного кополімеру, від рН розчину.

Таблиця 5.3

Колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних поверхнево-активних кополімерів.

Полімер	рН водного розчину	ККМ·10 ⁴ , мол/л	σ _{ККМ} , мН/м	Γ _∞ ·10 ⁶ , мол/м ²	S ₀ , Å ²
полі(БЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ(750)	7.0	1.42	32.0	0.56	292
	9.0	1.40	30.8	0.62	279
полі(БЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ(750)- <i>графт</i> -полі(НВП-ко-АК)	7.0	0.73	31.4	0.30	550
	9.0	0.90	37.0	0.24	670
	11.0	1.19	39.8	0.20	860

Видно (в табл. 5.4, рис. 5.4, 5.5), що розмір і заряд МПС, утворюваних розгалуженим кополімером з ПЕГ- та поліелектролітними бічними ланцюгами, більші за відповідні величини МПС, які утворюють вихідний гребенеподібний кополімер лише з бічними ПЕГ- ланцюгами. Причому, існує кореляція між розмірами МПС, отриманими методами ДРС та ТЕМ і СЕМ мікроскопії. Це свідчить, на нашу думку, про різні механізми утворення та морфологію МПС.

Таблиця 5.4.

Результати дослідження розміру і заряду МПС з використанням методів ДРС та мікроскопії.

Тип МПС	ДРС Середній гідродинамічний діаметр (нм)	ТЕМ середній діаметр (нм)	СЕМ середній діаметр (нм)	ξ-потенціал (мВ)
полі(БЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ750 (1,2:50,2:48,6%мол)	59.0	39,0	35.0	-0.25
(полі(БЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ(750))- <i>графт</i> -полі(НВП-ко-АК)	340.0	300.0	350.0	-0.60

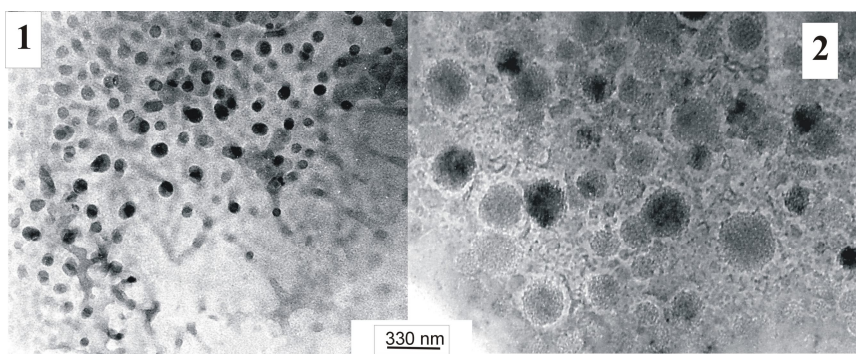


Рис. 5.4. ТЕМ зображення МПС, що утворюють полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ(750))-*графт*-полі(НВП-ко-АК) (2), водний розчин, рН=7 (х 30000)

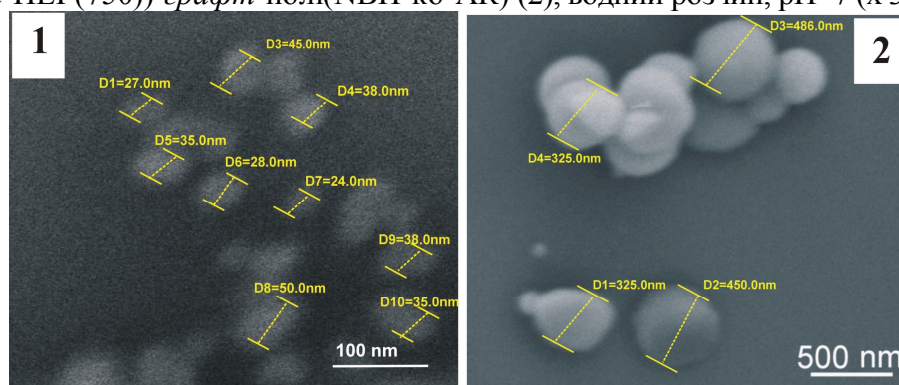


Рис. 5.5. СЕМ зображення МПС, що утворюють полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1) та полі((ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ(750))-*графт*-полі(НВП-ко-АК) (2), водний розчин, рН=7

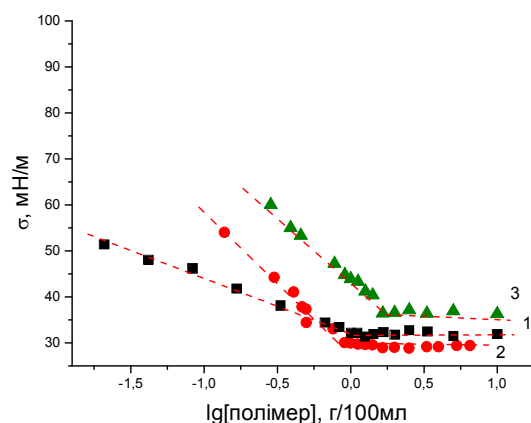
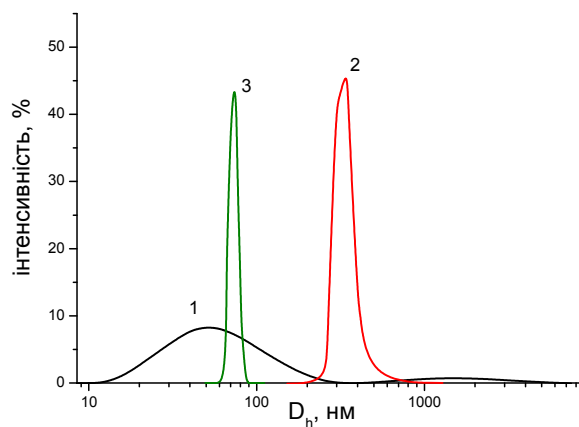


рис.5.6 Гідродинамічні діаметри МПС(а) та ізотерми поверхневого натягу (б) полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ(750) (1,2:50,2:48,6%мол) (1) та кополімерів на його основі (полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВП-ко-АК) (2) та (полі(ВЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(ДМАЕМ) (3) (H₂O, рН7)

Кополімери, які поєднують в молекулах бічні ПЕГ та поліелектролітні ланцюги полі(ДМАЕМ) катіонного типу, помітно відрізняються за колоїдно-хімічними властивостями від кополімерів, які, крім ПЕГ ланцюгів, містять бічні поліаніонні ланцюги кополімеру АА та N-ВП. В розчинах вони утворюють щільніші МПС

(рис.5.6, табл.5.5) ніж розгалужені кополімери, що містять бічні поліаніонні ланцюги. МПС, утворювані кополімером з бічними ланцюгами полі(ДМАЕМ), є меншими за розміром у порівнянні з МПС на основі (полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК). Це пояснюється, очевидно, можливістю утворення внутрішньо- та міжмолекулярних комплексів між різнойменно зарядженими бічними ланцюгами ПЕГ та полі(ДМАЕМ).

Таблиця 5.5.

Порівняльні характеристики МПС, утворюваних гребенеподібними полімерами з бічними ланцюгами різної природи

МПС	M_n , г/моль	ДРС Середній гідродинамічний діаметр (нм)	ξ - потенціал (мВ)	$\Gamma_\infty \times 10^6$, на межі вода повітря*, моль/м ²	S_0 (на межі вода повітря)*, Å ²
полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750)	120000	59.0	-0.25	0.56	292
(полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК)	200000	340.0	-0.60	0.30	550
(полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(ДМАЕМ)	185000	90	4,5	0,45	370

- розраховано із ізотерм

Однак, МПС, утворювані ними, є помітно більшими за розміром, як і кополімери з поліаніонними бічними ланцюгами, ніж вихідний гребенеподібний ПЕГ- вмісний кополімер. Характерною особливістю розгалужених кополімерів з бічними поліелектролітними ланцюгами є утворення практично монодисперсних за розміром МПС, на відміну від вихідних ПЕГ- вмісних поліпероксидів (рис.5.6).

МПС, що утворюють молекули неіонних та гребенеподібних полімерів, які, крім ПЕГ, містять бічні катіонні або аніонні полімерні ланцюги, є перспективними нано- та мікроконтейнерами для іммобілізації біологічно активних речовин, в тому числі, нуклеїнових кислот та інших біополімерів, та утворення ними стабільних систем цільової доставки в організмі. Причому, очевидно, що зв'язування низькомолекулярних та полімерних субстанцій суттєво впливатиме на колоїдно-хімічні характеристики їх розчинів, а також розміри, заряд та морфологію утворюваних нано- та мікро структур.

5.1.1.3. Структурні та колоїдно-хімічні властивості комплексів ПЕГ- вмісних кополімерів з лікарськими речовинами

Як видно з рис. 5.7, поверхнева активність комплексу, утвореного в результаті зв'язування полімерного носія з молекулами Докс, є більшою у порівнянні із поверхневою активністю вихідного полімеру і міцелоподібні зони у водному розчині утворюються при досягненні його меншої концентрації. Це є важливим, оскільки відомо [505], що стабільність міцел при доставці ліків *in vitro* та *in vivo* залежить від значень критичної концентрації утворення МПС. На нашу думку, це пояснюється зміною ГЛБ полімеру в результаті зв'язування Докс за рахунок утворення водневих зв'язків з етерними атомами кисню ПЕГ ланцюгів, що обумовлює їх часткову гідрофобізацію. Аналогічне пояснення приводять дослідники [506], які досліджували системи доставки Докс з іншими ПЕГ похідними. Площинки, які приходяться на МПС комплексів Докс з ПЕГ- вмісним поліпероксидом на межі повітря/вода, є меншими у порівнянні з величинами площадок для МПС, утворюваних вихідним гребенеподібним кополімером без Доксу (табл. 5.6). Це підтверджує помітну компактизацію МПС в результаті зв'язування молекул лікарської речовини. Але, на нашу думку, зв'язування Докс з ПЕГ-вмісним носієм може відбуватися і за більш складним комплексним механізмом, який включає одночасно утворення комплексів сольового типу між молекулою від'ємно зарядженого полімерного носія та позитивно зарядженими молекулами Докс.

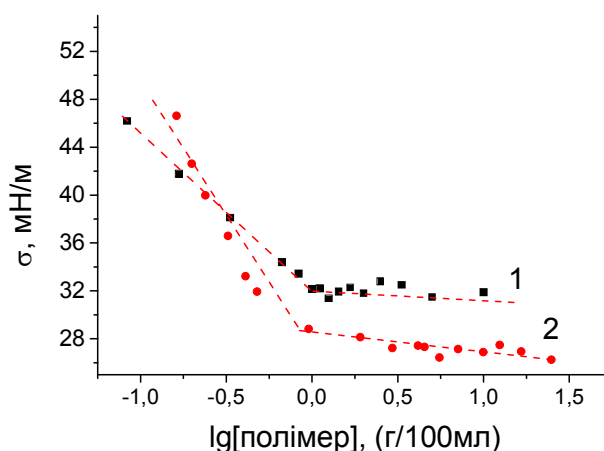


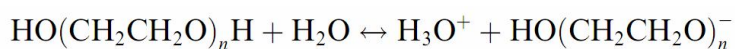
Рис. 5.7. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (1) та комплексу полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ...Докс (2)

Таблиця 5.6.

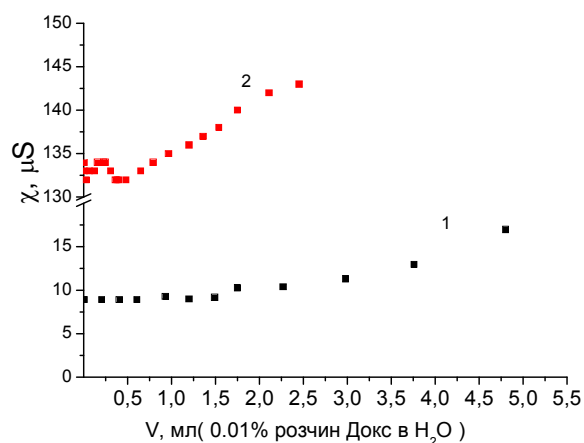
Порівняльні колоїдно-хімічні характеристики полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ та його кон'югатів з Докс (рН=7)

Полімер	ККМ·10 ⁴ , мол/л	σ _{ККМ} , мН/м	Γ _∞ ·10 ⁶ , мол/м ²	S ₀ , Å ²
полі(БЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ	1.42	32,0	0.56	292
полі(БЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ ...Докс	0.69	28.2	0.66	260

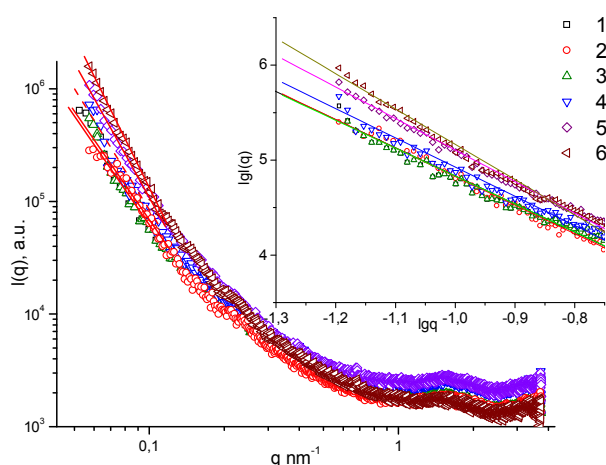
Дослідження ДСР водних розчинів ПЕГ-вмісного кополімеру та Докс показали наявність на першому від'ємного заряду - 0,2...-0,3 mV, а на молекулах Докс +3,8mV. Відомо, що електропровідність водного розчину ПЕГ-вмісних сполук визначається наявністю в системі протонів в результаті реакції



На користь такого механізму взаємодії бічних ПЕГ ланцюгів синтезованого нами гребенеподібного полімеру з водою свідчить величина рН його водного розчину, яка дорівнює 3,4, в той час як величина рН водного розчину Докс близька до нейтральної. Оскільки використовуваний для утворення лікарського препарату Докс є гідрохлоридом аміновмісної молекули, очевидно, у водному розчині цей аддукт дисоціює з утворенням позитивно зарядженої молекули Докс з аміногрупою або асоціатів з декількох його молекул, які взаємодіють з від'ємно зарядженою молекулою полімеру або, скоріше, з міцелярною структурою з декількох його молекул в розчині.



а



б

Рис.5.10. Залежність електропровідності води (1) та водного розчину полімеру(2) від кількості доданого Докс (а) та SAXS дифрактограми полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1) та (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з Докс (2-14) (полімер - 0,01 г/мл, [Докс] = 0,0003г/мл (2); 0,0004г/мл(3); 0,0005г/мл (4); 0,0006г/мл(5); 0,0014г/мл(6)) (на виносці - лінійна длянка дифрактограми) Суцільні лінії представляють собою лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування(б)

Адукт взаємодії полімеру з Докс набуває загального позитивного заряду і дорівнює $+1,6$, що підтверджує зв'язування молекул Докс з МПС, утворюваних з декількох молекул гребенеподібного полімеру. Зростання електропровідності розчину полімеру при додаванні розчину Докс (рис. 5.8а) внаслідок витіснення в розчин катіонів гідроксонію при утворенні комплексу полімерного носія з Докс свідчить на користь припущення цього механізму. Причому додавання до чистої води розчину Докс хоча і призводить до зростання провідності, але не такою мірою.

Границі (верхня та нижня) визначеної лінійної ділянки залежності інтенсивності розсіювання від координати розсіювання в подвійних логарифмічних координатах показують розмір області, де об'єкт є фрактальним, а нахил лінійної ділянки α залежить від внутрішньої структури міцели (рис.5.8б). Знайдені величини α для МПС полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) та для МПС комплексів цього полімеру з різною кількістю Докс відповідають структурі масового фракталу. Разом з тим зі збільшенням концентрації Докс спостерігається тенденція до ущільнення внутрішньої структури, що проявляється в систематичному збільшенні значення параметра α . Так для полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) без Докс $\alpha=2,96\pm0,1$, для комплексів полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) з Докс цей параметр змінюється наступним чином: при $[\text{Докс}]=3\%$ на полімер $\alpha=3,0\pm0,1$; при $[\text{Докс}]=4\%$ на полімер $\alpha=2,97\pm0,1$; при $[\text{Докс}]=5\%$ на полімер $\alpha=3,1\pm0,1$; при $[\text{Докс}]=6\%$ на полімер $\alpha=3,32\pm0,1$; при $[\text{Докс}]=14\%$ на полімер $\alpha=3,62\pm0,1$

Прояв наявності у водній системі зв'язаного Докс свідчать спектри водних систем, які містять комплекси Докс...носії (рис. 5.9а), в ультрафіолетовій та видимій областях. Причому, зсув смуги поглинання зв'язаної речовини при 230 нм в батохромну область пояснюється, очевидно, утворенням його комплексів із полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ. Із спектрів збудження та люмінесценції водних розчинів Докс та продуктів його взаємодії з полімерним носієм (рис. 5.9б) видно, що їх основні піки збігаються. Видно, що люмінесцентні властивості в дослідженій області має лише Докс. Однак, спостерігається суттєве зростання інтенсивності люмінесценції Докс в результаті його зв'язування з полімером. Це пояснюється, на нашу думку, тим, що

вода має здатність «гасити» люмінесценцію, а полімерний носій «захищає» лікарську речовину від контакту з водним середовищем, усуваючи таким чином «гасіння» люмінесценції. Це свідчить про утворення ізольованих гідрофобних зон, які містять зв'язаний Докс, і погоджується з результатами дослідження колоїдно-хімічних характеристик комплексів. На підставі колоїдно-хімічних та спектроскопічних досліджень утворення комплексу Докс з гребенеподібним ПЕГ-вмісним кополімером можна представити схемою (рис. 5.10).

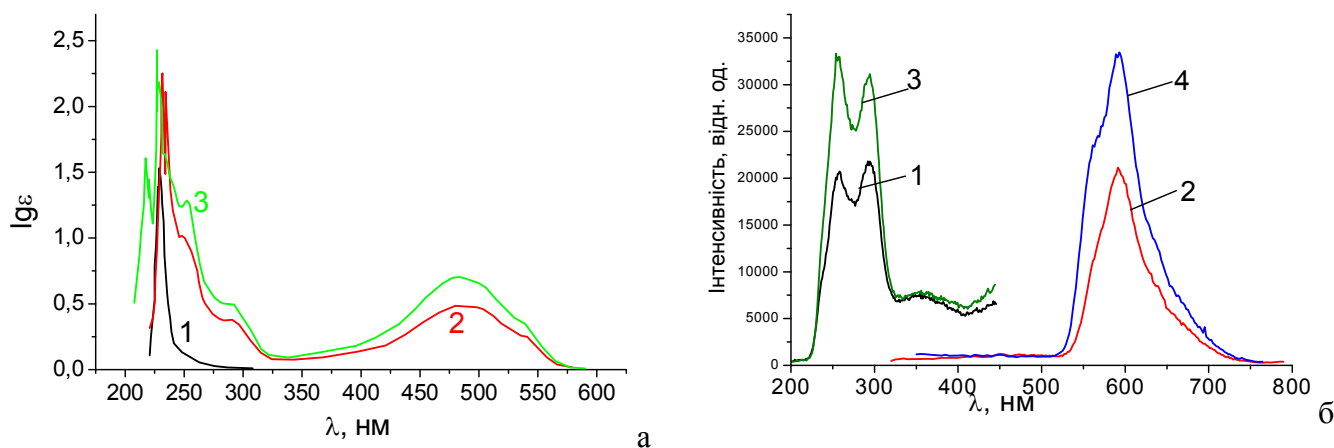


Рис. 5.9. Електронні спектри розчинів полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1), комплекси Докс та полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (2) у воді та вільний Докс (3) (а) та спектри збудження та люмінесценції водних розчинів вільного Докс (1-спектр абсорбції, 2-спектр емісії) та Докс, зв'язаного з носієм (3-спектр абсорбції, 4-спектр емісії) (б)

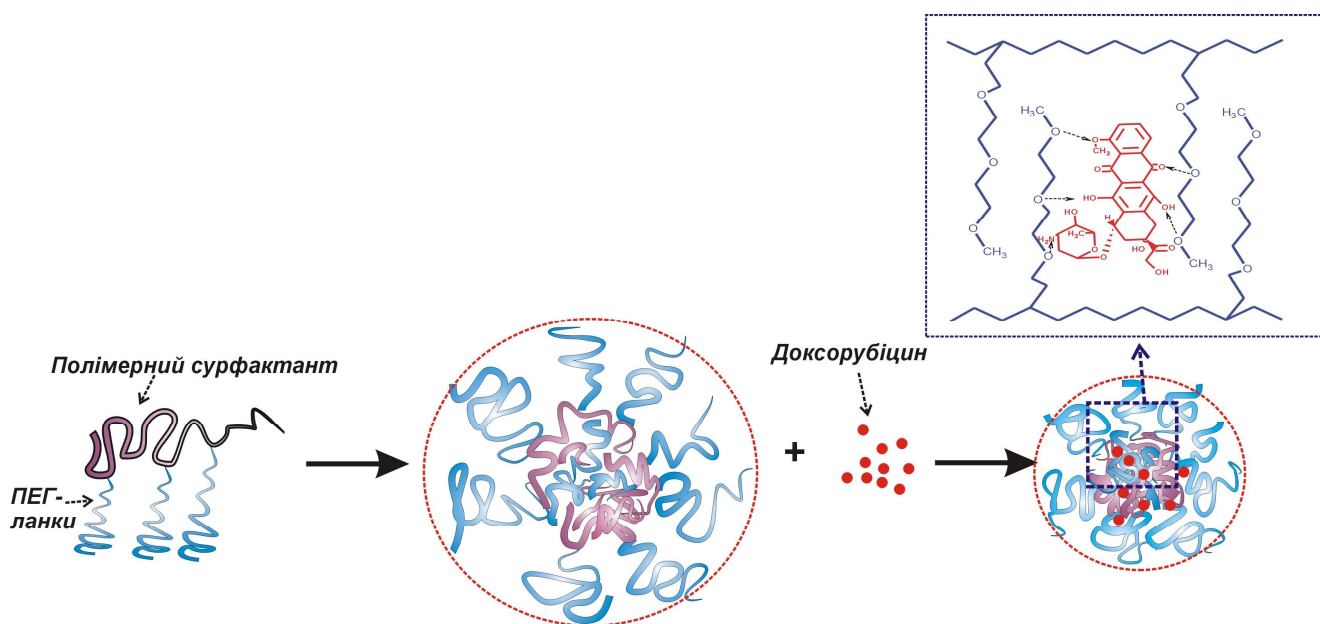


Рис. 5.10. Можлива схема утворення кон'югату Докс з полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ

Дослідження кон'югатів Докс з гребенеподібними кополімерами (табл. 5.7, рис. 5.11) показало помітне зменшення розміру і заряду МПС, які містять Докс, в порівнянні з МПС без Доксу (табл. 5.7). Причому, кон'югати з гребенеподібним кополімером, який містить в одній молекулі бічні ПЕГ та поліаніонні ланцюги, мають менший розмір в порівнянні із комплексом, утворюваним вихідним ПЕГ- вмісним кополімером, очевидно, внаслідок участі ланок АК бічних поліелектролітичних ланцюгів в утворенні комплексів сольового типу із молекулами Доксу.

Таблиця 5.7.

Характеристики МПС кон'югатів Докс з ПЕГ- вмісним поліпероксидом та кополімером з бічними ПЕГ та полі(NBП-ко-АК) ланцюгами (рН=7).

Тип МПС	ДРС Середній гідродинамічний діаметр (нм)	ТЕМ середній діаметр (нм)	СЕМ середній діаметр (нм)	ξ -потенціал (мВ)
Комплекс Докс з полі(ВЕР-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ(750)	40,6	30,0	-	+1.6...+3,1
Комплекс Докс з ((полі(ВЕР-ко-ГМА))- <i>графт</i> -ПЕГ(750))- <i>графт</i> -полі(NBП-ко-АК)	250.0	-	275.0	+3.2....+6,0

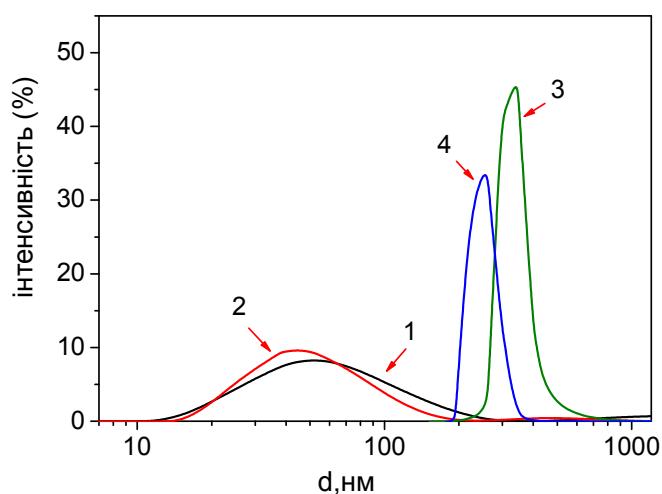


Рис. 5.11. Гідродинамічний діаметр МПС (за інтенсивністю), утвореного полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1); комплекс Докс...полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (2); (полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(NBП-ко-АК) (93: 7% мол) (3), комплекс Докс...(полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(NBП-ко-АК) (93:7% мол) (4)

Дослідження МПС методом малокутового рентгенівського розсіювання в розчинах свідчить про відмінність морфології МПС, утворюваних молекулами полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ, (полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(NBП-ко-АК) та комплексом (полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(NBП-ко-АК) з Докс (рис.

5.12). Відсутність плато при низькому значенні q , яке вказує, що середній розмір утворених в розчині при цій концентрації агрегатів виходить за діапазон спостереження SAXS експерименту тобто $>2\pi/q_{\min} \sim 120$ nm. Ці результати узгоджуються з зображеннями МПС, зроблених на СЕМ. У дослідях SAXS спостерігається розсіювання від частини МПС, найбільш ймовірно, це відбувається на межі розділу між МПС і розчинником. Інтервал низьких векторів розсіювання інтерпретовано з використанням масштабування концепції $I(q) \sim q^{-\alpha}$. Докази існування фрактальних структур з МПС в субмікронному і нанометровому масштабах отримані з використанням методики [507,508]. Розрахункова межа довжини шкали - L , для якої фрактальна структура може бути визначена як $1/q_{\max} < L < \pi/q_{\min}$. Слід враховувати, що q -інтервал, який характерний для утворення фракталів, обмежений найнижчим q – значенням інструменту ($q_{\min}$) - і впливом залишкового фонового розсіювання ($q_{\max}$). Таким чином, фактичні діапазони значень для фракталів можуть бути ширшими, ніж визначені експериментально.

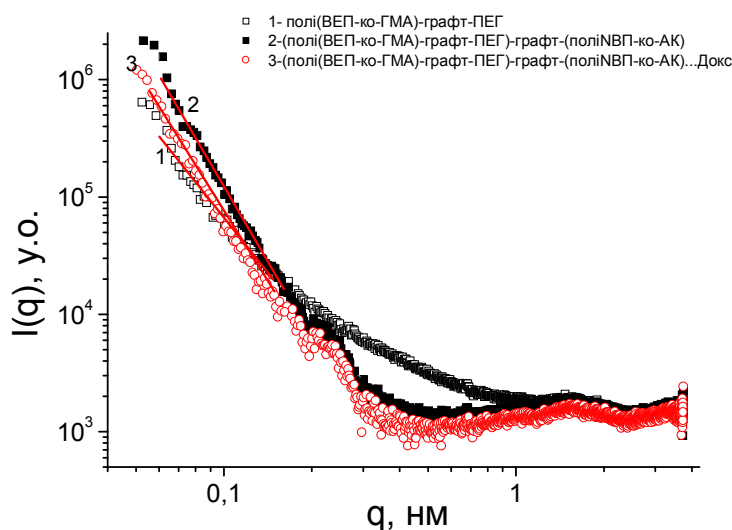


Рис. 5.12. SAXS дифрактограми полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1), (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВП-ко-АК) (2) і (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВП-ко-АК) з Докс (3) (полімер - 0,01 г/л, Докс – 0.0003г/л), Т 20 °С. Суцільні лінії представляють собою лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування

Лінійні ділянки для залежності q знаходяться в діапазоні $0,08 - 0,2$ nm⁻¹ відповідно до довжині шкали 5-40 nm, що дає α параметр для (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВП-ко-АК) $4,6 \pm 0,1$ та $2,9 \pm 0,1$ для полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-

ПЕГ. Значення нижче 3 пунктів при утворенні структури МПС (масовий фрактал) у випадку полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) свідчить про нещільне ядро і поверхню МПС. Значення α вище 4-х пунктів свідчить про утворення більш щільного ядра та розвинутої нещільної поверхні МПС [507,508]. Утворення комплексу Докс з полі(ВЕР-ко-ГМА)-*graft*-ПЕГ-графт-полі(НВР-ко-АК) приводить до зміни значення α до $3,6 \pm 0,1$, що вказує на утворення компактних агрегатів з фрактальною поверхнею. Причому, молекули Докс можуть знаходитися як в ядрі фракталу, так і на його поверхні (рис.5.13).

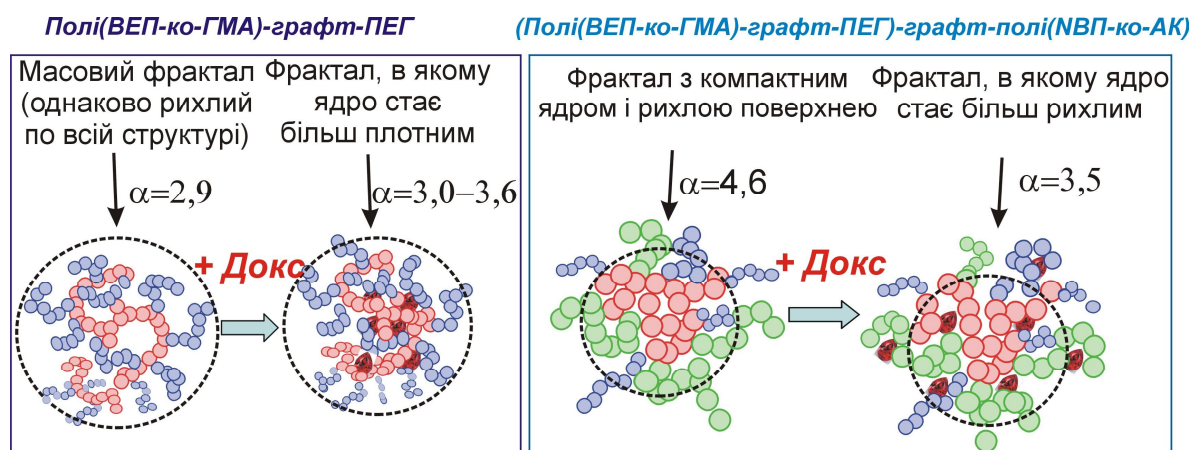


рис. 5.13 Схема утворення МПС гребенеподібними кополімерами полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (а) та (полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК) (б) («масовий фрактал» - структура однаково рихла по всьому об'єму, «поверхневий фрактал» - структура має щільне ядро і рихлу поверхню).

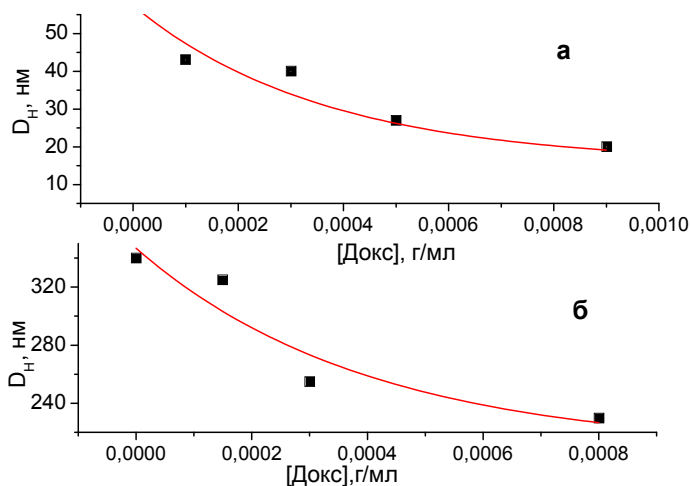


Рис. 5.14. Залежність розміру МПС від вмісту Докс: комплекс Докс... полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (а) та комплекс Докс...(полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК) (б) ([полімер] $1,0 \cdot 10^{-2}$ г/мл, pH=6.7; 1% NaCl)

З рис. 5.14, 5.15, на яких представлені результати ДРС дослідження міцел, які містять різну кількість Докс, видно, що існує залежність розміру МПС від співвідношення Докс та полімеру, що підтверджує зменшення розміру та компактизацію ядра МПС в результаті іммобілізації речовини. Ця залежність є більш помітною для гребенеподібного кополімеру, що містить аніонні та неіонні бічні полімерні ланцюги порівняно з МПС, які утворює вихідний ПЕГ- вмісний поліпероксид.

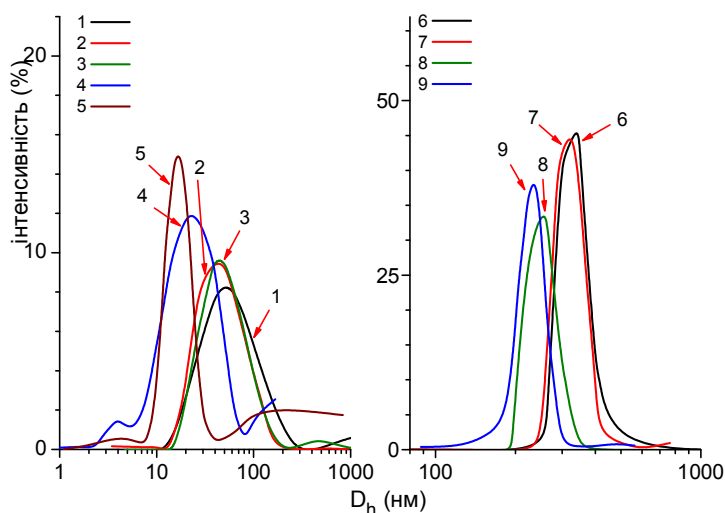


Рис. 5.15. Гідродинамічні діаметри МПС (ДРС за інтенсивністю), утворювані комплексами Докс...полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (1-4); та Докс...полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-Ак) (93:7%mol) (6-9): [Докс]= 0 г/мл (1,6); $1.0 \cdot 10^{-4}$ г/мл (2,7); $3.0 \cdot 10^{-4}$ г/мл (3,8); $5.0 \cdot 10^{-4}$ г/мл (4) та $9.0 \cdot 10^{-4}$ г/мл (5,9).

Утворення комплексів Докс з дослідженими гребенеподібними кополімерами різної будови, очевидно, відбувається за різними механізмами, про свідчать різні, від негативного до позитивного, значення ξ - потенціалів, утворюваних ними в водних розчинах МПС (табл. 5.4 та 5.7). Так, при однаковому сумарному вмісті Докс МПС, утворювані кополімером з бічними ПЕГ- та полі аніонними ланцюгами, містять більше молекул Докс ніж МПС, утворювані ПЕГ- вмісним поліпероксидом. Це обумовлене їх різним розміром та, відповідно, кількістю в системі. Результатом цього є не лише компенсація негативного заряду МПС, утворюваних карбоксилвмісними бічними полімерними ланцюгами носія, а його перевищення позитивно зарядженими молекулами Доксу. Крім того, більший позитивний заряд МПС з комплексів Доксу з (полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВП-ко-Ак) спричинений, на на-

шу думку, зв'язуванням Докс не лише з ПЕГ, а й карбоксилвмісними бічними полімерними ланцюгами внаслідок утворення комплексів сольового типу з -COOH групами. В той час як ПЕГ- вмісний поліпероксид утворює водневі зв'язки етерних атомів кисню ПЕГ- ланцюгів з молекулами Докс. Із УФ- спектру (рис. 5.16) видно, що утворення комплексів (полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК)...Докс в результаті взаємодії аміногрупи Докс з -COOH групами бічних ланцюгів спричиняє зсув смуги поглинання $n \rightarrow \pi^*$ переходів електронів C=O фрагменту, та свідчить про зміну його сольватного оточення в порівнянні з УФ - спектром водного розчину розгалуженого кополімеру.

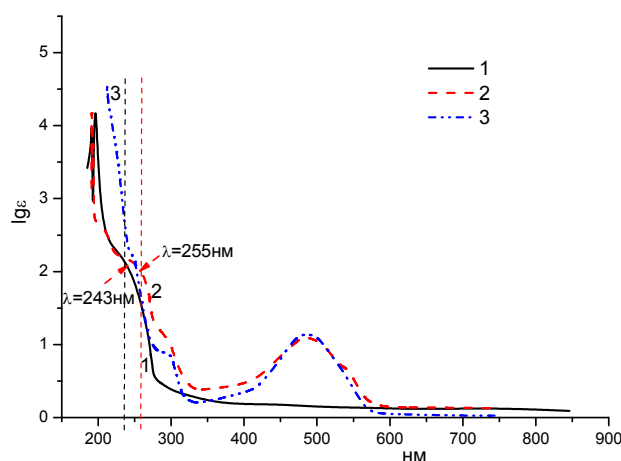


Рис. 5.16. Електронні спектри водних розчинів (полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК) (1), комплекс Докс та (полі(ВЕР-ко-ГМА) -графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК) (2), Докс (3)

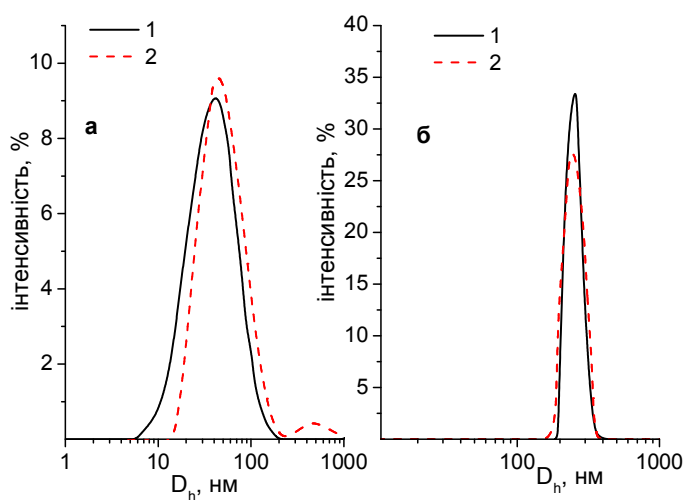


Рис. 5.17. Гідродинамічні діаметри МПС (за інтенсивністю) комплексу Докс ... полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (а); і комплексу Докс ... (полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК) (б) (через один тиждень після отримання кон'югатів (1) і після 3-х місяців зберігання (2)).

З порівняння гідродинамічних діаметрів МПС, виміряних за кількістю і за інтенсивністю (рис. 5.11), видно, що вони не утворюють вторинні структури в результаті агрегації, що свідчить про високу стабільність гідрофільної оболонки МПС. Причому, розмір МПС практично лишається незмінним навіть після трьох місяців зберігання (рис.5.17)

Характерною особливістю нових протиракових препаратів - комплексу Ru^{+3} КР1019 та гетероциклічних похідних тiazолідину (Les-3120, Les-3661), (див. розділ 2), є їх нерозчинність у воді, що унеможливорює їх використання в терапії ракових захворювань. В той же час вони, як показано дослідженнями американського інституту раку, є перспективними для лікування багатьох форм пухлинних захворювань. Тому створення стабільних водних форм цих препаратів для протипухлинної терапії є актуальною задачею, яка становить мету дослідження в цьому підрозділі.

МПС, утворювані гребенеподібними ПЕГ- вмісними кополімерами, використовували як функціональні наноконтейнери для солюбілізації лікарських речовин із органічного розчину за методикою (див. розділ 2) та отримання нанорозмірних водних систем доставки. Як видно з порівняння ізотерм водного розчину полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ та мицелярної системи з КР-1019 на його основі (рис. 5.18а), що для останньої спостерігається несуттєве збільшення поверхневої активності, очевидно, внаслідок наявності слідів органічного розчинника ДМСО.

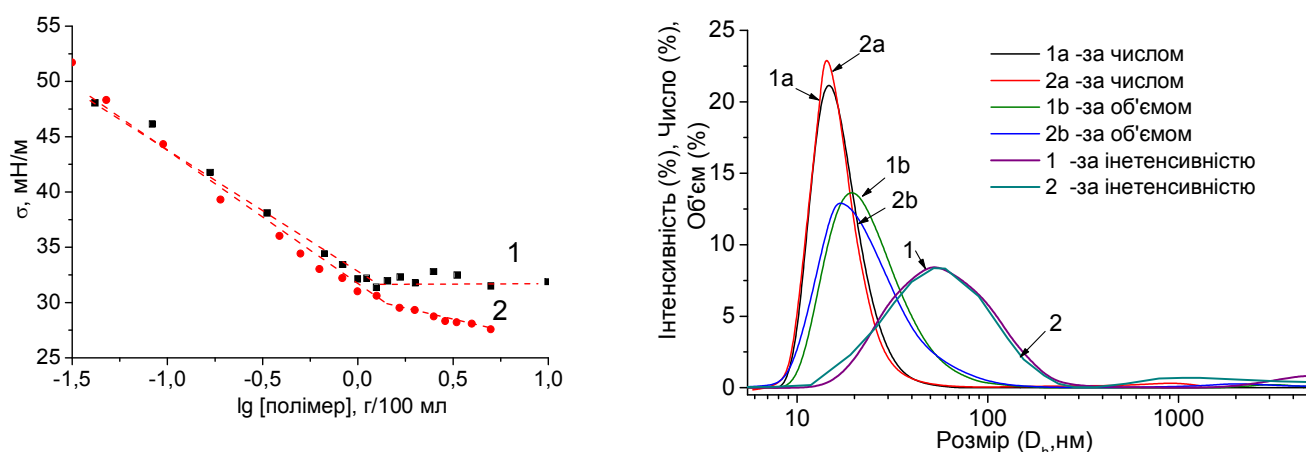


Рис. 5.18. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів (а) та розподіл МПС, утворюваних в водних розчинах (б): 1 - полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ; 2 - та комплексу полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з КР-1019

Солюбілізація молекул КР-1019 у гідрофобному ядрі МПС не впливає на розмір міцел та їх розподіл за розміром (рис. 5.18б). Причому, значення ККМ для полімерного носія і його комплексу з молекулами КР-1019 практично однакові, що пояснюється, очевидно, фіксованим розміром МПС, утворюваних молекулами поверхнево-активного полімеру, в яких знаходиться нерозчинна у воді речовина.

З результатів дослідження ДСР за інтенсивністю і числом видно, що основна частина МПС має розмір в діапазоні ~ 16 -20 нм, а також існує незначна кількість агрегатів - розміром 40-70 нм. Результати досліджень СЕМ та TEM (рис. 5.19) добре узгоджуються із описаними вище дослідженнями ДСР.

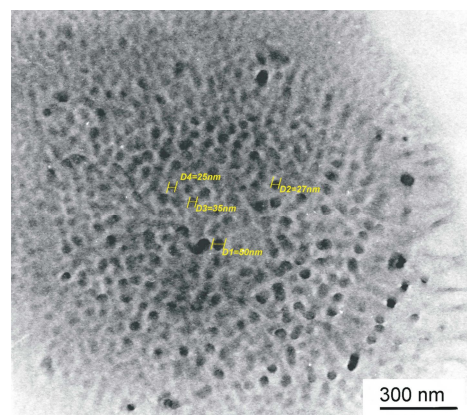
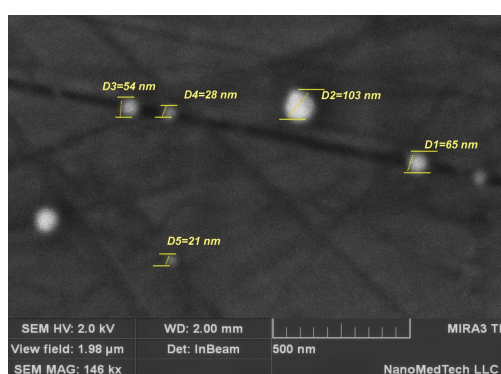


Рис. 5.19. СЕМ (а) та TEM(б) зображення МПС, утворюваних комплексом полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ ... КР-1019

Результати тонкошарової хроматографії підтверджують зв'язування молекул КР-1019 в МПС, утворюваних полімерним носієм, та стабільність комплексів. Суттєве збільшення інтенсивності смуги поглинання при 226 нм і зсув смуги при 284 нм, характерний для комплексу Ru, в електронному спектрі КР-1019, підтверджує його зв'язування з молекулами поверхнево-активного гребенеподібного ПЕГ- вмісного кополімеру (рис. 5.20а). Із електронних спектрів (рис. 5.20б) видно, що незважаючи на прозорість полімерного носія в дослідженій УФ- області, при незмінній його концентрації спостерігається відхилення від лінійної залежності інтенсивності смуги поглинання від концентрації КР-1019 в МПС, утворюваних молекулами полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ в розчині. Це пояснюється, на нашу думку, взаємодією комплексу Ru^{+3} з поверхнево-активним полімером та утворенням його комплексів з підвищеним вмістом молекул КР-1019 в міцелах.

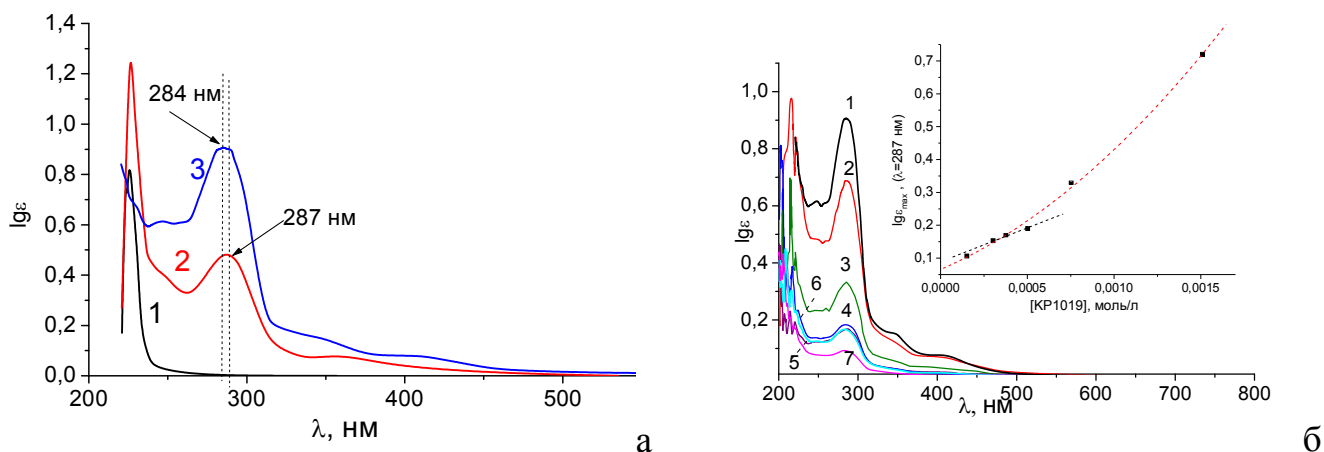


Рис. 5.20. Електронні спектри водних розчинів полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1) та його комплексу з КР-1019 (2), а також КР-1019 у ДМСО (3) (а), та розчинів комплексів КР-1019 при різних співвідношеннях КР-1019: полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ: 1-КР-1019 у ДМСО; 2- 10:100; 3- 5:100; 4-3,33:100; 5-2,5:100; 6-2:100; 7-1:100 (на виносці: 3) залежність поглинання від концентрації КР-1019 у водних розчинах МПС (б)

Зсув смуг поглинання комплексу полімеру з КР-1019 у область високих частот в спектрі комбінаційного розсіювання (рис. 5.21) свідчить про утворення зв'язків КР-1019 з полімерним носієм.

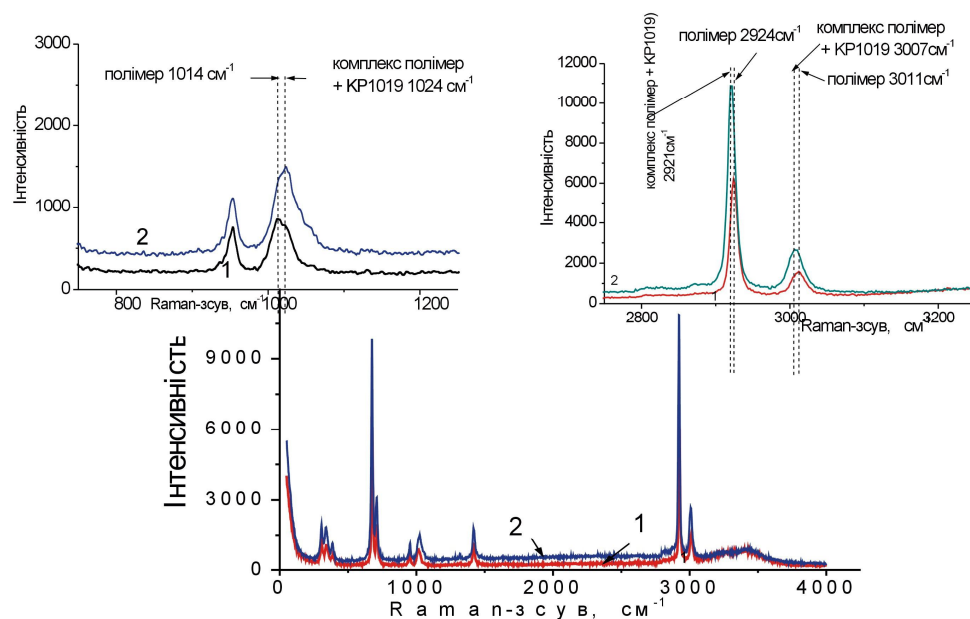


Рис. 5.21. Раман спектри водних розчинів полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1) та його комплексу з КР-1019 (2)

Збільшення величини заряду до $-0,2$ мВ у порівнянні з вихідним полімером ($-0,4$ мВ) свідчить про утворення комплексу ПЕГ- вмісного полімеру з КР1019. При однаковому розведенні водного розчину полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ або КР-1019 спостерігається збільшення провідності системи (рис. 5.22), спричинене, очевидно, зв'язуванням комплексу Ru з молекулами поверхнево-активного полімеру. Розрахо-

ваний, виходячи з розміру МПС, вміст молекул КР-1019 в них складає $2,6 \cdot 10^{-22}$ моль КР-1019 на одну частинку.

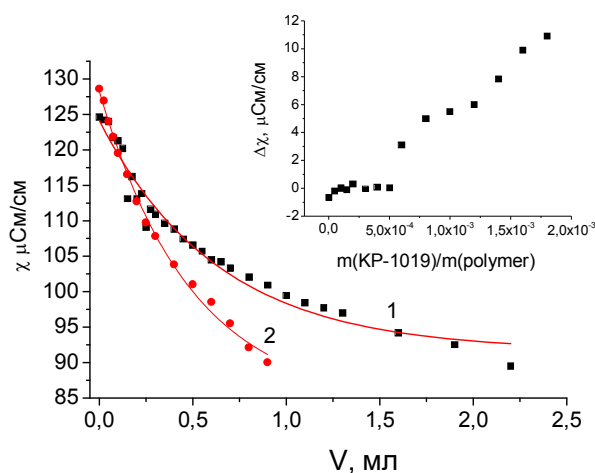


Рис. 5.22. Залежність провідності водного розчину полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ від кількості доданого розчину КР-1019 в ДМСО (1) та ДМСО (2); (б) Залежність провідності водного розчину від співвідношення КР-1019: полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ

Відомо [509], що у водній дисперсії КР1019 не є стабільним, гідролізується і випадає у осад. Відбувається перетворення $\text{trans}[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]^{+}$ в $\text{mer,trans}[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_5\text{Cl}]^{2+}$. Утворювані в результаті солюбілізації в МПС водні дисперсії комплексів КР1019 з полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ зберігають стабільність при зберіганні при температурі 4°C протягом більше трьох місяців. Це свідчить про надійний захист молекул КР-1019 від води в ядрі МПС. Крім того, КР1019 має спорідненість до альбуміну з утворенням темно-зеленого розчину [510]. При змішуванні розчину БСА з водною дисперсією препарату КР1019 з полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ утворення такого комплексу не спостерігається, що підтверджує знаходження лікарської речовини в гідрофобних зонах МПС (рис.5.23).

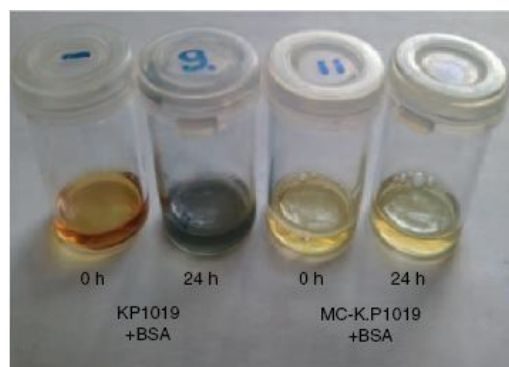


рис.5.23. Зображення спільної інкубації КР1019 і його комплексів (міцелярних структур) полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (МС-КР1019) з БСА в фосфатному буферному розчині.

На відміну від розміру МПС, які утворює ПЕГ- вмісний кополімер, та МПС, які містять КР-1019, розміри частинок, що утворюються при солюбілізації гетероциклічних похідних тіазолідину (2 розділ) за участю цього полімерного носія, суттєво більші: 90 нм для Les-3661 та 140 нм для Les-3120. Окрім того, в системі наявні агрегати розміром: 670 нм для Les-3661 та 1260 нм для Les-3120. (рис.5.24).

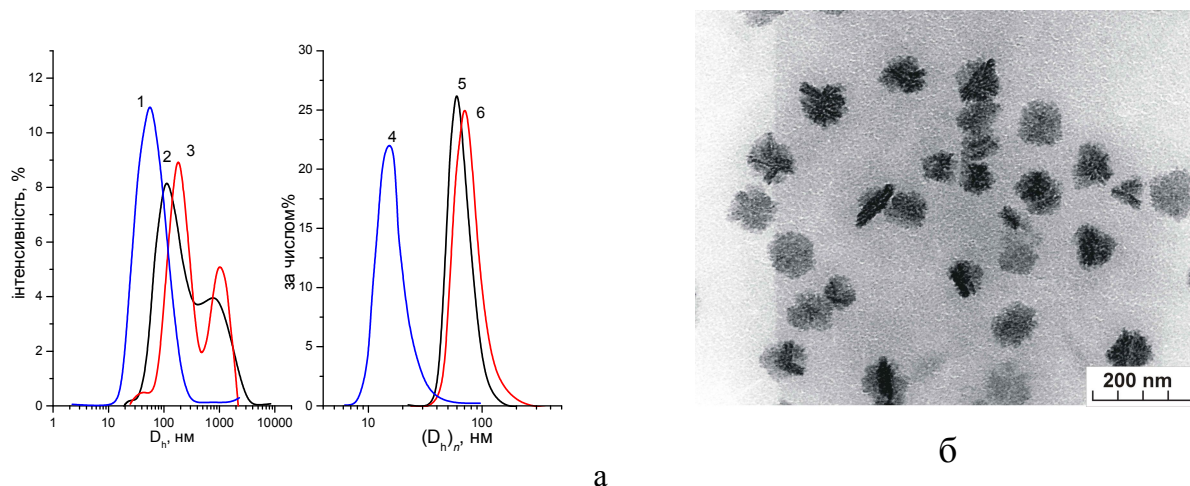


Рис. 5.24. ДСР визначені розміри МПС з полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1,4), частинок з Les-3661 (2,5) та частинок Les-3120 (3,6) з полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (за інтенсивністю (1-3) та числом(4-6)) (а) та ТЕМ зображення частинок Les-3120 з полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ

На нашу думку, це свідчить про специфічний механізм отримання стабільних колоїдних систем речовин у водному розчині поверхнево-активного кополімеру, який суттєво відрізняється від дослідженої вище солюбілізації КР-1019. Нерозчинні у воді та погано розчинні навіть в полярних органічних середовищах гетероциклічні сполуки тіазолідину утворюють нано- та мікророзмірні частинки в результаті седиментаційної нуклеації в присутності поверхнево-активного полімеру як м'якого темплату, модифікатора поверхні утворюваних частинок та стабілізатора їх водних дисперсій.

Із ізотерм поверхневого натягу отриманих таким методом водних дисперсій видно (рис. 5.25а), що адсорбція поверхнево-активного полімеру не є незворотною, причому, поверхня частинок містить надлишок адсорбованого полімеру, який переходить у водний розчин, про що свідчить співпадіння ізотерм розчинів полімеру та дисперсій частинок, стабілізованих ним, при розведенні системи. Лише при більшій концентрації дисперсії з частинок більшого розміру Les-3120 спостерігається змен-

шення поверхневого натягу системи, очевидно, в результаті перерозподілу молекул поверхнево-активного полімеру між їх поверхнею та розчином.

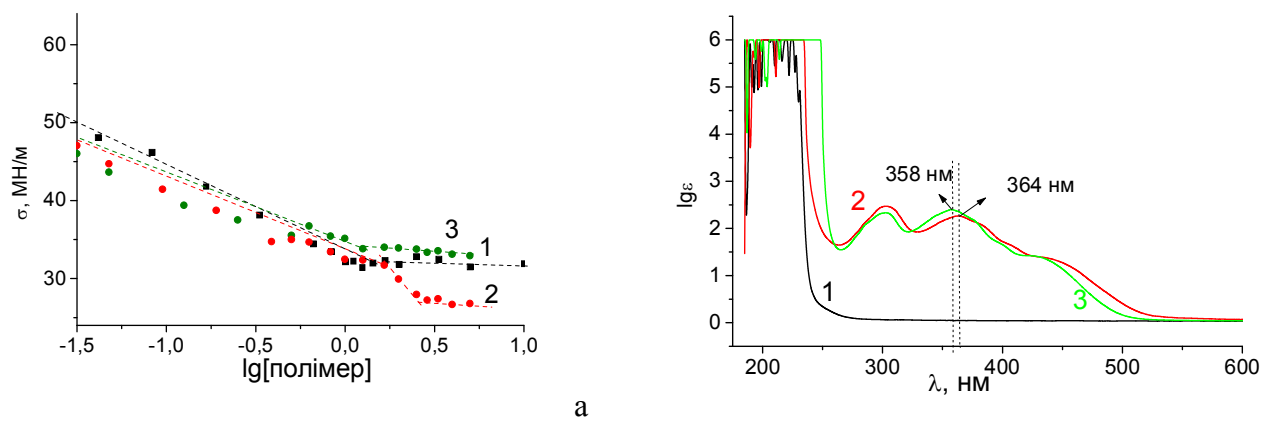


Рис. 5.25. Ізотерми поверхневого натягу водних розчину 1 - полімеру полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (1), 2,3 - дисперсій частинок Les-3120 та Les-3661, стабілізованих полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (а) та електронні спектри 1 - розчину полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ, 2 - дисперсії частинок Les-3661, стабілізованої полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ у воді, 3 - розчину Les-3661 у ДМСС (б)

В той же час, агрегаційна і седиментаційна стабільність водних дисперсій частинок з похідних тіазолідину свідчить про утворення адсорбованими молекулами полімерної ПАР відносно міцних зв'язків з поверхнею частинок в області досліджених концентрацій препаратів та їх високу стабілізуючу здатність. Дослідження УФ-спектрів водних дисперсій з препаратами Les-3120 та Les-3661 підтверджують наявність цих речовин в водних системах. В УФ спектрах (рис. 5.25б) спостерігаються зсуви смуг поглинання похідних тіазолідину у батохромну область у порівнянні із їх розчинами в ДМСО. Можливо, це спричинено також утворенням зв'язків поверхні частинок з молекулами полімеру. При цьому при однакових концентраціях речовин Les як у розчинах ДМСО так і в їх водних дисперсіях, стабілізованих поверхнево-активним полімером, інтенсивність смуг поглинання препаратів є меншою, що свідчить, очевидно, про екранування речовин оболонкою з молекул полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ на поверхні.

Зсуви смуг поглинання в Раман спектрах полімерної оболонки на поверхні частинок з похідних тіазолідину в дисперсіях (рис. 5.26), стабілізованих гребенеподібним ПЕГ-вмісним полімером, також вказують на утворення зв'язків між поверхнею частинок Les-3661 та адсорбованими молекулами полімеру. Це свідчить про те, що,

крім фізичної адсорбції молекул поверхнево-активного полімеру, вони утворюють також хімічні зв'язки з молекулами похідних тiazолідину

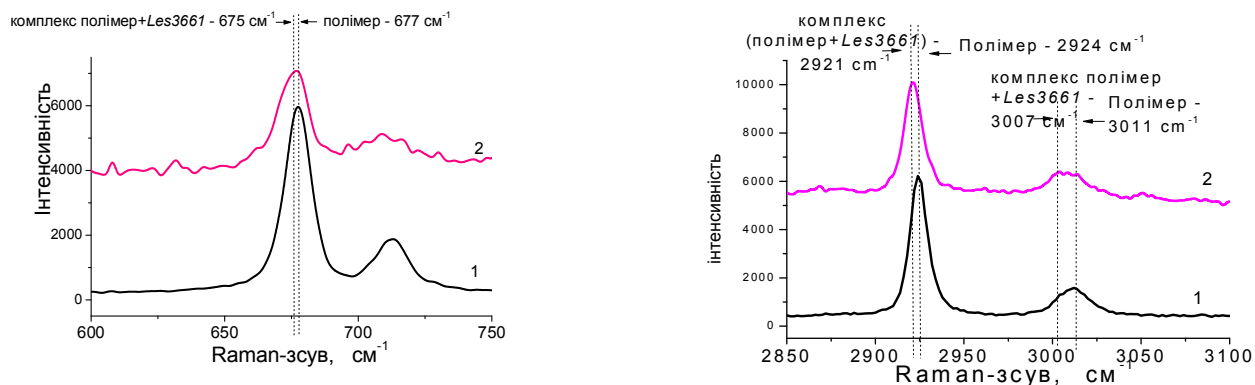


Рис. 5.26. Раман-спектри розчину полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1) та дисперсії частинок Les-3661, стабілізованої полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (2) у воді

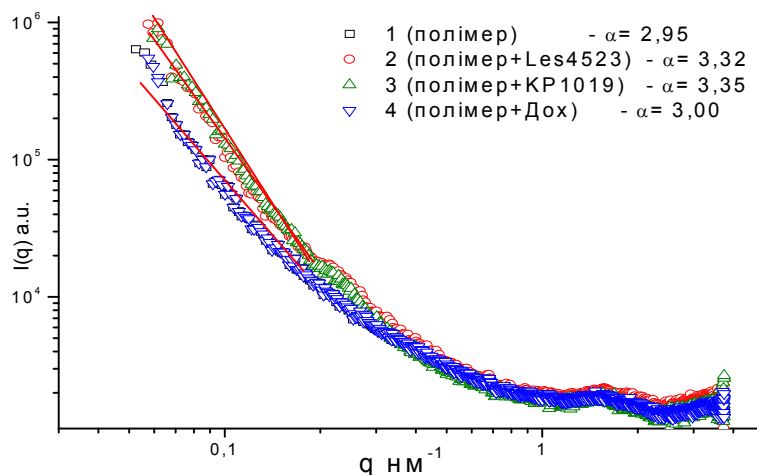


Рис. 5.27. SAXS дифрактограми полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1) та комплексів цього полімерного носія з водонерозчинними препаратами Les 4523 (2) та KP1019 (3), а також з водорозчинним препаратом Докс (4) (полімер - 0,01 г/л, препарат - 0,0003г/л), Т 20 °С. Суцільні лінії представляють собою лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування

З дифрактограм малокутового розсіювання (рис. 5.27) можна бачити, що з включенням в МПС молекул водонерозчинного препарату, система стає просторово більш щільною, що проявляється у зміні параметру α (нахил лінійної ділянки на графіку залежності інтенсивності розсіювання від координати розсіювання в подвійних логарифмічних координатах. Слід відзначити, що при введенні в систему водорозчинного доксорубіцину при такій концентрації препарату не спостерігається

суттєвої зміни морфології МПС, введення же водонерозчинних препаратів призводить до зміни у структурі МПС.

Наявність полярних карбоксильних груп в бічних поліелектролітних ланцюгах (полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВР-со-АК), крім бічних ПЕГ ланцюгів, обумовлює можливість утворення міцніших хімічних зв'язків молекул адсорбованого кополімеру з поверхнею частинок і, як наслідок, сприяє зменшенню їх розміру при нуклеації за участю таких полімерів як темплатів (рис.5.28).

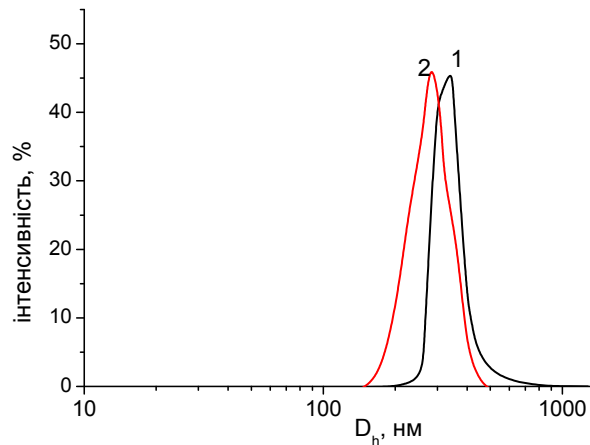


рис.5.28. Розмір МПС з (полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВР-со-АК) (1) частинок з Les-3120 з (полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВР-со-АК) (2)

Таблиця 5.8.

Колоїдно-хімічні характеристики МПС гребенеподібних кополімерів та їх комплексів з нерозчинними у воді речовинами

МПС на основі	Середній гідродинамічний діаметр (нм)	ТЕМ середній діаметр (нм)	СЕМ середній діаметр (нм)	ξ -потенціал (мВ)	$\Gamma_{\infty} \times 10^6$, мол/м ² *	S_0 , Å ²
полі(ВЕР-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ	59,0	39,0	35,0	-0,25	0,50	292
полі(ВЕР-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ ...KP1019	52,0	30,0	40,0	3,04	0,45	298
полі(ВЕР-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ ...Les 3120	150,0	120,0	-	-0,7	-	-
полі(ВЕР-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ ...Les3661	90,0	100,0	-	-0,9	-	-
(полі(ВЕР-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ)- <i>графт</i> -полі(НВР-ко-АК)	340,0	300,0	350,0	-0,60	-	-
(полі(ВЕР-ко-ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ)- <i>графт</i> -полі(НВР-ко-АК)... Les 3120	320,0	-	-	-1,20	-	-

* на межі вода-повітря

Колоїдно-хімічні характеристики комплексів лікарських речовин (табл. 5.8), отриманих за участю ПЕГ- вмісного поліпероксида та похідного від нього гребене-подібного кополімеру, який, крім ПЕГ ланцюгів, містить бічні поліелектролітні полі(НВП-ко-АК), свідчать про суттєві відмінності не тільки розмірів утворюваних МПС або частинок у водних дисперсіях так і, що є найбільш цікавим, відмінності знаків та величин їх ξ -потенціалів. Сукупність цих результатів підтверджує, перш за все, що іммобілізація лікарських сполук відбувається за різними механізмами, що, як показано вище, визначається як природою речовин так і функціональністю, морфологією та зарядом утворюваних різними полімерними носіями МПС та наночастинок. І по друге, механізм утворення комплексів з ліками, їх природа та природа полімерів, які утворюють в розчинах МПС або стабілізовані полімерами частинки, визначають будову не лише ядра, але й адсорбованої полімерної оболонки, тобто природу зв'язків, утворюваних полімерами з поверхнею, структуру, функціональність та заряд поверхневих полімерних шарів.

5.1.1.4. Водні системи доставки лікарських препаратів на основі змішаних полімерних міцел з полі(ВВП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ та фосфатиділхоліном

Наявність в структурі міцелярних носіїв ПЕГ фрагментів в сполученні з компонентами ліпідної або ліпідоподібної природи забезпечує підвищену біологічну сумісність та пришвидшує процес проникнення ліків через клітинну мембрану [511, 512]. Саме системи доставки лікарських препаратів, що містять ці компоненти дозволяють до застосування в медичній практиці [513,514]. Розроблені нами методи отримання змішаних міцел - носіїв з гідрофобною ліпідною добавкою фосфатидилхоліном (ФХ) базується на введенні цього компонента в структуру міцел і детально описані у 2 розділі роботи.

Ізотерми поверхневого натягу розчину полі(ВВП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) з ФХ в МПС та системи доставки Докс на його основі (рис. 5.29) показують, що в результаті введення в структуру міцел ліпідного компонента, на відміну від ізотерми поверхневого натягу розчину полімеру без ФХ, на ізотермах носіїв з ФХ спостерігаються дві точки перегину.

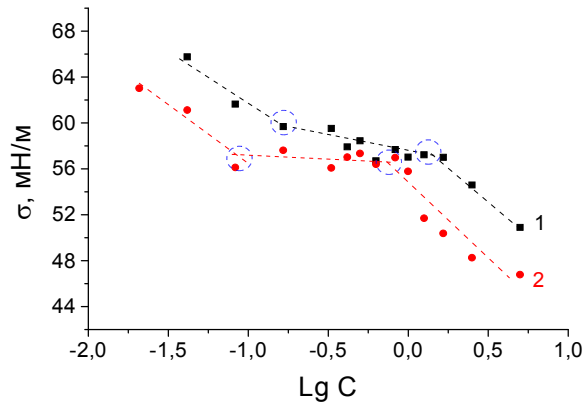


Рис. 5.29. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів полімеру полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з ФХ (1) та комплексу полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ ... Докс (2) з ФХ

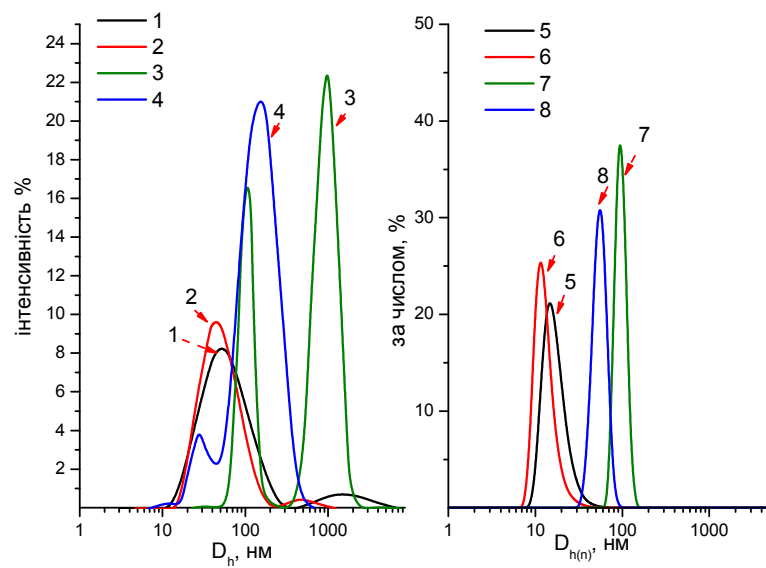


Рис. 5.30. Розмір МПС, утворених полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ(1,5); комплексом Докс ... полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (2,6) та полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з ФХ (3,7) і комплексом Докс ... полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з ФХ (4,8) у фізіологічному розчині

Таблиця. 5.9.

Характеристики МПС полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ(750) та його комплексів з Докс і фосфодитилхоліном

Тип МПС	ДРС Середній гідро- динамічний діа- метр (нм)	ДРС гідродинамічний діаметр (за числом) (нм)	ξ-потенціал (мВ)
полі(БЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> - ПЕГ(750)	59.0	20.0	-0.35...-0.2
Комплекс Докс з полі(БЕП-ко- ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ(750)	40,6	16.0	+1.6...+3,1
полі(БЕП-ко-ГМА)- <i>графт</i> - ПЕГ(750) та та ФХ	130,0 ($D_{h1}=97.0$ нм; – $D_{h2}=750.0$ нм)	92.0	+4.16...+5.5
Комплекс Докс з полі(БЕП-ко- ГМА)- <i>графт</i> -ПЕГ(750) та ФХ	69,0	55.0	+7.5...+10.5

Це свідчить, на нашу думку, про утворення вторинних асоціатів внаслідок агрегації МПС з оболонками, гідрофобізованими ФХ, при певній концентрації МПС в системі. Однак, як і в першому випадку, спостерігається зменшення значення ККМ при зв'язуванні лікарського препарату. На користь існування в таких системах первинних міцелярних носіїв та агрегатів з таких міцелярних структур, що містять в оболонці ФХ, свідчать результати ДСР (рис. 5.30).

СЕМ зображення вихідних міцелярних структур з ФХ та МПС зі зв'язаним Докс (рис. 5.31) демонструють тенденцію до зменшення їх розмірів при зв'язуванні Докс у порівнянні із вихідним носієм. Це добре погоджується з результатами ДСР (рис. 5.30, табл.5.9), з яких видно, що в результаті зв'язування Докс розмір міцелярних структур з фосфоліпідом зменшується практично у 2 рази, очевидно, внаслідок їх ущільнення.

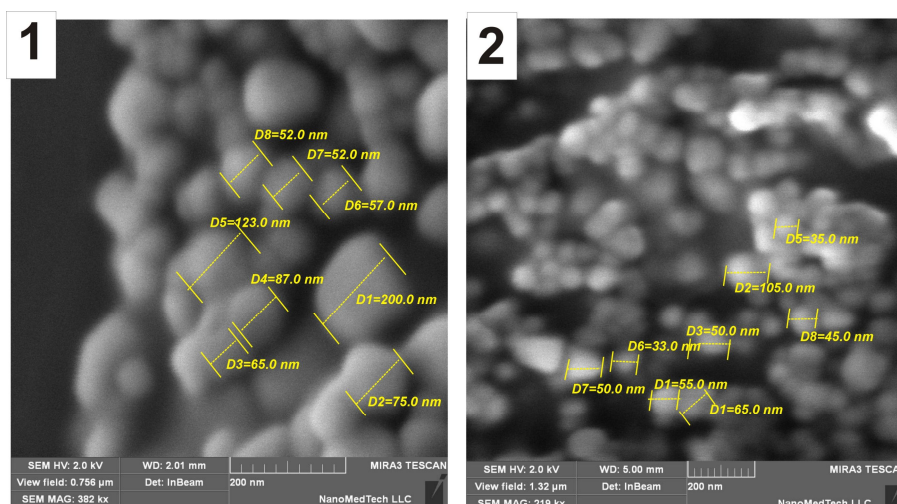


Рис. 5.31. СЕМ зображення МПС, утворених полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (а) та комплексом полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ ... Докс (б) у фізіологічному розчині

Лінійні ділянки для залежності $I(q)$ - q знаходяться в діапазоні $0,08 - 0,2 \text{ nm}^{-1}$, розрахований α параметр для полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) становить $2,9 \pm 0,1$, вбудовування в міцелу молекул фосфодитилхоліну призводить до значної зміни морфології МПС (більш щільного ядра) і $\alpha = 4,5 \pm 0,1$. для полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ. У випадку введення до структури змішаної МПС доксорубіцину значення $\alpha = 3,6 \pm 0,1$. Так само, як і для МПС на основі розгалуженого іоногенного ПЕГ-вмісного кополімеру (полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(ВЕР-ко-Ак), введення в структуру МПС, на основі полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГта фосфодитилхоліна, молекул доксорубіцину спричиняє (призводить до) «розрихлення» ядра міцели (рис.5.32). Збільшення величини $I(0)$, тобто інтенсивності екстрапольованої до ну-

льового кута розсіювання, при введенні в структуру МПС фосфодитилхоліну свідчить про збільшення частинок.

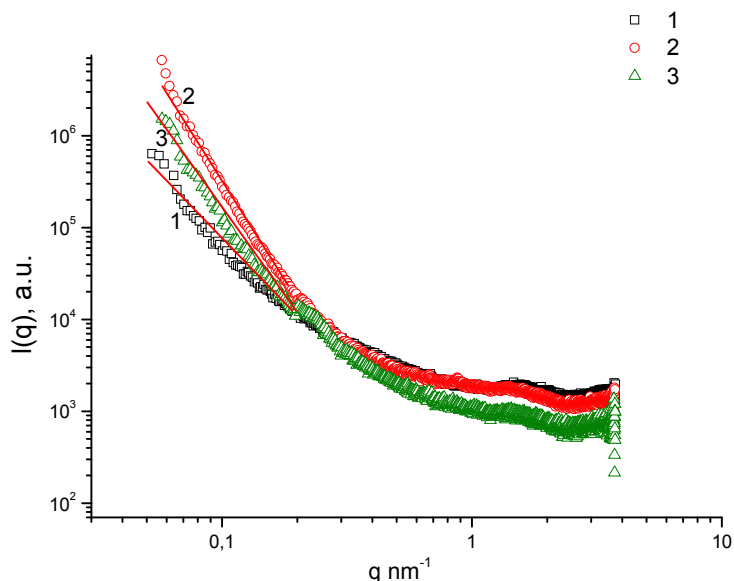
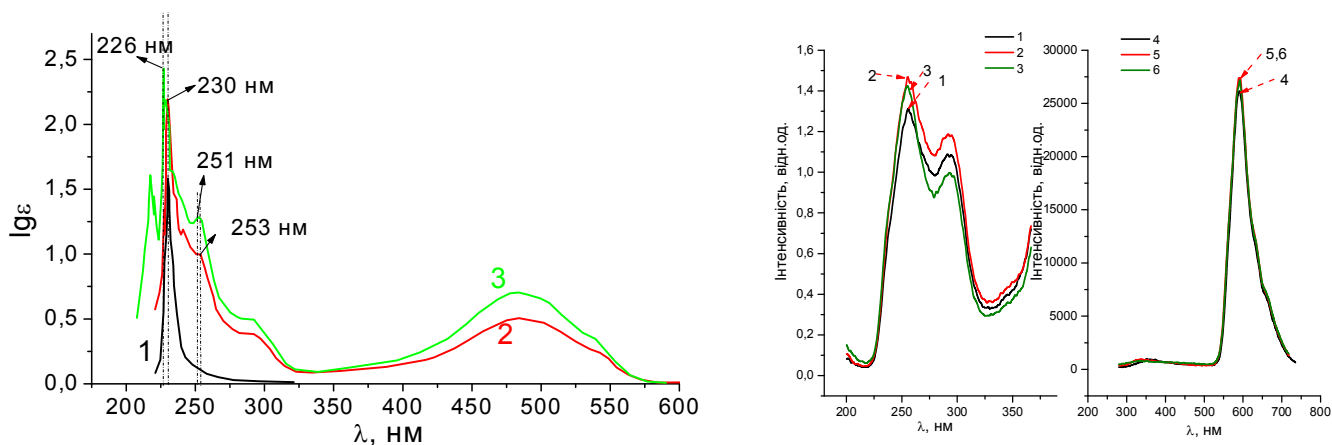


Рис. 5.32. SAXS дифрактограми полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1), і (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ) з ФХ та комплекс (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)з Докс та ФХ (3) (полімер - 0,01 г/л, Докс – 0.0003г/л), Т 20 °С. Суцільні лінії представляють собою лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування

Підтвердженням утворення комплексу полімерний носій ... Докс в міцелярних структурах із ФХ є їх УФ – спектри (рис. 5.33а). Видно, що в спектрах носія із зв'язаним Докс спостерігається зсув у батохромну область відносно спектру вільного Докс.



а

б

Рис. 5.33. УФ спектри розчинів полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (1), комплексів Докс та полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ (2) із ФХ та вільного Докс у воді (3) (а) та спектри збудження люмінесценції (1-3) та люмінесценції (4-6) водних препаратів Докс з носієм (2,5), Докс з носієм та з ФХ (3,6) та вільного Докс (1,4) (б)

Інтенсивності піків збудження та люмінесценції Докс, зв'язаного в міцелярних структурах з ліпідом в оболонці, та вільного Докс при тій самій концентрації (рис. 5.33б) практично однакові, що свідчить про ізоляцію молекул Докс в гідрофобних зонах МПС від водного середовища.

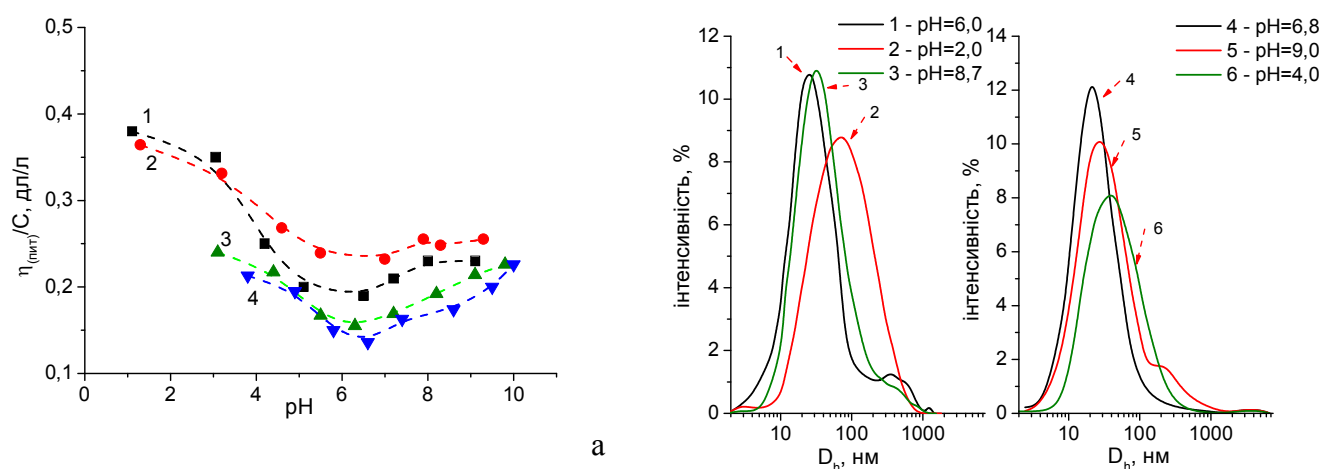
Із вище представлених результатів колоїдно-хімічних досліджень гребенеподібних кополімерів, видно, що вони набувають розчинності у воді лише після радикального або не радикального прищеплення достатньої кількості бічних гідрофільних неіонних ПЕГ-, полі(N-ВП) та поліелектролітних ланцюгів до гідрофобного основного ланцюга полі(ВЕР-ко-ГМА). Вони є поверхнево-активними речовинами, що утворюють МПС, здатні до іммобілізації розчинних та нерозчинних у воді сполук та забезпечують агрегативну і седиментаційну стабільність водних систем, що їх містять. Однак, можливості контролю їх розчинності, поверхневої активності та колоїдно-хімічних характеристик є обмеженими кількістю та розташуванням бічних реакційних пероксидних та інших функціональних фрагментів при основному гідрофобному ланцюзі. Розроблений та синтезований нами новий ряд гребенеподібних поверхнево-активних полімерів розширюють та доповнюють розчинні у широкому діапазоні значень рН гребенеподібні кополімери, основний ланцюг яких являє собою координаційний комплекс поліелектроліту аніонного типу з пероксидними групами (ОМК), а бічні гідрофільні або гідрофобні ланцюги - це поліелектроліти аніонної, катіонної природи або неіонні полімери (Розділ 3).

5.1.2. Колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних поліамфолітних кополімерів з різнойменнотардженими бічними та основними ланцюгами.

Нові гребенеподібні поліелектроліти з основними ланцюгами полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК) або полі(НВП-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ) та бічними гідрофільними неіонними, катіонними і аніонними полімерними ланцюгами є розчинними у воді в широкому діапазоні рН в залежності від природи та функціонального складу. Поєднання в структурі гребенеподібних кополімерів гідрофільного основного ланцюга, який є поліелектролітом аніонного або катіонного типу, та певної кількості та довжини гідрофобних полімерних бічних ланцюгів спричиняє їх розчинність не лише у водному середовищі, але в полярних органічних розчинниках. Крім того, досліджений метод синтезу гребене-

подібних полімерів полімеризацією, ініційованою макроініціаторами іонного типу, обумовлює можливість отримання поліелектролітів поліамфолітного типу.

Поліамфоліти поведуться або як полікислоти, або як поліоснові в залежності від рН, тобто для поліамфолітних молекул властива зміна конформації в залежності від рН. Ясно видно з рис.5.34а, що залежність приведеної в'язкості ($\eta_{\text{пит}}/C$) від рН розчинів для поліамфолітів має екстремальний характер. Так для поліамфоліта полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-поліДМАЕМ мінімальне значення в'язкості спостерігається при рН 5,0-6,2, а для поліамфоліту полі(НВР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ)-графт-полі(НВР-ко-АК) при рН 6,5-7. Це свідчить про те, що при цьому рН відсутня міжмолекулярної взаємодії і в результаті взаємодії протилежно заряджених груп в одній молекулі формуються компактні клубки. Підтвердженням формування МПС різного розміру в залежності від рН є результати ДРС дослідження (рис.5.37б). Тут так само спостерігається залежність зменшення розміру міцелярних структур поліамфолітов при певних рН (які відповідають найменшій в'язкості розчину).



б

Рис. 5.34. Залежність приведеної в'язкості розчинів розгалужених поліамфолітів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-поліДМАЕМ (1,2) та полі(НВР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ)-графт-полі(НВР-ко-АК) (3,4) що мають $M_n=9500$ (1); 7500 (2); 10000 (3); 8000 (4) г/моль від рН розчину (а) та гідродинамічні діаметри МПС, утворюваних полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-поліДМАЕМ (1-3) та полі(НВР-ко-ВЕР-ко-ДМАЕМ)-графт-полі(НВР-ко-АК) (4-6) при різних рН (б)

Колоїдно-хімічні властивості розгалужених поліамфолітів та утворюваних ними МПС залежать від структурних характеристик самого полімеру, довжин та заряду бічних катіонних ланцюгів, полярності розчину. Зменшення довжин бічних катіонних ланцюгів в молекулах полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР)

спричиняє зниження поверхневого натягу водних розчинів кополімерів (табл.5.10.). Кватернізація третинних аміногруп ланок ДМАЕМ в бічних ланцюгах приводить до появи на них заряду, зменшує поверхневу активність кополімерів (рис.5.35) та збільшує розміри МПС (рис 5.36, табл.5.10). Це обумовлене розгортанням та відштовхування бічних ланцюгів внаслідок появи на ланках однойменних зарядів, що унеможливорює утворення щільних МПС.

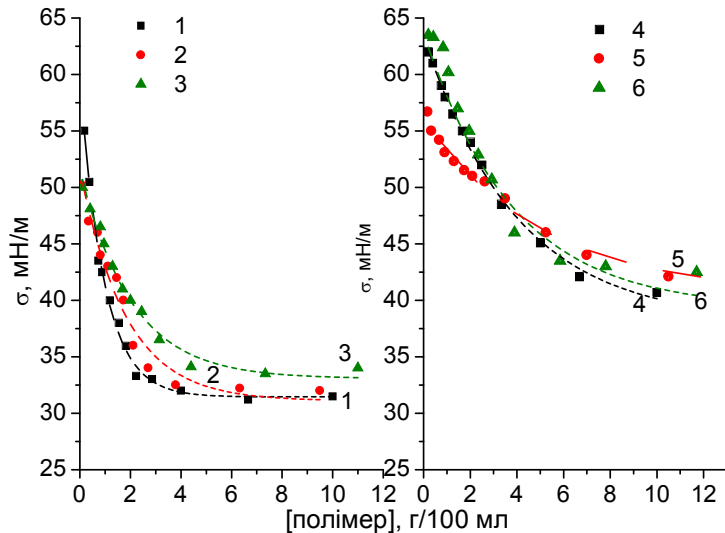
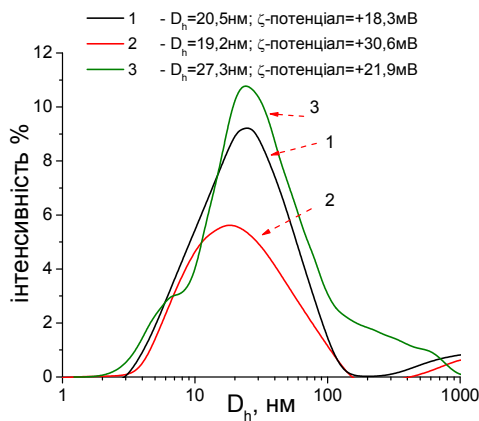
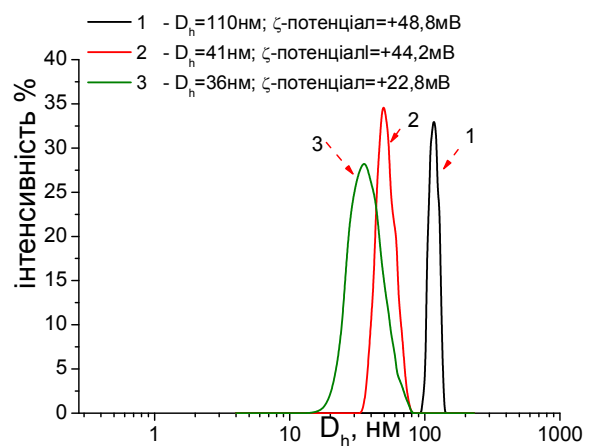


рис.5.35. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ (10:90)) та їх кватернізованих похідних (4-6) (розчинники при синтезі кополімерів: 1 - ДМФА; 2 - метанол+КОН; 3 - метанол)



а



б

Рис.5.36. Гідродинамічні діаметри МПС, утворюваних полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ (10:90)), синтезованих в: 1 – метанол+КОН; 2– ДМФА; 3 – метанол (а) та їх кватернізованих похідних (б)

Видно (табл. 5.10), що довжина як незаряджених бічних ланцюгів так і ланцюгів, що несуть на ланках позитивні заряди внаслідок кватернізації третинних аміногруп,

та, відповідно, їх конформація у розчині є визначальними факторами розмірів МПС, утворюваних полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) в водному розчині. Якщо МПС, утворювані поліамфолітами з незарядженими бічними ланцюгами, мають практично однаковий розмір незалежно від довжини ланцюга в дослідженому діапазоні, то МПС, утворювані їх кватернізованими аналогами, різко відрізняються за розміром та залежністю від довжини бічного ланцюга.

Таблиця 5.10

Колоїдно-хімічні властивості полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ (10:90)), та їх четвертинних амонієвих солей (температура полімеризації - 333К)

Розчинник, використаний для синтезу	Mn, г/моль	ККМ·10 ³ , моль/л	σ _{ККМ} , мН/м	Γ _∞ ·10 ⁶ , моль/м ²	S ₀ , нм ²	Середній гідродина- мічний ди- аметр (нм)	ξ- потенціал (мВ)
полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)--графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ)							
метанол+КОН	5100	2.0	31.5	1.89	0.88	20.5	+18.3
ДМФА	6100	1.9	31.3	2.19	0.76	19.2	+30.6
метанол	7700	1.65	33.0	0.80	2.30	27.3	+21.9
полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)--графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (CH ₃ I кватернізована сіль)							
метанол+КОН	5100	5.4	43.0	0.72	2.37	110.0	+48.8
ДМФА	6100	4.2	41.8	1.40	1.09	41.0	+44.2
метанол	7700	2.5	43.0	0.55	3.10	36.0	+22.8

Видно (рис 5.36), що найбільший гідродинамічний діаметр мають МПС, утворювані з молекул гребенеподібного кополімеру з найкоротшою довжиною бічного ланцюга, що, на нашу думку, пояснюється їх здатністю утворювати МПС з декількох молекул, оскільки в них не є повністю скомпенсованим від'ємний заряд основного ланцюга, на відміну від полімерів з довгими зарядженими бічними ланцюгами, в яких він є скомпенсованим та утруднює утворення МПС з однойменно заряджених молекул поверхнево-активного полімеру.

Таблиця 5.11

Колоїдно-хімічні характеристики водного розчину кополімеру полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-поліДМАЕМ, Mn= 9500г/моль.

pH	ККМ·10 ³ , mol/l	σ _{ККМ} , мН/м	Γ _∞ ·10 ⁶ , mol/m ² *	S ₀ , Å ²
2	1,98	37,5	1,18	155
6	1.22	31,0	2.15	86
7,5	1,15	30,6	2,20	81
12	1,92	40,0	0,98	175

Це погоджується з результатами дослідження залежності розмірів МПС від рН водного розчину. Залежність колоїдно-хімічних характеристик розчинів гребенеподібних поліамфолітів від значення рН розчину (табл. 5.11), на нашу думку, спричинене різною конформацією бічних ланцюгів при різних значеннях рН водного розчину.

Так, при $pH=7,5$ МПС, які утворюються гребенеподібним поліамфолітом з бічними катіонними ланцюгами, мають менший розмір внаслідок згортання ланцюгів катіонного полімеру в лужному середовищі. В кислому середовищі добре розчинні в ньому катіонні бічні ланцюги, навпаки, розгортаються і розмір МПС збільшується. Так само, відбувається і в лужному середовищі, коли іонізуються карбоксилні групи основного ланцюга і макромолекули розгортаються. На користь цього свідчать величини площадок, що приходяться на МПС на межі розділу вода-повітря при різних рН. Розраховані за ізотермами поверхневого натягу розчинів кополімерів величини адсорбції МПС та площадок, що приходяться на них, на межі вода/повітря підтверджують це припущення (табл. 5.11).

Гребенеподібні кополімери полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(НІПАМ) понижують поверхневий натяг водних розчинів (табл. 5.12) і утворюють МПС при досягненні певних концентрацій. Наявність двох згинів на ізотермах їх поверхневого натягу свідчать про утворення ними МПС різного ступеню впорядкування. Із залежностей мутності розчинів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(НІПАМ) від температури (рис. 5.37, табл. 5.12) видно, що для кополімерів спостерігається залежність НКТР від відносного вмісту молекул макроініціатору, які утворюють основний ланцюг кополімеру. Як відомо [515], введення до структури термочутливих кополімерів НІПАМ ланок гідрофільних мономерів, підвищує нижню критичну температуру розчинення (НКТР) завдяки стабілізації ланцюгів полімеру, а при гідрофобізації ланцюга спостерігається протилежне. У випадку дослідженого гребенеподібного кополімеру визначальним для значення НКТР є відносне співвідношення вмістів бічних ланцюгів та основного ланцюга макроініціатору структури полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК), тобто, на нашу думку, визначальним є відносна довжина бічних ланцюгів полі(НІПАМ). Очевидно, що, більша довжина ланцюгів полі(НІПАМ) обумовлює збільшення величини НКТР. Видно (табл.5.12), що значення НКТР гребенеподібних

кополімерів визначається співвідношенням фрагментів основного ланцюга (полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)) та прищепленого ланцюга полі(НІПАМ), а також величиною молекулярної маси.

Таблиця 5.12

Характеристики полімеризації та гребенеподібних кополімерів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-НІПАМ

Умови синтезу		Склад одержаних полімерів, % фрагментів		M_n , г/моль	$[\eta]$, м ³ /кг	НКТР, °С
Макроініціатор, %	S, %	(полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК))	НІПАМ			
2,5	69	16,22	83,78	4200	0,30	37,5
5	64	19,69	80,31	3500	0,25	36
10	58	24,29	75,71	3000	0,22	34

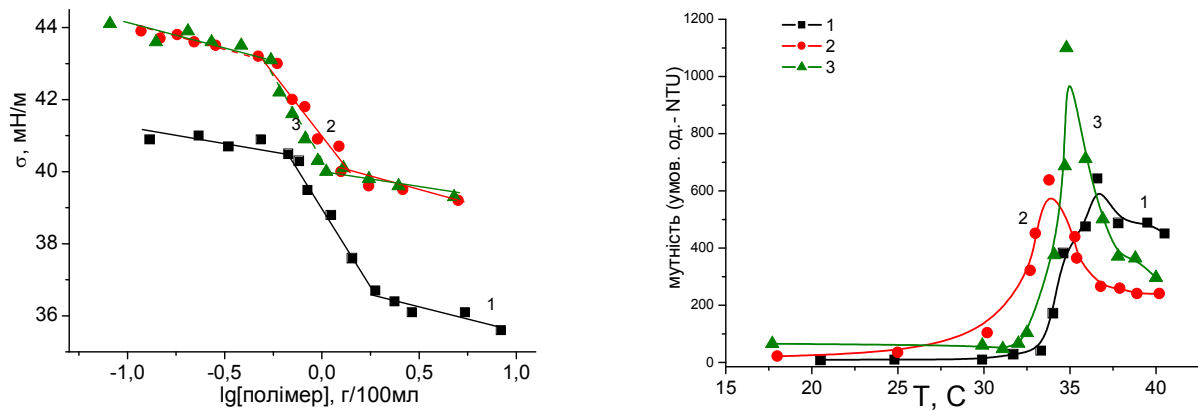


Рис. 5.37. Ізотерми поверхневого натягу (а) та залежність мутності водних розчинів гребенеподібних полімерів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-НІПАМ з різними молекулярними масами 1 – 4200 г/моль, 2 – 3500 г/моль, 3- 3000 г/моль

Порівняльний аналіз МПС, утворюваних гребенеподібними поверхнево-активними кополімерами двох рядів, вперше синтезованими та дослідженими в цій роботі, свідчить про суттєві відмінності їх розмірів та морфології. ПЕГ- вмісні поліпероксида та похідні від них розгалужені кополімери, які поєднують в структурі катіонні, аніонні або неіонні бічні ланцюги, утворюють МПС, на порядок більші за розміром, та відрізняються специфічною морфологією від МПС, утворюваних гребенеподібними полімерами на основі іоногенних макроініціаторів. Це обумовлене не лише більшою довжиною гідрофобного основного ланцюга, а й наявністю в їх молекулах бічних ПЕГ ланцюгів, які відрізняються жорсткою конформацією у водному розчині. Гребенеподібні поверхнево-активні кополімери на основі іоногенних

макроініціаторів поєднують в будові гідрофільний основний ланцюг аніонного або катіонного типу та гідрофільні або гідрофобні бічні ланцюги поліелектролітної або неіонної природи, що забезпечує керування їх колоїдно-хімічними характеристиками, зарядом, та функціональністю утворюваних МПС. Створення таких гребенеподібних полімерів значно розширює можливості їх цільового використання як полімерних носіїв ліків та нуклеїнових кислот в клітини ссавців, рослин, дріжджів, мікроорганізмів, які відрізняються розміром та будовою клітинних мембран.

5.2. Колоїдно-хімічні властивості гетеротелехелатних поліпероксидів та блок-кополімерів на їх основі

5.2.1. Колоїдно-хімічні характеристики гетеротелехелатних та ПЕГ- вмісних блок-кополімерів з кінцевими пероксидними групами та блок кополімерів на їх основі

5.2.1.1. Колоїдно-хімічні характеристики гетеротелехелатних та ПЕГ- вмісних блок-кополімерів з кінцевими пероксидними групами

Наявність в молекулах кополімерів блочної будови гідрофільних та гідрофобних фрагментів та блоків обумовлює їх розчинність у полярних органічних розчинниках та водних розчинах у широкому діапазоні значень рН, а також контрольовані поверхневу активність та здатність утворювати при досягненні певної критичної концентрації МПС заданих розмірів та будови.

Із ізотерм поверхневого натягу полімерів alc-блок-полі(NBП)-МП з кінцевими фрагментами спиртів та фрагментом МП (рис. 5.38а) видно, що зі зростанням довжини спиртів зростає поверхнева активність та з'являються перегини в точці ККМ на ізотермах поверхневого натягу у випадку октилового спирту та суміші спиртів C₁₂₋₁₄, які свідчать про утворення МПС у розчині.

Збільшення концентрації ОБІС при синтезі гетеротелехелатних полімерів та блок-кополімерів супроводжується зменшенням довжини гідрофільних ланцюгів полі(NBП), при цьому довжина гідрофобного фрагменту спирту залишається незмінною, а його внесок в ГЛБ зростає. Це пояснює зростання поверхневої активності полімерів з фрагментами спиртів C₁₂₋₁₄ (рис. 5.38а). Результати вимірювань гідродинамічних діаметрів МПС, утворюваних полімерами в водних розчинах, свідчать про зменшення їх розмірів зі збільшенням довжини кінцевих гідрофобних спиртових

фрагментів (рис. 5.38б) або зменшення довжини бічних гідрофільних ланцюгів (рис. 5.38б), що обумовлює збільшення їх поверхневої активності та зростання здатності до самоорганізації внаслідок гідрофобної взаємодії кінцевих спиртових фрагментів. Це обумовлює ущільнення їх гідрофобного ядра та зменшення розмірів МПС.

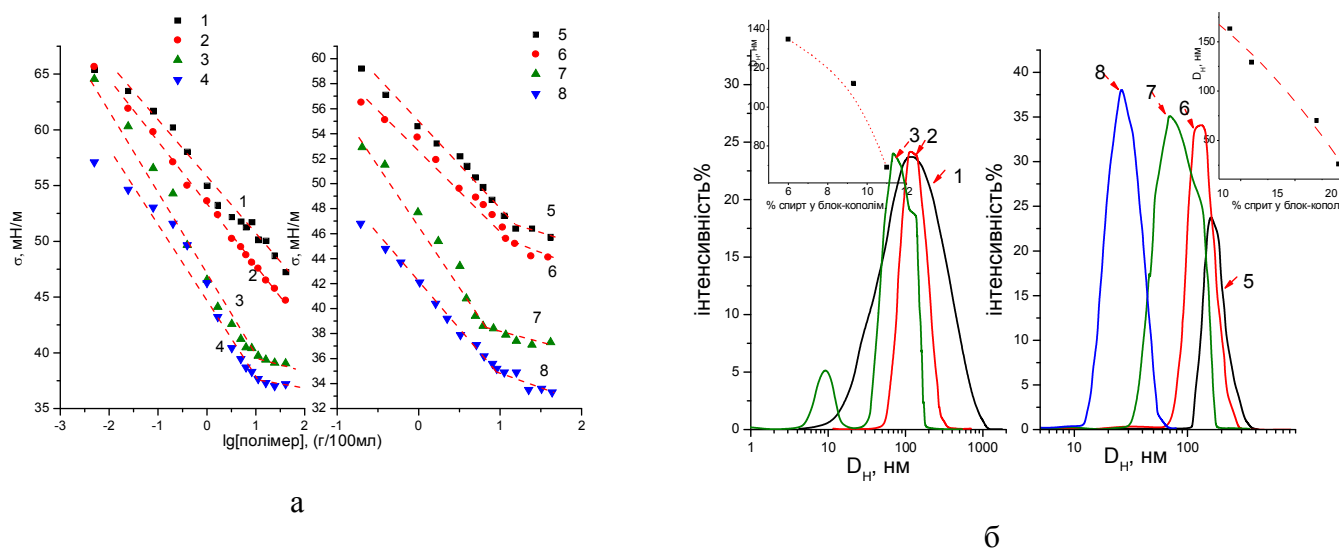


Рис. 5.38. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів Алк-блок-полі(НВП)-МП (а) та гідродинамічні діаметри МПС, які утворюють в розчині Алк-блок-полі(НВП)-МП (б): 1-4 - з кінцевими фрагментами різних спиртів: 1 - пропілового, 2 - гексилового, 3 - октилового, 4 - суміші спиртів C_{12-14} та 5-8 - з різним вмістом гідрофобного блоку «жирного» спирту C_{12-14} (отриманих в результаті полімеризації, ініційованої різними концентраціями системи Ce(IV) - суміш спиртів C_{12-14}); вміст фрагменту спирту C_{12-14} : 5 - 9%мол. ($M_{\text{нблок-полімеру}}$ 2000г/моль); 6 - 11%мол. ($M_{\text{нблок-полімеру}}$ 1800г/моль), 7 - 17%мол. ($M_{\text{нблок-полімеру}}$ 1200г/моль), 8 - 19%мол. (на виносках: залежність розміру частинок від вмісту кінцевого фрагменту спирту) ($M_{\text{нблок-полімеру}}$ 1100г/моль)

Неіонні поверхнево-активні блок-кополімери мПЕГ-блок-полі(НВП)-МП та ПЕГ-[блок-полі(НВП)-МП]₂ є добре розчинними в полярних органічних розчинниках та у воді в широкому діапазоні значень рН. Видно (рис. 5.39а), що вони утворюють в розчині при досягненні певної критичної концентрації МПС.

Поверхнева активність та вигляд ізотерм поверхневого натягу отриманих в однакових умовах мПЕГ- та ПЕГ-вмісних зразків відрізняються між собою, що свідчить про утворення ними у розчині МПС різних розмірів та морфології.

ДСР вимірювання розмірів МПС в розчинах полімерів в точці ККМ (рис. 5.39б) показують, що при збільшенні вмісту молекул полімерів з кінцевими гідрофобними фрагментами МП спостерігається тенденція до зменшення розмірів МПС і їх полідисперсності, очевидно, внаслідок збільшення гідрофобно-гідрофобної взаємодії відповідних фрагментів в ядрі МПС та їх ущільнення.

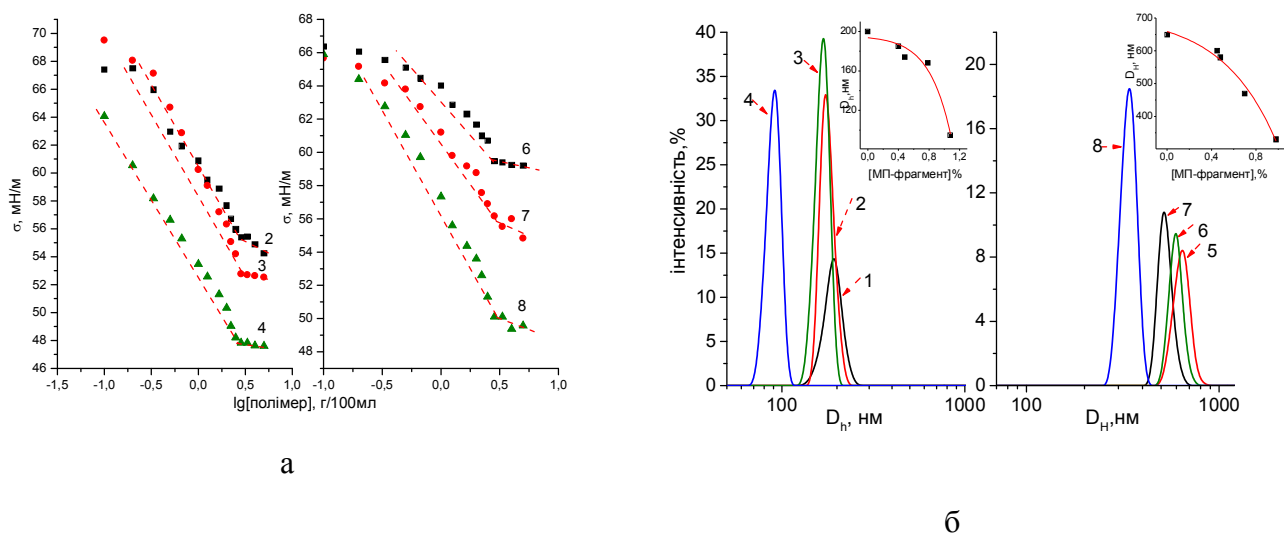


Рис. 5.39. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів мПЕГ-блок-полі(NBП)-МП (2-4) та ПЕГ-[блок-полі(NBП)-МП]₂ (6-8) (а) та гідродинамічні діаметри МПС, що утворюють в розчині мПЕГ-блок-полі(NBП)-МП (1-4) та ПЕГ-[блок-полі(NBП)-МП]₂ (5-8) (б) з різною молекулярною масою M_n та функціональністю pf МП: 1 – $M_n=1900$ г/моль, $[MP]=0,40\%$; 2 – $M_n=1800$ г/моль, $[MP]=0,45\%$; 3 – $M_n=1600$ г/моль, $[MP]=0,78\%$; 4 – $M_n=1600$ г/моль, $[MP]=1,08\%$; 5 – $M_n=2800$ г/моль, $[MP]=0,48\%$; 6 – $M_n=2600$ г/моль, $[MP]=0,45\%$; 7 – $M_n=2400$ г/моль, $[MP]=0,70\%$; 8 – $M_n=2300$ г/моль, $[MP]=0,98\%$.

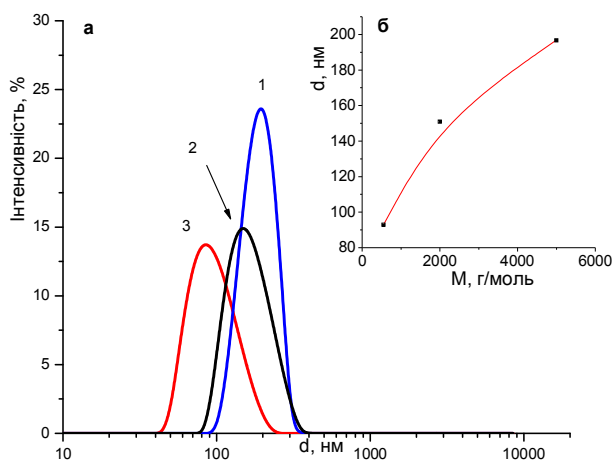


Рис. 5.40. Гідродинамічні діаметри МПС, які утворюють в розчині мПЕГ-блок-полі(NBП)-МП з різною довжиною мПЕГ блоків, та залежність середнього діаметру МПС від молекулярної маси мПЕГ (б): 1 – 5000 г/моль, 2 – 2000 г/моль, 3 – 550 г/моль.

мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП та ПЕГ-[блок-полі(ДМАЕМ)-МП]₂ ди- та триблочної будови, відповідно, містять амфіфільні блоки ПЕГ, гідрофільні блоки полі(ДМАЕМ) та гідрофобні кінцеві фрагменти МП. Амфіфільна природа блок-кополімерів обумовлює їх поверхневу активність та здатність утворювати МПС при досягненні критичної концентрації міцелуутворення. Розміри МПС з мПЕГ-вмісних блок-кополімерів в розчинах є нижчими порівняно з МПС, утворюваних полімерами

з блоками ПЕГ, що обумовлене різними розмірами ди- та триблок кополімерів відповідно. При збільшенні молекулярної маси мПЕГ від 550 до 5000 г/моль, що використовували при ініціюванні полімеризації в ОВІС, спостерігається помітне зростання розмірів МПС з блок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(НВІ)-МП (рис. 5.40).

Як показано у розділі 4, довжини ланцюгів з ланок ДМАЕМ в молекулах та вихід блок-кополімерів з кінцевими гідрофобними фрагментами МП в них визначаються кінетикою та топохімією їх отримання та залежать від рН водного середовища. Це обумовлює різні величини їх ГЛБ та пояснює відмінності ізотерм поверхневого натягу блок-кополімерів, отриманих при різному значенні рН (рис. 5.41а). На ізотермах поверхневого натягу розчинів з різним відносним вмістом полімерів з кінцевими гідрофобними МП фрагментами присутні характерні для ПАР злами, які відповідають ККМ. Збільшення відносного вмісту полімерів з гідрофобними пероксидними групами в розчині та зменшення довжини ланцюгів з ланок ДМАЕМ підвищує поверхневу активність полімерів, отриманих у водно-лужному середовищі, та сприяє утворенню МПС, про що свідчать менші значення критичних концентрацій, при яких МПС утворюються.

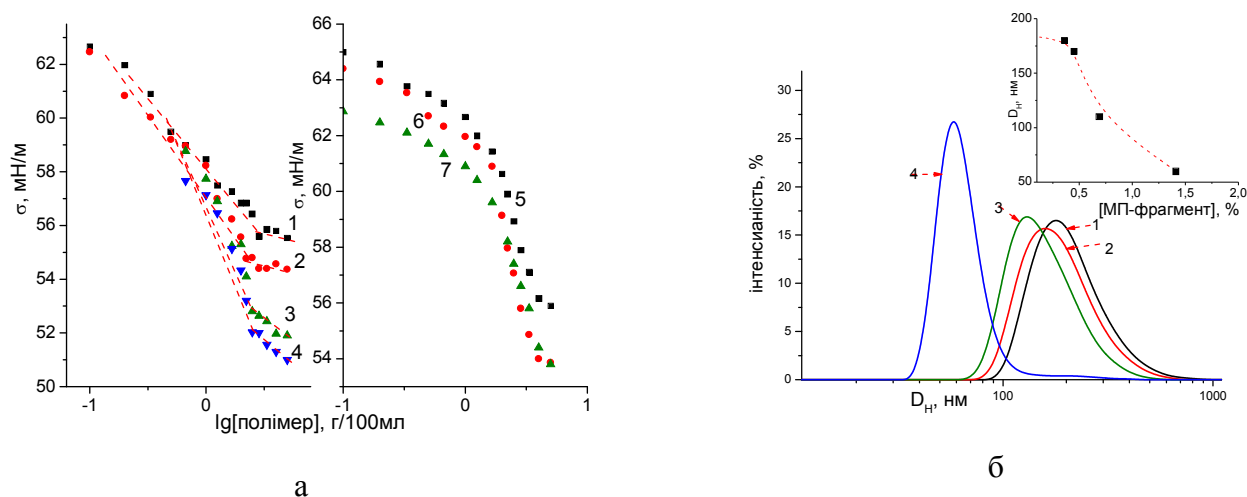


Рис. 5.41. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП з різною молекулярною масою і вмістом полімерів з кінцевим МП, синтезованих при рН=10 (1-4) та рН=7 (5-7) (а) та гідродинамічні діаметри МПС, які утворюють в розчині мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отримані при рН=10, з різною молекулярною масою та функціональністю за МП (б): 1 – $M_n=13300$ г/моль, $[MP]=0,36\%$; 2 – $M_n=11200$ г/моль, $[MP]=0,45\%$; 3 – $M_n=9400$ г/моль, $[MP]=0,69\%$; 4 – $M_n=5300$ г/моль, $[MP]=1,41\%$; 5 – $M_n=13900$ г/моль, $[MP]=0,24\%$; 6 – $M_n=14000$ г/моль, $[MP]=0,25\%$; 7 – $M_n=13600$ г/моль, $[MP]=0,35\%$ (на виносці: залежність гідродинамічного діаметру від кількості МП-фрагментів в макроініціаторі) (б)

В той час, як полідисперсні полімери із довгими блоками з ланок ДМАЕМ та меншим відносним вмістом полімерів з гідрофобними фрагментами МП, синтезова-

ні у нейтральному середовищі, характеризуються меншою поверхневою активністю і утворюють МПС при більших концентраціях в розчині (рис.5.41,кр.5-8). Із кватернізацією аміногруп ланок ДМАЕМ пов'язані відмінності в формуванні МПС, про що свідчить вигляд ізотерм поверхневого натягу блок-кополімерів (рис. 5.41). Видно, що незважаючи на поверхневу активність блок-кополімерів, на ізотермах відсутні чіткі перегини, що характеризують утворення гідрофобних зон МПС. Це, на нашу думку, обумовлене рихлою структурою МПС внаслідок розгортання та відштовхування блоків полі(ДМАЕМ) внаслідок наявності в них однойменно заряджених ланок, що утруднює їх самоорганізацію.

Дослідження розмірів МПС в розчинах мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП в точці ККМ підтверджує утворення ними міцелоподібних структур (рис. 5.41б), розміри та розподіли за розміром яких визначаються довжиною ланцюгів з ланок ДМАЕМ та відносним вмістом полімерів з гідрофобними фрагментами МП. Як видно із залежностей (Рис.5.41б), збільшення концентрації в системі МП- вмісних блок-кополімерів, синтезованих у водно-лужному середовищі, та зменшення довжин блоків полі(ДМАЕМ) в їх молекулах забезпечує утворення МПС з меншим розміром та вузьчим розподілом за розмірами. Ці результати підтверджують зображення на ТЕМ фотографіях, отриманих з розчинів полімерів в точці ККМ (рис. 5.42). Збільшення вмісту кінцевих фрагментів МП забезпечує зменшення розмірів та звуження розподілу МПС, які утворюють полімерні ланцюги в розчині, за розміром.

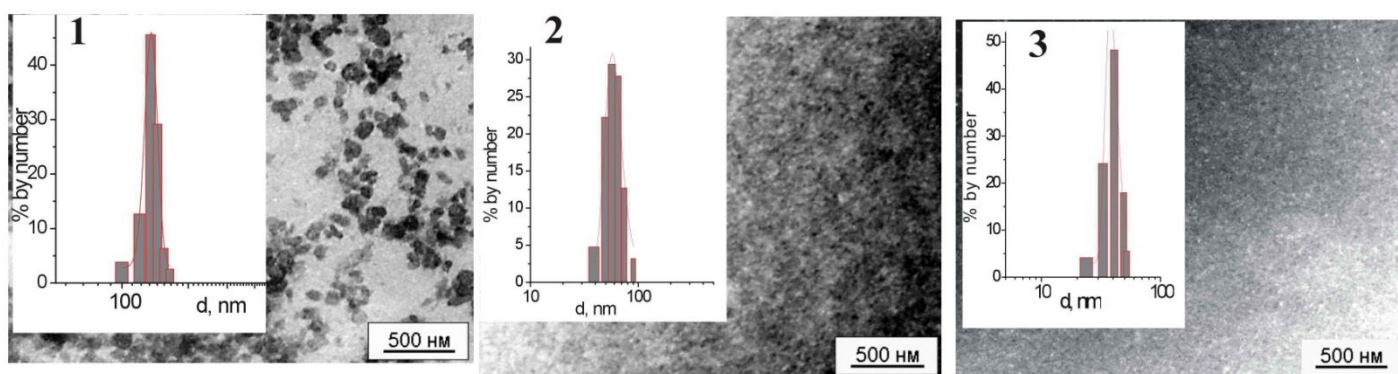


Рис. 5.42 ТЕМ зображення МПС, які утворюють в розчині мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП з різним вмістом полімерів з кінцевими фрагментами МП: 1 – $M_n=11200$ г/моль, [МП]=0,45%; 2 – $M_n=9400$ г/моль, [МП]=0,69%; 3 – $M_n=5300$ г/моль, [МП]=0,71% (на виносках - гістограми розподілу МПС за розміром)

Розчини блок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, синтезованих при $pH=10$, підпорядковуються відомим реологічним залежностям, властивим неіонним полімерам, в'язкість яких при розведенні зменшується (рис. 5.43а). В'язкість ж розчинів полімерів, отриманих при $pH=7$, при розведенні різко зростає, що пояснюється поліелектролітним ефектом, обумовленим наявністю позитивного заряду на атомах Нітрогену ланок ДМАЕМ внаслідок протонування при розчиненні у водному розчині HCl .

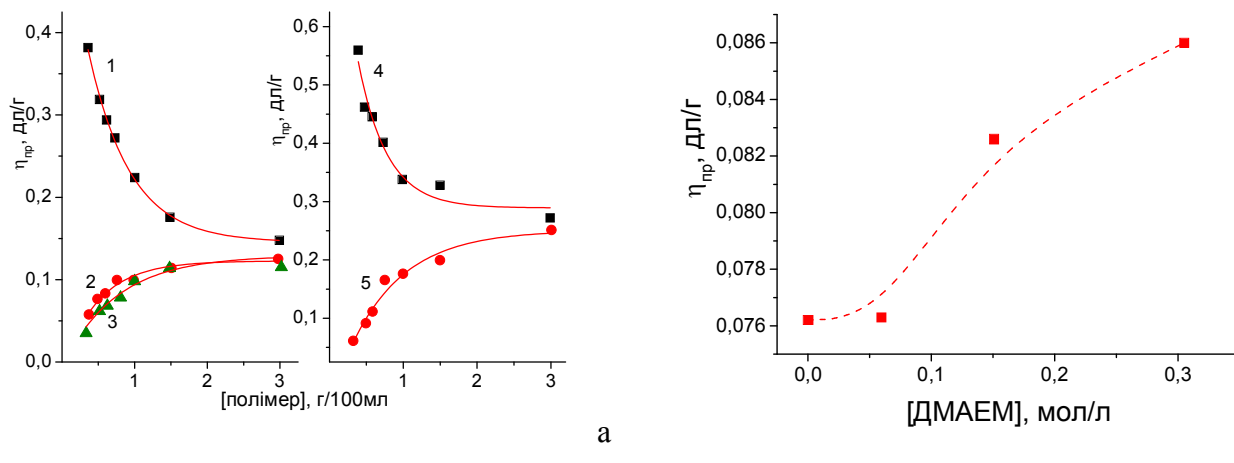


Рис. 5.43. Залежність величини приведеної в'язкості $\eta_{пр}$ від концентрації водних розчинів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, синтезованих у H_2O при $pH=7$ ($M_n=13900$ г/моль) (1,3) та $pH=10$ ($M_n=11200$ г/моль) (2) та синтезованого у ДМФА ($M_n=3700$ г/моль) (4,5), (розчинник 1,4 – ДМФА; 2,3,5 – ДМФА + 1% водний р-н KCl) (а) та залежність приведеної в'язкості водного р-ну мПЕГ від вмісту мономерного ДМАЕМ ($[мПЕГ]=0,18$ моль/л, $M_n(мПЕГ)=550$ г/моль, $T=298$ К) (б)

Додавання до розчину блок-кополімеру низькомолекулярного електроліту KCl та створення надлишку протиіонів біля атомів Нітрогену, що обумовлює зменшення об'єму, який займає макромолекула в розчині [516], пригнічує поліелектролітний ефект і в'язкість розчину при зменшенні концентрації полімеру знижується.

Прямолінійна ділянка на залежності приведеної в'язкості розчину блок-кополімеру в широкому діапазоні концентрацій (Рис. 5.43а), на нашу думку, пояснюється наявністю в структурі кополімеру блоку мПЕГ, жорстка конформація якого не залежить від концентрації та полярності розчину. Результати вимірювання приведеної в'язкості розчинів полімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманих у ДМФА, показують, що вони також проявляють поліелектролітні властивості (рис. 5.43, кр. 4-5). Видно, що додавання KCl до розчину полімеру пригнічує появу поліелектролітного ефекту і розведення розчину супроводжується зниженням значення приведеної в'язкості. Очевидно, що не лише блок поліДМАЕМу є причиною виник-

нення поліелектролітного ефекту досліджуваних блок-полімерів, адже ПЕГ також здатен іонізуватися в результаті взаємодії з водою з утворенням кислих розчинів [517]. Видно (рис. 5.43б), що при додаванні мономерного ДМАЕМ до розчину мПЕГу, відбувається різке зростання в'язкості системи, що свідчить про електростатичну взаємодію між аміногрупами ДМАЕМ та ланцюгом мПЕГ та утворення між ними сольових зв'язків. Імовірно, подібна міжмолекулярна взаємодія відбувається між блоками мПЕГу та полі(ДМАЕМ) при розчиненні кополімеру, що також спричиняє збільшення в'язкості системи.

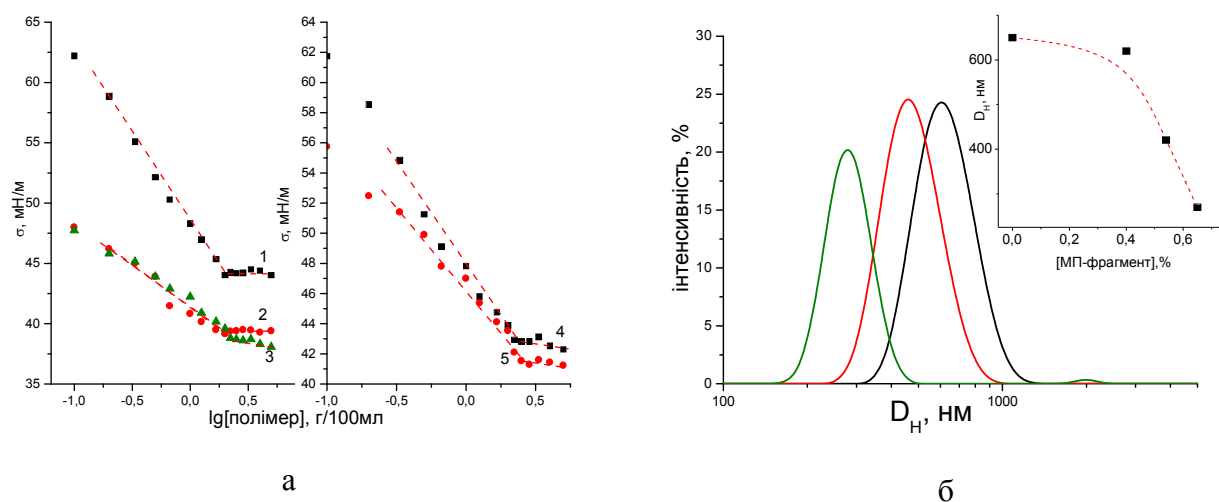


Рис. 5.44. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (1-3) та ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (4-5) з різним вмістом полімерів з кінцевими фрагментами МП, отриманих в ДМ ФА ([МП-фрагмент]: 1 – 0,4% 2 – 0,54%; 3 – 0,65%, 4-0,52% 5-0,7%)(а) та гідродинамічні діаметри МПС, утворених у водних розчинах мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП з різною молекулярною масою та функціональністю по МП: 1 – $M_n=5700$ г/моль, [МП]=0,40%; 2 – $M_n=4700$ г/моль, [МП]=0,54%; 3 – $M_n=4600$ г/моль, [МП]=0,65% ($[полімеру]=2,5\%$, M_n (мПЕГ)=550 г/моль, $T=298$ K, H_2O) (б).

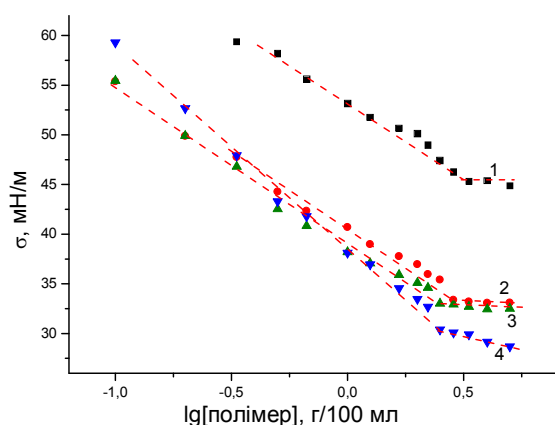
Блок-кополімери подібної структури мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отримані полімеризацією у ДМФА, є також поверхнево-активними речовинами та утворюють в розчині МПС. Причому, їм властиві значно нижчі значення поверхневого натягу в точці ККМ у порівнянні з полімерами, синтезованими у водних розчинах, що видно з їхніх ізотерм поверхневого натягу (рис. 5.44а). Якщо для розчинів полімерів, отриманих у водному розчині, значення σ в точці ККМ знаходяться в межах 51-56 мН/м, залежно від вмісту МП, то величина поверхневого натягу полімерів, отриманих в ДМФА, 40 мН/м і менше. Зростання поверхневої активності блок-кополімерів, отриманих в ДМФА, очевидно, пояснюється зменшенням їх молекулярної маси при

незмінній довжині блоку мПЕГ в молекулі, який, на нашу думку, визначає збільшення гідрофобного внеску у ГЛБ молекули та збільшення її поверхневої активності, навіть при меншому вмісті молекул з гідрофобним кінцевим фрагментом МП в полімерах, отриманих в ДМФА.

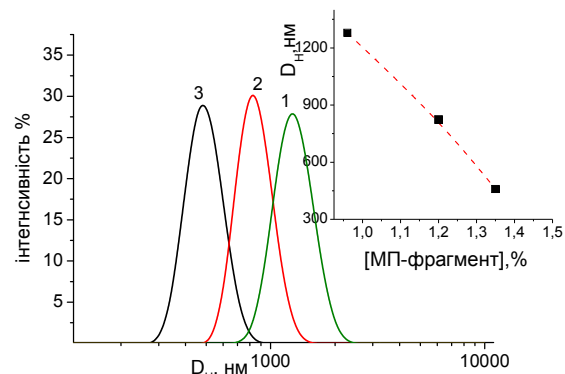
Про визначальний внесок блоку мПЕГ у колоїдно-хімічні властивості блок-кополімерів свідчать результати досліджень розмірів МПС, що утворюють водні розчини мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП в точці ККМ (рис. 5.44а). Блок-кополімери мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отримані у водному та органічному середовищах, хоча їх молекулярні маси суттєво відрізняються, утворюють МПС практично одного розміру (рис. 5.41, 5.44). Це пов'язано з тим, що розміри МПС полімерів з мПЕГ та гнучким ланцюгом полі(ДМАЕМ) визначаються розміром саме жорсткого ланцюга мПЕГу фіксованої довжини. В той же час, у ряду полімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманих в ДМФА, при збільшенні концентрації передавача ланцюга МП, що спричиняє одночасно зменшення довжини ланцюга полі(ДМАЕМ) та збільшення виходу полімерів з кінцевими гідрофобними фрагментами МП, спостерігається зростання поверхневої активності полімерів, зменшення розмірів та звуження розподілу за розмірами МПС, утворюваних ними в розчині (рис. 5.48). Полімери, отримані полімеризацією в аналогічних умовах, але без МП як передавача ланцюга, мають більшу молекулярну масу та поширений молекулярно-масовий розподіл, не містять кінцевий гідрофобний фрагмент МП і утворюють, як наслідок, МПС більшого розміру з широким розподілом за розмірами.

Дослідження залежності поверхневого натягу водних розчинів аніонних поліелектролітів мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП від концентрації (рис. 5.45а) показують їх підвищену поверхневу активність, а наявність зламу на ізотермі поверхневого натягу при досягненні ККМ – про утворення ними в розчині МПС. Ізотерми поверхневого натягу свідчать про визначальний вплив МП в реакційній системі при синтезі блок-кополімерів на їх колоїдно-хімічні властивості. Із збільшенням концентрації передавача ланцюга в системі внаслідок зменшення довжини блока полі(ВА-ко-МАНГ) та збільшення відносного вмісту полімерів з гідрофобними фрагментами

МП суттєво зростає поверхнева активність кополімерів та їх здатність до утворення МПС в розчині.



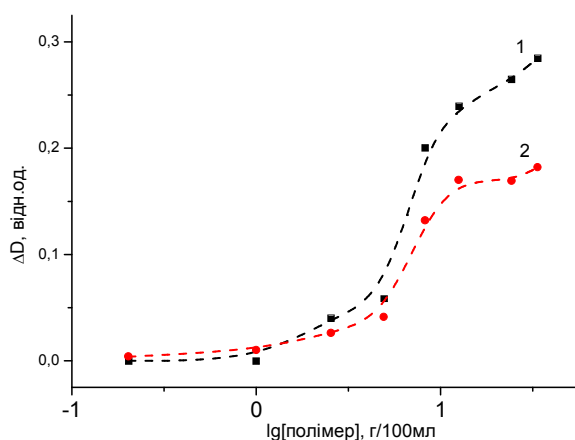
а



б

Рис. 5.45. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів ПЕГ(550)-блок-полі(ВА-МАНГ)-МП з різним вмістом МП(а) та гідродинамічні діаметри МПС, утворених у водних розчинах молекулами цього кополімеру (вміст МП-фрагментів: 1 – 0,96 %, 2 – 1,20%, 3 – 1,35%, 4 – 1,70%, кополімери синтезовані в ДМФА) (на виносці: залежність гідродинамічного діаметру від вмісту МП-фрагментів в макроініціаторів)(б)

Гідродинамічні діаметри МПС, утворюваних поліелектролітами з блоками полі(ВА-ко-МАНГ) у лужних розчинах, суттєво більші ніж МПС блок-кополімерів з блоком полі(ДМАЕМ) (рис. 5.45б). Це пояснюється розгортанням блоків полі(ВА-ко-МАНГ) в результаті іонізації карбоксильних груп, регулярно розташованих вздовж ланцюга та, очевидно, відштовхуванням однойменно заряджених молекул. Це спричиняє утруднення для їхньої самоорганізації у водно лужному розчині з утворенням МПС.



а

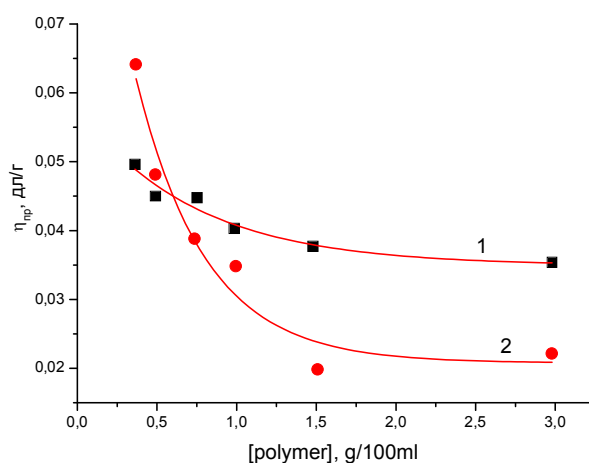


Рис. 5.46. Залежність оптичної густини розчинів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (1) та мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)- (2) від концентрації Судану ІІІ (Т=298 К)(а) та залежності приведеної в'язкості $\eta_{пр}$ розчинів мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП в ацетоні (1) та в H_2O (2) (б)

Утворення аніонними блок-полімерами гідрофобних зон МПС в розчині при досягненні певної критичної концентрації підтверджується дослідженнями солюбілізації Судану (III) (рис. 5.46). Стрибок на кривій залежності оптичної густини при досягненні критичної концентрації кополімеру в розчині свідчить про солюбілізацію барвника в МПС, утворених полімером. Аніонні блок-кополімери мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП у водно-лужних розчинах проявляють поліелектролітні властивості, про що свідчить вимірювання приведеної в'язкості розчинів цих полімерів (рис. 5.46б).

5.2.1.2. Колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів, отриманих ініціюванням полімеризації ПЕГ- вмісними блок-кополімерами з МП фрагментом

Поверхнева активність кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ), отриманих в результаті входження блоку полі(ДМАЕМ) помітно зростає порівняно з вихідними макроініціаторами диблочної будови (рис. 5.47а), що свідчить про зміну ГЛБ нової триблочної макромолекули. Крім того, як і слід було очікувати, мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ) внаслідок збільшення довжини полімерного ланцюга утворюють МПС більшого розміру порівняно з вихідними диблочними макроініціаторами (рис. 5.47б, табл.5.13.).

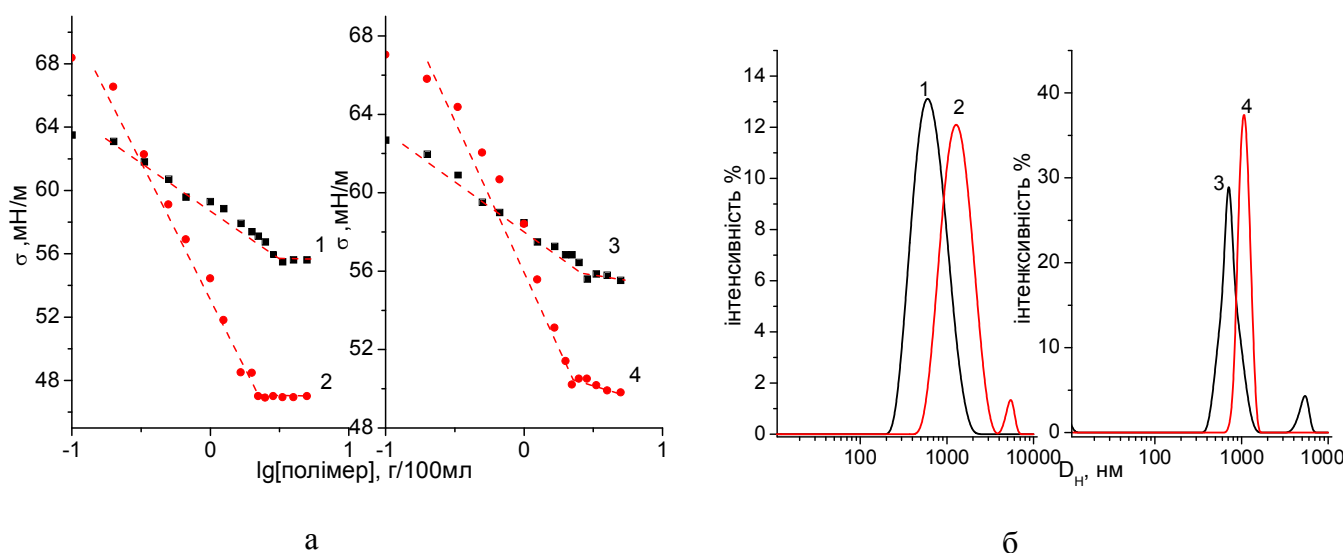


Рис. 5.47. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів (а) та гідродинамічні діаметри МПС, утворених молекулами цих кополімерів (б): для вихідних диблок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (1,3) та для їх похідних триблок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ) (2,4): 1 – $M_n=11200$ г/моль, $[\text{МП}]=0,47\%$; 2 – $M_n=16000$ г/моль; 3 – $M_n=13600$ г/моль, $[\text{МП}]=0,33\%$; 4 – $M_n=19000$ г/моль.

Видно (табл. 5.13), що різниця молекулярних мас, як для досліджених диблок- так і для триблок-кополімерів, практично не впливає на їх колоїдно-хімічні властивості. Однак, утворення триблок-кополімерів в результаті приєднання блоку полі(ДМАЕМ) при полімеризації ДМАЕМ, ініційованої аналогічним за структурою диблок-кополімером, приводить до збільшення довжини ланцюга кополімеру та обумовлює помітні відмінності колоїдно-хімічних властивостей ди- та триблок-кополімерів. Суттєве зростання поверхневої активності, а, особливо, зменшення в три рази критичної концентрації, при якій триблок-кополімери утворюють МПС, в порівнянні з цими характеристиками для полімерного аналога диблочної будови свідчить, на нашу думку, про зростання гідрофобної складової в молекулі полімерної ПАР в результаті приєднання блоку полі(ДМАЕМ). Дійсно, полі(ДМАЕМ) є мало розчинним в лужному середовищі, яке утворюється в результаті розчинення триблок-кополімеру у воді, і, в якому здійснювали дослідження колоїдно-хімічних властивостей його розчинів. Наслідком цього є згортання блоків полі(ДМАЕМ) та утворення ними щільно упакованих клубків, до яких приєднані гідрофільні блоки ПЕГ. На користь цього свідчать величини адсорбції, які є більшими, та площадки, що припадають на МПС на межі вода/повітря, які є відповідно меншими, у порівнянні з аналогічними параметрами для вихідних диблок-кополімерів.

Таблиця 5.13

Колоїдно-хімічні властивості мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП та триблок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ)

Мп, г/моль	ККМ $\cdot 10^3$, мол/л	$\sigma_{\text{СМС}}$, мН/м	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, мол/м ^{2}	S $_0$, А ^{2}	ДРС Середній гідро- динамічний діа- метр (нм)	ξ - потенціал (мВ)
<i>мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП</i>						
11200	1,02	55,0	0,81	205	500	12,0
13600	1,10	55,5	0,65	255	450	12,0
<i>мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ)</i>						
16000	0,31	47,0	1,14	146	1300	4,9
19000	0,34	49,8	1,04	155	1500	9,0

В той же час, результати дослідження ДРС (табл.5.13, рис.5.47б) показують значне зростання гідродинамічних розмірів структур, утворюваних триблок-кополімерами, в порівнянні з МПС, утворюваними диблок-кополімерами, в розчині.

На нашу думку, це пояснюється амфіфільною природою ди- та триблок-кополімерів, особливо характерною для останніх, які поєднують в молекулах позитивно заряджені блоки полі(ДМАЕМ) та негативно заряджені блоки ПЕГ. Це обумовлює їх взаємодію в розчині з утворенням надмолекулярних структур різного ступеню самоорганізації. На користь цього свідчить зменшення величини заряду МПС триблок-кополімерів в порівнянні з зарядом МПС, утворюваних диблок-кополімерами (табл.5.13). Все це обумовлює специфічну морфологію МПС, утворюваних поверхнево-активними три-блок-кополімерами.

5.2.1.3. Колоїдно-хімічні характеристики термочутливих блок-кополімерів

Блок-кополімери, які містять блоки полі(НІПАМ), як і вихідні макроініціатори блочної будови, понижують поверхневий натяг водних розчинів і утворюють МПС при досягненні критичної концентрації міцелоутворення (ККМ). Поверхнева активність отриманих полімерів збільшується із збільшенням довжини прищепленого ланцюга (табл.5.14).

Очевидно, що, як у випадку триблок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ), наявність довших та гнучкіших блоків полі(НІПАМ) сприяє згортанню та утворенню щільних клубків його блоків в розчині. Це збільшує його гідрофобний внесок в ГЛБ макромолекули, причому, тенденція до таких конформаційних переходів зростає із збільшенням довжини блоку полі(НІПАМ), а утворення міцелоподібних структур відбувається з більшим виграшем ентропії внаслідок сегрегації гідрофобних фрагментів.

Таблиця 5.14

Колоїдно-хімічні властивості триблків мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ)

Мп, г/моль	Вміст блоку поліНІПАМ %	ККМ 10^3 , моль/л	$\sigma_{\text{ККМ}}$, мН/м	$\Gamma_{\infty} \times 10^6$, моль/м ²	S_0 , А ²	Середній гідродинамічний діаметр (нм)
62000	78	0,18	38,2	0,16	1030	210
50000	72	0,18	39,6	0,10	1660	250
37000	63	0,23	41,2	0,09	1780	320

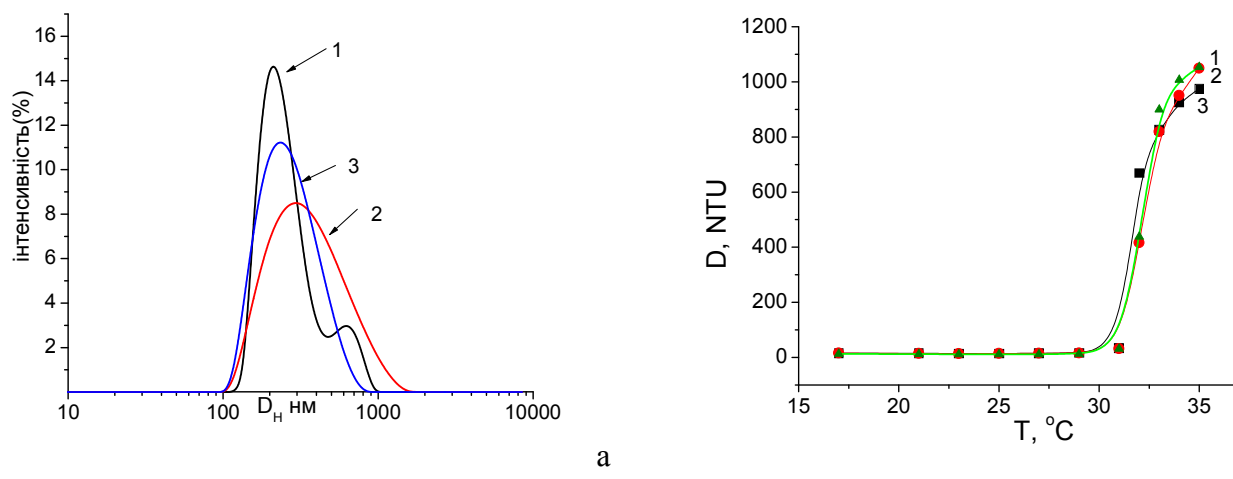


Рис. 5.48. ДСР зображення 2,5% водних розчинів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) (а) та залежність мутності водних розчинів цих кополімерів від температури (б); M_n (г/моль): 1 – 62000; 2 – 50000; 3 – 37000

На користь такого припущення свідчать помітне зменшення критичних концентрацій утворення МПС, зменшення величині площадки, що припадає на МПС на межі розділу фаз, та середнього гідродинамічного діаметру та полідисперсності МПС в розчині при збільшенні довжини приєднаного в результаті полімеризації блоку полі(НІПАМ) (рис. 5.48, табл.5.14).

Із залежностей світло пропускання розчинів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) у воді від температури (рис. 5.49) видно, що при досягненні нижнього критичного значення (НКТР) спостерігається стрибок величини інтенсивності пропускання світла, який свідчить про погіршення їх розчинності та агрегування в результаті конформаційного переходу при цьому значенні температури.

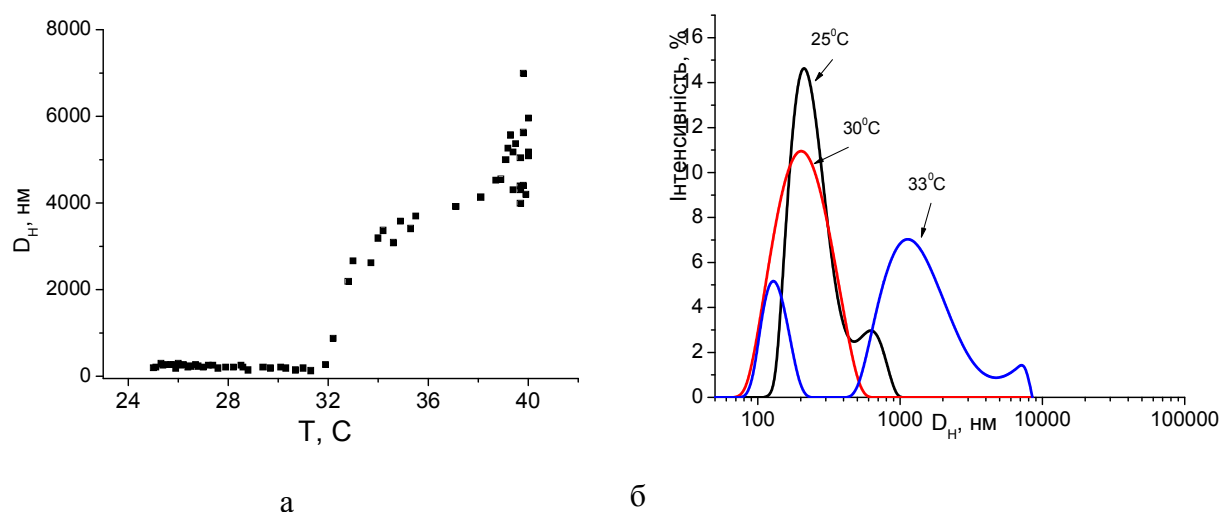


Рис. 5.49. Гідродинамічні радіуси (діаметри) МПС, утворених у водних розчинах мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) при підвищенні температури

Причому, суттєвої різниці між температурними переходами для блок-кополімерів різної молекулярної маси не спостерігається і в усіх випадках НКТР дорівнює приблизно 32-33°C, як і для полі(НІПАМ). Це свідчить, на нашу думку, про те, що зміна конформації є властивою лише для блоку полі(НІПАМ), а значення НКТР блок-кополімеру не залежить від його довжини.

При температурі 33°C відбувається дестабілізація водної дисперсії, яку утворює полімер, що супроводжується суттєвою зміною розмірів МПС. Із залежності розміру МПС, утворюваних мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) у водному розчині від температури, видно (рис. 5.49б), що при підвищенні температури розмір МПС збільшується, причому, спостерігається неоднорідність їх розподілу за розміром, що підтверджує їх агрегування.

5.2.2. Колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів, отриманих на основі телехелатних поліпероксидів.

Диблок-кополімери полі(ДМАЕМ)-блок-полі(Ст), отримані в результаті полімеризації стиролу, ініційованої гетеротелехелатним макроініціатором полі(ДМАЕМ)-МП в ДМФА, утворюють дисперсії з розміром частинок 0,2-0,3 мкм, стабілізовані гідрофільним блоком катіонного поліелектроліту. Внаслідок, як видно (табл. 5.15, рис. 5.50б), блок-кополімери із полістирольним блоком набувають специфічних колоїдно-хімічних властивостей, відмінних від властивостей поверхнево-активного макроініціатора та розчинних у воді інших блок-кополімерів.

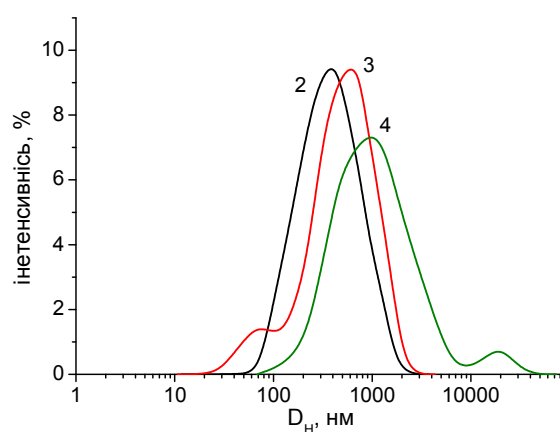
Таблиця 5.15

Колоїдно-хімічні властивості полі(ДМАЕМ-ко-БА)-блок-поліСт (Мп макроініціатору полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП = 6000 г/моль)

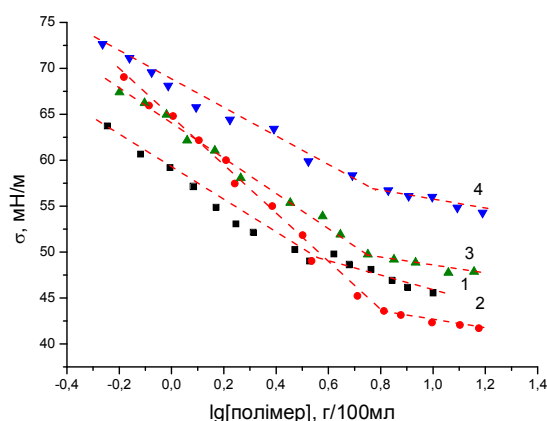
Мп, г/моль	ККМ $\cdot 10^3$, моль/л	$\sigma_{\text{ККМ}}$, мН/м	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, моль/м ^{2}	S_0 , А ^{2}	Середній гідродинамічний діаметр (нм)
10000	3.5	42.0	6.63	24.9	310
12000	4.5	48.5	3.30	49.8	490
16000	5.7	54.5	1.33	124.9	790

Всупереч очікуванням, прищеплення гідрофобного ланцюга полістиролу до блоку водорозчинного полі(ДМАЕМ) практично не підвищує поверхневу активність блок-кополімерів. На нашу думку, це пояснюється утворенням нерозчинних у воді поліСт частинок, стабілізованих гідрофільним блоком полі(ДМАЕМ). Лише в ре-

зультаті полімеризації при максимальній концентрації макроініціатора, що обумовлює приєднання найкоротших поліСт блоків, очевидно, утворюється частково розчинна у воді фракція блок-кополімеру, що відрізняється підвищеною поверхневою активністю. Залежність поверхневого натягу блок-кополімерів з довгими блоками поліСт від їх концентрації обумовлена, очевидно, перерозподілом незв'язаного з поліСт блоком поверхнево-активного макроініціатора та частково розчинного у воді блок-кополімеру між поверхнею частинок та розчином (рис. 5.50).



а



б

Рис. 5.53 Гідродинамічні діаметри МПС полі(ДМАЕМ-ко-БА)-блок-поліСт (2-4) (а) та ізотерми поверхневого натягу полі(ДМАЕМ-ко-БА)-МП (1) та блок-кополімеру полі(ДМАЕМ-БА)-блок-поліСт (2-4) (б) : 2 – 10000 г/моль; 3 – 12000 г/моль; 4 – 16000 г/моль.

На користь такого припущення свідчить неочікувана для поверхнево-активних кополімерів залежність значення критичної концентрації утворення асоціатів в розчині від довжини гідрофобного блока в кополімері. Збільшення гідрофобного внеску в молекулу полімерної ПАР всупереч очікуванню приводить до збільшення значення концентрації, при якій відбувається самоорганізація блок-кополімерів. Скоріше за все це обумовлене не утворенням МПС в їх традиційному розумінні, а агрегацією частинок в дисперсній системі. При максимальній дослідженій концентрації макроініціатора, при якій отримували блок-кополімер, утворюється система з найбільшим вмістом частинок меншого розміру. Зменшення концентрації макроініціатора приводить до утворення систем з меншим вмістом більших за розміром частинок блок-кополімерів. Зменшення вмісту та сумарної поверхні частинок блок-кополімерів із збільшенням довжини поліСт блоку пояснює збільшення концентрації, при якій вони утворюють стабільні агрегати. Ці висновки добре погоджуються з непропорцій-

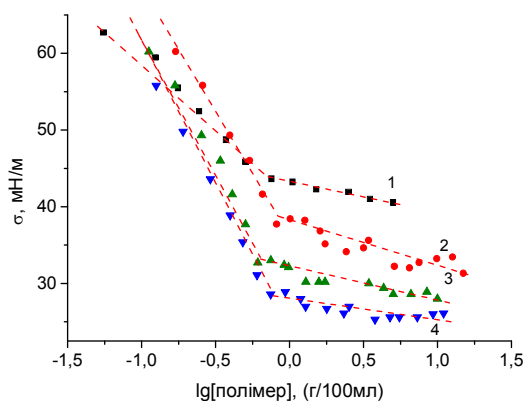
ним зростанням значень гідродинамічних діаметрів частинок блок-кополімерів із збільшенням довжин поліСт блоків (табл. 5.15).

Дослідження колоїдно-хімічних характеристик водних розчинів блок-кополімерів полі(ВА-ко-МАНГ)-блок-полі(ГПМА) свідчать про вищу ніж у вихідного макроініціатора полі(ВА-ко-МАНГ)-МП поверхневу активність та здатність утворювати МПС при досягненні певної критичної концентрації у розчині (табл.5.16). Блок полі(ГПМА) є погано розчинним в воді і вносить гідрофобний внесок в молекули блок-кополімерів. Це обумовлює зростання їх поверхневої активності та зменшення величини критичної концентрації утворення МПС із збільшенням довжини блоку полі(ГПМА). Збільшення довжини приєднаного блоку суттєво збільшує також розміри утворюваних МПС і, як наслідок, величину площадки, що припадає на МПС на межі розділу фаз (табл. 5.16).

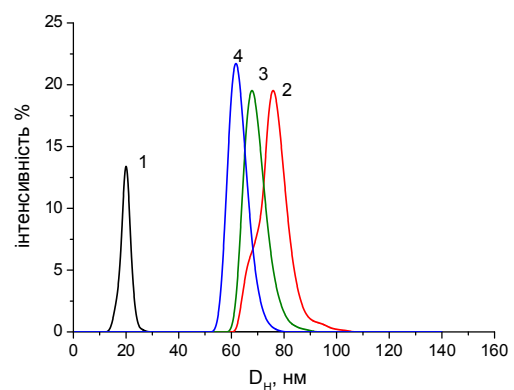
Таблиця 5.16

Колоїдно-хімічні властивості триблоків полі(ВА-ко-МАНГ)-блок-полі(ГПМА) (M_n вихідного полі(ВА-ко-МАНГ)-МП - 4000 г/моль)

[ТДМ] % _{мон}	M_n , г/моль	ККМ·10 ³ , mol/l	$\sigma_{СМС}$, mN/m	Γ_{∞} ·10 ⁶ , mol/m ²	S_0 , Å ²
Вихідний макроініціатор		1,20	52,1	8,53	19
0	65000	0,03	40,2	0,53	316
0,1	29000	0,05	43,5	0,93	178
0,5	12000	0,24	46,0	2,72	61
1,0	10000	0,94	46,0	3,33	50



а



б

рис.5.51 Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів (а) та гідродинамічні діаметри МПС, утворених у водних розчинах (б) полі(ДМАЕМ)-МП ($M_n=4300$ г/моль) (1) та блок-кополімерами полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ) (2-3) з довжинами приєднаних блоків: 2 - 10000г/моль, 2 – 8500 г/моль, 3 – 6500 г/моль (рН=7)

Аналогічна залежність зростання поверхневої активності блок-кополімерів полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ) спостерігається із збільшенням довжини блока полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ) (рис. 5.51, табл. 5.17). Із збільшенням довжини блоку збільшуються гідродинамічні діаметри МПС, утворюваних блок-кополімерами в розчині, та площадки, що припадають на МПС на межі вода/повітря.

Таблиця 5.17

Колоїдно-хімічні властивості полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ) (M_n вихідного полі(ДМАЕМ)-МП - 4500 г/моль)

Склад кополімери поліДМАЕМ-блок-полі(НВП-БА-АЕМ) %мол				M_n , г/моль	$KKM \cdot 10^3$, mol/l	$\sigma_{СМС}$, mN/m	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, mol/m ²	S_0 , Å ²	ДРС Середній гідродинамічний діаметр (nm)	ξ - поти- нціал (мВ)
поліДМАЕМ	НВП	БА	АЕМ							
1,4	84,6	10,5	3,5	10200	1,02	33,0	6,3	26,4	76,0	4,8
1,6	84,4	10,5	3,5	8500	0,90	28,6	7,7	21,6	68,0	4,3
2,1	84,0	10,4	3,5	6700	0,91	26,5	10,5	16,0	60,0	3,3

Порівняльний аналіз блок-кополімерів, отриманих двома дослідженими в роботі методами, ініціюванням ПЕГ в ОВІС та гетеротелехелатними полімерами з кінцевим пероксидним фрагментом, показав, що вони суттєво відрізняються за колоїдно-хімічними властивостями, перш за все розміром утворюваних у водному розчині МПС. Блок-кополімери, які містять блоки гетеротелехелатного функціонального полімеру, в водних розчинах утворюють щільні МПС у порівнянні із МПС, які утворюють блок-кополімери, що містять фрагменти ПЕГ та мПЕГ. Створення таких двох рядів поверхнево-активних блок-кополімерів, як і аналогічних рядів гребенеподібних полімерних ПАР, розширює можливості їх цільового керованого використання як носіїв лікарських сполук, нуклеїнових кислот, нанореакторів для темплатного синтезу частинок для потреб медицини та біотехнології.

Останні дослідження показали, що синтетичні носії є безпечнішими за вірусні вектори в сенсі імуногенності, та можуть бути легко виготовлені у великій кількості [518, 519]. Поєднання у структурі блок- та гребенеподібних кополімерів функціональних фрагментів та полімерних блоків різної природи, включаючи поліелектролітні ланцюги катіонного або аніонного типів, обумовлює можливість отримання їх міжмолекулярних комплексів з низькомолекулярними, полімерними і високомолекуля-

рними сполуками за рахунок утворення водневих, гідрофобних або сольових зв'язків або їх комбінації. Утворення комплексів катіоноактивних полімерів з молекулами від'ємно заряджених нуклеїнових кислот є одним з найпоширеніших методів їх захисту від пошкодження ензимами, запобіганню імунній відповіді та цільової доставки в організм. Найчастіше для таких цілей використовують полімери, що містять первинні, вторинні або третинні аміногрупи, які власне і створюють позитивний заряд вздовж полімерних ланцюгів, за рахунок яких відбувається утворення комплексів сольового типу. Таким чином, синтезовані нами полімери, що містять блоки полі(ДМАЕМ), є потенційними носіями похідних амінокислот.

Даний підрозділ присвячений дослідженню процесів іммобілізації фізіологічно активних полімерних та полімерних природних субстанцій (плазмідної ДНК, *CHI3L1*-специфічних коротких інтерферуючих РНК (кіРНК), одно ланцюгового полідезоксинуклеотиду (асОДН)) та одержанню водних препаратів на їхній основі. Вибір полімерного носія залежить від структури, функціональності фізіологічно-активної сполуки та цільового застосування.

5.3. Міжмолекулярні комплекси біологічно активних сполук із полімерними носіями, що містять катіоноактивні ланцюги

Дослідженню можливостей використання синтезованих нами гребенеподібних полімерів з бічними катіонними полімерними ланцюгами для утворення інтерполіелектролітних комплексів з нуклеїновими кислотами та дослідженню їх властивостей присвячений наступний підрозділ.

5.3.1. Отримання інтерполіелектролітних комплексів нуклеїнових кислот з гребенеподібними кополімерами з бічними катіонними поліелектролітними ланцюгами

Утворення поліплексів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР)/пДНК контролювали електрофорезом у 1% гелі агарози. В результаті зв'язування ДНК з кополімером, що обумовлює збільшення молекулярної маси та зміни заряду комплексу, спостерігається його затримка в лунках гелю (рис. 5.52). Результати дослідження (рис. 5.52) демонструють наявність на електрофореграмі двох смуг ДНК, причому одна із цих смуг майже не мігрує під час електрофорезу,

що підтверджує утворення стабільних інтерполіелектролітних комплексів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) з плазмідною ДНК. Очевидно, зменшення негативного заряду ДНК в результаті утворення поліплексу приводить до затримки її міграції в електричному полі. Водночас дві смуги другого типу належать вільній плазмідній ДНК (релаксована і суперспіралізована форми), що не увійшла до комплексу з полімером і тому мігрує під час електрофорезу.

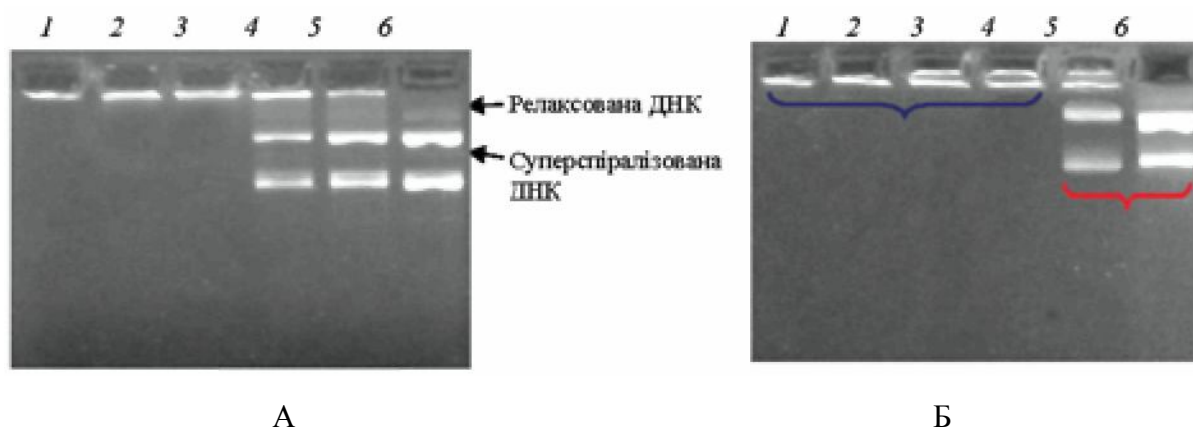


Рис. 5.52. Електрофореграма зразків ДНК плазмиди рGLG578 та її комплексів із поліамфолітними носіями полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР)-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) (А) та її кватернізованої похідної (Б): до 1 мкг плазмідної ДНК додавали 1 мкл полімеру відповідної концентрації в об'ємі 9 мкл трис-НСІ, 20 мМ, рН 7,4. Доріжка 1 — 0,1% полімеру, 2 — 0,03%, 3 — 0,01%, 4 — 0,003%, 5 — 0,001%, 6 — вільна плазмідна ДНК; комплекс поліамфолітний носій/ДНК; ДНК, що не зв'язалася з полімером

Кватернізований полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР), який має більший позитивний заряд, утворює комплекс із плазмідною ДНК у нижчій концентрації (0,003%), ніж вихідний полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР), що утворює комплекс при концентрації (0,01%). Утім, деяка кількість комплексованої ДНК виявляється й за нижчої концентрації полімерного поліелектроліту (0,003% і 0,001% у разі використання полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) і 0,001% — його кватернізованої похідної).

Висновок, зроблений щодо залежності ефективності комплексоутворення між полімером і плазмідною ДНК від величини позитивного заряду поліелектроліту узгоджується з результатами досліджень (рис. 5.53), в яких для комплексоутворення використовували полімерні аналоги полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР), але з більшим вмістом гідрофобних ланок ВЕР і з меншими довжинами прищеплених ланцюгів — зразок 2 і 3 (табл.5.18)

Таблиця 5.18

Колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних кополімерів структури полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР)

Позначення полімеру	Склад <i>графт</i> кополі мерів, %					Mn, г/моль	ДРС Середній гідро- динамічний ди- аметр (нм)	ξ- потенціал (мВ)	σ _{ККМ} , мН/м
	І блок			ІІ блок					
	ВА	ВЕР	МК	ВЕР	ДМАЕМ				
1	3,0	7,8	5,9	7,1	76,2	6100	19,2	30,6	31,3
1*	3,0	7,8	5,9	7,1	76,2(CH ₃ I)	6100	41,0	44,2	41,8
2	2,9	7,5	5,6	20,0	64,0	5000	18,9	6,9	29,8
3	2,8	7,6	5,6	30,0	54,0	4300	16,5	2,8	28,4

* зразок був оброблений йодистим метилом

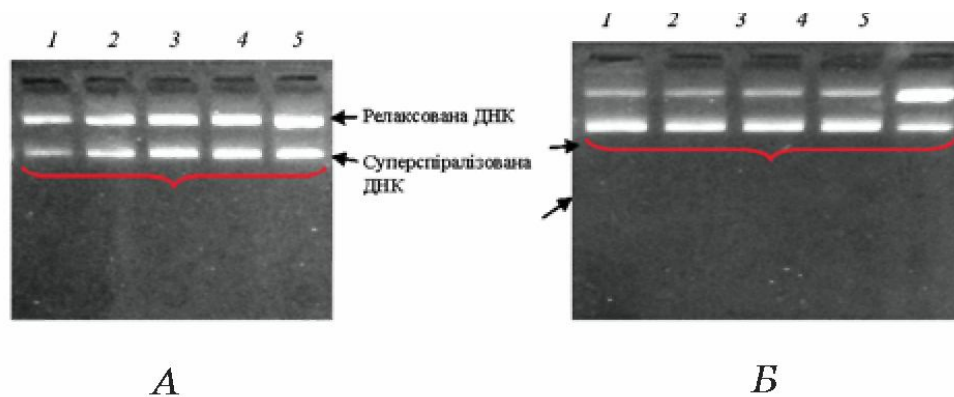


Рис. 5.53. Електрофореграма зразків ДНК плазміді рGLG578 за присутності поліамфолітних носіїв полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) зразок 2 (А) та зразок 3 (Б) (склад див. табл.5.19): до 1 мкг плазмідної ДНК додавали 1 мкл полімеру відповідної концентрації в об'ємі 9 мкл трис-НСІ, 20 мМ, рН 7,4. Доріжка 1 — 0,1% полімеру, 2 — 0,03%, 3 — 0,01%, 4 — 0,003%, 5 — вільна плазмідна ДНК

Для цих зразків характерним є те, що при однаковій довжині основного ланцюга полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК), прищеплені аміновмісні бічні гілки мають коротшу довжину і у своєму складі вони містять меншу кількість ланок третинного аміну (табл.5.18). Тому позитивний заряд на цих полімерах (зразки 2 та 3, табл.5.18) є недостатнім для утворення стійких комплексів із ДНК порівняно з таким зарядом, якій «несуть» макромолекули зразка 1 табл. 5.18. Як видно із рис.5.53, за використаних концентрацій (0,003%, 0,01%, 0,03% і 0,1%) поліелектроліти з меншим вмістом прищеплених ланок ДМАЕМ (зразки 2 та 3, табл.5.18) не утворюють комплексів із плазмідною ДНК, оскільки відсутня затримка міграції цієї ДНК під час електрофорезу. Отже, серед чотирьох досліджуваних поліамфолітних аміновмісних носіїв лише полімери структури полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) (Mn=6100 г/моль та [ДМАЕМ-ланок]=76,2%) (зразок 1, табл. 5.18) та його кватернізована похідна здатні добре зв'язувати плазмідну ДНК, причому

кватернізований зразок із потенційно вищим значенням позитивного заряду молекули перевершує за своєю ДНК-зв'язувальною здатністю вихідний зразок полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР), який має менший позитивний заряд.

Також для оцінки комплексоутворення ДНК з поліелектролітним носієм полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) (зразок 1, табл. 5.18) використовували біс-інтеркалятор флуоресцентний барвник YOYO-1 [520]. Кон'югація ДНК привела до різкого зниження інтенсивності флуоресценції зв'язаного з ДНК YOYO-1 [521]. Спектри емісії флуоресценції YOYO-1 показали, що ДНК зв'язується з полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) у всьому діапазоні концентрацій (Рис. 5.54), але найбільш ефективно кон'югація спостерігається при 15 мкг/мл поліелектроліту, який сильно гасить флуоресценцію YOYO-1. При цій концентрації інтенсивність флуоресценції була дуже близькою до флуоресценції YOYO-1, яка спостерігалась в результаті кон'югації ДНК з контрольним промисловим вектором поліетиленіміном (jetPEI™). Відновлення флуоресценції спостерігалось при збільшенні концентрації полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР).

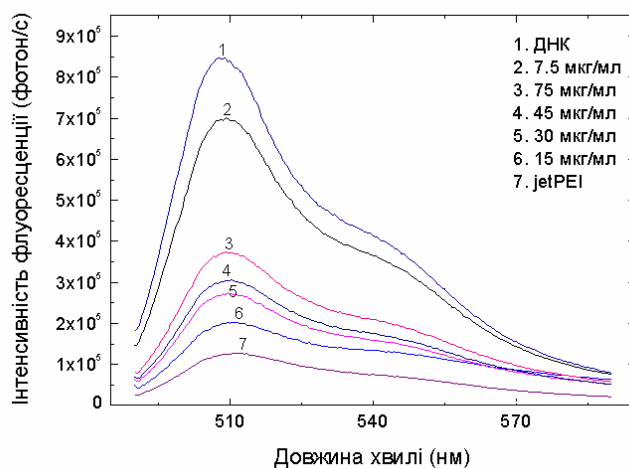


Рис. 5.57. Спектри флуоресцентної емісії кон'югатів ДНК з полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) (зразок 1, табл.5.19), мічених інтеркалятором YOYO-1. Довжина хвилі збудження 480 нм. полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР)/ДНК комплекси отримували з полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) в концентраціях 7,5 мкг/мл, 15 мкг/мл, 30 мкг/мл, 45 мкг/мл, 75 мкг/мл та 1 мг ДНК у 20 мМ MES буфері (розчин 2-(*N*-морфоліно)етансульфонової кислоти) (рН 7,0). Кон'югат промислового носія jetPEI™/ДНК отримували з 1 мг ДНК також.

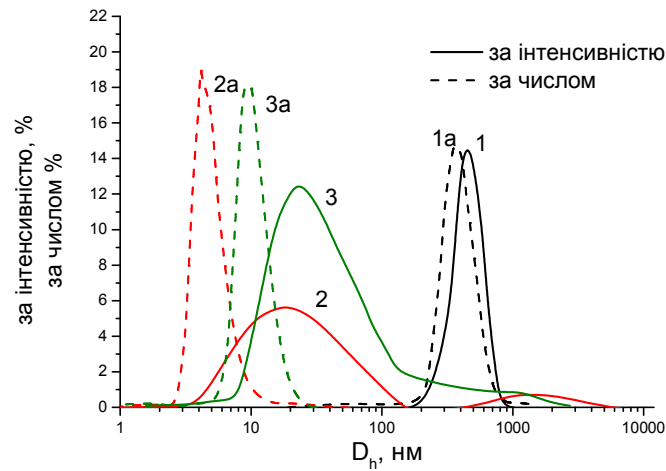


рис 5.55. Гідродинамічні діаметри ДНК (1 та 1а), полі(ВА-ко-БЕП-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-БЕП) (зразок 1, табл.5.19) (2, 2а) та поліплексу полі(ВА-ко-БЕП-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-БЕП) /ДНК (3, 3а) (1-3 – за інтенсивністю; 1а-3а - за числом)

Дослідження розмірів та ξ - потенціалів комплексів полі(ВА-ко-БЕП-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-БЕП) /пДНК (рис.5.55, табл.5.19) показали, що їх гідродинамічні діаметри є меншими за діаметр плазмідної ДНК. Це, на нашу думку, пояснюється ущільненням негативно заряджених молекул ДНК в результаті утворення комплексів з позитивно зарядженими бічними ланцюгами полі(ВА-ко-БЕП-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-БЕП).

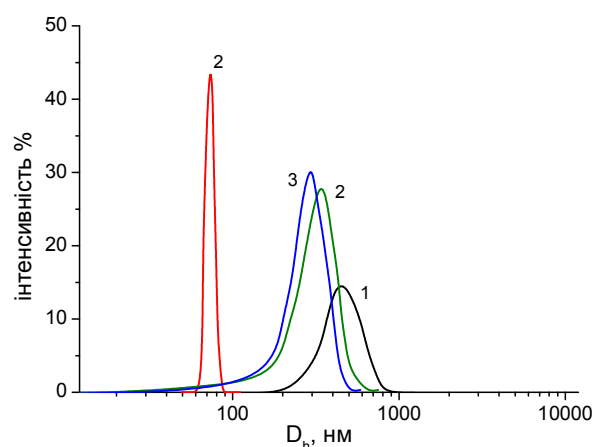
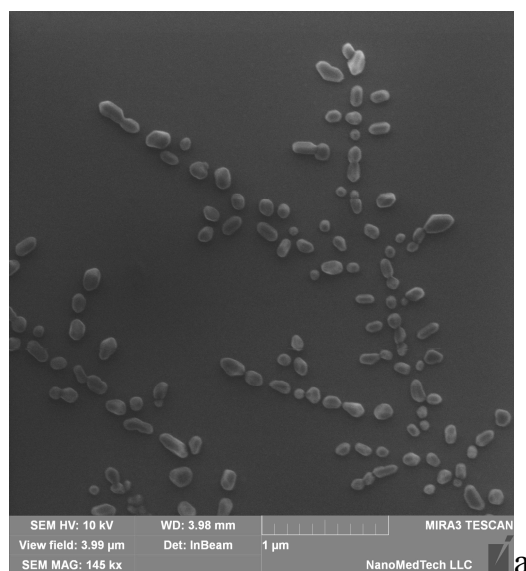
Таблиця 5.19

Вимірювання розміру наночастинок та ξ -потенціалів кон'югатів поліелектроліту полі(ВА-ко-БЕП-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-БЕП) (зразок 1, табл.5.18) і панк (концентрація пДНК в розчині 1 $\mu\text{г}/\text{мл}$)

Концентрація полі(ВА-ко-БЕП-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-БЕП) (мг/мл пДНК)	Розмір, нм	ξ -потенціал, мВ
Плазмідна ДНК	273,02 $\pm$ 3,16	-2,98 $\pm$ 0,39
7,5	109,6 $\pm$ 2,23	4,09 $\pm$ 5,52
15	133,03 $\pm$ 5,2	2,33 $\pm$ 0,76
30	146,01 $\pm$ 2,45	10,4 $\pm$ 1,24
45	121,6 $\pm$ 3,7	10,3 $\pm$ 1,47
75	91,05 $\pm$ 1,22	19,1 $\pm$ 2,23

Комплекси ДНК з полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) (зразок1, табл.5.18) мають максимальний розмір 146 нм при 30 мкг/мл та мінімальний 91 нм при 75 мкг/мл. ξ -потенціал плазмідної ДНК є від'ємним (-), а додавання БГ2 до її розчину в результаті утворення поліплексу приводить до зсуву значення ξ -потенціалу з негативного (-) до позитивного (+). Максимальний ξ -потенціал комплексів (19 мВ) спостерігається при концентрації полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) (75 мкг/мл), а мінімальний – при 15 мкг/мл (2,33 мВ). Ці результати свідчать про те, що поліплекси полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) /пДНК утворюються вже при низьких концентраціях полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР).

СЕМ зображення комплексів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР)/пДНК показали, що розподіл за розмірами комплексів був однорідний при всіх концентраціях розгалуженого полікатіоніту. Не було виявлено вільної пДНК або поліелектролітів полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР). Середній розмір комплексів при всіх концентраціях цього полікатіоніту становив приблизно 120 нм. На рис.5.56а показано СЕМ зображення комплексу при концентрації полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) 15мг/мл пДНК.



б

Рис.5.56. СЕМ зображення поліплексу полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР)/ДНК при концентрації 15мг/мл полікатіоніт/пДНК (для отримання зображення комплекс підсушували на предметному склі при температурі 37°C протягом 1 год) (а) та гідродинамічні діаметри МПС ДНК (1), (ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(ДМАЕМ) (2) та (ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(ДМАЕМ)/ДНК (3, 4): співвідношення полімер/ДНК = 1мкг/0,1мкг(3); 1 мкг/0,3мкг(4)(б).

Утворення поліплексів ДНК з гребенеподібними ПЕГ- вмісними кополімерами, що містять бічні ланцюги полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР), як видно (рис.5.56б), відбувається також в певному співвідношенні компонентів і, відповідно, розмір комплексів залежить від співвідношення ДНК/(полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(ДМАЕМ). Причому, як вже згадувалося вище відносно розмірів МПС, які утворюють ПЕГ-вмісні поліелектроліти, розміри поліплексів, утворюваних ними з ДНК, є більшими ніж розміри МПС та поліплексів, утворюваних полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-*графт*-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР).

5.3.2. Інтерполіелектролітні комплекси нуклеїнових кислот з катіоноактивними блок-кополімерами

В даному підрозділі описано дослідження утворення та властивості міжмолекулярних комплексів плазмідної ДНК, *CHI3L1*-специфічних коротких інтерферуючих РНК (кіРНК) та одноланцюгового полідезоксинуклеотиду (асОДН) з новими гетеротелехелатними поліелектролітами та блок-кополімерами з катіоноактивними полімерними блоками.

Результати дослідження електрофоретичної рухливості плазмідної ДНК в гелі агарози (рис. 5.57) демонструють наявність на електрофореграмі двох типів смуг ДНК, одна з яких майже не мігрує під час електрофорезу, що вказує на утворення стабільного міжмолекулярного комплексу носіїв із плазмідною ДНК.

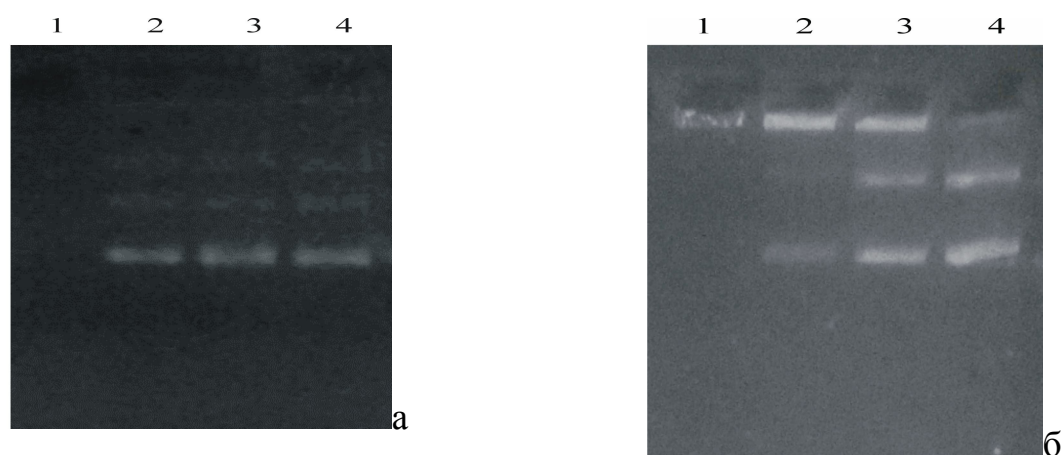


Рис. 5.57. Електрофореграми зразків плазмідної ДНК рEGFP-c1 та її комплексів із полімерами мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (а), ПЕГ[-блок- полі(ДМАЕМ)-МП]₂ (б); для (а) і (б) – доріжка 1 – 0,1% р-н полімеру, 2 – 0,03 %, 3 – 0,01 %, 4 – вільна плазмідна ДНК, для

Затримка електрофоретичної рухливості плазмідної ДНК свідчить також про зменшення сумарного негативного заряду, тоді як поява дифузної плями на електрофореграмі вказує на фрагментацію плазмідної ДНК.

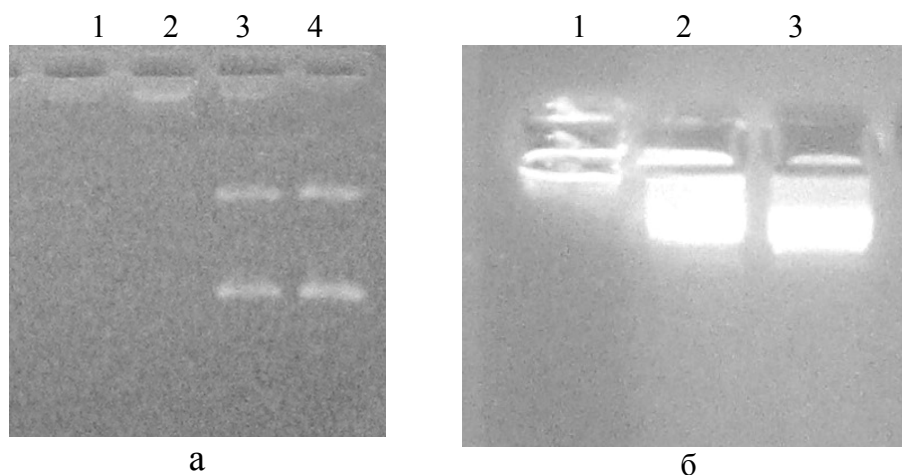


Рис. 5.58. Електрофореграма зразків ДНК плазмиди рGLG578 та її комплексів із носієм мПЕГ-блок-полі(НВІІ)-блок-полі(ДМАЕМ) (а) та ПЕГ[-блок-полі(НВІІ)-блок-полі(ДМАЕМ)]₂ (б); доріжка 1 - 0,1% полімеру, 2 - 0,03%, 3 - 0,01%, 4 - вільна плазмідна ДНК.

Очевидно, утворення стабільного комплексу ДНК з полімерним носієм та зменшення негативного заряду ДНК в результаті цього призводить до затримки її міграції в електричному полі. У той же час дві смуги другого типу належать вільній плазмідній ДНК (релаксована і суперспіралізована форми), що не увійшла до комплексу з полімером і тому добре мігрує під час електрофорезу. Однак, вже при концентрації розчинів полімерів 0,1% спостерігається практична відсутність вільної плазмідної ДНК в розчині та відбувається утворення максимально можливої кількості інтерполіелектролітних комплексів полімер/ДНК. При нижчих концентраціях досліджених поліелектролітів в розчині лишається також вільна плазмідна ДНК.

Максимальний вихід утворюваних комплексів плазмідної ДНК з блок-кополімерами мПЕГ-блок-полі(НВІІ)-блок-полі(ДМАЕМ), які мають суттєво більшу молекулярну масу, спостерігається при меншій концентрації полімерного носія. Електрофореграма відповідних комплексів (рис. 5.58) свідчить про те, що повне зв'язування ДНК з блок-кополімером відбувається при концентрації 0,03%, тоді як в попередньому випадку, максимальний вміст комплексів спостерігається лише при концентрації 0,1% р-ну полімерів.

Як видно із електрофореграми (рис. 5.59а), повне зв'язування одноланцюгового полідезоксинуклеотиду (асОДН) відбувається в 0,1% розчинах мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, ПЕГ[-блок-полі(ДМАЕМ)-МП]₂ та в 0,03% розчині мПЕГ-блок-полі(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ) відповідно до довжини блок-кополімерних носіїв.

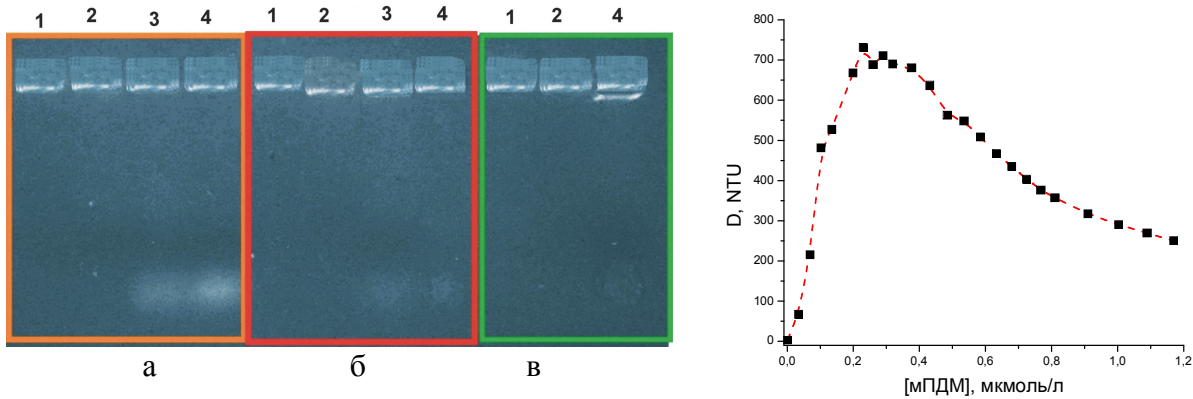


Рис. 5.59. Електрофореграма асОДН та його комплексів із мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (а), ПЕГ[-блок-полі(ДМАЕМ)-МП]₂ (б) та мПЕГ-блок-полі(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ) (в); доріжка 1 - 0,1% полімеру, 2 - 0,03%, 3 - 0,01%, 4 - вільний полінуклеотид та диференційна турбідиметрична крива титрування розчину асОДН розчином мПДМ (пик на графіку відповідає концентрації мПДМ, за якої утворюються гідрофобізовані поліплекси)(г)

Утворення комплексів сольового типу між третинними аміногрупами полімерних носіїв та фосфатними групами асОДН підтверджується даними турбідиметричного титрування розчину полінуклеотиду розчином мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (рис. 5.59б).

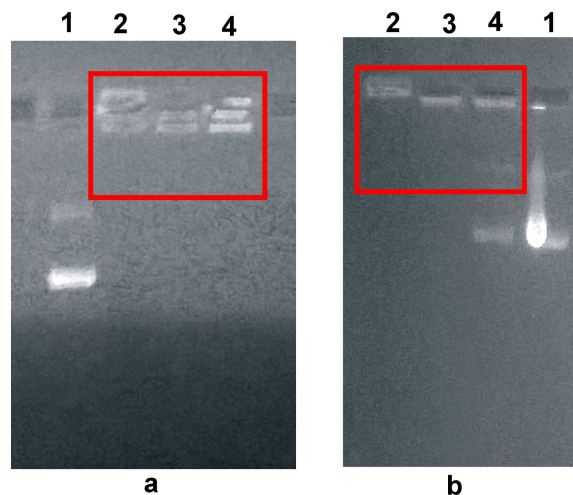


рис.5.60. Електрофореграма ДНК плазмиди EGFP-c1 та її комплексів із полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ) а) комплекси блок-кополімеру та ДНК; б) комплекси блок-кополімеру та ДНК в присутності фосфодитилхоліну, (рН 7,4. Інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хв). Доріжка 1 –плазмідна ДНК рEGFP-c1; 2 –1% блок-кополімеру, 3 –0,1% блок-кополімеру, 4–0,01% блок-кополімеру.

Збільшення мутності розчину асОДН при додаванні розчину катіоноактивного поліелектроліту свідчить про утворення міцних сольових комплексів між цими сполуками та погіршення внаслідок цього розчинності обох компонентів комплексу. Максимум на турбідиметричній кривій спостерігається при мольному співвідношенні мПДМ та асОДН рівному близько 2,5:1.

Як видно з електрофореграми (рис.5.60), повне зв'язування ДНК відбувається вже при 0,01% концентрації полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ).

В результаті утворення інтерполіелектролітних комплексів ДНК та полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ) помітно зменшуються гідродинамічні діаметри поліплексів, що її містять, у порівнянні із вільною ДНК (рис.5.61). Розмір плазмідної ДНК становить 297 нм. Із таблиці 5.20 видно, що розміри комплексів ДНК/блок-кополімер зменшаються лінійно зі збільшенням концентрації блок-кополімерів. При концентрації полімерного носія 45 мкг/мл, яка, імовірно, відповідає стехіометричному співвідношенню доступних для утворення комплексів функціональних груп носія та ДНК, спостерігається мінімальний розмір (145нм) комплексу.

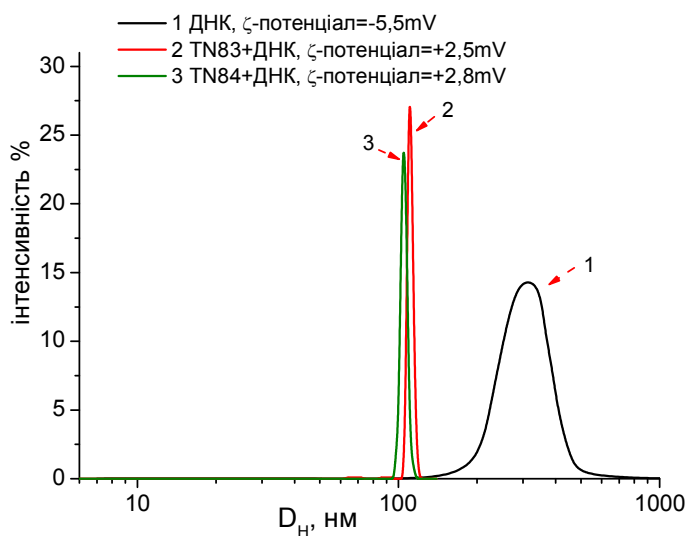


рис.5.61 Гідродинамічний діаметр плазмідної ДНК (EGFP-c1) (1) і поліплексів ДНК/полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-со-АЕМ) ($M_p = 8500$ г / моль) (2); ДНК/полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-со-АЕМ) ($M_p = 6700$ г / моль) (3) (рН=7.3).

Від'ємний ζ -потенціал, властивий молекулі ДНК, як видно з табл. 5.20, в результаті утворення сольового комплексу з катіонним поліелектролітом набуває позитивного поверхневого заряду, що є важливим для взаємодії із клітиною мембраною.

Таблиця 5.20.

Розміри та ξ -потенціали комплексів полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВІ-ко-БА-ко-АЕМ)/ ДНК.

	Розмір (нм)	ξ -потенціал, мВ
Плазмідна ДНК (EGFP-c1)	297,3	-5,45
Блок-кополімер/pDNA 7,5 μ g/ml	204,5	-0,979
Блок-кополімер /pDNA 15 μ g/ml	212,3	13
Блок-кополімер /pDNA 30 μ g/ml	151,9	11,1
Блок-кополімер /pDNA 75 μ g/ml	185,1	10,6

Висновки до розділу 5

- Колоїдно-хімічні властивості нових кополімерів гребенеподібної та блочної будови, досліджені в цьому розділі, показали, що поєднання в їх молекулах контрольованого вмісту бічних ланцюгів, блоків та фрагментів бажаних функціональності, довжини та гідрофільно-гідрофобних характеристик обумовлюють їх розчинність в органічних та полярних водних розчинах в широкому діапазоні рН, контрольовані поверхневу активність та здатність до самоорганізації в розчинах з утворенням міцелоподібних структур.
- Встановлено, що факторами, які визначають поверхневу активність нових гребенеподібних та блочних кополімерів, розмір, заряд та морфологію утворюваних ними міцелоподібних структур в розчині, є довжина, функціональність та заряд бічних ланцюгів та блоків кополімерів, поєднання в молекулі неіонних та поліелектролітних, в тому числі, поліамфолітних, ланцюгів та блоків, які в свою чергу визначають конформацію та кооперативну взаємодію макромолекул між собою.
- Встановлено, що гребенеподібні кополімери на основі макроініціаторів поліелектролітного типу та блок-кополімери на основі телехелатних макроініціаторів в водних розчинах утворюють щільніші МПС у порівнянні із МПС, які утворюють гребенеподібні та блок-кополімери з фрагменти ПЕГ.
- Встановлено, що кополімерам, які містять бічні ланцюги або блоки поліетиленгліколів різної довжини, властиві специфічні колоїдно-хімічні та реологічні характеристики у водному розчині, перш за все розгорнута конформація ланцюгів та блоків ПЕГ, їх негативний заряд, розмір та морфологія утворюваних міцел.
- Дослідження кон'югатів Докс з гребенеподібними кополімерами показало помітне зменшення розміру і заряду МПС, які містять Докс, в порівнянні з МПС без Доксу. Встановлено, що утворення комплексів Докс з дослідженими гребенеподібними кополімерами різної будови відбувається за різними меха-

нізмами, про свідчать різні, від негативного до позитивного, значення ξ - потенціалів, утворюваних ними в водних розчинах МПС.

- Механізм утворення комплексів з ліками, їх природа та природа полімерів, які утворюють в розчинах МПС або стабілізовані полімерами частинки, визначають будову не лише ядра, але й адсорбовану (адсорбційну) полімерну оболонку, тобто природу зв'язків, утворюваних полімерами з поверхнею, структуру, функціональність та заряд поверхневих полімерних шарів.
- Утворення поліплексів ДНК з гребенеподібними та блочними ПЕГ- вмісними кополімерами відбувається в певному співвідношенні компонентів і, відповідно, розмір комплексів залежить від співвідношення ДНК/полімерний носій. Причому, розміри поліплексів, утворюваних ними з ДНК, є більшими ніж розміри МПС та поліплексів, утворюваних полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР) або полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВР-ко-БА-ко-АЕМ), відповідно.
- В результаті утворення інтерполіелектролітних комплексів ДНК та полімерних носіїв помітно зменшуються гідродинамічні діаметри поліплексів, що її містять, у порівнянні із вільною ДНК. Від'ємний ξ -потенціал, властивий молекулі ДНК в результаті утворення сольового комплексу набуває позитивного поверхневого заряду, що є важливим для взаємодії із клітиною мембраною.

РОЗДІЛ 6. ШЛЯХИ ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ

Експериментальне дослідження аспектів практичного використання синтезованих полімерних наноносіїв складалося з кількох головних етапів:

- 1) визначення біосумісності наноносіїв;
- 2) дослідження взаємодії наноносіїв з лікарськими препаратами та нуклеїновими кислотами;
- 3) оцінка ефективності дії синтезованих наноносіїв як засобів для доставки лікарських препаратів чи нуклеїнових кислот.

На сьогодні гостро стоїть завдання усунення чи хоча б зниження негативних побічних ефектів низки фармацевтичних препаратів, зокрема протипухлинних, які характеризуються загальною токсичною дією в організмі та значно обмежують застосування деяких фармакологічних засобів [522,523,524,525,526]. Одним із ефективних шляхів розв'язання цієї проблеми є використання багатофункціональних носіїв лікарських засобів, здатних зв'язувати токсичну субстанцію до моменту її адресної доставки до *точки прикладання* у клітинах-мішенях специфічних органів чи тканин [524,527,528]. Перспективними для цього сьогодні вважають наноструктури (наночастинки або міцелярні структури розміром від 0,1 до 100 нм) [528,529,530]. За допомогою таких наноструктур можливо оптимізувати ефективність, звести до мінімуму побічні ефекти та покращити рівень лікування [529,530]. Ті ліки, які не мали успіху раніше через високу токсичність, не розчинність у водному середовищі на даний час можуть бути використані, завдяки включенню у системи доставки з покращеною біодоступністю та їх контрольованим вивільненням. Такі комплекси легко проникають крізь природні бар'єри чи навіть мембрани окремих клітин. Наявність специфічних векторів в структурі системи доставки і взаємодія з окремими біомолекулами робить реальністю цільову доставку лікарського препарату до органа-мішені, а це призводить до значного обмеження або навіть повної відсутності побічних ефектів, дає змогу, при необхідності, збільшити разову дозу медикаменту або підвищує ефективність дії препаратів, надає нового поштовху в розвитку так званої персоналізованої фармакотерапії. Окрім цього, наночастинки можуть інкапсулювати або зв'язувати молекули, що підвищує розчинність, стабільність, а також абсорбцію

деяких препаратів [530,528,531,532]. До систем доставки ліків висувають такі вимоги, як пролонгована циркуляція у крові, здатність до акумуляції у зоні патологічного процесу, ефективно переносити молекули діючої речовини в клітину та окремі органи. Вони повинні бути стабільними і зберігати хімічну структуру протягом певного періоду часу і водночас бути здатними виводитися не завдаючи при цьому шкоди організму [533,534].

Використання полімерних носіїв – один із найперспективніших шляхів вирішення задач (проблем) у сучасній фармакології. Цілеспрямоване надання таким носіям специфічних фізико-хімічних і біологічних властивостей, які забезпечують їхню біосумісність, нетоксичність, можливість додаткової функціоналізації спеціальними біовекторами, необхідними для доставки фармацевтичних препаратів в організмі [527,528,529,532]. Встановлено, що лікарські форми, у яких активна діюча речовина кон'югована з полімерним носієм, мають нижчу токсичність, покращені фармакокінетичні параметри і вищу ефективність терапевтичної дії [528,533]. Важливим є також конструювання водорозчинних комплексів полімерів, які були б універсальними носіями лікарських засобів і водночас безпечними для організму. Непогано зарекомендували себе полімерні носії на основі поліетиленгліколю [528,529]. Використання таких носіїв дає можливість створювати водні препарати з водонерозчинними лікарськими засобами, продовжує час циркуляції препаратів в кров'яному руслі, мінімізує неспецифічне поглинання, забезпечує конкретне цільове фокусування пухлини і тенденцію до акумулювання ліків у тканині пухлини [527,528,529]. В попередньому розділі були досліджені колоїдно-хімічні характеристики кон'югатів лікарських засобів (та нуклеїнових кислот) з полімерами .

Токсикологічні аспекти застосування полімерних наноносіїв у фармації та медицині залишаються недостатньо вивченими. Тому стадії клінічного застосування досягли лише носії протипухлинних препаратів на основі ліпосом [530]. Лікарський комплекс Doxil містить у своєму складі, крім відомого протипухлинного препарату доксорубіцину, ще й поліетиленгліколь (ПЕГ), який перешкоджає передчасному видаленню названого комплексу фагоцитуючими клітинами, зокрема макрофагами [534,535]. Прикладами розроблених на сьогодні нанопрепаратів із протипухлинною

активністю є Caеіух (ліпосомний доксорубіцин), Atragen (ліпосомний третиноїн), DaunoHome (ліпосомний даунорубіцин) [529,534]. В роботі [536] показана висока ефективність використання кон'югатів доксорубіцину та пегельованих дендримерних частинок - під час дозованого введення, цей препарат у 9 разів ефективніше поглинався клітинами пухлини, ніж вільний доксорубіцин.

З'ясування безпечності різних систем доставки ліків, зокрема їхньої гострої токсичності, є одним із важливих етапів розробки нових лікарських засобів.

6.1. Дослідження біосумісності полімерних наноносіїв під час їх використання як носіїв лікарських препаратів⁴

В табл. 6.1 наведені результати досліджень біосумісності синтезованих полімерних носіїв полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) та полі(БЕП-ГМА)-графт-ПЕГ(750)-графт-полі(НВП-АК), зокрема їхнього впливу на виживаність *in vitro* клітин тварин і людини.

Таблиця 6.1

Виживаність клітин різних пухлинних ліній при дії на них полімера полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ та полі(БЕП-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-АК) у порівнянні з контролем (контроль прийнято за 100%)

Клітинна лінія	% живих клітин через 24 год інкубації			% живих клітин через 48 год інкубації			% живих клітин через 72 год інкубації		
	Концентрація, мкг/мл			Концентрація, мкг/мл			Концентрація, мкг/мл		
	0,3	3	30	0,3	3	30	0,3	3	30
<i>полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ</i>									
L1210	99,3±0,7	99,2±0,5	97,5±1,6	98,8±0,5	98,5±0,7	94,2±2,1	93,5±1,8	92,7±2,3	91,4±4,5
L929	98,9±0,5	98,9±0,3	95,1±1,8	98,5±0,7	96,3±1,0	94,3±1,6	95,2±1,4	94,0±1,8	92,3±2,2
Jurkat	98,3±1,2	98,1±0,8	90,2±2,7	95,2±2,4	94,8±2,4	88,8±4,3	80,8±5,2	80,8±4,3	77,1±5,3
CEM-T4	99,8±0,1	99,8±0,2	97,5±1,8	98,5±0,5	98,3±1,0	95,0±1,5	92,8±0,8	93,1±2,3	90,9±2,5
<i>полі(БЕП-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-АК)</i>									
L1210	99,8±0,5	99,1±0,8	98,7±1,0	98,0±0,8	98,9±1,0	96,1±2,0	92,5±2,5	93,0±2,0	92,0±4,3
Jurkat	98,3±1,0	97,2±0,8	94,0±2,0	92,3±2,0	88,8±2,0	82,7±2,3	77,2±4,0	75,3±4,0	72,2±5,0
<i>полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ з ФХ</i>									
L1210	99,8±0,5	98,8±0,7	97,7±1,5	98,8±0,7	98,6±1,0	95,0±2,0	92,5±1,5	92,0±2,5	92,2±5,1
L929	99,2±0,3	98,7±0,5	96,4±1,4	98,2±0,5	97,1±1,0	93,5±1,8	96,0±1,5	95,8±1,2	91,8±2,0
Jurkat	96,5±1,0	98,8±1,0	91,1±2,5	94,2±2,8	95,0±2,0	86,8±3,5	78,0±5,2	78,5±5,0	77,5±5,5
CEM-T4	98,8±0,3	99,5±0,5	98,1±1,8	99,5±0,8	99,1±1,0	96,1±1,7	95,2±0,8	94,5±1,8	90,5±2,3

⁴ дослідження токсичності полімерних носіїв *in vitro* виконано в Інституті біології клітини НАН України у відділі регуляції проліферації клітин і апоптозу к.б.н. Бойко Н.М. та Ключівською О.; дослідження токсичності *in vivo* виконано у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на кафедрі біологічної хімії к.м.н., доц.. Кобилінською Лесею Іванівною, за що автор висловлює вдячність цим науковцям.

продовження таблиці 6.1

	полі(БЕП-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-АК) з ФХ								
L1210	99,9±0,5	99,3±1,0	98,9±1,0	98,5±0,6	98,5±1,2	96,1±2,0	92,5±2,5	93,0±2,0	92,2±5,0
Jurkat	99,5±1,0	98,2±1,2	93,1±2,1	92,2±1,5	89,0±1,0	82,8±2,5	77,0±5,0	75,5±5,0	72,5±5,0

клітини лінії L1210 гострого лейкозу миші та трансформовані мишачі фібробласти лінії L929, клітини лінії Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів людини, клітини лінії СЕМ-Т4 лейкемічних лімфоцитів людини (одержані з колекції Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ).

Таблиця 6.2

Показники токсичності полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) (Мп-95000 г/моль) на щурах лінії Вістар (14 доба)

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мл (мг/кг ваги)	Маса тіла тварин, г		Число загиблих тварин		
		початкова	кінцева	всього	у %	середній час загибелі
6	1,0 (57,7)	155...178 (171,5±11,2)	143...180 (161,5±12,4)	0	0	0
6	3,0 (135)	190...250 (220±23)	180...255 (217,5±30,7)	0	0	0
6	5,0 (225)	210...230 (220±9,4)	210...235 (222,5±9,8)	0	0	0
6	10,0 (440)	210...240 (225±14,7)	210...250 (230±18,2)	0	0	0
6 (повтор)	10,0 (440)	210...240 (225±14,7)	210...250 (230±18,2)	0	0	0

Таблиця 6.3

Показники токсичності полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) (Мп-95000 г/моль) та полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750)-графт-полі(НВП-ко-АК) (Мп-200000 г/моль) на лабораторних мишах (14 доба)

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мл (мг/кг ваги)	Маса тіла тварин, г		Число загиблих тварин		
		початкова	кінцева	всього	у %	середній час загибелі

полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) (Мп-95000 г/моль)

6	0,1 (48,3)	19...22 (20,5±1,5)	19...22 (20,5±1,5)	0	0	0
6	0,3 (148,5)	18...22 (20±2,0)	18...22 (20±2,0)	0	0	0
6	0,5 (235,7)	18...24 (21±3,0)	18...24 (21±3,0)	0	0	0
6	1,0 (471,4)	19...23 (21±2,0)	19...23 (21±2,0)	0	0	0
6(повтор)	1,0 (471,4)	20...22 (21±1,0)	20...22 (21±1,0)	0	0	0

полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750)-графт-полі(НВП-ко-АК) (Мп-200000 г/моль)

6	0,1 (47,0)	20...23 (20,5±1,5)	19...23 (21±2,0)	0	0	0
6	0,5 (238,0)	20...22 (21±1,0)	20...22 (21±1,0)	0	0	0

Для з'ясування, чи володіють розгалужені кополімери полі(БЕП-ГМА)-графт-ПЕГ(750) та його похідні полі(БЕП-ГМА)-графт-ПЕГ(750)-графт-полі(НВП-АК) го-

строю токсичністю, були проведені досліді 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 (див. п.2.4.5)

За умов доочеревиного введення полімерного носія встановлено короточасне пригнічення фізіологічної активності лабораторних тварин, які одержували цей препарат у найвищих дозах (1 мл і 10 мл, відповідно), що можливо пов'язане із надходженням в організм тварин великого об'єму препарату. Проте вже на наступну добу після ін'єкції змін у поведінці та фізіологічному стані тварин дослідних груп не спостерігали. Такі ж результати були одержані при повторному введенні полімерного носія щурам (доза 10,0 мл, що відповідає 99 мг полімеру) і мишам (доза 1,0 мл, що відповідає 9,9 мг полімеру).

Маса тіла тварин, яким вводили розчини полімерів у вказаних дозах, практично не відрізнялася від маси тіла тварин перед введенням розчину і після закінчення експерименту (табл. 6.2 і 6.3). З даних таблиць 6.2 і 6.3 видно, що за використаних доз полімерні носії не володіють вираженою токсичною дією щодо лабораторних тварин (у визначеному інтервалі доз не відбулося загибелі жодної тварини).

Дослідження токсичності полімерного носія полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ проводились в широкому діапазоні концентрацій і оскільки не вдалося встановити ЛД₅₀ ПЕГ-вмісного полімеру ні у лабораторних щурів, ні у лабораторних мишей, то враховуючи шлях введення і відповідно до класифікації речовин за токсичністю, цей полімерний наноносій можна віднести до 4-го класу токсичності, а саме до малотоксичних сполук [537,538]. Необхідно зазначити, що використані дози розчину полімеру (1 і 10 мл на щура) є досить високими і не використовуються для створення препаратів з лікарськими субстанціями [527,539]. Наявність хімічного зв'язку –О– у структурі бічних ланцюгів полімерного наноносія полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ дозволяла нам припускати відщеплення ПЕГ внаслідок ензиматичних реакцій в організмі піддослідних тварин. Можливість біодеградації поліетиленгліколевих фрагментів до етиленгліколю (який може викликати гостру інтоксикацію [540]) є мало імовірною. В роботах [541, 542] було досліджено механізми деградації поліетиленгліколю і показано, що цей процес протікає досить повільно і в результаті деградації

утворюються полімерні (тримерні) молекули ПЕГ (або його похідні). За дії етиленгліколю в організмі порушується електролітний баланс, зокрема отруєння етиленгліколем часто супроводжує гіпокальціємія, яка розвивається внаслідок хелатного ефекту щавелевої кислоти щодо іонів кальцію. При цьому утворюється малорозчинний оксалат кальцію, який кристалізується у нирках, що обумовлює зниження концентрації катіонів Са у плазмі крові [540]. Такої симптоматики не спостерігалось в досліджуваних тварин. Інший потенційно небезпечний хімічний компонент у структурі полімерного носія полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ - це пероксидна група -О-О- у частині бічних ланцюгів полімеру. відомо, що дитретинна пероксидна група володіє високою стабільністю [543] і, крім того, вміст цього фрагменту не перевищує 1%. Якщо б такої стабільності цього пероксиду не існувало, це неминуче призвело б до змін на ензиматичному рівні, тоді як їх не спостерігали [544]. Непрямим підтвердженням пасивності пероксидних груп в окислювальних процесах і взаємодії з ензимами може служити абсолютно однаковий результат впливу полімерного носія полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750)-графт-полі(НВР-ко-АК) (в якому пероксидна група вже відсутня) на піддослідних тварин. Крім того, слід відзначити, перебування доксорубіцину у комплексі з наноносієм полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ запобігало проявам кардіотоксичної дії цього протипухлинного препарату в організмі лабораторних щурів. Адже відомо, що саме активні форми кисню є відповідальними за значну кардіотоксичну дію доксорубіцину, що є серйозною перешкодою у збільшенні масштабів його використання у протипухлинній хіміотерапії [544, 545].

Отож, можна сказати, що ПЕГ-вмісні полімерні носії, за умов його доочеревиного введення, не мають токсичного впливу на білих лабораторних щурів (доза 440 мг/кг ваги, об'єм — 10 мл) та білих лабораторних мишей (доза 470 мг/кг ваги, об'єм — 1 мл). На цій підставі вказані полімерні носії можна віднести до 4-го класу токсичності (малотоксичні речовини).

6.2. Дослідження біосумісності полімерних катіонвмісних поліелектролітів, що були використані для створення інтерполіелектролітних комплексів з біомолекулами⁵.

Досліджувані сполуки полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ) та поліДМАЕМ-блок-полі(НВР-ко-ВЕР-ко-АЕМ) є новими речовинами для яких ще не встановлено біологічних властивостей. Зважаючи на це, для їх характеристики було доцільно провести дослідження їх впливу на ріст і життєздатність щодо клітин ссавців.

На рис. 6.1, 6.2 відображені результати досліджень впливу поліелектролітів на ріст клітини лінії L1210.

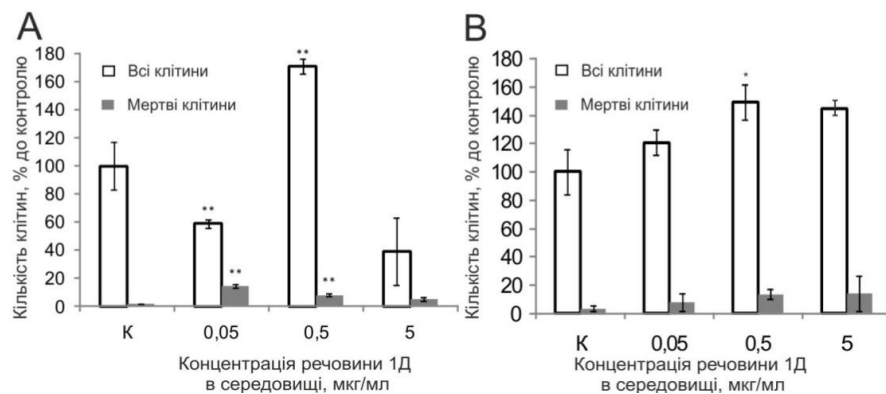


Рис. 6.1. Вплив полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ) на ріст і життєздатність клітин лінії L1210. Примітки: А — тривалість інкубації 24 год; В — 48 год; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

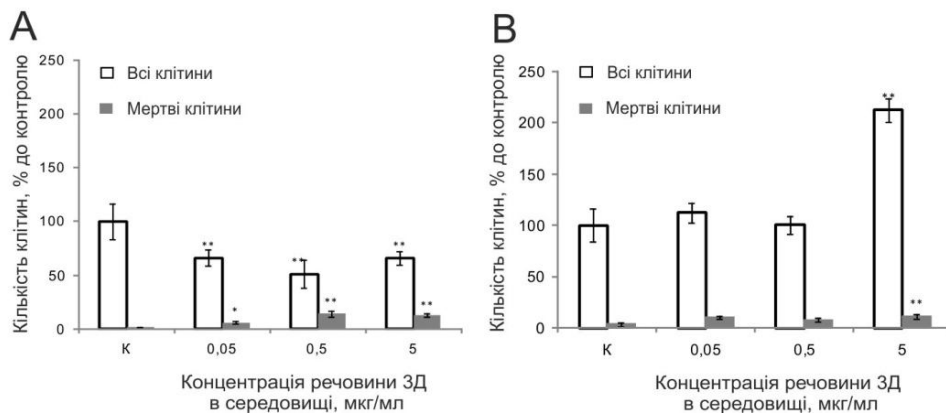


Рис. 6.2. Вплив поліДМАЕМ-блок-полі(НВР-ко-ВЕР-ко-АЕМ) на ріст і життєздатність клітин лінії L1210. Примітки: А — тривалість інкубації 24 год; В — 48 год; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Дія досліджуваних полімерних зразків характеризується помірною цитотоксичністю – кількість мертвих клітин у популяції не більше $15 \pm 1,6$ %, що характерно для малотоксичних речовин. Бачимо, що з тривалістю експерименту кількість мертвих клітин не зростає. Тим часом досліджувані полімери не проявляють негативного впливу

⁵ Дослідження токсичності катіонактивних олігоелектролітів виконано в Інституті Біології Тварин Національної Академії Аграрних Наук України к.х.н. Іваницькою Людмилою Андріївною, за що автор висловлює свою вдячність.

на проліферацію тест-клітин. І якщо на 24 год. проліферативна активність за дії зразка поліДМАЕМ-блок-полі(НВП-ко-ВЕР-ко-АЕМ) знижена практично вдвічі, то через 48 год. клітини адаптуються до умов середовища та відновлюють мітотичну активність.

Цікаво, що кількість клітин зростає прямо пропорційно до концентрації полімеру поліДМАЕМ-блок-полі(НВП-ко-ВЕР-ко-АЕМ) на 48 год експерименту. Щодо полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ), то спостерігаємо також дещо неоднозначну картину — кількість мертвих клітин на 24 год інкубації знижується прямо пропорційно росту концентрації полімеру, а проліферація зростає за концентрації 0,5 мкг/мл. На 48 год характер впливу полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ) стає очікуваним — найбільша концентрація спричиняє зростання кількості трипан-позитивних клітин до $15,0 \pm 1,6 \%$ ($p < 0,01$) порівняно з контролем. Загалом кількість клітин через 48 год. від початку дії полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ) зростає в середньому у $1,4 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) рази та не відрізняється для різних концентрацій.

Аналогічну картину спостерігали автори робіт [546,547,548]. Так у процесі дослідження цитотоксичності амфіфільних блок-кополімерів було виявлено, що при невисокій концентрації у розчині, деякі полімер (*полімери, що містили фрагменти поліетиленоксиду*) сприяли збільшенню кінцевої кількості клітин в порівнянні з контрольними зразками, які не піддавалися впливу полімеру. Автори пов'язують такий ефект з формуванням захисного шару з молекул полімеру (в результаті формування міжмолекулярних комплексів за рахунок взаємодії фрагментів поліетиленоксиду, які входять до складу полімеру, і гідроксильних груп полісахаридних ланцюгів глікокаліксу, якій формує поверхню зовнішньої клітинної мембрани). Аналогічні результати про підвищення кількості клітин в порівнянні з контролем під дією таких гідрофільних плуронік були отримані і іншими авторами [549, 550]

Отже, досліджувані зразки не проявляють гострої цитотоксичної дії та можуть бути використані в експерименті *in vivo*. Також були проведені дослідження впливу поліелектролітів на стан організму лабораторних щурів. У результаті внутрішньовенного введення досліджуваних речовин протягом 5 днів у дозі 10 мг/кг/день жодна з дослідних тварин не загинула. Споживання корму та води не змінювалось про-

тягом експерименту. Змін характеру поведінки тварин, інтенсивності рефлексів та вегетативних ефектів не виявлено.

Як показали проведені дослідження, гематологічні показники крові дослідних щурів не відрізняються вірогідно від даних контрольної групи (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Гематологічні показники крові лабораторних щурів за дії досліджуваних полімерів

Показник	Контрольна група	полі(ВА-ко-ВЕР-ко- МА)-графт- полі(ДМАЕМ)	поліДМАЕМ-блок- полі(ВЕР-ко-ВЕР-ко- АЕМ)
Гемоглобін, г/л	94,1±10,28	88,8±23,97	92,2±18,8
Еритроцити, Т/л	5,4±0,69	6,1±1,11	5,4±1,05
Лейкоцити, Г/л	5,5±1,18	3,6±1,11	4,3±0,80

6.3. Дослідження протипухлинної активності доксорубіцину конюгованого з новими полімерними носіями.⁶

6.3.1. Дослідження протипухлинної активності доксорубіцину, зв'язаного з полімерним носієм полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ

Як показано у попередньому розділі, нові водорозчинні полімерні носії з ПЕГ та поліелектролітними бічними ланцюгами є поверхнево-активними речовинами та здатні зв'язувати біологічно активні речовини (БАР) різної природи, утворюючи з ними стабільні комплекси та системи доставки. Встановлено, що утворені МПС із зв'язаними лікарськими речовинами відрізняються за розміром та іншими характеристиками в залежності від природи носія та самих БАР, що вказує на різні механізми зв'язування. Вище показано, що синтезовані кополімери є нетоксичними сполуками. У даному розділі наведено результати досліджень біологічної активності синтезованих полімерних носіїв та утворюваних ними систем доставки протипухлинних препаратів, в тому числі МПС і з ліпідифільними сполуками.

Для дослідження антинеопластичної (протипухлинної) дії комплексу полімеру полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ з протипухлинним препаратом Докс використовували Т-клітини лінії Jurkat (Т-лейкоз людини).

⁶ Біологічні дослідження виконані в Інституті біології клітини НАН України у відділі регуляції проліферації клітин і апоптозу під керівництвом доктора біологічних наук, професора, член-кореспондента НАН України. Стойкі Р.С., автор висловлює вдячність всім науковцям цього відділу і особливу подяку за допомогу к.б.н. Сенцьків Ю, к.б.н. Бойко Н.М., к.б.н. Фінюк Н.С..

Різниця у дії зв'язаного та вільного Докс на приріст клітин обох досліджуваних ліній була вираженою через 48 год інкубації.

Динаміка кількості Т-клітин лінії Jurkat за присутності в культуральному середовищі Докс, зв'язаного з носієм полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з вмістом та без вмісту ФХ, а також вільного Докс, показаний на рис. 6.3. На рисунку представлено динаміку кількості клітин у середовищі у порівнянні з контролем (контроль – приріст клітин у культуральному середовищі без додавання препаратів – було прийнято за 100%).

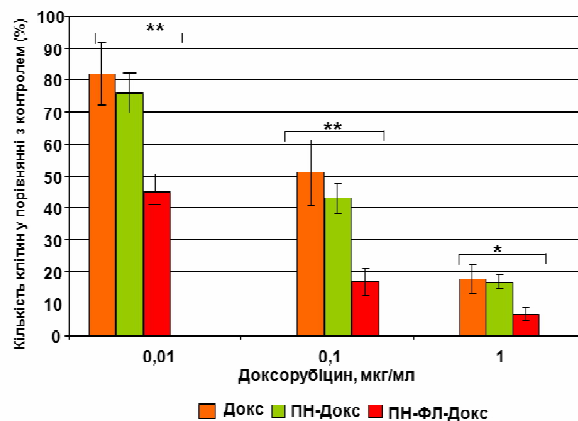


Рис. 6.3. Динаміка кількості клітин Т-лейкемії лінії людини Jurkat у присутності в культуральному середовищі Докс, зв'язаного з полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ без ФХ (ПН-Докс) і з ним (ПН-ФХ-Докс).

Як видно з рис. 6.3, дія на динаміку кількості клітин лінії Jurkat полімерних носіїв полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ без ФХ (ПН-Докс) з зв'язаним Докс незначно відрізнялась від дії вільного Докс. Іншою була дія на ці клітини носіїв полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з вбудованим ФХ (ПН-ФХ-Докс). Така система доставки у концентрації 0,1 мкг/мл (за Докс) проявляла протипухлинну активність, аналогічну дії вільного Докс в концентрації в 10 разів більшій – 1 мкг/мл, яка діючою протипухлинною дозою.

В подальшому були продовжені дослідження дії доксорубіцину на інші лінії пухлинних клітин (в т.ч. і резистентних до дії цього препарату). Систему доставки формували вже з ФХ.

Для порівняння антинеопластичної дії доксорубіцину у вільній та іммобілізованій формі використовували різні лінії пухлинних клітин людини: НСТ116 (колоректальна карцинома людини), А549 (карцинома легені людини) і МСF-7 – (карцинома

молочної залози людини) та її сублінія MCF-7/ADR, резистентна до дії доксорубіцину. Для дослідження антинеопластичної дії доксорубіцину, іммобілізованого на полімерних носіях, використовували співвідношення носія до протипухлинного препарату, що дорівнювало 30:1. Для порівняння дії вільного та інкапсульованого на носії доксорубіцину розраховували вміст доксорубіцину в його комплексі з носієм.

Таблиця 6.5.

Інгібування проліферації ракових клітин вільним доксорубіцином і його комплексом із полімерним носієм полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) (IC_{50} – концентрація препарату, при якій досягається напівмаксимальне інгібування росту клітин)

Клітинна лінія	Доксорубіцин		Доксорубіцин з полімерним носієм		Кратність зростання інгібування
	IC_{50} , М	$\pm m$, нМ	IC_{50} , М	$\pm m$, нМ	
A549	1138,12	11,21	96,45	0,14	11,80
MCF-7	148,04	2,82	34,21	2,65	4,33
MCF-7/ADR	547,10	3,27	68,16	3,12	8,02
HCT116	112,98	0,46	11,83	0,87	9,55

У табл. 6.5 наведено дані щодо ефективності вільного та інкапсульованого (зв'язаного) доксорубіцину через 72 год їхньої дії на пухлинні клітини. Як видно, ефективність цитотоксичної дії, яку визначали за показником IC_{50} , суттєво зростає (від 4,33 до 11,8 разу залежно від лінії пухлинних клітин людини) за умов використання доксорубіцину, інкапсульованого в полімерному носії, порівняно з використанням вільного доксорубіцину. Важливо зазначити, що таке зростання було значно вищим, коли використовували пухлинні клітини, резистентні до дії доксорубіцину (зниження показника IC_{50} становить 4,33 для батьківської лінії MCF-7, чутливої до доксорубіцину, тоді як для сублінії MCF-7/ADR, резистентної до цього протипухлинного препарату, зниження цього показника дорівнює 8,02).

Отже, використання синтезованого полімерного носія для доставки доксорубіцину в клітини-мішені дає змогу не лише ефективніше діяти на чутливі до доксорубіцину клітини, але й ефективніше долати резистентність пухлинних субліній до цього протипухлинного препарату. Звідси також впливає можливість суттєвого зниження терапевтичної дози цього високотоксичного препарату (приблизно в 10 разів), що дасть змогу суттєво зменшити негативні побічні ефекти використання доксорубіцину в хіміотерапії злоякісних пухлин.

Наступним етапом було дослідити, чи корелює зростання ступеня цитотоксичності доксорубіцину після його іммобілізації на полімерному носії з підвищеною швидкістю доставки доксорубіцину в клітини-мішені. Для цього використовували два методи визначення власної люмінесценції доксорубіцину після його поглинання клітинами: проточну цитофлуориметрію (рис. 6.4) і конфокальну флуоресцентну мікроскопію. Люмінесценція доксорубіцину (екстинція/емісія – 485 нм/520 нм). В обох випадках надходження доксорубіцину в клітини-мішені визначали після їхньої інкубації з вільним чи іммобілізованим на носії.

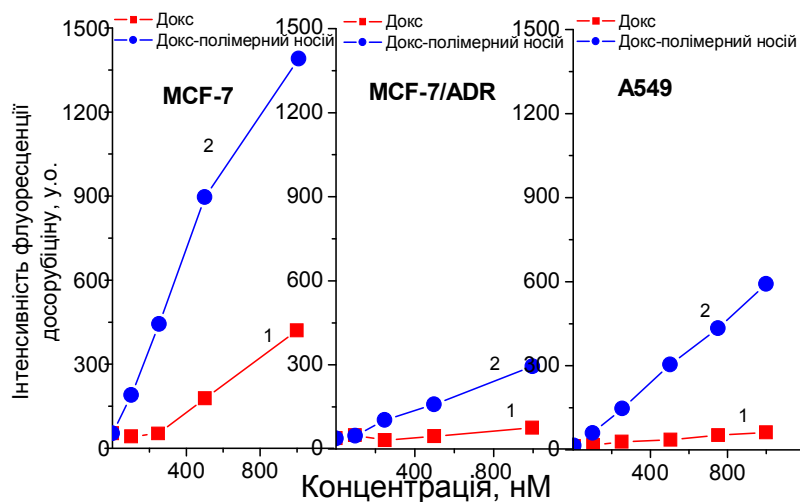


Рис. 6.4. Поглинання доксорубіцину у вільному стані та після його іммобілізації на носії пухлинними клітинами ліній MCF-7, MCF-7/ADR, A549 (оцінка за допомогою проточної цитофлуориметрії)

Встановлено, що доксорубіцин у комплексі з носієм нагромаджується у клітинах раку молочної залози уже за концентрації 200 нМ, тоді як доксорубіцин у вільній формі за такої концентрації лише починає нагромаджуватися у клітинах і, як наслідок, інтенсивність його люмінесценції є незначною. Важливо підкреслити, що доксорубіцин, іммобілізований на полімерному носії, сильніше нагромаджується також у резистентних до ліків лініях пухлинних клітин, таких як A549 та MCF-7/ADR.

Одержані результати свідчать про те, що доставка доксорубіцину в пухлинні клітини-мішені за допомогою синтезованих нанорозмірних полімерів які містять в структурі полі етиленгліколеві ланцюги, дає змогу суттєво (у 10 разів) знизити ефективну діючу концентрацію цього протипухлинного препарату зі збереженням його цитотоксичного ефекту. Отже, завдяки застосуванню таких носіїв можна значно знизити дозу

протипухлинних препаратів, які характеризуються сильною побічною токсичністю для і без того ослабленого організму пацієнта, що піддається хіміотерапії.

Враховуючи результати досліджень, проведених *in vitro*, полімер полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з ФХ було вибрано, як перспективний носій для протипухлинних препаратів у дослідах *in vivo* для доставки протипухлинного препарату Докс в ракові клітини мишей-пухлиноносіїв. Експериментальною моделлю слугували миші лінії BALB/C, яким було прищеплено лімфому NK/Ly (лімфома Немет-Кельнера). Введення здоровим мишам розчину чистого полімеру полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ у концентраціях 1, 10 і 100 мг/кг ваги тварини протягом 8 днів не призводило до загибелі тварин або погіршення їх життєдіяльності. Це свідчить про відсутність токсичної дії полімеру на організм миші.

Для лікування мишей із пухлиною NK/Ly вводили вільний Докс у концентраціях 0,1 та 1 мг/кг ваги тварини і Докс, зв'язаний з полімерним носієм полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з ФХ у концентраціях Докс 0,1 та 1 мг/кг ваги тварини. Препарати розводили у 0,5 мл фізіологічного розчину та вводили доочеревинно щоденно протягом 8 днів. Контрольним тваринам щоденно протягом 8 днів доочеревинно вводили 0,5 мл фізіологічного розчину. Ріст пухлини контролювали щоденним зважуванням піддослідних тварин.

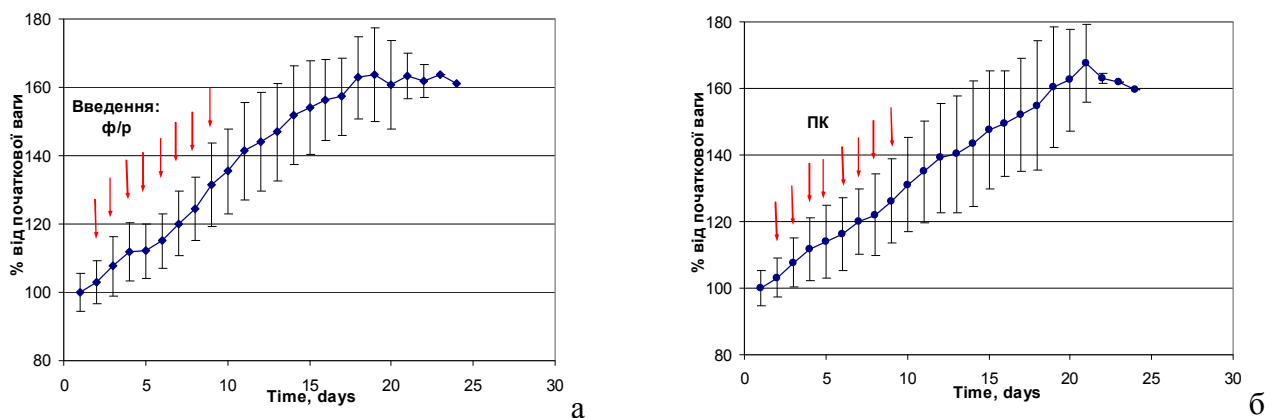


Рис. 6.5. Ріст лімфому NK/Ly у миші в контролі при щоденному введенні фізіологічного розчину (0,5 мл) (а) та полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ в концентрації 30 мг/кг ваги (б). Стрілками позначено введення препарату.

Графіки зміни ваги мишей-пухлиноносіїв у контролі (без лікування, при щоденному введенні фізіологічного розчину) і при щоденному введенні досліджуваних препаратів представлено на рис. 6.5. На наведених графіках видно, що без лікування

(введення мишам-пухлиноносіям фізіологічного розчину) тварини гинуть через 22-25 днів після прищеплення їм лімфоми NK/Ly (рис. 6.5).

Після введення мишам розчину вільного полімеру (без лікарського препарату) у концентрації 30 мг/кг ваги (концентрація, аналогічна кількості полімеру у комплексі з Докс в діючій дозі (1 мг/кг ваги)) миші, як і в контролі, гинули через 22-25 днів після прищеплення пухлини, тобто протипухлинної дії чистий полімер не проявляв (рис. 6.5).

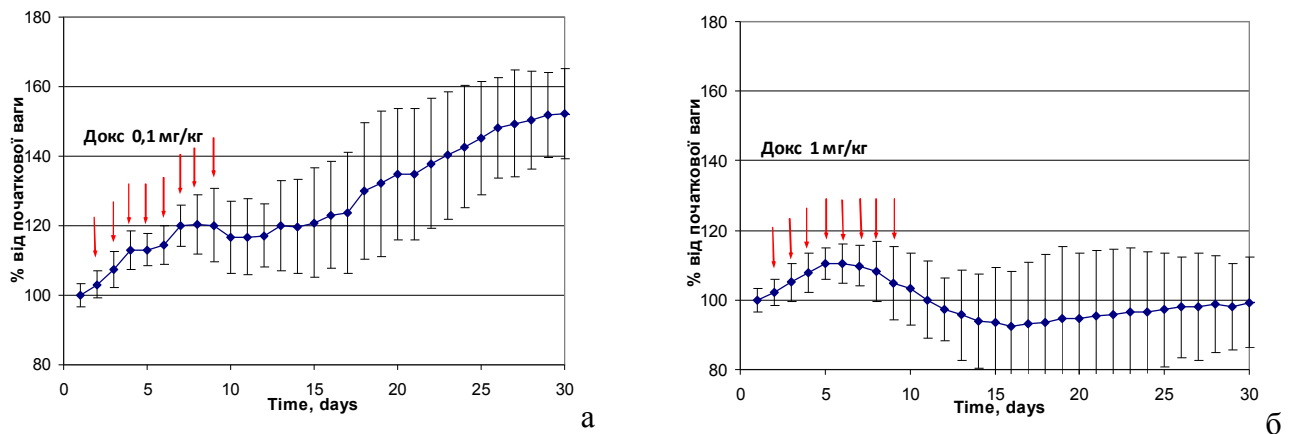


Рис. 6.6. Ріст лімфоми NK/Ly у миші при щоденному введенні Докс в концентрації 0,1 мг/кг ваги (а) та 1 мг/кг ваги (б). Стрілками позначено введення препарату

Лікування мишей із лімфомою NK/Ly за допомогою протипухлинного препарату Докс давало терапевтичний ефект в залежності від концентрації. Так його введення у концентрації 0,1 мг/кг ваги призводило до збільшення тривалості життя мишей-пухлиноносіїв до 40-50 днів, але миші гинули внаслідок хвороби (рис. 6.6). Введення Докс у концентрації 1 мг/кг ваги призводило до припинення росту пухлини вже після перших ін'єкцій. Після такого лікування миші із прищепленою лімфою NK/Ly практично повністю виживали і залишалися живими. Проте внаслідок токсичного впливу Докс на організм миші виявляли деяке зниження ваги в кінці лікування порівняно із початковою вагою тварини (рис. 6.6).

Введення мишам-пухлиноносіям Докс, зв'язаного з полімерним носієм полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ з ФХ у концентраціях 0,1 та 1 мг/кг ваги мало практично такий самий ефект, що був досягнений при введенні Докс у концентрації 1 мг/кг ваги. Миші не набирали ваги, залишалися живими і при такому лікуванні не спостерігали зниження ваги в кінці лікування внаслідок токсичної дії Докс (рис.6.7).

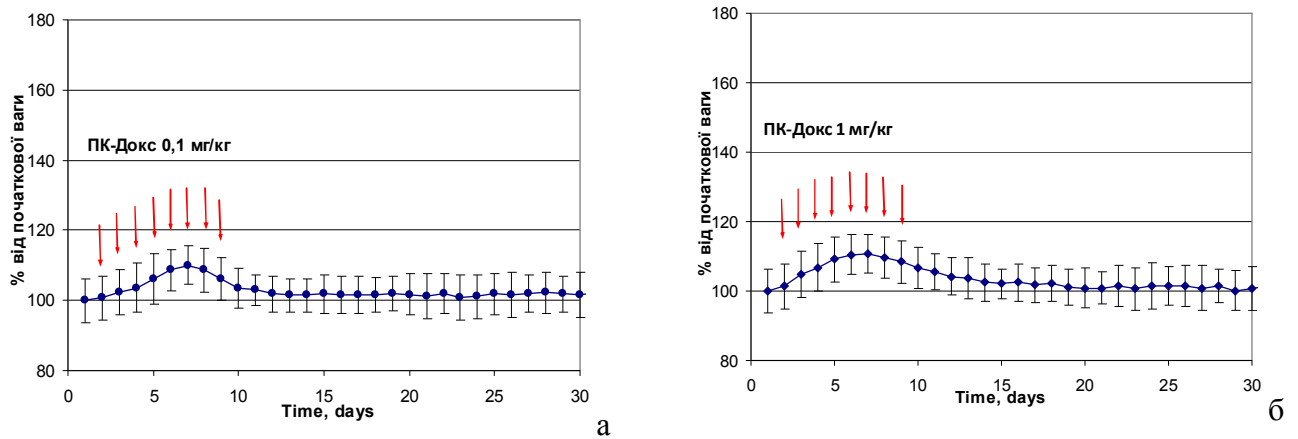


Рис. 6.7. Ріст лімфоми NK/Ly у миші при щоденному введенні полімеру полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ із зв'язаним Докс у концентрації 0,1 мг/кг ваги (а) та 1 мг/кг ваги (б). Стрілками позначено введення препарату

Порівняння кривих виживання мишей-пухлиноносіїв з лімфомою NK/Ly при введенні вільного Докс і Докс, зв'язаного з носієм полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з фосфатидилхоліном (ПН-ФХ-Докс) представлено на рис. 6.8.

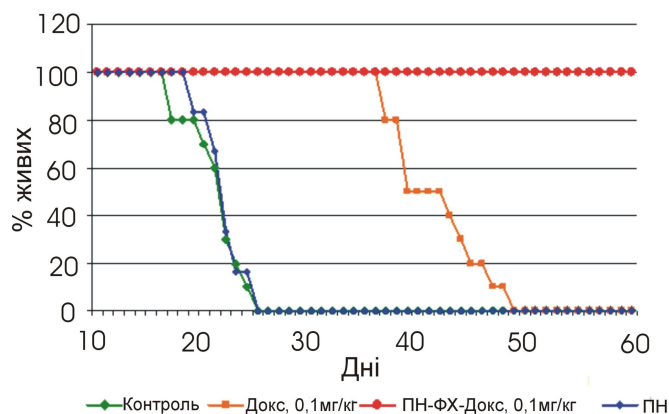


Рис. 6.8. Порівняння кривих виживання мишей-пухлиноносіїв з лімфомою NK/Ly при введенні вільного Докс, Докс, зв'язаного з носієм полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з ФХ (ПН-ФХ-Докс) і вільного полімеру (ПН).

Видно, що при введенні зв'язаного Докс у концентрації 0,1 мг/кг ваги миші одужували і залишалися живими, в той час, як при введенні вільного Докс у тій самій дозі миші гинули внаслідок хвороби протягом 40-50 днів.

Відомо, що застосування Докс у клініці для лікування раку молочної залози, лімфом, сарком м'яких тканин [551] обмежене, в першу чергу, через високу кардіотоксичність [552]. Показано, що тривале застосування антибіотика має більш виражений токсичний ефект, ніж одноразове застосування еквівалентної дози [553]. Кардіотоксичність препаратів визначається співвідношенням активностей двох ізоформ ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ 2 до ЛДГ 1) в сироватці крові тварин [554]. Та-

ке співвідношення було досліджене в сироватці крові мишей-пухлиноносіїв з лімфомою NK/Ly, лікованих вільним Докс і Докс, зв'язаним з носієм полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з ФХ (рис.6.9).

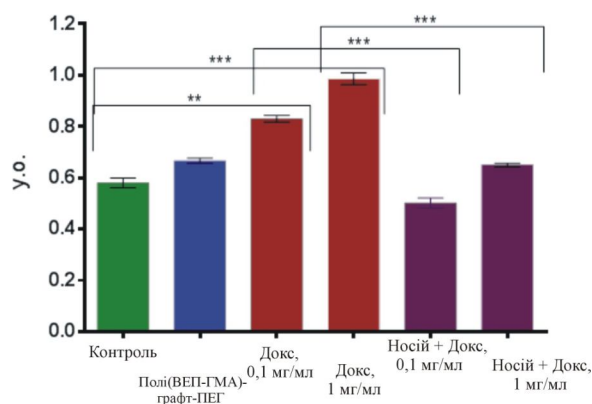


Рис. 6.9. Співвідношення активностей двох ізоформ ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ 2 до ЛДГ 1) в сироватці крові тварин при введенні вільного Докс, Докс в системах з МПС з полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ з ФХ і чистого полімеру

Показано, що при лікуванні вільним Докс досліджуване співвідношення ферментативних активностей значно зростає у порівнянні з контролем, що свідчить про розвиток кардіотоксичності у лікованих тварин. При введенні Докс зв'язаного з полімерним носієм полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ співвідношення активностей двох ізоформ ЛДГ залишається на рівні контролю. Таким чином, можна стверджувати, що зв'язування протипухлинного препарату Докс запобігає розвитку кардіотоксичності у мишей-пухлиноносіїв, а отже, має кардіопротекторний ефект.

Були проведені дослідження по визначенню ефективності дії кон'югатів полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ з протираковими препаратами - такими, як КР1019 (транс-[тетрахлоробіс(1 Н-індазол)рутенія(III)]), похідними тіазолідину (Les 3120, Les 3662). Використання препаратів зв'язаних з полімерним носієм приводить до значного зростання активності препарату [527, 539, 555,556].

6.3.2. Дослідження протипухлинної активності доксорубіцину, зв'язаного з полімерним носієм (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВП-ко-АК)

Дія доксорубіцину, зв'язаного з носієм (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВП-ко-АК) була подібною до дії цього препарату у комплексі з носієм полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ. Як і у випадку полімеру полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ, вже при концентрації 0,1 мг/мл досягається такий же ефект, як при дії

вільного Докс при концентрації в 10 разів більшій – 1 мг/мл (рис. 6.10). Але в цьому випадку при дії системи в конц. 1 мг/мл (за доксорубіцином) цитотоксична дія була менш вираженою.

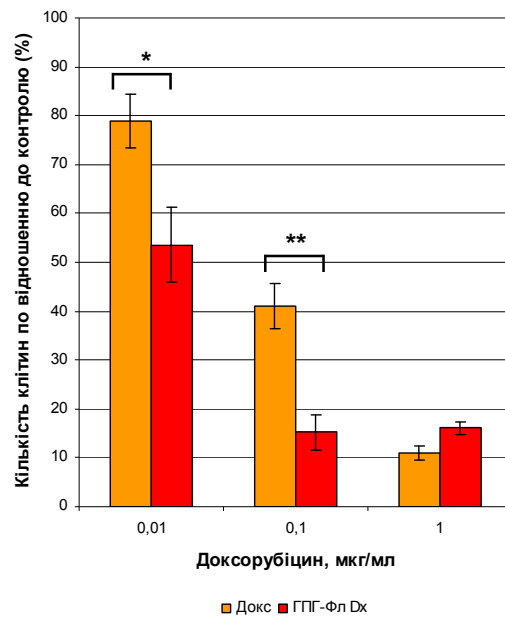


Рис. 6.10. Динаміка кількості клітин гострого лімфоблейкозу L1210 за присутності в культуральному середовищі Докс, у комплексі з носієм (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВП-АК) з включеним ФХ та вільного Докс через 48 годин інкубації.

Одержані результати свідчать про те, що досліджувані полімери можуть бути використані як носії протипухлинних препаратів. Включення в структуру полімерів полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ та (полі(БЕП-ко-ГМА)-*графт*-ПЕГ)-*графт*-полі(НВП-АК) фосфатидилхоліну дозволяє значно (в 10 разів) зменшити діючу концентрацію протипухлинного препарату Докс із збереженням цитотоксичного ефекту, а отже такі носії можуть бути застосовані для використання малих доз ліків в хіміотерапії раку.

6.3.3. Дослідження цитотоксичної дії *in vitro* систем доставки доксорубіцину з полімерними носіями мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП

Для дослідження протипухлинної дії комплексу полімеру мПЕГ-блок-полі(ВА-МАНГ)-МП з протипухлинним препаратом Докс використовували Т-клітини лінії Jurkat (Т-лейкоз людини). Різниця у дії зв'язаного та вільного Докс на виживання клітин була вираженою через 48 год інкубації.

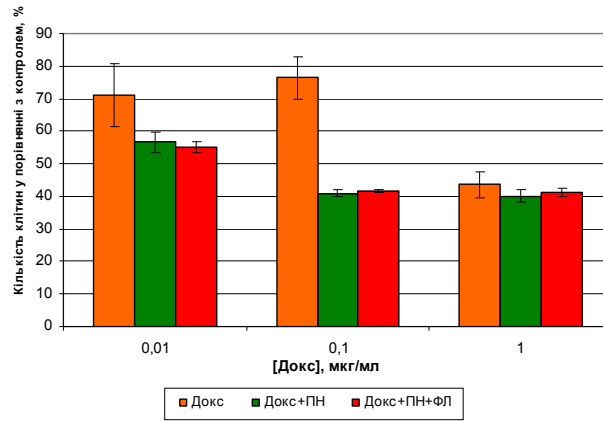


Рис. 6.11. Динаміка кількості клітин лінії Jurkat Т-лейкозу людини за присутності в культуральному середовищі Докс, зв'язаного з мПЕГ-блок-полі(ВА-МАНГ)-МП без ФХ (ПН-Докс) і з ним (ПН-ФХ-Докс)

На рис. 6.11 показано динаміку кількості Т-клітин лінії Jurkat за дії Докс, зв'язаного з носієм мПЕГ-блок-полі(ВА-МАНГ)-МП із ФХ та без нього, а також вільного Докс. Цю динаміку представлено у порівнянні з контролем (приріст клітин у культуральному середовищі без додавання препаратів, що було прийнято за 100%).

Як видно з результатів, наведених на рис. 6.11, максимальна ефективність дії полімерних носіїв мПЕГ-блок-полі(ВА-МАНГ)-МП зі зв'язаним Докс, порівняно з вільним препаратом спостерігається за його концентрації 0,1 мкг/мл. Вплив на кількість клітин препарату з носієм за такої його концентрації був таким самим, як у разі дії вільного доксорубіцину у концентрації, на порядок більшій. Це свідчить про набагато вищу ефективність дії протипухлинного препарату доксорубіцину в терапевтичній системі доставки з синтезованим носієм, ніж у вільній формі. Отже, такі носії протипухлинних препаратів дозволяють застосовувати низькі дози ліків із збереженням їх протипухлинного ефекту.

Слід відзначити, що цей носій, як і розгалужений носій (полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ)-графт-полі(НВР-ко-АК), може зв'язувати доксорубіцин і за рахунок утворення сольових зв'язків карбоксильних груп полімерного носія і аміногруп доксорубіцину.

6.4. Використання нових полімерних катіоактивних носіїв блочної лінійної та розгалуженої будови для доставки нуклеїнових кислот у клітини

Генна інженерія є найбільш ефективним шляхом покращення біологічних властивостей різноманітних організмів. Використання вірусних векторів для доставки

генетичного матеріалу в клітини-мішені забезпечує високу ефективність трансфекції, але має ряд недоліків біологічного характеру, тоді як невірусні носії нуклеїнових кислот позбавлені цих недоліків, проте діють менш ефективно. В останні роки зростають масштаби використання нанорозмірних полімерних матеріалів природного і синтетичного походження, як носіїв ДНК. Ці матеріали характеризуються досить високою ефективністю доставки ДНК у клітини тварин, тоді як у рослинних клітинах їхнє використання для цієї цілі поки-що не дало хороших результатів.

6.4.1. Аналіз утворення і дисоціації комплексу полімерний носій/ДНК та ДНК-протекторні властивості катіонактивних полімерних носіїв.

Важливим кроком в дослідженні можливості використання полімерних носіїв для доставки ДНК є перевірка цілісності ДНК після її вивільнення із утвореного комплексу полімерний носій/ДНК. Відповідне дослідження базується на описаній в роботі [557] здатності гепарину сприяти дисоціації плазмідної ДНК з її комплексів із полімерним носієм. Як видно з рис. 6.12 (доріжки 3 і 4), плазмідна ДНК (pGLG578), вивільнена з комплексу, якій утворює з полімерним носієм полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -7000 г/моль), під впливом гепарину в кінцевій концентрації 1% і 2%, перебуває у 2-х формах - лінійній і суперспіралізованій. Нижча концентрація гепарину (0,5%) не забезпечує вивільнення ДНК з такого комплексу (доріжка 2), тоді як підвищення його концентрації до 5% призводить до порушення структури вивільненої ДНК (доріжка 5). Тому кінцеву концентрацію гепарину 1% було вибрано оптимальною для дослідження вивільнення ДНК у подальших експериментах.

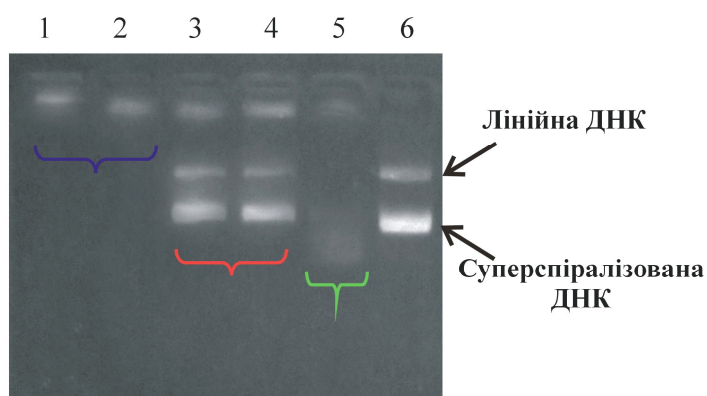


Рис. 6.12. Вивільнення плазмідної ДНК з комплексу НП/ДНК*полімерний носій полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -7000 г/моль) (БГ2)) До 1 мкг плазмідної ДНК додавали 1 мкл 0,1% розчину відповідного НП в об'ємі 9 мкл Трис-НСІ, 20 мМ, рН 7,4. До утвореного комплексу додавали гепарин у різній кінцевій концентрації: доріжка 1 - 0%, 2 - 0,5%, 3 - 1%, 4 - 2%, 5 - 5%, 6 - плазмідна ДНК. └─┘ – комплекс НП/ДНК; └─┘ – плазмідна ДНК, вивільнена з комплексу НП/ДНК; └─┘ – розщеплена ДНК.

Наведені результати дозволяють стверджувати, що поліелектролітний носій здатен ефективно захищати асоційовану з ними плазмідну ДНК від її деградації при вивільненні з комплексу НП/ДНК і не впливають на структуру цієї ДНК.

Просторове згортання молекули ДНК є визначальним у забезпеченні її стійкості до розщеплення нуклеазами [558]. Дезоксирибонуклеаза I (ДНКаза I) відіграє основну роль у розщепленні ДНК [559,560]. Здатність полімерних носіїв захищати ДНК від дії нуклеаз має першорядне значення у підвищенні ефективності експресії генів [561]. Було досліджено, чи може полімерний носій захистити плазмідну ДНК від розщеплення нуклеазами. Були проведені дослідження з використанням розгалуженого кополімеру полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n - 7000 г/моль).

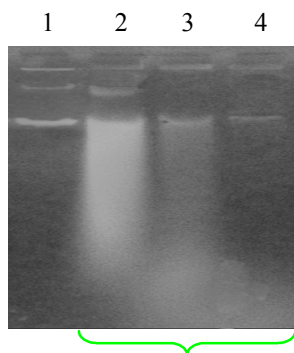


Рис. 6.13. Розщеплення плазмідної ДНК ДНКазою I: доріжка **1** – нативна ДНК, **2** – ДНК після інкубації з ДНКазою I у концентрації 0,05 U/мкг ДНК, **3** – ДНК після інкубації з ДНКазою I у концентрації 0,1 U/мкг ДНК, **4** – ДНК після інкубації з ДНКазою I у концентрації 0,5 U/мкг ДНК. { – доріжки із розщепленою ДНК.

Для цього утворені комплекси полімерного носія з ДНК (ПН/ДНК) обробляли ДНКазою I у різних її концентраціях. Як видно з рис. 6.13, вільна плазмідна ДНК суттєво пошкоджується ДНКазою I вже в концентрації 0,05 U/мкг ДНК. Подальше підвищення концентрації ДНКази I до 0,1 і 0,5 U/мкг ДНК призводить до ще більш суттєвої деградації плазмідної ДНК.

Враховуючи наведені вище дані про захист поліамфолітним носієм полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) плазмідної ДНК від її руйнування у присутності гепарину (рис. 6.12), ми дослідили його протекторні властивості щодо плазмідної ДНК, на яку діяли ДНКазою I. Як видно з рис. 6.14 (доріжки 2 і 3) плазмідна ДНК у складі комплексу НП/ДНК нечутлива до цього ензиму в концентрації 0,05 і 0,1 U/1 мкг ДНК. При цьому зберігаються без помітних змін як лінійна так і суперспіралізована форми плазмідної ДНК. Лише за дії ДНКази I у високій концен-

трації 0,5 U/1 мкг ДНК виявлено часткове руйнування плазмідної ДНК (рис. 6.14, доріжка 4).

Отже результати наших досліджень свідчать про те, що поліамфолітні носії типу полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) здатні захищати плазмідну ДНК від руйнівної дії ДНКази I, що є важливою передумовою ефективної доставки генів у реципієнтні клітини *in vitro* та *in vivo*.

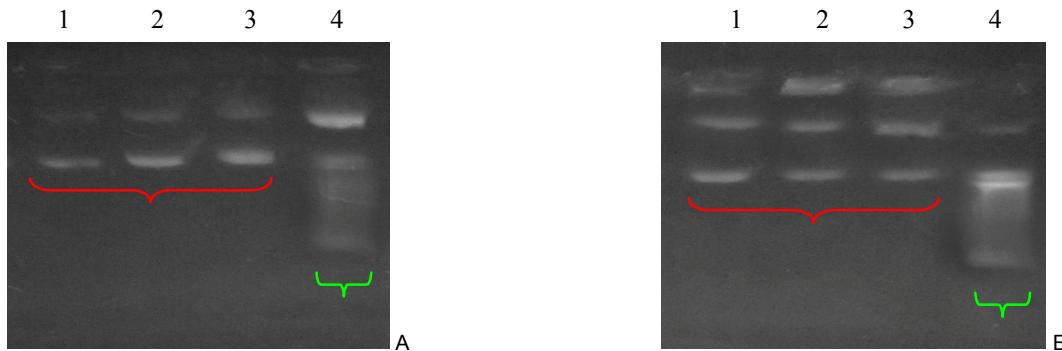


Рис. 6.14. ДНК-протекторні властивості поліамфолітних носіїв: полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -7000 г/моль) (А), полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -12200 г/моль) (Б). До 1 мкг плазмідної ДНК додавали 1 мкл 0,1% розчину полімеру в об'ємі 9 мкл Трис-НСІ, 20 мМ. Утворений комплекс піддавали впливу ферменту ДНКази I в різних концентраціях: доріжка 1: нативна ДНК; 2: комплекс НП/ДНК, інкубований з ДНКазою I в концентрації 0,05 U/мкг ДНК; 3: комплекс НП/ДНК, інкубований з ДНКазою I в концентрації 0,1 U/мкг ДНК; 4: комплекс НП/ДНК, інкубований з ДНКазою I в концентрації 0,5 U/мкг ДНК. } – плазмідна ДНК, вивільнена з комплексу НП/ДНК } – розщеплена плазмідна ДНК.

Механізми захисної дії поліамфолітних носіїв від розщеплення плазмідної ДНК нуклеазами, зокрема ДНКазою I, до кінця не вивчені. Запропоновано, що аміногрупи можуть відштовхувати катіони Mg^{2+} , необхідні для забезпечення активності згаданого ензиму, або можуть просторово перешкоджати доступу ензиму до ДНК, іммобілізованої в складі комплексу [562]. Тому поліамфолітні носії ДНК можна розглядати як своєрідні інгібітори активності ДНКази I [563].

6.4.2. Доставка ДНК у клітини ссавців *in vitro*

Доставка ДНК у клітини ссавців *in vitro*. Одним із найбільш перспективних варіантів систем введення генів в клітини ссавців є поліплекси — комплекси ДНК із катіонними полімерами.

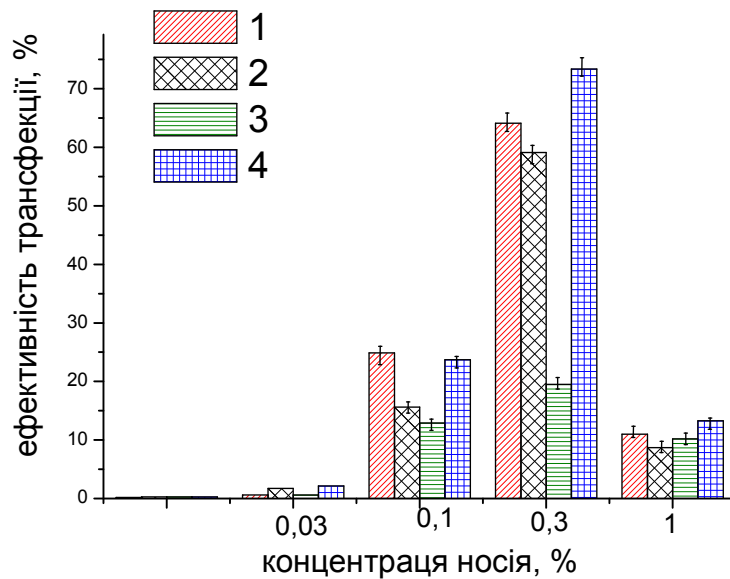


Рис. 6.15. Ефективність трансфекції клітин лінії НЕК 293Т нирки ембріона людини: порівняння ефективності введення ДНК за допомогою досліджуваних полімерів (1 – поліетиленімін (ПЕІ); 2 – полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт -полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (Mn-7000 г/моль); 3 - полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (Mn-6900 г/моль); 3- полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт (Mn-12200 г/моль)⁷

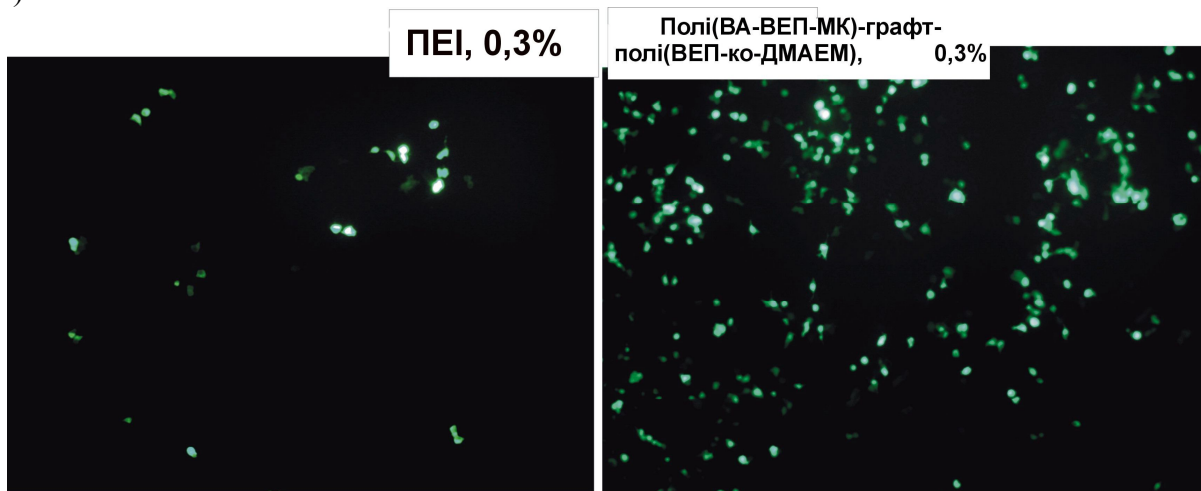


Рис. 6.16. Ефективність трансфекції клітин лінії НЕК 293Т нирки ембріона людини: мікроскопічні дослідження клітин, трансфікованих плазмідною ДНК рEGFP-cl (полімерний носій – поліетиленімін (ПЕІ, Polysciences, Inc., США) полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (Mn-7000 г/моль))

Поліамфолітні носії структури полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) проявляють подібну ефективність трансфекції клітин лінії НЕК 293Т нирки ембріона людини, як і при використанні комерційного агента - поліетиленіміну

⁷ Зразки однакового складу але з різною мол.масою, були синтезовані в різних розчинниках: 1- полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (Mn-7000 г/моль) – у ДМФА; 2 - полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (Mn-6900 г/моль) – у лужному спирті; 3- полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт (Mn-12200 г/моль) – у спирті

(ПЕІ) (рис. 6.15, 6.16). Деяко більшу ефективність при трансфекції проявив носій з найбільшою молекулярною масою.

Поліамфолітні носії використали також для трансфекції клітин лінії MCF-7 аденокарциноми молочної залози людини. Показано, що перенесення плазмідної ДНК краще відбувається, коли використовували полімерний носій полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (45,5-48 % клітин), ніж у випадку використання поліетиленіміну (41 % клітин) (рис. 6.17).

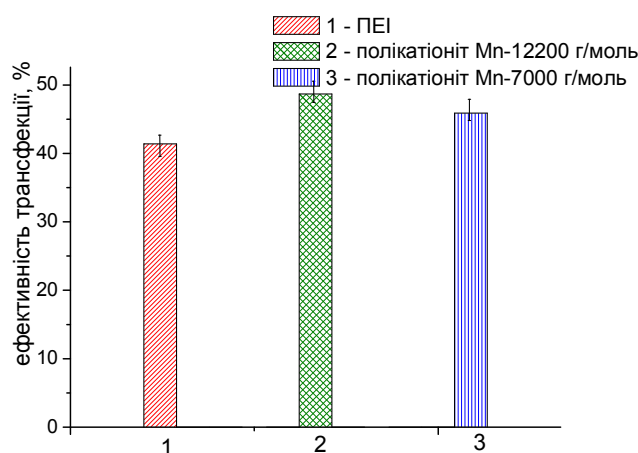


Рис 6.17. Ефективність трансфекції клітин лінії MCF-7 аденокарциноми молочної залози людини плазмідною ДНК рEGFP-cl (1 – поліетиленімін (ПЕІ); 2 – полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (Mn-12200 г/моль); 3 - полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (Mn-7000 г/моль)

Також для трансфекції клітин лінії MCF-7 були використані лінійні блочні катионоактивні поліелектроліти, які містять фрагментами ПЕГ у своїй структурі (див роз.4). Результати дослідження показали, що ефективність трансфекції клітин даної лінії становить 3,2% (відсоток клітин, що поглинули екзогенну ДНК від загальної кількості клітин) для зразка мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП(мПДМ) та 0,6% для МП-блок-полі(ДМАЕМ)-ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (ПДМ) (рис.6.18).

Можна припустити, що відносно невисока ефективність трансфекції якимсь чином пов'язана з невеликою молекулярною масою досліджуваних полімерів. На користь такого припущення вказують результати, отримані при дослідженні трансфекції клітин комплексами плазмідної ДНК та блок ко-полімерами мПЕГ-блок-полі(НВР)-блок-полі(ДМАЕМ) (мПВД) та полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НВР)-ПЕГ-блок-

полі(NBП)-блок-полі(ДМАЕМ) (ПВД), що характеризуються значно більшою молекулярною масою. Ефективність трансфекції тут становить 24% для мПВД і 15% для ПВД. (рис. 6.18).

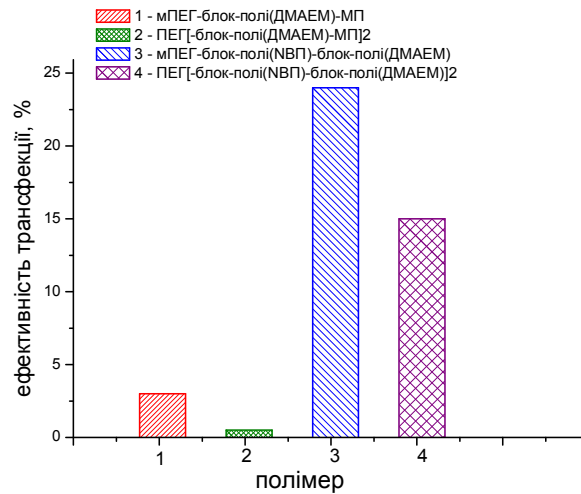


Рис. 6.18. Показник ефективності трансфекції клітин лінії MCF-7 комплексами плазмідної ДНК з полімерними носіями *m*ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (*m*ПДМ) (1), ПЕГ[-блок-полі(ДМАЕМ)-МП]₂ (ПДМ)(2), *m*ПЕГ-блок-полі(NBП)-блок-полі(ДМАЕМ)(*m*ПВД) (3) та ПЕГ[-блок-полі(NBП)-блок-полі(ДМАЕМ)]₂ (ПВД)(4).

Слід зазначити, що ефективність трансфекції ДНК у клітини ссавців за участю цих лінійних полікатіонітів блочної структури є значно нижчою у порівнянні з ефективністю трансфекції за участю розгалужених кополімерів

Використовуючи розгалужені та лінійні блочні полікатіоніти була здійснена доставка ДНК не лише в клітини ссавців, але й в клітини дріжджів, бактерій та рослин [564,565,566,]

6.4.3. Перспективи використання поліплексів за участю нових поліелектролітів для генної терапії.

Одним з найбільш перспективних підходів до лікування онкологічних захворювань є генотерапія, яка ґрунтується на введенні терапевтичних генно-інженерних конструкцій в пухлинні клітини людини. Одним із підходів в генній терапії є введення генетичного матеріалу, продукт експресії якого призводить до усунення однієї або декількох «молекулярних причин», що призвели до перетворення нормальної клітини в пухлинну, наприклад, супресія активованих онкогенів, відновлення функціональної активності генів-супресорів пухлини, індукція апоптозу в ракових клітинах [567,568].

Ключовою ефекторною молекулою, що активується у відповідь на пошкодження ДНК, є ген пухлинної супресії *p53*, який у разі значного пошкодження ДНК, що не підлягає репарації, запускає процес апоптозу для знищення ушкоджених клітин на користь організму в цілому.

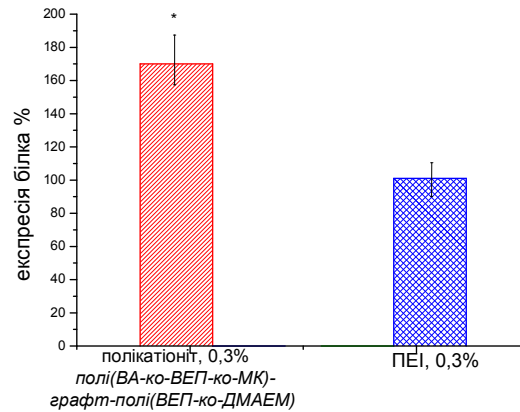


Рис. 6.19. Рівень білка *p21* у клітинах лінії 293Т при трансфекції плазмідною із геном *p21* за допомогою полімерного носія полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -12200 г/моль) та ПЕІ. Рівень білка при використанні ПЕІ прийнято за 100 %. * - $P < 0,05$.

Перспективною стратегією генотерапії раку є введення у клітини-мішені генів, які кодують даний білок або йому подібні білки. Показано зростання рівня експресії білка на 69 % за дії полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -12200 г/моль) при доставці гену *p21* у клітини НЕК 293Т нирки ембріона людини (рис. 6.19).

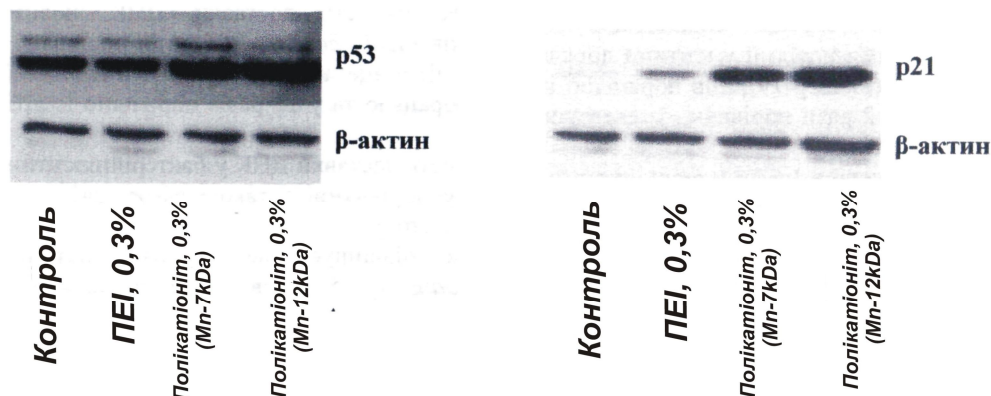


Рис. 6.20. Вестерн-блот для оцінки рівня експресії білків *p53* (А) та *p21* (Б) у клітинах МСF-7 аденокарциноми молочної залози людини (полімерні носії: поліетиленімін (ПЕІ, полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -7000г/моль); полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -12200 г/моль)

Одержано результати, що свідчать про аналогічне підвищення рівня експресії білків *p21* та *p53* у клітинах лінії MCF-7 аденокарциноми молочної залози людини (рис. 6.20).

Встановлено, що використання поліамфолітних носіїв ПОЛІ(ВА-КО-ВЕР-КО-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) у концентрації 0,3 % забезпечує зростання рівня експресії білків *p21* та *p53* у клітинах ссавців, що важливо для подальшого впровадження отриманих результатів у практику генної терапії.

Отже, використання поліамфолітних носіїв типу полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) з різною молекулярною масою забезпечує ефективне введення ДНК у клітини організмів різної таксономічної приналежності

Ген білка *CHI3L1* є одним із найбільш експресованих у гліобластомі. Він кодує хітиназа-3-подібний білок (*CHI3L1*), який відіграє важливу роль у регуляції проліферації пухлинних клітин. Тому розробка системи для спрямованого інгібування продукції білка *CHI3L1* у пухлинних клітинах може бути необхідним етапом у терапії гліобластом, що характеризуються надекспресією гена *CHI3L1*. Експеримент з інгібування продукції *CHI3L1* у клітинах людської гліоми U87MG нанокон'югатами кіРНК із синтетичними полімерами мПЕГ(550)-блок-(поліДМАЕМ)-МП (M_n -11000г/моль; мПДМ) та ПЕГ(600)-блок-[(поліДМАЕМ)-МП]₂ (M_n -19000г/моль; ПДМ) виявив значне зниження рівня *CHI3L1* у клітинах, оброблених такими нанокон'югатами у концентрації 100 пмоль/мл (рис. 6.21).

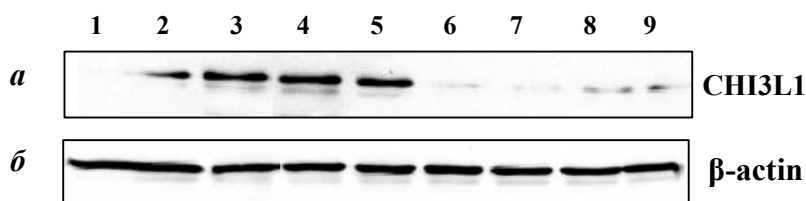


Рис. 6.21. Вестерн-блот аналіз білкових лізатів клітин U87MG з антитілами до *CHI3L1* і антитілами до β -актину через 48 годин після трансфекції: 1 – кіРНК; 2, 3 – нетрансфіковані клітини; 4 – полімер ПДМ; 5 – полімер мПДМ; 6, 7 – нанокон'югат кіРНК+ ПДМ; 8, 9 – нанокон'югат кіРНК+ мПДМ

Вивчення токсичності полімерних носіїв, яке було проведене з використанням сперміїв бугаїв, показало зниження цитотоксичних властивостей ПЕГ- та мПЕГ-вмісних зразків порівняно з їх аналогами без поліетиленгліколевих фрагментів, що

свідчить про низьку здатність впливати на обмінні процеси клітин. Виживання статевих клітин становило 120 та 96 год при використанні зразків мПЕГ(550)-блок-(поліДМАЕМ)-МП (мПДМ) та ПЕГ(600)-блок-[(поліДМАЕМ)-МП]₂ (ПДМ), порівняно з 72 год, що спостерігалось для зразка полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА) [359].

6.4.4. Інгибування рівня експресії пріона *in vivo* антисенс-полідезоксинуклеотидами, кон'югованими із новим поліелектролітами .

Була досліджена можливість використання катіонактивних поліелектролітів, як носіїв асОДН, для ефективного транспортування даних комплексів в клітини, з метою інгибування фізіологічного пріона.

Антисенс-полінуклеотиди замовляли у компанії AlphaDNA (Канада) у вигляді полідезоксинуклеотидів (асОДН) та фосфоротіоат-модифікованих молекул (асОДНф). Для формування комплексів з полідезоксинуклеотидами були використані блок-кополімери поліДМАЕМ-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА) (M_n – 7200г/моль, ПД1), його кватернізована похідна, поліДМАЕМ-блок-полі(НВП-БА-АЕМ) (M_n – 8600г/моль, ПД3) та ПЕГвмісні блок кополімери мПЕГ(550)-блок-(поліДМАЕМ)-МП (M_n-11000г/моль; мПДМ) та ПЕГ(600)-блок-[(поліДМАЕМ)-МП]₂ (M_n-19000г/моль; ПДМ)

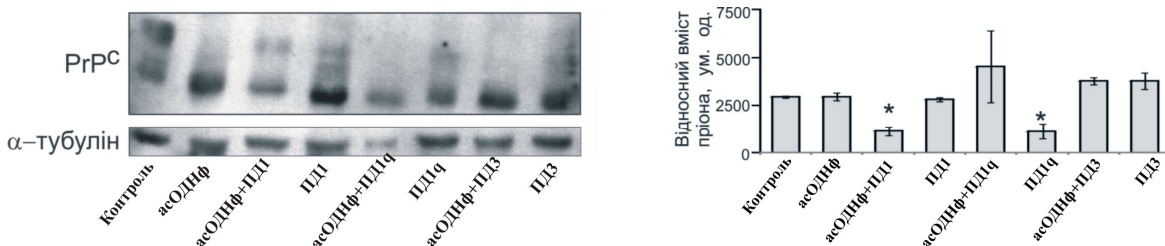


Рис. 6.22. Імуноблот-аналіз вмісту фізіологічного пріона у головному мозку лабораторних щурів за дії асОДНф, іммобілізованих із полімерами поліДМАЕМ-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА) (ПД1), його кватернізованої похідної поліДМАЕМ-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА) (ПД1q) та поліДМАЕМ-блок-полі(НВП-БА-АЕМ) (ПД3), протягом 24 год. Примітки: 1. Вміст пріона визначено відповідно до вмісту α-тубуліна. 2. * – $p < 0,05$.

Встановлено (рис. 6.22), що за дії асОДНф кон'югованих із поліДМАЕМ-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА) (ПД1) вміст пріона у головному мозку лабораторних тварин зменшується на $58,0 \pm 4,6$ % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. АсОДНф введені без полімерного носія та сам поліДМАЕМ-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА) не

чинять впливу на експресію фізіологічного пріона у досліджуваній тканині. Стосовно кватернізованого поліДМАЕМ-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА), то отримано дещо суперечливі результати. Встановлено, що асОДНф імобілізовані на цьому носії не проявляють активності відносно фізіологічного пріона у головному мозку лабораторних щурів (*можливо в результаті формування занадто міцного комплексу між кватернізованим кополімером та асОДНф*). Натомість виявлено здатність цього кватернізованого блок-кополімеру знижувати кількість пріона майже вдвічі ($p < 0,05$). Характер їх взаємодії не встановлений, однак, імовірно, вона є неспецифічною. Такий результат узгоджується із зниженням вмісту загального білка у сироватці крові щурів, яким вводили кватернізований поліДМАЕМ-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА). Тому, спостережуваний ефект, можливо, є негативним явищем і вказує на порушення гомеостазу мозку. Слід відзначити, що кватернізований блок кополімери має найвищий заряд: $\xi_{\text{ПДІq}} = 44,5 \text{ mV}$, ξ -потенціал решти кополімерів знаходиться в межах 4,5-6,1 mV. *І, скоріш за все, утворює міцні комплекси з біомолекулами, в тому числі з молекулами білка PrP^C*. У результаті досліджень не виявлено здатності сполуки поліДМАЕМ-блок-полі(НВП-БА-АЕМ) транспортувати асОДНф у нервову систему тварин.

Можна припустити, що властивість фізіологічного пріона взаємодіяти із зарядженими сполуками, може бути використана для посилення ефекту антисенс-терапії. За умови використання специфічних послідовностей нуклеїнових кислот таким чином можна досягти синергічної дії молекулярних механізмів рецептор-опосередкованого ендоцитозу та пострансляційної деградації мРНК за дії асОДНф. За рахунок ендоцитозу існуючі молекули пріона вилучатимуться із поверхні клітини, а специфічні послідовності асОДНф, що проникли разом із білком в клітину, запустять механізм пригнічення біосинтезу нових молекул пріона.

При визначенні впливу комплексів асОДН із РЕГельованими поліелектролітами (мПЕГ(550)-блок-(поліДМАЕМ)-МП (M_n -11000г/моль; мПДМ) та ПЕГ(600)-блок-[(поліДМАЕМ)-МП]₂ (M_n -19000г/моль; ПДМ)) на вміст клітинного пріона (*PrP^C*) у мозку щурів, виявлено, що через добу вміст *PrP^C* у мозку знижувався. Це свідчить про здатність полімерів транспортувати асОДН та можливість проникати

через гематоенцефалітичний бар'єр. Результати були отримані методом Western-blot аналізу, які проявлялися зменшенням інтенсивності смуги фізіологічного пріону після фіксації результату на фоточутливій плівці.

Через дві доби інтенсивність зафарбування зростала і досягала максимальної інтенсивності через 7 діб, що відповідало рівню інтактних тварин. Слід зауважити, що величина інгібування синтезу фізіологічного пріона відрізнялась і залежала від використаного комплексу асОДН з поліДМАЕМ. Найвищу інтенсивність впливу на вміст фізіологічного пріона проявляв комплекс асОДН з мПЕГ(550)-блок-(поліДМАЕМ)-МП. Таким чином, введення в організм щурів новосинтезованих поліДМАЕМ у комплексі з асОДН характеризуються здатністю знижувати вміст фізіологічного пріона в мозку.

Найкращі результати з доставки ОДНф в мозок були отримані на полімерних носіях з меншою молекулярною масою (блок кополімер поліДМАЕМ-блок-полі(ДМАЕМ-ко-БА) (M_n – 7200г/моль, ПД1) та пегелований блок кополімер мПЕГ(550)-блок-(поліДМАЕМ)-МП (M_n -11000г/моль; мПДМ)), які формують більш компактні структури. *Незважаючи на більшу молекулярну масу пегельованого блок кополімеру у порівнянні з поліДМАЕМ-блок-полі(НВП-БА-АЕМ) (M_n – 8600г/моль, ПД3), який не показав позитивного результату, наявність фрагментів ПЕГ сприяє подоланню гематоенцефалічного бар'єру.*

Отже, іммобілізація антисенс-полідезоксинуклеотидів на нових катіоноактивних поліелектролітних носіях сприяє їх ефективному використанню *in vivo* на відміну від нативних асОДН (та асОДНф).

Висновки до розділу 6

- На основі ПЕГ-вмісних полімерів розгалуженої і лінійної блочної структури створені стабільні функціональні нанорозмірні композити, придатні для доставки ліків у клітини-мішені різного походження. Показано, що лікарські препарати, іммобілізовані на нових полімерних носіях, ефективно вбивають пухлинні клітини різних ліній (HCT116 - колоректальна карцинома людини, A549 - карцинома легені людини, MCF-7 її резистентної до доксорубіцину сублінії MCF-

7/ADR –карцинома молочної залози людини) в дозі, яка значно нижча (до 10 разів) за дозу дії вільного препарату.

- Експериментально (*in vivo* та *in vitro*) визначена висока біосумісність синтезованих полімерних носіїв. Встановлено, що навіть катіонактивні поліелектроліти не проявляють значної цитотоксичності
- Синтезовані розгалужені та лінійні блочні катіонактивні поліелектроліти ефективніше здійснюють доставку ДНК у клітини-мішені у порівнянні за традиційні методи доставки (з використанням промислових синтетичних носіїв, наприклад полетиленімін), причому вищу ефективність у доставці ДНК проявляють саме розгалужені кополімери, що може бути пов'язане з колоїдно-хімічними характеристиками поліплексів і їхньою здатністю взаємодіяти із поверхнею клітини.

ВИСНОВКИ

В дисертації вирішено наукову проблему цільового синтезу поверхнево-активних поліпероксидів та функціональних кополімерів розгалуженої та блочної будови поєднанням радикальних та нерадикальних реакцій та конструювання супрамолекулярних структур, міцел та поліелектролітних комплексів, з прогнозованими розміром, морфологією. Вказано шляхи контролю архітектури та молекулярно-масових характеристик нових кополімерів та підвищення ефективності зв'язування, доставки та терапевтичної дії біологічно активних речовин супрамолекулярними структурами на їх основі.

1. Запропоновано стратегію отримання розгалужених та блочних поліпероксидів та поліфункціональних кополімерів і супрамолекулярних структур, які містять неіонні та/або поліелектролітні бічні полімерні ланцюги та блоки із заданими структурними та молекулярно-масовими характеристиками, в результаті їх контрольованих радикальних та нерадикальних полімер аналогічних перетворень.
2. Встановлено, що наявність об'ємного бічного ПЕГ ланцюга в структурі гребене-подібного поліпероксиду зумовлює зростання констант швидкості їх термічного розкладу, а також зміну кінетичних параметрів полімеризації при досягненні певних концентрацій макроініціатора, спричинену перебігом елементарних стадій у просторово обмежених зонах, утворюваних його молекулами;
3. Показано, що активація та зростання реакційної здатності пероксидних груп поліелектролітів аніонного та катіонного типів в полярних органічних середовищах спричинені впливом іонізованих карбоксильних та третинних аміно груп, а також утворенням поліелектролітами жорстких конформацій, що зумовлює контроль кінетичних параметрів елементарних стадій ініційованої ними полімеризації і, як наслідок, отримання гребенеподібних кополімерів із контрольованими макро- та мікроструктурами, ступенем прищеплення та довжинами бічних ланцюгів.
4. Встановлено основні закономірності та запропоновано механізм і кінетичну схему низькотемпературної полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами на основі аліфатичних спиртів або поліетиленгліколів та комплексних солей Ce(IV) в присутності пероксидовмісного телогену;

5. Продemonстровано залежність ефективності, швидкості ініціювання та співвідношення між різними механізмами обриву радикалів від природи відновника, концентрації окисно-відновної системи та топохімії полімеризації і, як наслідок, можливість контролю швидкості полімеризації, виходу цільових блок-кополімерів з кінцевим пероксидним фрагментом та молекулярно-масових характеристик полімерів;
6. Результатом реакцій обриву первинних радикалів, утворюваних відновниками в окисно-відновній системі з комплексами Ce(IV) , за участю пероксидовмісного передавача ланцюга, є утворення функціональних, в тому числі полімерних, пероксидів із фрагментів відновника та 1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилерокси)-1-метилетил] бензину;
7. Встановлена різниця будови та розмірів супрамолекулярних структур, міцел та поліелектролітних комплексів, утворюваних ПЕГ-вмісними розгалуженими та блочними кополімерами та супрамолекулярних структур, утворюваних відповідними поліелектролітними, в тому числі, поліамфолітними макромолекулами, спричинена їх різними функціональністю, структурними характеристиками, конформаціями в розчині та механізмами самоорганізації.
8. Утворення комплексів Доксوروبіцином з гребенеподібними кополімерами відбувається за різними механізмами залежно від природи бічних ланцюгів, що спричиняє зміну значень ξ - потенціалів полімерних міцел, утворюваних в водних розчинах, від негативного до позитивного та зменшення розміру і заряду порівняно з міцелами без Доксوروبіцину;
9. У результаті утворення інтерполіелектролітних комплексів нуклеїнових кислот з катіонними блок-кополімерами та гребенеподібними поліамфолітами зменшуються розміри утворюваних супрамолекулярних структур у порівнянні із вільною ДНК, а від'ємний ξ -потенціал молекул нуклеїнових кислот набуває позитивного заряду.
10. Виявлено, що зв'язування протипухлинних препаратів з ПЕГ-вмісними гребенеподібними носіями суттєво зменшує прояви в експериментальних лабораторних тварин кардіо-, гепато- і нефротоксичності, що мають місце за дії цих препаратів у вільній формі. Таке комплексування протипухлинних препаратів зі створеними нанорозмірними носіями також надає їм здатності долати резистентність пухлин-

них клітин до ліків *in vitro* і дозволяє знизити до десяти разів їх ефективну терапевтичну дозу *in vitro* та *in vivo*.

11. Синтетичні полікатіоніти гребенеподібної та блочної будови є малотоксичними порівняно з комерційними носіями, які використовують для доставки нуклеїнових кислот. Вони утворюють стабільні поліплекси, які захищають ДНК та РНК від можливого ензиматичного пошкодження і забезпечують ефективну доставку генетичного матеріалу в клітини ссавців, дріжджів, бактерій і рослин.

Список використаних джерел

1. Taylor D. The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development/ D.Taylor// in: Pharmaceuticals in the Environ-ment [Eds.: R E Hester, R M Harrison] – Landon: Royal Society of Chemistry, 2015 – p.1-33
2. Drug delivery systems: An updated review / G.Tiwari, R.Tiwari, B.Sriwastawa,et all. // Int J Pharm Investig - 2012 - 2(1) - p.2–11.
3. Graft copolymers with chemically complementary components as a special class of high-molecular-weight compounds/ T.B.Zheltonozhskaya, N.E.Zagdanskaya, O.V.Demchenko, L.N.Momot et al.// Russ Chem Rev. – 2004- Vol.73(8) – P.811–829
4. T.B.Zheltonozhskaya. Processes for obtaining linear block copolymers/ T.B.Zheltonozhskaya, S.V.Fedorchuk, V.G.Syromyatnikov// Russ Chem Rev. - 2007 – Vol.76 (8) – P.731–765
5. G.Moad. The Chemistry of Radical Polymerization/ G.Moad, D.H.Solomon – Amsterdam, Elsevier, 2006 – 639p.
6. C.Tsitsilianis. Design of “smart” segmented polymers by incorporating random copolymers as building blocks/ C.Tsitsilianis, G.Gotzamanis, Z.Iatridi // European Polymer Journal - 2011- Vol.47(4) – P.497–510
7. Block Copolymers /[eds: F.Balta Calleja, Z. Roslaniec] – New-York:Marsel Dekker, 2000 - 600p.
8. Order–disorder transition in eicosylated polyethyleneimine comblike polymers / H. Shi, Y. Zhao, S. Jiang, J.H. Xin, J. Rottstegge, D. Xu // J.Polymer. – 2007. – Vol. 48, No. 9. – P. 2762–2767
9. Q.Hu. Solid-state graft copolymer electrolytes for lithium battery applications/ Q.Hu, A.Caputo, D.R.Sadoway// Journal of Visualized Experiments - 2013 – Vol.78 -. e50067 (9).
10. N. Matsumi. Preparation of Comb-like Organoboron Polymer Electrolyte without Generation of Salt / N. Matsumi, T. Mizumo, H. Ohno // Chemistry Letters. – 2004. – No. 33. – P. 372–375
11. Design of polymers of block, comb-like and highly branched structures with peroxide-containing chains/ A. Zaichenko, N. Mitina, K. Rayevska, T. Skorohoda et al. // Chemistry & Chem. Technol. – 2007. –Vol. 1, No. 2. – P. 71–78.
12. Pat. 1938731 United States. IPC C08F 236/10; C08F 36/00; C08F 236/00. Rubberlike mass containing styrene polymerization/ Tschunkur E.; Bock W // Appl. No. 674.284; Filed. 20.07.1929; Publ.12.12.1933.
13. Pat. 1973000 United States. IPC C08F 236/00; C08F 236/04. Rubber like masse from butadiene hydrocarbons and polymerizable nitriles / Konrad, E.; Tschunkur, E // Appl. No. 531.612; Filed. 20.04.1931; Publ.11.09.1934 .
14. G.Ayrey. Mastication. Part III. Chemical verification of the mechanical degradation mechanism of cold mastication / G.Ayrey,C.G.Moore, W.F.Watson// J. Polym. Sci. – 1956 - Vol.19, (9) - P.1–15.
15. S.D.Ross. Preparation of 1,3,5-trivinyl-2,4,6-trichlorobenzene and its copolymerization with styrene /S.D.Ross, M.Markarian// J. Polym. Sci. – 1952 - Vol.9(3) – P.219–228.
16. T. C.Chung. Functionalization of Polyolefins – San Diego, Academic Press, 2002 – 274p.
17. F.Ranogajec. Kinetic and structural factors in graft polymerization of styrene on polyolefins / F.Ranogajec, R.Boskovic // Polimeri – 2008 - Vol.29(4) – p.217-227
18. G.Moad. The synthesis of polyolefin graft copolymers by reactive extrusion/ G.Moad. // Progress in Polymer Science – 1999 - Vol.24(1) - P.81–142
19. J.J.Robin. Synthesis and properties of polyolefin graft copolymers by a grafting “onto” reactive process/ J.J.Robin, C Boyer, B.Boutevin, C.Loubat // Polymer – 2008 – Vol.49(21) - P.4519–4528
20. Pat. 4808674 United States. IPC C08G 65/00; C08F 283/00; C08G 69/40. Aryl ester-grafted polyphenylene ethers and phenylene ether-amide graft copolymers prepared therefrom / B.C.Johnson; T.W.Hovatter; S.T.Rice; H.S.Chao// Appl. No. 07/088,634; Filed. 24.08.1987; Publ.28.02.1989.
21. Pat. 4797453 United States. IPC C08F 283/08; C09D 151/08; C08F 283/08. Graft polymers of polyphenylene ethers / Taubitz, C.; Gausepohl, H.; Seiler, E.; Schlemmer, L. // Appl. No. 07/063,687; Filed. 19.06.1987; Publ.10.01.1989.
22. Pat. 4780509 United States. IPC C08F 285/00; C08F 257/02. Preparation of impact-resistant thermoplastic molding/ Taubitz, C.; Seiler, E.; Schlemmer, L. // Appl. No. 07/043,492; Filed. 28.04.1987; Publ.25.10.1988

23. Pat. 4740552 United States. IPC C08F 279/00; C08L 55/00; C08L 77/00. United States. IPC Preparation of impact-resistant thermoplastic molding/ Grant, T.S.; Howe, D.V. // Appl. No. 06/829,265; Filed. 14.02.1986; Publ.26.04.1988
24. Pat. 3462515 United States. IPC C08G 64/00; C08F 283/00. Vinyl polymer grafts on polycarbonates/ Cantrill, J.E. // Appl. No. 609737; Filed. 17.06.1967; Publ.19.08.1969 .
25. Matyjaszewski K. Controlled radical polymerization / K. Matyjaszewski.// Current Opinion in Solid State and Materials Science. – 1996. – Vol. 1. – №6. – p. 769–776
26. M.J. Folkes. Processing, Structure and Properties of Block Copolymers –Amsterdam: Springer, 2012 r. – 556 p
27. Progress in Controlled Radical Polymerization: Mechanisms and Techniques/[eds. K.Matyjaszewski, B.Sumerlin, N.V. Tsarevsky] – Washington: American Chemical Society, 2012 - 345p.
28. Graft Copolymers from Linear Polyethylene via Atom Transfer Radical Polymerization/ Y.Inoue , T.Matsugi ,N.Kashiwa, K.Matyjaszewski. // Macromolecules - 2004 – Vol. 37 (10) - p 3651–3658
29. Morphology and thermomechanical properties of well-defined polyethylene-graft-poly(n-butyl acrylate) prepared by atom transfer radical polymerization / L.Okraśa, T.Pakula, Y.Inoue, K.Matyjaszewski // Colloid and Polymer Science - 2004 -Vol.282 - p.844-853.
30. H.Kaneyoshi. Polyethylene-g-Poly (meth) acrylate Copolymers/ H.Kaneyoshi, Y.Inoue, K.Matyjaszewski// PMSE Preprints – 2004 - Vol. 91 – p.41-42.
31. H.J.Paik. Synthesis and characterization of graft copolymers of poly(vinyl chloride) with styrene and (meth)acrylates by atom transfer radical polymerization/ H.J.Paik, S.G.Gaynor, K.Matyjaszewski // Macromolecular Rapid Communications- 1998 – Vol.19(1) – p.47-52.
32. V. Percec. Metal-Catalyzed Living Radical Graft Copolymerization of Olefins Initiated from the Structural Defects of Poly(vinyl chloride)/ V. Percec, F. Asgarzadeh. // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. - 2001, - Vol 39 –p. 1120-1135.
33. S.C.Hong. Preparation of Polyisobutene-graft-Poly(methyl methacrylate) and Polyisobutene-graft-Polystyrene with Different Compositions and Side Chain Architectures through Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP)/ S.C.Hong, T.Pakula, K.Matyjaszewski. // Macromolecular Chemistry and Physics - 2001 – Vol.202(17) – p.3392–3402.
34. Pat. 5945491 United States. IPC C08F 12/04; C08F 4/00 (20060101); C08F 12/00; C08F 293/00; C08F 2/38. Preparation of novel homo- and copolymers using atom transfer radical polymerization / K.Matyjaszewski, S.Coca, S.G.Gaynor, Y.Nakagawa, S.M.Jo// Appl. No. 08/940,985; Filed. 30.09.1997; Publ.31.08.1999
35. M.Fantin. Understanding the Fundamentals of Aqueous ATRP and Defining Conditions for Better Control/ M.Fantin, A.A.Isse, A. Gennaro, K.Matyjaszewski // Macromolecules - 2015 – Vol.48 (19) - pp 6862–6875
36. T.Pintauer . Structural aspects of copper catalyzed atom transfer radical polymerization/ T.Pintauer, K.Matyjaszewski// Coordination Chemistry Reviews – 2005 – Vol.249(11) – P.1155–1184
37. Clercq B. Atom transfer radical polymerization of vinyl monomers mediated by schiff base ruthenium-alkylidene catalysts and the adventitious effect of water in polymerizations with the analogous cationic complexes / B. Clercq, F. Verpoort. // Macromolecules. – 2002. – Vol. 35. – № 24. – P. 8943–8947.
38. Percec V. “Living” radical polymerization of styrene initiated by arenesulfonyl chlorides and CuI(bpy)_nCl / V. Percec, B. Barboiu. // Macromolecules. – 1995. – Vol. 28. – №23. – P. 7970–7972.
39. Çanak T.Ç. Controlled Polymerization of Polymethylmethacrylate with Sulfone Containing Initiator/ T.Ç.Çanak, İ.E.Serhatli // Proceedings of the World Congress on Mechanical, Chemical, and Material Engineering (MCM 2015), Barcelona, Spain – July 20 - 21, 2015 Paper No. 262(5)
40. Fuchise K. Precise synthesis of poly(1-adamantyl methacrylate) by atom transfer radical polymerization/ K.Fuchise, M.Sone, Y.Miura, R.Sakai, et al. // Polymer Journal – 2010 – Vol. 42 – p.626–631
41. Matyjaszewski K. An investigation into the CuX₂/2,2'-Bipyridine (X = Br or Cl) mediated atom transfer radical polymerization of acrylonitrile / K. Matyjaszewski, S. Jo, H. Paik, D. Shipp. // Macromolecules. – 1999. –Vol. 32. – № 20. – P. 6431–6438.
42. Synthesis of well-defined comb-like amphiphilic copolymers with protonizable units in the pendent chains: 1. Preparation of narrow polydispersity copolymers of methyl methacrylate and 2-hydroxyethyl

- methacrylate by atom-transfer radical polymerization / Lan Jin, Ping Liu, Jianhua Hu and Changchun Wang // *Polymer International* – 2004. – Vol. 53, No 2. – P. 136–141.
43. Fouassier J.P. Photopolymerization reactions under visible lights: principle, mechanisms and examples of applications / J.P. Fouassier, X. Allonas, D. Burget. // *Progress in Organic Coatings* – 2013 – Vol. 47 – P.16–36.
 44. . Structured and Gradient Polymer Brushes from Biphenylthiol Self-Assembled Monolayers by Self-Initiated Photografting and Photopolymerization (SIPGP)/ M.Steenackers, Al.Kuller, S.Stoycheva, M.Grunze, R.Jordan // *Langmuir* - 2009 – Vol. 25, - P.2225-2231
 45. Shibasaki Y. Solid-state polymerization of long-chain vinyl compounds. II. Effect of molecular arrangement on polymerizability of octadecyl acrylate / Y.Shibasaki, K.Fukuda. // *J. Polym. Sci.*, - 1979, - Vol.17 - P. 2947-2959
 46. Hoyle C.E. Photoinitiated polymerization of a liquid crystalline monomer: order and mobility effects / Charles E. Hoyle, C.P. Chawlaa, A.C. Griffina // *Polymer*. – 1989. – Vol. 30, Issue 10. – P. 1909-1912
 47. Novel synthesis of highly branched comb-like polymers by coupling reaction of polystyryllithium with 1,1-diphenylethenyl-functionalized polystyrene / Aixiang Li, Zaijun Lu, Qifeng Zhou, Feng Qiu and Yuliang Yang // *Science in China Series B: Chemistry*. – 2007. – Vol. 50. – No 2. – P. 253-257
 48. Thota G. Ag(I) catalysed grafting of acrylonitrile onto Polyvinyl alcohol with Cerium in H₂SO₄ medium / G.Thota, P.Srinivas. // *J. Chem. Pharm. Res.* - 2010- Vol.2(5) – P.541-547
 49. Jana S.C. Graft copolymerization of acrylonitrile onto poly(vinyl alcohol) in presence of air using ceric ammonium nitrate-natural gums/ S.C.Jana,S.Maiti, S.Biswas // *J Appl Pol Sci* – 2000 – Vol.78(9) – P.1586–1590
 50. Jalal Zohuriaan-Mehr M. Advances in Chitin and Chitosan Modification through Graft Copolymerization: A Comprehensive Review/ M. Jalal Zohuriaan-Mehr // *Iranian Polymer Journal* – 2005 – Vol.14 (3), - p. 235-265
 51. Radhakumary C. Graft Copolymerization of 2-Hydroxy Ethyl Methacrylate onto Chitosan with Cerium (IV) Ion. I. Synthesis and Characterization/ C.Radhakumary, G.Divya, P.D.Nair, S.Mathew, C.P.R.Nair // *Journal of Macromolecular Science, Part A*– 2003 – Vol.40(7) – p.715-730
 52. A.Shanmugapriy, Optimization of Ceric Ammonium Nitrate Initiated Graft Copolymerization of Acrylonitrile onto Chitosan/ A.Shanmugapriy, R.Ramammurthy, V.Munusamy, S.N.Parapurath // *Journal of Water Resource and Protection* - 2011- Vol.3 – p. 380-386
 53. Pati M. Graft copolymerization of methyl acrylate on chitosan: Initiated by ceric ammonium nitrate as the initiator-characterization and antimicrobial activity/ M.Pati, P. L. Nayak // *Adv. Appl. Sci. Res.*, - 2012, - Vol. 3(3) – p.1646-1654
 54. Subramanian K. Synthesis and evaluation of chitosan-graft-poly (2-hydroxyethyl methacrylate-co-itaconic acid) as a drug carrier for controlled release of tramadol hydrochloride/ K.Subramanian, V.Vijayakumar // *Saudi Pharm J.* - 2012 – Vol. 20(3) – p. 263–271.
 55. Preparation and biological characterization of cellulose graft copolymers/ W.Dahou, D.Ghemati, A.Oudia, D.Aliouche // *Biochemical Engineering Journal* – 2010 – Vol.48(2) – P.187–194
 56. D.Roy. Cellulose modification by polymer grafting: a review/ D.Roy, M.Semsarilar, J.T.Guthrie, S.Perrier // *Chem. Soc. Rev.*, - 2009- Vol.38 – p. 2046-2064
 57. Films of dextran- graft -polybutylmethacrylate to enhance endothelialization of materials./ S.M.Derkaoui, A.Labbé, A.Purnama, V.Gueguen, C.Barbaud,T.Avraroglou, D.Letourneur // *Acta Biomaterialia* – 2006 Vol.6 – p. 3506–3513
 58. Preparation and characterization of cross-linked microspheres C(Dex-g-PSSS) and their drug-carrying and colon-specific drug delivery properties/ Z.Jianping, G.Jianfeng, Z.Yao, Y.Jiao.// *J Biomater Sci Polym Ed.* 2014;25(16):1828-41
 59. Graft copolymerization of methyl methacrylate onto sago starch using ceric ammonium nitrate and potassium persulfate as redox initiator systems/ A. Fakhru'L-Razi, I.Y.M.Qudsieh, W.Z.W.Yunus, et al. // *J Appl Polym Sci* – 2001 – Vol. 82 – p. 1375–1381
 60. T. Maharana. Synthesis and characterization of biodegradable polyethylene by graft copolymerization of starch using glucose–Ce(IV) redox system/ T. Maharana, B. C. Singh. // *J Appl Polym Sci* – 2006 – Vol.100 –p. 3229–3239

61. B.R.Sharma. Graft copolymerization of acrylonitrile onto Cassia tora gum with ceric ammonium nitrate–nitric acid as a redox initiator/ B.R.Sharma, V.Kumar, P.L.Soni. // J Appl Polym Sci 2003 – vol.90 – p.129–136
62. Sharma B.R. Ce(IV)-Ion Initiated Graft Copolymerization of Methyl Methacrylate onto Guar Gum/ B.R.Sharma, V.Kumar, P.L.Soni. // Journal of Macromolecular Science, Part A – 2003 - Vol. 40(1) - p.49-60
63. Gao H. Synthesis of 3-Arm Star Block Copolymers by Combination of “Core-First” and “Coupling-Onto” Methods Using ATRP and Click Reactions / H.Gao, K.Min, K.Matyjaszewski //Macromolecular Chemistry and Physics - 2007 - Vol. 208 - p.1370-1378.
64. Tsarevsky N.V. Graft Copolymers by a Combination of ATRP and Two Different Consecutive Click Reactions// N.V.Tsarevsky; S.A.Bencherif, K.Matyjaszewski. /Macromolecules - 2007 - Vol.40 - p.4439-4445.
65. Highly Efficient “Click” Functionalization of Poly(3-azidopropyl methacrylate) Prepared by ATRP /B.S.Sumerlin, N.VTsarevsky, G.Louche, R.Y Lee, K.Matyjaszewski// Macromolecules – 200 - V.38(18) - p.7540-7545.
66. Gao H. Synthesis of Molecular Brushes by “Grafting onto” Method: Combination of ATRP and Click Reactions/ H.Gao, K.Matyjaszewski// J. Am. Chem. Soc. – 2007- V. 129(20) – p. 6633-6639.
67. Hodge P. Preformed Polymers for Langmuir-Blodgett Films [and Discussion] / Hodge P., Davis F., Tretgold R.H. // Phil. Trans. Roy. Soc. of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences. – 1990. – Ser. A. 330. – P. 153
68. Rosilio C. Chemical reactions in monomolecular layers solid-state polycondensation of octadecyl urea formaldehyde/ C.Rosilio, A. J. Ruaudel-Teixier // J. Polymer Science, - 1975V.13 - p.2459-2471
69. Lupo D. Structure and Properties of Langmuir-Blodgett Films Made from Polyamides / D. Lupo, W. Prass and U. Scheunemann // Thin Solid Films. –1989. – No. 178. – P. 403
70. Regulation of supermolecular structure of amphiphilic polymers by means of the Langmuir-Blodgett technique / M. Watanabe, Y. Kosaka, K. Oguchi, K. Sanui, N. Ogata // Macromolecules. – 1988. – 21. – P. 2997–3003
71. The effect of polymer architecture on the nano self-assemblies based on novel comb-shaped amphiphilic poly(allylamine)/ C.J.Thompson, C. Ding, X. Qu, Z.Yanget.al.// Colloid and Polymer Science – 2008 – V.286(13) - p. 1511–1526
72. Synthesis of polyaminostyrene-based and polyallylamine-based sorbents for boron removal/ D.V.Nesterov, L.S.Molochnikov, O.V.Korjakova, M.I Kodess, et.al.// Journal of Applied Polymer Science - 2016 – V.133(39) – p.43939-43941
73. Qiao J. Chemically Modified Poly(vinyl alcohol)–Poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) as a Novel Proton-Conducting Fuel Cell Membrane// J.Qiao ,T. Hamaya , T. Okada / Chem. Mater. – 2005 – V.17 (9) – p. 2413–2421
74. Kim K.H. Amphiphilic Comb-Like Polymers Based on Poly(oxyethylene)s as Drug-Delivery Carriers / K.-H.Kim, J.-C.Lee, J.Lee // Macromol. Biosci. – 2007. –V. 20 - p.180 – 186
75. Matsumi N. Single ion conductive characteristics of poly(organoboron halide)-imidazole complex/N.Matsumi,T.Mizumo, H.Ohno// Polymer Bulletin - 2004 - Vol.51(5) - p.389–394.
76. Preparation of Comb-Like Amphiphilic Styrene Maleic Anhydride Copolymer Derivatives and Their Modification to Surface of Chrome-Tanned Collagen Fiber/ X.Qiang, L.Ma, Z.Yan, H.Zhang. // J Surfact Deterg – 2013 V. 16 – p.321–326
77. Synthesis of New Amphiphilic Comb-Like Copolymers Based on Maleic Anhydride and α -Olefins/ O.Kudina, O.Budishevskaya, A.Voronov, A.Kohut, et.al. // Macromol. Symp. – 2010 – V.298 -p.79–84
78. Design of a New Invertible Polymer Coating on a Solid Surface and Its Effect on Dispersion Colloidal Stability/ A.Kohut ,S.Ranjan , A.Voronov , W.Peukert , et.al. // Langmuir, - 2006 –V. 22(15) - p. 6498–6506
79. Будішевська О.Г. Полімераналогічні перетворення поліангідридів та хітозану для створення самовпорядкованих полімерних систем : автореф. дис. ... д-ра хім. наук : 02.00.06 / О. Г. Будішевська; Нац. ун-т " Львів. політехніка". - Л., 2011. - 35 с.

80. PEG and Cholesterol-Containing Pyromellitates: Synthesis and Self-Assembly/ O.Kudina, I.Tarnavchyk, O.Khomenko, O.Budishevska, et.al.// *Macromolecular Chemistry and Physics* - 2013 - V.214(23) – p.2761–2767
81. Токаре́в В.С. Міжфазні реакції функціональних олігомерів як метод створення наночастинок і композитних матеріалів: Автореф. дис... д-ра хім. наук: 02.00.06 / В.С. Токаре́в ; Нац. ун-т "Львів. політехніка". — Л., 2006. — 43 с.
82. Maiti S. Probing the association behavior of poly(ethyleneglycol) based amphiphilic comb-like polymer / S. Maiti, K.N. Jayachandran, P.R. Chatterji // *Polymer*. – 2001. – Vol.42.(18). – P.7801–7808
83. Qui L.Y. Constructing doxorubicin-loaded polymeric micelles through amphiphilic graft polyphosphazenes containing ethyl tryptophan and PEG segments / L.Y. Qui, M.Q. Yan // *Acta Biomaterialia*. – 2009. – Vol.5. – P.2132–2141
84. Quaternary ammonium palmitoyl glycol chitosan – a new polysoap for drug delivery / I.F. Uchegbu, L. Sadiq, M. Arastoo [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2001. – Vol.224. P.185–199.
85. Uchegbu I.F. Polymeric chitosan based vesicles for drug delivery / I.F. Uchegbu, A.G. Schältzen, L. Tetley // *J. Pharmaceut. Pharmacol.* – 1998. – Vol.50. – P.453–458.
86. Synthesis and characterisation of temperature responsive graft copolymers of dextran with poly(Nisopropylacrylamide) / L.Q. Wang, K. Tu, Y. Li [et al.] // *React. Funct. Polym.* – 2002. – Vol.53. – P. 19–27.
87. Francis M.F. Solubilization of poorly water soluble drugs in micelles of hydrophobically modified hydroxylpropylcellulose copolymers / M.F. Francis, M. Piredda, F.M. Winnik // *J. Control. Release*. – 2003. – Vol.18. – P.59–68
88. Prabakaran M. Carboxymethyl chitosan-graftphosphatidylethanolamine: amphiphilic matrices for controlled drug delivery / M. Prabakaran, R.L. Reis, J.F. Mano // *React. Funct. Polym.* – 2007. – Vol.67. – P.43–52
89. Crystalline and micellar properties of amphiphilic biodegradable chitoooligosaccharide-graft-poly(ecaprolactone) copolymers / C. Wang, G. Li, S. Tao [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2004. – Vol.64. – P.466–472
90. A new biodegradable polymer: PEGylated chitosan-g- PEI possessing a hydroxyl group at the PEG end / Y. Wu, C. Liu, X. Zhao [et al.] // *J. Polym. Res.* – 2008. – Vol.15. – P.181–185
91. Cai G. pH-sensitive nanoparticles self-assembled from a novel class of biodegradable amphiphilic copolymers based on chitosan / G. Cai, H. Jiang // *J. Mater. Sci.* – 2009. – Vol.20. – P.1315–1320
92. Abdurrahmangolu S. Synthesis and characterization of new dextran-acrylamide gels / S. Abdurrahmangolu, Y. Firat // *J. App. Polym. Sci.* – 2007. – Vol.106. – P.3565–3570
93. Synthesis, characterisation and aqueous dispersion of dextran-g-poly(1,4-dioxan-2-one) copolymers / M.P. Bajgai, D.C. Parajuli, J.A. Ko [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2009. – Vol.78. – P.833–840.
94. Solubilization of cyclosporin A in dextran-g-polyethyleneglycolalkylether polymeric micelles / M.F. Francis, L. Lavoie, F.M. Winnik [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2003. – Vol.56. – P.337–346.
95. Polyolefin graft copolymers via living polymerization techniques: Preparation of poly(n-butyl acrylate)-graft-polyethylene through the combination of Pd-mediated living olefin polymerization and atom transfer radical polymerization/ S.C.Hong, S.Jia, M.Teodorescu, T.Kowalewski, et.al. // *Journal of Polymer Science, Part A* - 2002 – V.40(16) – p. 2736–2749..
96. Kaneyoshi H. Synthesis of Block and Graft Copolymers with Linear Polyethylene Segments by Combination of Degenerative Transfer Coordination Polymerization and Atom Transfer Radical Polymerization /H.Kaneyoshi, Y.Inoue, K.Matyjaszewski// *Macromolecules* - 2005 – V.38(13) – p. 5425–5435
97. Densely-Grafted and Double-Grafted PEO Brushes via ATRP. A Route to Soft Elastomers /D.Neugebauer, Y.Zhang, T. Pakula, et.al. // *Macromolecules* – 2003 – V.36 –p. 6746–6755
98. Structural Control of Poly(methyl methacrylate)-g-poly(dimethylsiloxane) Copolymers Using Controlled Radical Polymerization: Effect of the Molecular Structure on Morphology and Mechanical Properties /H.Shinoda, K.Matyjaszewski, L.Okrasa, et.al.// *Macromolecules* – 2003 –V.36(13) –p. 4772–4778.
99. Shinoda H. Structural Control of Poly(Methyl Methacrylate)-g-poly(Lactic Acid) Graft Copolymers by Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP) /H.Shinoda, K.Matyjaszewski// *Macromolecules* – 2001- V. 34(18)- p. 6243–6248

100. "Living" free radical polymerization of macromonomers: Preparation of well defined graft copolymers / C.J.Hawker, D.Mecerreyes, E.Elce, J.Daoet.al.// *Macromol. Chem. Phys.* - 1997 - V. 198(1) - p.155-166.
101. . Copolymerization of peroxy derivatives of dioxydiphenylpropane diglycidyl ether monomethacrylate with styrene/ O.Iatsyshyn, M.Bratychak, O.Shyshchak, et.al // *Chemistry & Chemical Technology* -2015 V. 9 - p.293-300
102. Surface engineering strategies for control of protein and cell interactions / H.Ma, J.Hyun N.Nath, A.Chilkoti // *European Cells and Materials.* - 2003. - Vol. 6. - P. 16
103. Comblike polymers / F. Andruzzi, D. Lupinacci, P. L. Magagnini and A. L. Segre // *Polymer Bulletin.* - 1984. - Vol. 11. - No 3. - P. 241-246.
104. Li X. Synthesis of hydroxyl-capped comb-like poly(ethylene glycol) to develop shell cross-linkable micelles / X. Li, J. Ji, J. Shen // *Polymer.* - 2006. - Vol. 47. - P.1987-1994
105. Wang X.-S. Facile Atom Transfer Radical Polymerization of Methoxy-Capped Oligo(ethylene glycol) Methacrylate in Aqueous Media at Ambient Temperature / X.-S. Wang, S. P. Armes// *Macromolecules.* - 2000 - V33(18) - p. 6640-6647
106. Yamamoto S. The effect of structure on the thermoresponsive nature of well-defined poly(oligo(ethylene oxide) methacrylates) synthesized by ATRP / S. I. Yamamoto, J. Pietrasik, K. Matyjaszewski // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry.* - 2008. - Vol. 46, №1. - P. 194-202
107. Lutz J.-F. Polymerization of Oligo(Ethylene Glycol) (Meth)Acrylates:Toward New Generations of Smart Biocompatible Materials / J.-F. Lutz // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry.* - 2008. - Vol. 46. - P. 3459-3470
108. Bo G. Amphiphilic Comb-Shaped Polymers from Poly (ethylene glycol) Macromonomers / G. Bo, B. Wesselen, K. Wesselen // *Polym. Sci. (A) Polym. Chem.* - 1992. - Vol.30. - P.1799-1808
109. Szwarc M. Polymerization initiated by electron transfer to monomer. A new method of formation of block copolymers/ M.Szwarc // *J Am Chem Soc* - 1956 - Vol.78 - p.2656-2657.
110. Riess G. Block copolymers/ *Encyclopedia of polymer science and engineering* (vol. 2)/ / G.Riess, G.Hurtrez, P.Bahadur - New York: Wiley, 1985 - p. 324-434.
111. Riess G. Block copolymer micelles and assemblies// Riess G., Dumas Ph., Hurtrez G.// *In MML series* 5 - London: Citus Books; 2002 - p. 69-110.
112. Quirk R.P. Block copolymers/ R.P.Quirk, D.J.Kinning, L.J.Fetters// *in Comprehensive polymer science* 7 - Oxford: Pergamon Press, 1989 - p. 1-26.
113. Applications of 1,1-Diphenylethylene Chemistry in Anionic Synthesis of Polymers with Controlled Structures/ Chapter Biopolymers • PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites / R.P.Quirk, T.Yoo, Y.Lee, et.al. - Berlin: Springer, 2000 - p.67-162
114. Hirao A. Synthesis of well-defined functionalized polymers and star branched polymers by means of living anionic polymerization using specially designed 1,1-diphenylethylene derivatives/A.Hirao, M.Hayashi , N.Haraguchi // *Macromolecular Rapid Communications* - 2000, Vol.21(17) - p.1171-1184
115. Moon B. Anionic Synthesis and Detection of Fluorescence-Labeled Polymers with a Terminal Anhydride Group/ B.Moon, T.R.Hoye, C.W.Macosko // *Journal of Polymer Science: Part A* -2000 - Vol.38 - p.2177-2185
116. . Anionic synthesis and characterization of poly(styrene - block - ethylene oxide) polymers with fluorescent probes at the block junctions/ R.P.Quirk, J.Kim, K.Rodrigues, W.L.Mattice // *Macromolecular Symposia* - 1991 - Vol.42-43(1) - p.463 - 473
117. Synthesis of chromophore labelled PS-PEO diblock copolymers/ F.Calderara, Z.Hruska, G.Hurtrez, et.al.// *Makromol Chem* -1993 - Vol.194(5) -p. 1411-1420.
118. Hirao A. Anionic living polymerization of functionalized monomers/ A.Hirao, S.Nakahama// *Acta Polym* - 1998 - Vol.49 - p.133-144.
119. M.P.Dreyfuss. A living polymer after cationic initiation/ M.P.Dreyfuss, P.Dreyfuss// *Polymer* - 1965 - Vol.6 - p.93-95.

120. Higashimura T. Synthesis of p-methoxystyrene-isobutyl vinyl ether block copolymers by living cationic polymerization with iodine/ T.Higashimura, M.Mitsubishi, M.Sawamoto // *Macromolecules* – 1979 – Vol.12 – p.178–83.
121. Charleux B. Synthesis of branched polymers by cationic polymerization/ B.Charleux, R.Faust // *Adv Polym Sci* – 1999 – V.142 – p.1–68.
122. Faust R. Block copolymers by living cationic polymerization, comparison of synthetic approaches/ R.Faust// *ACS Polym Prepr (Div Polym Chem)* - 1999 – Vol.40(2) – p.960–961
123. Synthesis and characterization of micelles based in amphiphilic diblock copolymers of poly(ethyl-2-oxazoline) and poly(DL-lactide)/ C.Kim, S.C.Lee, Y.Chang, J.S.Yoon, et.al. // *ACS Polym Prepr (Div Polym Chem)* – 1996 – Vol.37(2) – p.159–160.
124. Melville H.W. Some themes in the chemistry of macromolecules/ H.W.Melville// *J Chem Soc* -1941 – p.414–426.
125. Amrduri B. Synthesis of Block Copolymers by Radical Polymerization and Telomerization/ B.Amrduri, B. Boutevin, Ph.Gramain // *Advances in Polymer Science* – 1997 - Vol 127–p.87-142
126. Mishra M.K. Block copolymers./ Mishra M.K., Yagci Y. // *Comprehensive polymer science 7* - Oxford: Pergamon Press; 1989 - p. 808–14.
127. Shah H.A. Phthalyl peroxide as a polymerization initiator/ H.A.Shah, F.Leonard, A.V.Tobolsky // *J Polymer Science , Part A* – 1951 – Vol.7(5) – p.537-541
128. A.Noshay. Block Copolymers: Overview and Critical Survey/ A.Noshay, J.E.McGrath – New York, Elsevier, 2013 – 532p
129. Синтез полистирола с концевыми пероксидными группами/ Воронов С.А., Минько С.С., Пучин В.А., Дикий М.А. // *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология.* - 1980. - Т.23, №4. - С.492-495.
130. Preparation of silver hydrosols using polyethylene glycol modified with vinyl pyrrolidone/ Y.Matsuura, T.Minamishima, S.Okazawa, K. Furuta. // *Polymer Bulletin* - 2014, Vol.71(10) – p.2631-2639
131. Synthesis and characterization of novel PEG tethered PMAA hydrogels based on a PEG macromolecular azo initiator /Y.L.Luo, L.L.Zhang, F.Xu, T.Y.Ruan. // *Polymer Science Series A.* - 2011. - Vol 53(1) –p. 39-45
132. Lieske A. Synthesis and characterization of block copolymers containing cationic blocks/ A.Lieske, W. Jaeger // *Macromol. Chem. Phys.* – 1998 – Vol.199 – p.255-260
133. Riess G. Interfacial activity of block copolymers./ *Thermoplastic elastomers: a comprehensive re-view* [eds.: N.R.Legge, G.Holden, H.E.Schroeder]- Munich: Hanser, 1987 – p.325–348
134. C.Hawker. New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations / C. Hawker, A. Bosman, E. Harth. // *Chemical Reviews.* – 2001. – Vol. 101. – №12. – P. 3661–3688.
135. Gao B. Synthesis of triblock and random copolymers of 4-acetoxystyrene and styrene by living atom transfer radical polymerization / B. Gao, X. Chen, B. Ivan et al. // *Polymer Bulletin.* – 1997. – Vol. 39. – P. 559–565.
136. Jankova K. Synthesis of poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene) triblock copolymer by ATRP / K. Jankova, J. Kops, X. Chen et. al. // *Polymer Bulletin.* – 1998. – Vol. 41. – P. 639–644.
137. Yan J. Association and Aggregation Behavior of Poly(ethylene oxide)-b-Poly (N-isopropylacrylamide) in Aqueous Solution / J. Yan, W. Ji, E. Chen et al. // *Macromolecules.* – 2008. – Vo. 41. – p. 4908–4913.
138. Tang X. AB₂-Type Amphiphilic Block Copolymers Composed of Poly(ethylene glycol) and Poly(N-isopropylacrylamide) via Single-Electron Transfer Living Radical Polymerization: Synthesis and Characterization / X. Tang, X. Liang, Q. Yang et al. // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry.* – 2009. – Vol. 47. – p. 4420–4427.
139. Davis K. Statistical, gradient, block, and graft copolymers by controlled/living radical polymerizations / K. Davis, K. Matyjaszewskij. // *Advanced in polymer science.* – 2002. – Vol. 159. – P. 1–13.
140. T.Ozturk. Synthesis of Block Copolymers via Redox Polymerization Process: A Critical Review / T. Ozturk, I. Cakmak // *Iranian Polymer Journal.* – 2007. – Vol.16. – № 8. – p. 561-581.
141. Kim K. Preparation of hydrogel nanoparticles by atom transfer radical polymerization of N-isopropylacrylamide in aqueous media using PEG macro-initiator / K. Kim, J. Kim, W. H. Jo // *Polymer.* – 2005. - Vol. 46, № 9. - P. 2836–2840

142. Nagarajan S. Redox polymerization process: an efficient tool for the synthesis of block copolymers / S. Nagarajan, K. Srinivasan // *Journal of Polymer Science: Part A* – 1995. - Vol. 33. – p. 2925-2933.
143. O.Galioglu. Block/graft copolymer synthesis via ceric salt /O.Galioglu, A.B.Soydan, A.Akar, A.S.Sarac// *Macromolecular Materials and Engineering* -1994 - Vol. 214(1) – p. 19–28.
144. Nagarajan S. Kinetic and mechanistic studies on the block copolymerization of methyl methacrylate initiated by Ce⁴⁺-poly(ethylene glycol) redox system / S. Nagarajan, S. Kumari, K. Srinivasan // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1997. – Vol. 63. – p. 565–571.
145. Motokawa R. Thermosensitive diblock copolymer of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(ethylene glycol) in water: polymer preparation and solution behavior / R. Motokawa, K. Morishita, S. Koizumi, T. Nakahira, M. Annaka // *Macromolecules*. – 2005. – Vol. 38. – p. 5748-5760.
146. Atici O. Synthesis of block copolymers via redox polymerization / O. Atici, A. Akar, Y. Ayar, O. Mecit // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1999. – Vol. 71. – p. 1385–1395.
147. Gomes A. Block copolymerization. I. Synthesis of block copolymers of poly(ethylene oxide-b-methyl methacrylate) by the Ceric ion method using 1,4-dioxane as solvent / A. Gomes, F. Coutinho // *Journal of Polymer Science: Part C: Polymer Letters*. – 1987. - Vol. 25. – p. 237-241.
148. Coutinho F. The emulsion polymerization of methyl methacrylate initiated by Ce(IV)/dodecyl poly(ethylene oxide) redox system / F. Coutinho, C. Furtado // *European Polymer Journal*. – 1992. – Vol. 28. – № 9. – p. 1111-1114.
149. Deshmukh S. Synthesis and properties of novel cationic, temperature-sensitive block-copolymers [Электронный ресурс] / S. Deshmukh, L. Bromberg, T. Hatton // DSpace@MIT. – 2003. – Режим доступа до ресурсу: <https://dspace.mit.edu/bitstream/handle/1721.1/3952/MEBCS027.pdf?sequence=2>.
150. Bajpai A. Redox initiation of copolymerization of styrene with hydroxyl terminated polybutadiene using Ce(IV) as an oxidant / A. Bajpai, J. Simon // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2002. – Vol. 85. – p. 244–256.
151. Borbely E. Grafting of industrial cellulose pulp with vinyl acetate monomer by Ceric ion redox system as initiator / E. Borbely, J. Erdelyi // *Journal of Applied Science*. – 2004. – p. 86–95.
152. Tosh B. Graft Copolymerization of methyl methacrylate onto cellulose in homogeneous medium – effect of solvent and initiator/ B. Tosh, C. Routray // *International Journal of Chemical, Nuclear, Metallurgical and Materials Engineering* – 2013. – Vol. 7. – № 1. – p. 89–96.
153. Çelakmak I. A review of poly(ethylene oxide)-based block copolymers/ I.Çelakmak // *Journal of Macromolecular Science, Part A* – 1995 – Vol.32 - pages .1113-1122
154. Lebedeva E. Two-Sided Comb Poly(amic ester)–Poly(propylene oxide) Graft Copolymers as Porous Polyimide Precursors / E. Lebedeva, B. S. Kesler, K. R. Carter // *J. Polym. Sci. – Part A. – Pol. Chem.* – 2005. – No.43. – P. 2266–2275.
155. Synthesis of well-defined comb-like amphiphilic copolymers with protonizable units in the pendent chains: 2. Poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) grafted poly(methyl methacrylate-co-2-hydroxyethyl methacrylate) copolymers and their association behavior in aqueous solution / L.Jin, P.Liu, J.Hu, C.Wang // *Polymer International* – 2004. – Vol. 53, No 2. – P. 142–148
156. Synthesis, Characterization, Crystalline Morphologies, and Hydrophilicity of Brush Copolymers with Double Crystallizable Side Chains/ W.Yuan , J.Yuan , F.Zhang , X.Xie , C.Pan// *Macromolecules* – 2007 – Vol.40 (25) - p.9094–9102
157. Carbonnier B. Self-organization of comb-like macromolecules comprised of four-fold alkoxy substituted (PPV–PPE) rigid backbone repeat units: role of length variation of side chains attached on phenylene ring surrounded by vinylene moieties / B. Carbonnier, T. Pakula and D. Ayuk Mbi Egbe // *J. Mater Chem.* –2005. — No15. – P. 880 – 890
158. Rangarajan P. Morphology of semicrystalline block copolymers of ethylene-(ethylene-alt-propylene)/ P.Rangarajan, R.A.Register, L.J.Fetters. // *Macromolecules* – 1993 – Vol.26 (17) - pp 4640–4645
159. Synthesis, characterization, crystalline morphologies and hydrophilicity of A4BA4 nonlinear block copolymers/ T.-B.Ren, C.-J.Liu, W.Wu, et.al.// *Polymer International* – 2013 - Vol.62(10) - p.1500–1506

160. Fujimori A. Morphology Related to Phase Separation for the Mixed Monolayer of Fluorinated Comb Polymer and Hydrogenated Long-Chain Compound/ A.Fujimori, H.Nakahara // Chemistry Letters – 2003 - Vol.32 (1) - CL-020832(2)
161. Solid-State Structure of Comb-Like Polymers Having n-Octadecyl Side Chains I. Cocrystallization of Side Chain with n-Octadecanoic Acid / K. Inomata, Y. Sakamaki, T. Nose, S. Sasaki // Polymer Journal. – 1996. – Vol. 28. – No 11. – P. 986–991
162. Duda G. Preparation and Characterization of Monolayers and Multilayers of Preformed Polymers / Duda G., Schouten A.J. Arndt T., Lieser G., Schmidt, G.F., Bubeck C., Wegner G. // Thin Solid Films. – 1988. – No. 159. – P.221–231
163. Shibasaki Y. Mono- and multilayers of new comb-like polymers containing terminal vinyl groups in the side chains / Shibasaki, G. Wen, H. Nakahara and K. Fukuda // Thin Solid Films. – 1994. No. 244. – P. 732–735
164. Synthesis, characterization and thermal behavior of Poly(methyl-n-octadecyl itaconate) a comb-like polymer with crystallizable side chain/ M. Carrillo, A. Martínez de Ilarduya, M. L. Arnal, et.al. // Polymer Bulletin - 2002 - Vol.48(1) - p.59-66
165. Hu W. Polymer Crystallization// in book: Polymer Physics (Ed: Wenbing Hu) / W.Hu - Wien: Springer-Verlag , 2013 – p.187-221
166. Polarized Near Edge X-ray Absorption Fine Structure Spectroscopic Study on Organized Molecular Films of Fluorinated Comb Polymers with Various Chain Lengths/ A.Fujimori, T.Araki, H.Nakahara, E. Ito, et.al. // Langmuir – 2002 – Vol.18 – p.1437-1440
167. Fine Structure and Phase Transition Behavior of Fluorinated Comb Copolymers/ R.Masuya, N.Ninomiya, A. Fujimori, et.al. // Journal of Polymer Science: Part B: - 2006 - Vol. 44 – p. 416–425
168. Elasticity of Comb Copolymer Cylindrical Brushes/ A.Subbotin, M.Saariaho, O.Ikkala, G.Brink.// Macromolecules - 2000 – Vol. 33 – p. 3447-3452
169. Kimkes P. Monolayers and Langmuir-Blodgett multilayer films of a conjugated azo polymer / Kim-kes P., Jong A. de, Oostergetel G.T., Schouten A.J., Challa G. // Thin Solid films. – 1994. – Vol.244. – P. 705–710
170. Robitaille L. Langmuir-Blodgett processing of conjugated polymers / Robitaille L., Bergeron J.-T. // Thin Solid films. – 1994. – 244. – P.728–731
171. Zhai X. Supramolecular Assemblies between a New Series of Gemini-Type Amphiphiles and TPPS at the Air/Water Interface: Aggregation, Chirality, and Spacer Effect/ X. Zhai , L.Zhang , M.Liu // J. Phys. Chem. B – 2004 – Vol. 108 (22) - p.7180–7185
172. Monolayer Behavior and LB Film Structure of Poly(2-methoxy-5-(n-hexadecyloxy)-p-phenylene vinylene)/ Z.Wu , S.Wu , YLiang // Langmuir - 2001 – Vol.17 (23) – p. 7267–7273
173. Xu B. Phosphorescence and delayed fluorescence of poly(3-hexylthiophene) films / Xu B., Holdcroft S. // Thin Solid films. – 1994. – No. 242. – P.174–177
174. Kricheldorf H.R. New polymer syntheses. LXXV. 2,5-biaryloxyterephthalic acids and rigid-rod polyaramides derived from them / H.R. Kricheldorf, R. Burger // J. Polym. Sci. Polym Chem. Ed. – 1994. – No. 32. – P. 355–362
175. van Krevelen D.W. Properties of Polymers: Their Correlation with Chemical Structure; their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions/ D.W. van Krevelen, K. Nijenhuis – Amsterdam:Elsevier,.2009 -1030 p.
176. Hevus I. Amphiphilic Invertible Polyurethanes: Synthesis and Properties/ I.Hevus, A.Kohut, A.Voronov //Macromolecules - 2010 – Vol.43 (18) – p.7488–7494
177. Multifunctional polymeric micelles with folate-mediated cancer cell targeting and pH-triggered drug releasing properties for active intracellular drug delivery / Y. Bae, W. Jang, N. Nishiyama [et al.] // Mol Biosyst – 2005. – Vol.1. – P.242–50
178. Everett D.H. Principles of Colloid Science / Everett D.H. // Royal Society of Chemistry: London. – 1988. – Chapter 14
179. Tamura M. Langmuir-Blodgett films of polyallylamine modified with long perfluoroalkyl chains by urea bonds / Tamura M., Ishida H., Sekiya A. / Thin Solid Films. – 1989. – No. 178 (1). – P. 373 – 379

180. Rossegger E. Design Strategies for Functionalized Poly(2-oxazoline)s and Derived Materials/ E.Rossegger, V.Schenk, F.Wiesbrock// *Polymers* - 2013 – Vol. 5 – p. 956-1011
181. Breath Figure Method for Construction of Honeycomb Films/ Y.Dou, M.Jin, G.Zhou, L.Shui // *Membranes* (Basel).- 2015 – Vol. 5(3) – p.399–424.
182. Zaitsev S.Yu. Membrane and Films Based on Novel Crown-Containing Dyes as Promising Chemosensing Materials/ Yu. Zaitsev , D.O.Solovieva, I.S.Zaitsev // *Materials* - 2010 – Vol.3 – p. 5293-5310
183. González-Sánchez M.I. Antimicrobial Polymers Based on Nanostructures: A New Generation of Materials with Medical Applications// in book: *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials* [Ed: P. Prokopovich]/ M.I.González-Sánchez, S. Perni, P.Prokopovich – Boca Raton: CRC Press, 2015 - p215-242
184. Bader H. Water soluble polymers in medicine / H.Bader, H.Ringsdorf, B.Schmidt// *Angew. Chem.* – 1984- Vol. 123/124 – p. 457-485
185. G.Kwon. Polymeric micelles as new drug carriers/ G.Kwon, T.Okano// *Adv. Drug Deliver. Rev.* – 1996 –Vol. 21 –p. 107-116.
186. Jagur-Grodzinski J. Biomedical application of functional polymers/ J.Jagur-Grodzinski// *React. Funct. Polym* – 1999 –Vol. 39 – p. 99-138.
187. Letchford K. A Review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes/ K.Letchford, H.Burt. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2007 – Vol. 65 – p. 259-269.
188. Branco M.C. Self-assembling materials for therapeutic delivery/ M.C.Branco, J.P.Schneider // *Acta. Biomaterialia* – 2009 – Vol. 5 – p. 817-813.
189. N.Nishiyama. Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery/ N.Nishiyama// *Pharmacol. Therapeut.* – 2006 – Vol.112 –p. 630-648 .
190. Darling S.B. Directing the self-assembly of block copolymers/ S.B.Darling// *Prog. Polym. Sci.* – 2007 – Vol. 32 –p. 1152-1204.
191. Polyelectrolyte Nanoparticles with High Drug Loading Enhance the Oral Uptake of Hydrophobic Compounds/ W-P.Cheng, A.I.Gray, L.Tetley et al. // *Biomacromolecules* – 2006 –Vol. 7 – p.1509-1520
192. Lapienis G. Star-shaped polymers having PEO arms/ G.Lapienis// *Prog. Polym. Sci.* – 2009 – Vol.34 – p. 852- 892.
193. Biricova V. Dendrimers: Analytical characterization and applications/ V.Biricova, A.Laznickova. // *Bioorg. Chem.* – 2009- Vol. 37 – p. 185-192.
194. Kwon G. Block Copolymer micelles as long-circulating drug vehicles/ G.Kwon, K.Kataoka// *Adv. Drug Deliver. Rev.* – 1995 – Vol.16 – p.295-309.
195. Polymeric micelles for drug delivery: solubilisation and haemolytic activity of amphotericin B. / B.G.Yu, T.Okano, K.Kataoka, G.Kwon // *J. Control. Release.* – 1998 – Vol.53 – p. 131-136.
196. G.Riess Micellization of block copolymers/ G.Riess// *Prog. Polym. Sci.* – 2003 – Vol.28 – p. 1107-1170
197. . Nakashima K. Aggregation of water-soluble block copolymers in aqueous solutions: Recent trends/ K.Nakashima, P.Bahadur// *Adv. Colloid Interfac.* – 2006 – Vol.123-126 – p. 75-96.
198. Polymeric micelles as nanocarriers for drug delivery/ L.Qui, C.Zheng, Y.Jin, K.Zhu // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2007- Vol.17 – p.819-830.
199. Price C. Colloidal properties of block copolymers./ In: *Developments in block copolymers* [ed.: I.Goodman] - London: Applied Science, 1982. - p. 39–79.
200. F.J.Esselink. Evolution of block copolymer micellar size and structure evidenced by cryo electron microscopy/ F.J.Esselink, E.Dormidontova, G.Hadziioannou// *Macromolecules* – 1998 Vol.31 – p. 2925–32.
201. Lam Y.M. Direct visualization of micelles of Pluronic block copolymers in aqueous solution by cryo-TEM/ Y.M.Lam, N.Grigorieff, G.Goldbeck-Wood // *Phys Chem Chem Phys* – 1999 – Vol.1(14) – p.3331–4.
202. Tuzar Z. Micelles of block and graft copolymers in solution. /In: *Surface and colloid science*[ed.:Matijevic E]/ Z.Tuzar, P.Kratochvil - New York: Plenum Press, 1993 - p. 1–83.

203. Calderara F. Synthesis and characterization of vinylpyridine containing block copolymers. Temporary protecting coatings and lubricants for metallic substrates: PhD Thesis/ F.Calderara - University Upper Alsace, France; 1995 – 222p.
204. Moffitt M. Micellization of ionic block copolymers in three dimensions/ In: Solvents and self-organization of polymer. NATO ASI series, serie E: applied sciences[ed.: Webber S.E., Munk P., Tuzar Z]./ M.Moffitt, L.Zhang, K.Khougaz, A Eisenberg - Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1996. - p.53–72.
205. Massiera G. Hairy wormlike micelles: structure and interactions/ G.Massiera, L.Ramos, C.Ligoure.//Langmuir - 2002 - V. 18 (15) - p. 5687-5694.
206. Zhang L. Multiple Morphologies of "Crew-Cut"Aggregates of Polystyrene-b-poly(acrylic acid) Block Copolymers/ L.Zhang, A.Eisenberg // Science – 1995 - Vol. 268 (23) - p.1728-1731
207. Chung J.E. Inner core segment design for drug delivery control of thermo-responsive polymeric micelles / J. E. Chung, M. Yokoyama, T. Okano // Journal of Controlled Release. – 2000. – Vol. 65. – p. 93–103.
208. Gillies E. R. Development of acid-sensitive copolymer micelles for drug delivery / E. R. Gillies, J. M. J. Frechet // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76 (7–8). – P. 1295–1307.
209. Martin T. J. PH-dependent micellization of poly(2-vinylpyridine)-block-poly(ethyleneoxide) / T. J. Martin, K. Prochazka, P. Munk // Macromolecules. – 1996. – Vol. 29. – P. 6071-6073.
210. Lee A. S. Structure of pH-dependent block copolymer micelles: charge and ionic strength dependence / A. S. Lee, V. Butun, M. Vamvakaki [et al.] // Macromolecules. – 2002. – Vol.35. – P.8540-8551.
211. The behavior of poly(amino acids) containing l-cysteine and their block copolymers with poly(ethylene glycol) on gold surfaces/ R. Obeid, T. Armstrong, X. Peng, K. Busse, et.al.// J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. – 2014 – Vol. 52 – p.248–257
212. Hevus I. Interfacial micellar phase transfer using amphiphilic invertible polymers/ I.Hevus, A.Kohut, A.Voronov // Polym. Chem. - 2011- Vol.2 – p.2767-2770
213. Invertible Architectures from Amphiphilic Polyesters/ A.Voronov, A. Kohut, W. Peukert, S.Voronov, et.al.// Langmuir - 2006 – Vol. 22 – p.1946-1948
214. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery / G. Gaudier, M. Dufresne, V. Sante et al. // Journal of Controlled Release. – 2005. – Vol. 109. – p. 169–188.
215. Karanikolopoulos N. Poly(D, L - lactide)- block -poly(N, N-dimethyl amino - 2 - ethyl methacrylate): Synthesis, characterization, micellization behaviour in aqueous solutions, and encapsulation of the hydrophobic drug Dipiridamole / N. Karanikolopoulos, M. Zamurovic, M. Pitsikalis // Biomolecule. – 2010. – Vol. 11. – P. 430-438.
216. Zhang L. Thermo and pH dual-responsive nanoparticles for anti-cancer drug delivery / L. Zhang, R. Guo, M. Yang[et al.] // Advanced Materials. – 2007. – Vol. 19. – P. 2988-2992.
217. Hu X. Biodegradable block copolymer – Doxorubicin conjugates via different linkages: preparation, characterization. and in vitro evaluation / X. Hu, Sh. Liu, Y. Huang [et al.] // Biomacromolecules. – 2010. – Vol. 11. – P. 2094-2102.
218. Lalatsa A. Amphiphilic poly(l-amino acids) — New materials for drug delivery / A. Lalatsa, A. Schätzlein, M. Mazza [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2012. – №161. – C. 523–536.
219. Lavasanifar A. Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery / A. Lavasanifar, J. Samuel, G. S. Kwon // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2002. – Vol. 54. – P. 169–190.
220. Jiang T. Poly(aspartic-acid) derivatives as polymeric micelle drug delivery systems / T. Jiang, Z. Wang, Ch. Chen [et al.] // Journal of Applied Polymer Science. – 2006. – Vol. 101(5). – P. 2871–2878.
221. Self-Assembly and Metalation of pH-Sensitive Double Hydrophilic Block Copolymers with Interacting Polymer Components/ N.Permyakova, T.Zheltonozhskaya, O.Revko, L. Grischenko. // Macromol. Symp. 2012, 317-318, 63–74
222. Sui B. Self-assembled micelles composed of Doxorubicin conjugated Y-shaped PEG-poly(glutamic acid) copolymers via hydrazone linkers / B. Sui, H. Xu, J. Jin [et al.] // Molecules. – 2014. – Vol. 19. – p. 11915-11932.

223. Synthesis and characterization of amphiphilic poly(ethylene glycol) graft copolymers and their potential application as drug carriers/ H-C.Chui, C-S.Chern, C-K.Lee, H-F.Chang.// *Polymer*. – 1998 – Vol.39 – p. 1609-1616
224. A.Bhattacharya. Grafting: a versatile means to modify polymers Techniques, factors and applications/ A.Bhattacharya, B.N.Misra.// *Prog. Polym. Sci.* – 2004 – Vol. 29 – p. 767-814.
225. Preparation, characterization and aggregation behaviour of amphiphilic chitosan derivative having poly (L-lactic acid) side chains/ G.Li, Y.Zhuang, Q.Mu, et.al. // *Carbohydr. Polym.* – 2008- Vol.72 – p.60-66
226. M.Higa. All solid-state polymer electrolytes prepared from a graft copolymer consisting of a polyimide main chain and poly(ethylene oxide) based side chains/ M.Higa, K.Yaguchi, R.Kitani// *Electrochim. Acta*. – 2010 – Vol.55 – p. 1380-1384
227. C.Hoskins. Novel fluorescent amphiphilic poly(allylamine) and their supramacromolecular self-assemblies in aqueous media/ C.Hoskins, P. K.T.Lin, L.Telley, W-P.Cheng // *Polym. Adv. Technol.* – 2011- Vol. 20 – p.710-719
228. Quaternary ammonium palmitoyl glycol chitosan – a new polysoap for drug delivery/I.F.Uchegbu, L.Sadiq, M.Arastoo, et al.// *Int. J. Pharm* – 2001 – Vol.224 – p. 185-199.
229. Synthesis and characterization of PEG modified dimethylaminomethacrylate chitosan nanoparticles/ S.Zhu, F.Qian, Y Zhang, et.al.// *Eur. Polym. J.: Macromolecular Nanotech.* – 2007 – Vol.43 – p. 2244-2253.
230. Uchegbu I.F. Pharmaceutical nanotechnology: polymer vesicles for drug and gene delivery/ I.F.Uchegbu // *Expert. Opin. Drug Deliver.* – 2006 – Vol.3 – p. 629-640.
231. Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting. Nanomedicine: Nanotechnology/ U.Kedar, P.Phutane, S.Shidhaye, V.Kadam// *Biology and Medicine*. - 2010 – Vol.6 – p. 714-729
232. Ma Y. Polymer micelles from poly(acrylic acid)-graft-polystyrene/ Y.Ma, T.Cao, S.E.Webber // *Macromolecules* – 1998 – Vol. 31 – p.1773-1778.
233. Polymeric amphiphiles branching leads to rare nanodisc shaped planar self-assemblies/ X.Qu, L.Omar, T.B.H Le, et al.// *Langmuir* – 2008- Vol.24 - p.9997-10004.
234. Wang W. The Level of Hydrophobic Substitution and the Molecular Weight of Amphiphilic Poly-L-lysine-Based Polymers Strongly Affects Their Assembly into Polymeric Bilayer Vesicles./ W.Wang, L.Tetley, I.F.Uchegbu// *J. Colloid Interf. Sci.* – 2001 – Vol.237 – p.200-207.
235. Synthesis, characterization and self-assemble behaviour of chitosan-O-poly(β -caprolactone)/ G.Cai, H.Jiang, Z.Chen, et al. // *Eur. Polym. J.* – 2009 – Vol.45 – p.1674-1680.
236. Qiu L.Y. Doxorubicin-Loaded Polymeric Micelles Based on Amphiphilic Polyphosphazenes with Poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide) and Ethyl Glycinate as Side Groups: Synthesis, Preparation and In Vitro Evaluation/ L.Y.Qiu, X. L.Wu, Y.Jin// *Pharmaceutical Research* - 2009, Vol.26(4) – p.946–957.
237. Synthesis of novel pH-sensitive chitosan graft copolymers and micellar solubilisation of paclitaxel/ H.Li, J.Liu, S.Ding, C.Zhang, et.al. // *Int. J. Bio. Macromolecules*- 2009 – Vol.44 – p. 249-256
238. Brush-shaped polycation with poly(ehtylenimine)-b-poly(ethylene glycol) side chains as highly efficient gene delivery vector/ X-Q.Liu, J-Z.Du, C-P.Zhang, et al. // *Int. J. Pharm.* – 2010 – Vol. 392 –p. 118-126.
239. In vitro and in vivo characterisation of a novel peptide delivery system: Amphiphilic polyelectrolyte-salmon calcitonin nanocomplexes/ W-P.Cheng, C.J.Thompson, S.M.Ryan et al. // *J. Control. Release.* – 2010 – Vol.147 –p. 289-297.
240. Jeong J.H. Molecular design of functional polymers for gene therapy/ J.H.Jeong, S.W.Kim, T.G.Park. // *Prog. Polym. Sci.* – 2007 – Vol. 32 – p. 1239-1274.
241. Novel branched poly(ehtylenimine)-cholesterol water-soluble lipopolymers for gene delivery/ D-A.Wang, A.S.Narang, M.Kotb, et al.// *Biomacromolecules* – 2002 –Vol.3 –p.1197-1207
242. A.Browlie. PEI-based vesicle-polymer hybrid gene delivery system with improved biocompatibility/ A.Browlie, I.F.Uchegbu, A.G.Schätzein // *Int. J. Pharm.* – 2004 – Vol.274 – p. 41-52.
243. Low and high molecular weight poly(l-lysine)s/poly(l-lysine)–DNA complexes initiate mitochondrial-mediated apoptosis differently/ P.Symonds, J.C.Murray, A.Hunter,G.Debska, et.al. // *FEBS Letters* — 2005 – Vol.579(27) – p. 6191–6198

244. Engineered Polyallylamine Nanoparticles for Efficient In Vitro Transfection/ A.Pathak, A.Aggarwal, R.K.Kurupati, S.Patnaik, et.al.// *Pharmaceutical Research* – 2007 - Vol. 24(8)–p1427-1440
245. Controls on polymer molecular weight may be used to control the size of palmitoyl glycol chitosan polymeric vesicles/ W.Wang, A.M.McConaghy, L.Tetley, I.F.Uchegbu. // *Langmuir* – 2001 – Vol. 17 – p.631-636
246. PEGylated polyethylenimine for in vivo local gene delivery based on lipiodolized emulsion system/ J.W.Hong, J.H.Park, K.M.Huh, et al. // *J. Control. Release.* – 2004 – Vol.99 –p. 167-176
247. Nimesh S. Polyethylenimine nanoparticles as an efficient in vitro siRNA delivery system/ S.Nimesh, R.Chandra// *Eur. J. Pharm. Biopharm.* –2009 Vol. 73 – p. 43-49.
248. A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in vivo: Polyethylenimine/ O. Boussif, F.Lezoualch, M.A.Zanta, et al.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995 – Vol.92 -, p.7297-7301
249. Brownlie A. PEI-based vesicle-polymer hybrid gene delivery system with improved biocompatibility/ A.Brownlie, I.F.Uchegbu, A.G Schätzein// *Int. J. Pharm.* – 2004 – Vol.274 –p. 41-52.
250. Effect of acyl chain length on transfection efficiency and toxicity of polyethylenimine/ L.Aravindan, K.A.Bicknell, G.Brooks, et.al.// *Int. J. Pharm.* – 2009 – Vol.378 – p. 201-210.
251. Qiu L.Y. Self-assembled polyethylenimine-graft-poly(ϵ -caprolactone) micelles as potential dual carriers of genes and anticancer drugs/ L.Y.Qiu, Y.H.Bae// *Biomaterials.* – 2007 – Vol.28 –p. 4132-4142.
252. The Use of Nano Polymeric Self-Assemblies Based on Novel Amphiphilic Polymers for Oral Hydrophobic Drug Delivery/ H.Clare, P.K.T.Lin, LTetley, W.P.Cheng // *Pharmaceutical Research* – 2012 – Vol. 29(3) – p. 782-794
253. In vitro and In vivo anticancer activity of a novel nano-sized formulation based on self-assembling polymers against pancreatic cancer/ C.Hoskins, M.Ouaissi, S.Lima et al. // *Pharmaceut Res.* – 2010 – Vol.27 – p. 2694-2703.
254. Nimesh S. Novel polyallylamine-dextran sulfate-DNA nanoplexes: Highly efficient non-viral vector for gene delivery/ S.Nimesh, R.Kumar, R.Chandra// *Int. J. Pharm.* – 2006 – Vol.320 – p. 143-149.
255. Self-Assembly of Cetyl Linear Polyethlenimine To Give Micelles, Vesicles and Dense Nanoparticles/ W.Wang, X.Qu, A.I.Gray, et.al. // *Macromolecules* – 2004 – Vol. 37, - p.9114-9122.
256. Effect of acyl chain length on transfection efficiency and toxicity of polyethylenimine/ L.Aravindan, K.A.Bicknell, G.Brooks, et.al.// *Int. J. Pharm.*- 2009 – Vol. 378 – p. 201-210.
257. Thompson C. The influence of polymer architecture on the protective effect of novel comb shaped amphiphilic poly(allylamine) against in vitro enzymatic degradation of insulin-Towards oral insulin delivery/ C.Thompson, L.Tetley, W-P.Cheng// *Int. J. Pharm.* – 2010 – Vol.383 – p. 216-227.
258. Torchilin V.P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems/ V.P.Torchilin. // *Journal of Controlled Release* - 2001 – Vol.73 – p. 137-172
259. V.P.Torchilin. Which polymers can make nanoparticulate drug carriers long-circulating?/ V.P.Torchilin , V.S. Trubetskoy // *Advanced Drug Delivery Reviews* - 1995 – Vol.16(2-3) – p.141-155
260. Osada K. Polymeric micelles from poly(ethylene glycol)-poly(amino acid) block copolymer for drug and gene delivery/ K.Osada, R. J.Christie, K. Kataoka. // *J. R. Soc. Interface* – 2009 – Vol. 6 - S325-S339
261. . Comb-like amphiphilic copolymers bearing acetal-functionalized backbones with the ability of acid-triggered hydrophobic-to-hydrophilic transition as effective nanocarriers for intracellular release of curcumin/ J.Zhao, H.Wang, J.Liu, et.al.// *Biomacromolecules* - 2013 – Vol.14(11) – p.3973-3984
262. Jhaveri A.M. Multifunctional polymeric micelles for delivery of drugs and siRNA/ A.M Jhaveri, V.P. Torchilin // *Front. Pharmacol.* - 2014 – Vol.5 - Article77 (26)
263. PEGylation of Nanocarrier Drug Delivery Systems: State of the Art / M. D. Howard, M. Jay, T. D. Dziubla, [et al.] // *Biomed. Nanotechnol.* – 2008. – Vol.4. – P.133-148.
264. Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives / K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer [et al.]// *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* – 2010. – Vol.49. – P.6288-6308.
265. Bonora G.M. Recent Advances on Patents in Poly(Ethylene Glycol)-Based Drug Delivery / Bonora G.M., S. Drioli // *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* – 2008. – Vol. 2, P.189-195
266. Haag R. Polymer therapeutics: concepts and applications / R. Haag, F. Kratz // *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* – 2006. – Vol.45. – P.1198-1215

267. . Bae Y. Intelligent polymeric micelles from functional poly (ethylene glycol)-poly (amino acid) block copolymers / Y. Bae, K. Kataoka // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2009. Vol.61. – P.768-784.
268. Blanz A. Self-Assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelles to Vesicles and their Biological Applications / A. Blanz, S. P. Armes, A. J. Ryan / *Macromol. Rapid Commun.* – 2009. – Vol.30. – P. 267-277.
269. van Gaal E.V.B. Polymeric Micelles / E.V.B. van Gaal , D.J.A. Crommelin// in *Non-Biological Complex Drugs of the series AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series* [eds: Crommelin, Daan J.A., de Vlieger, Jon S.B] – Bern, Springer, 2015 – p.11-76.
270. Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release / C. Oerlemans, W. Bult, M. Bos [et al.]// *Pharm. Res.* – 2010. – Vol.27. – P.2569 - 2589.
271. Jagur-Grodzinski J. Polymers for targeted and/or sustained drug delivery / J. Jagur-Grodzinski // *Polym. Adv. Technol.* – 2009. – Vol.20. – P.595-606
272. Aslamazova T. On the colloidal stability of polystyrene particles prepared with surface-active initiators / T. Aslamazova, K. Tauer // *Adv. Coll. Interf. Sci.* – 2003. – No. 104. – P. 273–283.
273. Иванчев С. С. Полифункциональные компоненты при радикальной полимеризации и получении полимерных композиций/ С. С. Иванчев // *Успехи Химии* – 1991 - Т. 60 , Вып. 7 - с.1368-1390
274. Радикальная полимеризация. / Под. ред. С.С. Иванчева. М.: Химия, 1985. 280 с.
275. Реакции в полимерных системах. / Под. ред. С.С. Иванчева. Л.: Химия, 1987. 304 с.
276. Воронов С.А. Пероксидовмісні макромолекули на межі розділу фаз. /Воронов С.А., Варваренко С.М. – Львів: Вид-во Львівської політехніки,2011 – 312с.
277. Structure and reactivity of peroxide monomers/ S.A.Voronov, Eu.M.Kiselov, S.S.Minko, et.al.// *J. Polym. Sci., Pt. A* – 1996 – Vol. 34 – p. 2507–2511.
278. Озонолиз кислых олиготетрагидрофталатов – как способ получения олигоэфиров с концевыми пероксидными группами/ Лесникова Н.Н., Иванчев С.С., Сыров А.А., и др.. - Тезисы докладов Всесоюзного семинара по химии озона – Тбилиси:1981 – с.94-95
279. Nanda A.K. Stable Vinyl Polyperoxide: Synthesis, Characteristics and Thermal Initiation Potentials of Poly(aphenylstyrene peroxide)/ A.K. Nanda, K. Kishore // *Macromol. Chem. Phys.* - 2001 – Vol. 202 – p. 2155-2160
280. Tauer K. Synthesis, characterization and application of surface-active initiators/ K.Tauer, S.Kosmella// *Polym. Int.* – 1993 –Vol. 30 –p.253–258.
281. Progress in the field of bi- and poly-functional free-radical polymerization initiators/ Cr.I.Simionescu, E.Comăniță, M.Păstrăvanu, S. Dumitriu// *Progress in Polymer Science* – 1986 – V.12(1–2) - p.1–109.
282. Баранцевич Е.Н. Достижение в области синтеза реакционноспособных углеводородных олигомеров с концевыми функциональными группами/ Баранцевич Е.Н., Иванчев С.С. // *Высокомолекулярные соединения* – 1983 – т.25(10) – с.2019-2035.
283. Sudesh Kumar G. Azo Functional Polymers: Functional Group Approach in Macromolec – Lancaster(US): Technomic Publashing AG, 1992 - 158 p.
284. M.Sedlak. Synthesis and Characterization of New Surface Active Azo Initiators for Radical Reactions/ M.Sedlak, K.Tauer // *Molecules* - 2000, - Vol. 5 – p. 730-736
285. Юрженко Т.И. Исследование пероксидных мономеров в качестве инициаторов привитой полимеризации и агентов вулканизации // В сб. *Успехи химии органических перекисных соединений и аутоокисления* / Т.И. Юрженко, А.И. Кожарский, Л.С. Чуйко, Р.Й. Влязло, А.А. Киричек // *Химия.* – 1969 : С. 477–483.
286. Юрженко Т.И. Исследования в области перекисных соединений как инициаторов полимеризации: автореф. дисс. на соискание ученой степени док. хим. наук. — Казань, 1952. - 32 с.
287. Юрженко Т.И. Синтез перекисных эфиров ненасыщенных и насыщенных одноосновных кислот / Т.И. Юрженко, М.Р. Виленская, В.А. Осецкая, Пучин В.А.,Л.М. Апарович // сб. *Успехи химии органических перекисных соединений и аутоокисления.* – 1969 : С. 69–71.
288. Чуйко Л.С. Изучение кинетики структурирования пероксидатных систем / Л.С.Чуйко, Б.Л. Рублев, Т.И. Юрженко, А.В. Круть // *Высокомол. соед. Сер. А.* – 1976. –Т. 18. – № 3 : С. 494–499.

289. Пучин В.А. Синтез и исследование линейных перекисно-функциональных сополимеров // В сб. Синтез и физико-химия полимеров / В.А. Пучин, С.А. Воронов, М.С. Британ, Л.П. Мамчур // Научкова думка. – 1974. – Т.14 : С. 60–63.
290. Воронов С.А. Синтез, свойства и применение гетерофункциональных полипероксидов : дисс. на соиск. уч. степени док. хим. наук : спец. 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений» / С.А. Воронов ; ИХВС НАН Украины. – Киев, 1984. – 348 с.
291. Полимерные поверхностно-активные вещества, содержащие перекисные группы/ Воронов С.А., Киселев Е.М., Токарев В.С., Пучин В.А. // Коллоидный журнал. - 1980. -Т.57, №3. - С.452-457.
292. Адгезионноспособные полимеры с пероксидными группами / Воронов С.А., Шмурак И.Л., Пучин В.А., Ластухин Ю.А., Токарев В.С., Киселев Е.М. // Доклады АН УССР. – Т. Б, № 1. – С. 50–53
293. Химическая модификация полидиметилвинилэтилкарбинола перекисными мономерами / Пучин В.А., Воронов С.А., Ластухин Ю.А., Прокопчук С.П. // Высокомолекулярные соединения. – 1976. – Т. А18, №1. – С. 107–110
294. Синтез и некоторые свойства водорастворимых полимерных пероксидов/ Воронов С.А., Пучин В.А., Токарев В.С., Курганский В.С. // Высокомолекулярные соединения. – 1980. –Т. А 22, №4. – С.881–886
295. Полимерные поверхностно-активные вещества, содержащие перекисные группы / Воронов С.А., Киселев Е.М., Токарев В.С., Пучин В.А. // Коллоидный журнал. – 1980. – Т.57, №3. – С. 452–457
296. Surface - active metal - coordinated oligoperoxidic radical initiators. I. The interrelation between the microstructure of ditertiary oligoperoxides and their ability to form stable metal complexes/ A Zaichenko, N Mitina, M Kovbuz, I Artym, S Voronov// Journal of Polymer Science: Part A- 2000 - Vol.38 – p. 516–527
297. Jian L. Copolymerization of Tert-butyl 3-isopropenylcumylperoxide(D120) and 2-Hydropropyl Acrylate(HPA)/ L.Jian, L.Min, Y. Pin //Journal of Functional Polymers - 2001- N03 – p.275-278
298. Free Radical Copolymerization of tert-Butyl 3-Isopropenylcumylperoxide with Styrene and Grafting of Methyl Methacrylate onto the Copolymers/ X.Guo, Z.Li, Q.Du, Y.Yang, M.Lin // Journal of Applied Polymer Science – 2002 - Vol. 84 – p.2318–2326
299. Qiang Y. Study on thermal decomposition behavior of polymeric peroxides/.Qiang, L.Min, L.Jian //Polymeric Materials Science & Engineering - 2003- Vol.5 - p134-137
300. Synthesis and Characterization of Polystyrene Initiated Using Polymeric Peroxide/ Y.Lin, X.Guo, W.Zhong, et.al. // Journal of Applied Polymer Science – 2006- Vol. 101 – p. 197–202
301. Copolymerization of tert-Butyl 3-Isopropenylcumyl Peroxide with Butyl Acrylate and Grafting of Styrene onto the Copolymers/ Z.Li, Q.Du, Y.Yang, M.Lin // Macromol. Chem. Phys. - 2001 –Vol. 202(11) - p.2314-2320.
302. Синтез та властивості пероксидвмісних телехелатних полівінілацетату та полівінілового спирту / Самарик В.Я., Варваренко С. М., Заїченко О.С., Носова Н.Г., Ройтер Ю.В., Мітіна Н.Є., Гевусь О.І. Тарнавчик І.Т. // Доповіді Національної Академії Наук України. - 2002. - № 12 - Р. 118-123
303. Development of novel linear, block and branched oligoelectrolytes and functionally targeting nanoparticles / A.Zaichenko, N. Mitina, O.Shevchuk, K. Rayevska, V. Lobaz, T. Skorokhoda, R.Stoika // Pure Appl. Chem. – 2008. - Vol. 80, № 11. - P. 2309–2326
304. 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.
305. Surface-Active Metal-Coordinated Oligoperoxidic Radical Initiators. 1. The Interrelation Between the Microstructure of Ditertiary Oligoperoxides and Their Ability to Form Stable Metal Complexes / Zaichenko A., Mitina N., Kovbuz M., Artym I., Voronov S. // Journal of Polymer Science. - 2000. - Vol. A38. - P. 516-527
306. Low-temperature surface-active complex-radical oligo (di-tert.alkyl) peroxide initiators and curing agents / A.Zaichenko, N.Mitina, M.Kovbuz, I.Artym, S.Voronov. // Macromol. Symp. (React. Pol.). – 2001. -№ 164. - P. 47-71

307. O.V.Shevchenko. Graft Polymerization of Methyl Methacrylate: New Macroinitiators Containing β -Diketone Moieties/ O.V.Shevchenko, E.V.Burenkova, I.S.Voloshanovskii.// *Polymer Science, Ser. A* - 2006 - Vol. 48(9) - p. 905–909.
308. Preparation of Branched Poly(Methyl Methacrylate) Using a Macroinitiator Based on Cobalt(II) 3-Allylpentane-2,4-dionate/ O.V.Shevchenko, I.S.Voloshanovskii, E.V.Petrova, T.I.Berbat. // *Russian Journal of Applied Chemistry* - 2005 - Vol.78(3) - p. 474-477
309. Graft Polymerization from a Silica Surface Initiated by Adsorbed Peroxide Macroinitiators. I. Adsorption and Structure of the Adsorbed Layer of Peroxide Macroinitiators on a Silica Surface/ O.I.Shafranska , V.Tokarev , A.Voronov , et.al.// *Langmuir* - 2005 – Vol. 21 (8) - p. 3459–3469
310. Соломко Н. Ю. Синтез пероксидних похідних хітозану для створення полімерних композиційних матеріалів: дис. канд. хим. наук : 02.00.06 / Соломко Надія Юріївна. – Львів, 2007. – 154с.
311. Peroxide-Containing Chitosan Derivative for Hydrogel Synthesis/ N.Solomko, O.Budishevskai, A.Voronov, et.al.// *Macromolecular Symposia* – 2010 - Vol.298(1) - p.85–90
312. Соломко Н.Ю. Емульсійна полімеризація стиролу в присутності пероксидвмісного хітозану / Соломко Н.Ю., Будішевська О.Г., Кочубей В.В. // Вісник НУ „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. Теорія і практика. – 2006. – №553. – С. 232–236.
313. Чобіт М.Р. Пероксидна модифікація целюлози для одержання багатокомпонентних полімерних систем: дис. канд. хим. наук : 02.00.06 / Чобіт Максим Роландович. – Львів, 2007. –150 с.
314. Чобіт М.Р. Модифікація целюлози функціональними олігопероксидами для одержання багатокомпонентних полімерних систем / Чобіт М.Р., Токарев В.С., Воронов С.А. // *Доповіді Національної академії наук України*. – 2003. – С. 156-161.
315. PP composites with peroxide-modified cellulose fibers/ V.Tokarev, S.Voronov, M.Chobit, et.al.. // *Technomer* - 2003. – A11. - p. 1-8
316. Стецишин Ю.Б., Пероксидація поліолефінових поверхонь і формування прищеплених біосумісних та антибактеріальних шарів: дис. канд. хим. наук : 02.00.06 / Стецишин Юрій Богданович. – Львів, 2005. – 146 с.
317. Temperature and pH dual-responsive coatings of oligoperoxide-graft-poly (N-isopropylacrylamide): Wettability, morphology, and protein adsorption/ Y.Stetsyshyn , J.Zemla , O.Zolobko, et.al. // *Journal of Colloid and Interface Science* – 2012 – Vol. 387 – p. 95–105
318. Compatibilization of polymer blends with high-molecular-weight peroxides/ S.Voronov, V. Samaryk, Y. Roiter, et.al.. // *J Appl Polym Sci* – 2005 – Vol. 96 – p. 232–242
319. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling in Drug Research and Development./ H.Derendorf, L.J.Lesko, P.Chaikin, W.A.Colburn et.al.// *J Clin Pharmacol* - 2000 – Vol.40 – p.1399-1418
320. Safari J. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design. A review/ J.Safari, Z.Zarnegar // *Journal of Saudi Chemical Society* – 2014 – Vol.18(2) - p.85–99
321. Duncan R. The dawning era of polymer / R.Duncan// *Nature Reviews Drug Discovery* – 2003 – Vol.2 – p. 347-360
322. Ziebarth J. Molecular Dynamics Simulations of DNA-Polycation Complex Formation/ J.Ziebarth , Y.Wang. // *Biophys J.* - 2009 – Vol. 97(7) – p. 1971–1983.
323. Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting carrier of cyclic RGD and transferrin conjugated hyperbranched copolymer nanoparticles/ Q.Xua, Y.Liua, S.Sua, et.al.// *Biomaterials* – 2012 – Vol.33(5) - P.1627–1639
324. Synthesis and evaluation of biotin-conjugated pH-responsive polymeric micelles as drug carriers/ J.H.Kima, Y. Lia, M. S.Kima, et.al. // *International Journal of Pharmaceutics* - 2012 – Vol. 427(2) – P.435–442
325. Synthesis and self-assembly of a hydrophilic, thermo-responsive poly(ethylene oxide) monomethyl ether-block-poly(acrylic acid)-block-poly(N-isopropylacrylamide) copolymer to form micelles for drug delivery/ X.He, X.Wu, C.Gao, et.al. // *Reactive and Functional Polymers* - 2011 – Vol.71(5) - P. 544–552
326. Barratt G. Colloidal drug carriers: Achievements and perspectives/ G.Barratt. // *Cellular and Molecular Life Sciences* – 2003 – 2003 - Vol.60(1) – P.21-37.

327. Biomedical investigation of CNT based coatings/ Xi.Li, X.Liu, J.Huang, et.al. // Surface and Coatings Technology – 2011 – Vol.206(4) – P. 759–766
328. Luo Z. pH-sensitive drug loading/releasing in amphiphilic copolymer PAE–PEG: Integrating molecular dynamics and dissipative particle dynamics simulations/ Z.Luo, J.Jiang // Journal of Controlled Release – 2012 – Vol.162(1) – P.185–193
329. Engineering of amphiphilic block copolymers for polymeric micellar drug and gene delivery/ X.-B.Xiong, A.Falamarzian, S.M.Garg, A.Lavasanifar // Journal of Controlled Release - 2011 – Vol.155(2) - P.248–261
330. Kataoka K. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance/ K.Kataoka, A.Harada, Y.Nagasaki // Advanced Drug Delivery Reviews – 2001 – Vol. 47, (1) - P.113–131
331. Mesoscale simulation on patterned core–shell nanosphere model for amphiphilic block copolymer/ X.Guo, S.Yuan, S.Yang, K.Lv, S.Yuan.// Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering – 2011 – Vol. 384(1–3) - P.212–218
332. Kaditi E. Amphiphilic block copolymers by a combination of anionic polymerization and selective post-polymerization functionalization/ E.Kaditi, G.Mountrichas, S.Pispas // European Polymer Journal – 2011 – Vol. 47 - p. 415–434
333. Polymeric micelles as drug delivery vehicles / Z.Ahmad, A.Shah, M.Siddiq, H.-B. Kraatz // RSC Adv. - 2014 – Vol. 4 – p.17028-17038
334. Schmaljohann D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery/ D.Schmaljohann // Advanced Drug Delivery Reviews 2006 – Vol. 58(15) - P.1655–1670
335. Triggered destabilisation of polymeric micelles and vesicles by changing polymers polarity: An attractive tool for drug delivery/ C.J.F.Rijken, O.Soga, W.E.Hennink, C.F.van Nostrum. // Journal of Controlled Release - 2007 – Vol.120(3) - P.131–148
336. A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery/ S.Ganta, H.Devalapally, A.Shahiwala, M.Amiji // Journal of Controlled Release – 2008 – Vol. 126(3) – P.187–204
337. Self-assembled thermoresponsive micelles of poly(N-isopropylacrylamide-b-methyl methacrylate)/ H.Wei, X.-Z.Zhang, Y.Zhou, S.-X.Cheng, R.-X.Zhuo. // Biomaterials – 2006 – Vol.27(9) - P.2028–2034
338. The efficiency of tumor-specific pH-responsive peptide-modified polymeric micelles containing paclitaxel/ B.-X.Zhao, Y.Zhao, Y. Huang, L.-M. Luo, et.al. // Biomaterials - Vol.33(8) - P.2508–2520
339. Micellar hybrid nanoparticles for simultaneous magnetofluorescent imaging and drug delivery/ J.-H.Park, G.Von Maltzahn, E.Ruoslahti et.al. // Angewandte Chemie – 2008 – Vol.47(38) – P.7284-7288
340. Allen T.M. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream/ T.M.Allen, P.R.Cullis. // Science – 2004 - Vol.303 – p. 1818-1822
341. Rose P.G. Pegylated Liposomal Doxorubicin: Optimizing the Dosing Schedule in Ovarian Cancer/ P.G.Rose // The Oncologist - 2005 – Vol.10205–214
342. Pathak S. Immunology: Essential and Fundamental/ S.Pathak, U.Palan. – Enfield, Science Publishers, 2005 – 411p.
343. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension/ Petkov V., Mosgoeller W., Ziesche R., et.al.// J Clin Invest. – 2003. – V. 111(9) – P. 1339-46.
344. Natriuretic peptides and collagen biomarkers in patients with medical treatment for hypertension/ P.Uusimaa, S.Peuhkurinen, A.Ylitalo, et.al. // Acta Cardiol. – 2011. – V. 66(1) – P. 21-27
345. Mono- and Polynuclear Copper(II) Complexes of Alloferons 1 with Point Mutations (H6A) and (H12A): Stability Structure and Cytotoxicity/ M.Kuczer, M.Błaszczak, E.Czarniewska, et.al. // Inorg. Chem. - 2013. - V. 52. - P. 5951-5965.
346. Mono- and Polynuclear Copper(II) Complexes of Alloferons 1 with Point Mutations (H6A) and (H12A): Stability Structure and Cytotoxicity/ M.Kuczer, M.Błaszczak, E.Czarniewska, et.al. // Inorg. Chem. - 2013. - V. 52. - P. 5951-5965.
347. Suda T. Nonviral gene delivery systems/ In Concepts in Genetic Medicine [eds. B.Dropulic, B.Carter]/ T.Suda, D.Liu – Hoboken, Wiley-Liss, 2008 - p.103-122

348. Вацулик П. Химия мономеров/ П.Вацулик. - Москва, Издательство иностран-ной литературы, 1960. - 735 с.
349. Молдавский Б. Л. Малеиновый ангидрид и малеиновая кислота / Б. Л. Мол-давский, Ю. Д. Керсон. – М.: Химия. –1976. – 88 с
350. Получение диметилвинилэтилиметил-трет-бутилперекиси / Виленская М.Р., Карамов Д.С., Сорокин Е.И., Пучин В.А., Петровская Г.А. // Хим. пром-сть. – 1979. – № 7. – С. 15–16
351. Гевусь О.И. Синтез и свойства функциональных аралкильных пероксидов: дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Гевусь Орест Иванович. – Львів, 1987. – 162 с.
352. Вайсбергер А. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки/ Вайсбер-гер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Туис Э. – М.: Издательство иностранной литературы, 1958 – 251с
353. Абрамзон А. А. Поверхностно-активные вещества. Синтез, анализ, свойства, применение / А. А. Абрамзон, Л. П. Зайченко, С. И. Файнгольд. – Л.: Химия, 1988. – 200 с.
354. Машковский М. Лекарственные средства / М. Машковский. – М.: Новая волна, 2008. – 1206 с
355. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky, D. V. Kaminsky [et al.] // Biopolymers and Cell. - 2011. - Vol.27., № 2. - p. 107–117
356. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivatives / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, V. Lukyan-chuk [et al.] // Annals of Polish Chemical Society. – 2003 - Vol.2, part 1. - P.293-298
357. Lipponer K. Synthesis, characterization and solution chemistry of trans-indazoliumtetrachlorobis(indazole) ruthenate(III), a new anticancer ruthenium complex. IR, UV, NMR, HPLC investigations and antitumor activity. Crystal structure of trans-1-methylindazoliumtetrachlorobis-(1-methylindazole) ruthenate(III) / K.Lipponer, E. Vogel, B.Keppler // Synthesis, Characterization and Solution Chemistry. – 1996. – Vol.3, №5. – P.243-260.
358. Пат. 50321 А Україна.МПК C08F 22/00, C08F 2/12, C08F 4/36Карболанцюгові олігоперокси-ди для ініціювання радикальних реакцій / Заїченко О. С., Курисько Т. С., Мітіна Н. Є., Гевусь О. І., Дикий М. А., Самарик В. Я., Варваренко С. М., Носова Н. Г., Ройтер Ю. В.- №2001128873 – за-яв:21.12.2001; опубл. 15.10.02. Бюл. "Промислова власність" № 10
359. Скорохода Т. В. Поверхнево-активні α -аралкілпероксидовмісні телехелатні олігоелектроліти та блок-кополімери на їхній основі: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06 / Скорохода Тарас Володими-рович. – Львів, 2009. – 179 с.
360. Торопцева А. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных сое-динений / А М Торопцева, К В Белгородская, В. М. Бонда-ренко В.М. – Л. Химия, 1972. – 416 с
361. Kinetic Features And Molecular Weight Characteristics Of Terpolymerization Products Of The Sys-tems Based On Vinyl Acetate And 5-Tert-Butyl-Peroxy-5-Methyl -1-Hexene-3-Yne/ A.S.Zaichenko, S.A.Voronov, O.M.Shevchuk, et.al. // Journal Of Applied Polymer Science. - 1997 - Vol. 67 - p. 1061-1066
362. Control Of Microstructure And Molecular Weight Distribution Of Carbon-Chain Heterofunctional Oligoperoxidic Curing Agents/ A.S.Zaichenko, S.A.Voronov, A.I.Kuzayev, et.al. // Journal Of Applied Polymer Science - 1998 - Vol.70 - p. 2449-2455
363. Зильберман Е.Н. Параметры микроструктуры многокомпонентных сополимеров / Зильберман Е.Н. // Высокомолекулярные соединения. - 1979. - Т.21Б, №1. - С. 33-36
364. Гладышев Г.П. Радикальная полимеризация при глубоких степенях превра-щения/ Г.П.Гладышев, А.М Попов. – Москва.: Наука, 1974. - 244 с
365. Багдасарьян Х. С. Теория радикальной полимеризации / Х. С. Багдасарьян. – М.: Наука, 1966. – 300 с
366. Оудиан Дж.. Основы химии полимеров / Дж. Оудиан. – М. : Мир, 1974. – 614 с.
367. Moad G.. The chemistry of radical polymerization/ G.Moad, D.H. Solomon. – Amsterdam: Elsevier Science, 2006 – 639p
368. Васильев В.П. Гомолитический распад алкеналкильного пероксидного моно-мера и его поли-меров: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04 / Васильев Вик-тор Петрович. – Львов, 1990. – 156 с
369. Laidler K. J. Chemical Kinetics / K. J. Laidler // N-York: McGraw-Hill Inc., 1965. – 566 p.

370. Эмануэль Н. М. Курс химической кинетики / Н. М. Эмануэль, Д. Г. Кнорре. – М.: Высшая школа, 1969. – 432 с.
371. Хоффман Р. В. Механизмы химических реакций / Р. В. Хоффман. – М.: Химия, 1979. – 304 с
372. Алфрей Т. Сополимеризация /Алфрей Т., Борер Дж.; пер. с англ. Марк Г. - М:ИЛ - 1953. -268с.
373. Кантов М. Фракционирование полимеров / М. Кантов ; пер. с англ. – М. : Мир, 1971. – 444 с.
374. S.Podzimek. Light Scattering, Size Exclusion Chromatography and Asymmetric Flow Field Flow Fractionation: Powerful Tools for the Characterization of Polymers, Proteins and Nanoparticles/ S.Podzimek – Hoboken: John Wiley & Sons, 2011 - 372p
375. Nozaki K. The Kinetics of Decomposition of Benzoyl Peroxide in Solvents / K. Nozaki, P. D. Bartlett // J. Am. Chem. Soc. – 1946. Vol. 68. – P. 1686–1692
376. . Рабек Я. Экспериментальные методы в химии полимеров. Часть 1, 2 / Я. Рабек. – М. : Мир, 1983. – 862с.
377. Пугачевич П.П. Поверхностные явления в полимерах / П.П. Пугачевич, Э.М. Бегляров, И.А. Павычин. – М. : Химия, 1982. – 200 с.
378. Drops and Bubbles in Interfacial Research,(Studies in Interface Science) / [D. Mobius (Editor), R. Miller (Editor)]. - Elsevier Science, 1997. - 728 p
379. Козицина Л. А. Использование УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Козицина, Н. Б. Куплецкая. – М.: Высшая Школа, 1971. – 264 с.
380. Шиммель М. Методика электронной микроскопии / М. Шиммель. – М. : Мир, 1972. – 300 с.
381. 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
382. 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
383. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження». — Режим доступу <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/>
384. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. — К., 1997. — 34 с.
385. 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.
386. R. Duncan. The dawning era of polymer therapeutics / R. Duncan // Nature Rev. – 2003. – No 2. – p. 347–360
387. Synthesis and characterization of amphiphilic poly(ethylene glycol) graft copolymers and their potential application as drug carriers/ H-C.Chui, C-S.Chern, C-K.Lee, H-F.Chang// Polymer 1998 – Vol.39 - p.1609-1616
388. Poly(ethylene glycol)-conjugated PAMAM dendrimer for biocompatible, high-efficiency DNA delivery / D. Luo, K. Haverstick, N. Belcheva, E. Han // Macromolecules. – 2002. – No. 35. – p. 3456–3462
389. Q.Xu. Polymeric carriers for gene delivery: chitosan and poly(amidoamine) dendrimers/ Q.Xu, C.H.Wang, D.W. Pack // Curr Pharm Des – 2010 – Vol.16(21) – p.2350-2368.
390. Opsteen J.A. Block copolymer vesicles / J.A. Opsteen, J.J.L.M. Cornelissen, J.C.M. van Hest // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76, No 7– 8. – p. 1309–1319
391. El-Sayed M.E.H. Smart polymeric carriers for enhanced intracellular delivery of therapeutic macromolecules/ M.E.H.El-Sayed, A.S.Hoffman, P.S.Stayton. // Expert Opin. Biol. Ther. – 2005 – Vol.5(1) p.23-32
392. Ahuja G. Porous carriers for controlled/modulated drug delivery/ G.Ahuja, K.Pathak. // Indian J Pharm Sci. - 2009 – Vol.71(6) – p.599–607.
393. Kumar A. Polymeric drug carriers through covalent attachment and encapsulation for controlled delivery purposes/ A.Kumar, U.R.Raman, U.Ojha. // International Journal of Plastics Technology – 2014 -, Vol.18(3) – p. 333-336
394. Elvira C. Covalent Polymer-Drug Conjugates/ C.Elvira, A.Gallardo, J.San Roman, A.Cifuentes // Molecules - 2005 – Vol.10 – p. 114-125

395. Lu Z. Chitosan-polycarbophil interpolyelectrolyte complex as an excipient for bioadhesive matrix systems to control macromolecular drug delivery/ Z.Lu, W.Chen, J.H.Hamman, J.Ni, X.Zhai // *Pharm Dev Technol.* -2008 – Vol.13(1) – p.37-47.
396. J.Kaur. Interpolyelectrolyte complexes as prospective carriers for controlled drug delivery/ J.Kaur, S.L.Harikumar, A.Kaur// *International Research Journal of Pharmacy* – 2012 – Vol.3(4) – p.58-62
397. Kwon G. Polymeric micelles as new drug carriers/ G.Kwon, T.Okano. // *Adv. Drug Deliver. Rev.* - 1996 – Vol.21 – p. 107-116
398. Jagur-Grodzinski J. Biomedical application of functional polymers/ J.Jagur-Grodzinski. // *React. Funct. Polym* – 1999 – Vol.39 – p.99-138 .
399. Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system /F.Bassyouni, N.El Halwany, M.A. Rehim, M.Neyfeh// *Research on Chemical Intermediates* – 2015 – Vol. 41(4) - p.2165–2200.
400. Branco M.C. Self-assembling materials for therapeutic delivery/ M.C.Branco, J.P.Schneider// *Acta. Biomaterialia* – 2009 – Vol.5 – p. 817-813.
401. Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size /H.Cabral, Y.Matsumoto, K.Mizuno,et.al. // *Nature Nanotechnology* - 2011 – Vol.6 – p.815–823.
402. Darling S.B. Directing the self-assembly of block copolymers/ S.B.Darling// *Prog. Polym. Sci.* – 2007 – Vol.32 – p. 1152-1204.
403. Polyelectrolyte Nanoparticles with High Drug Loading Enhance the Oral Uptake of Hydrophobic Compounds/ W-P.Cheng, A.I.Gray, L.Tetley, et al. // *Biomacromolecules.* – 2006 – Vol. 7 – p. 1509-1520.
404. . Star Polymers/ J.M. Ren, T.G.McKenzie, Q.Fu, et.al// *Chem. Rev.* - 2016 – Vol.116 (12) - p.6743–6836
405. Biricova V. Dendrimers: Analytical characterization and applications/ V.Biricova, A.Laznickova// *Bioorg. Chem.* – 2009 – Vol. 37 –p.185-192.
406. Simone E.A.. Polymeric carriers: role of geometry in drug delivery/ E.A.Simone, T.D.Dziubla, V.R.Muzykantov // *Expert Opin. Drug Deliv* – 2008 – Vol. 5(12) – p.1283-1300.
407. Order–disorder transition in eicosylated polyethyleneimine comblike polymers / H. Shia, Y. Zhaoa, S. Jiangc, J.H. Xinb, J. Rottsteggea, D. Xu // *J.Polymer.* – 2007. – Vol. 48, No. 9. – p. 2762–2767
408. Synthesis and characterization of single-ion graft copolymer electrolytes / P.E. Trapa, M.H. Acar, D.R. Sadoway, A.M. Mayes. // *J. of Electrochem. Soc.* – 2005. – Vol. 152. – p. A2281–A2284
409. Matsumi N. Organoboron ion conductive materials for target cation transport/ N.Matsumi, H.Ohno// *Main Group Chemistry* – 2007 - Vol.5 (4) – p.297-307
410. V.Percee. Comb-like polymers and graft copolymers from macromers. 1. Synthesis and characterization of methacrylate and styrene macromers of aromatic polyether sulfones/ V.Percee, P.L. Rinaldi, B.C. Auman // *Polymer Bulletin* – 1983 - Vol.10(5) - p. 215-222
411. Synthesis of Polypropylene-g-polyethylene glycol Comb Type Amphiphilic Graft Copolymers. Thermal and Mechanical Properties/ M.Balci, B.Hazer, O.Güven, et.al.// *Polym. Bull.* – 2010 – Vol. 64 – p. 691-705.
412. Schappacher M. New Polymer Chain Architecture: Synthesis and Characterization of Star Polymers with Comb Polystyrene Branches/ M.Schappacher, A.Deffieux. // *Macromolecules* - 2000 –Vol. 33 (20), p.7371–7377
413. Ravve A. Principles of Polymer Chemistry / A. Ravve – New York:Springer, 1995 – 505p.
414. Synthesis and Characterization of Thermoresponsive Graft Copolymers of NIPAAm and 2-Alkyl-2-oxazolines by the “Grafting from” Method/ J.Rueda, S. Zschoche, H. Komber , et.al. // *Macromolecules* – 2005 – Vol. 38 (17) – p. 7330–7336
415. Biophysical study of novel oligoelectrolyte-based nonviral gene delivery systems for mammalian cells/ S.Z.Ficen, Z.Guler, N.Mitina, et al. // *J Gene Med* - 2013- Vol. 15 – p. 193–204.
416. Amphiphilic Cylindrical Core–Shell Brushes via a “Grafting From” Process Using ATRP/ G.Cheng , A.Böker , M.Zhang , et.al. // *Macromolecules* - 2001 – Vol. 34 (20) - p.6883–6888

417. Heterograft copolymers of poly(ϵ -caprolactone) prepared by combination of ATRA "grafting onto" and ATRP "grafting from" processes/ R. Riva, J. Rieger, R. Jérôme, P. H. Lecomte. // *Journal of Polymer Science Part A* – 2006 – Vol. 44(20) – p. 6015–6024
418. Polyperoxidic Surfactants for Interface Modification and Compatibilization of Polymer Colloidal Systems. II. Design of Compatibilizing Layers/ S. Voronov, V. Tokarev, V. Datsyuk, et al. // *Journal of Applied Polymer Science* – 2000 - Vol. 76 – p. 1228–1239
419. Peroxidation of the interface of colloidal systems as new possibilities for design of compounds/ S. Voronov, V. Tokarev, V. Datsyuk, M. Kozar // in: *Interfaces, Surfactants and Colloids in Engineering. Progress in Colloid & Polymer Science* - Berlin: Steinkopff, 1996 – p. 189–193
420. Polyolefin surface activation by grafting of functional polyperoxide/ S. Varvarenko, A. Voronov, V. Samaryka, et al. // *Reactive and Functional Polymers* -2011 – Vol. 71(2) - p. 210–218
421. Advances in reactive polymeric surfactants for interface modification/ S. Voronov, A. Kohut, I. Tarnavchyk, A. Voronov // *Current Opinion in Colloid & Interface Science* – 2014 – Vol. 19(2) – p. 95–121
422. Application of peroxide macroinitiators in core-shell technology for coating improvements / V. S. Tokarev, S. A. Voronov, H.-J. P. Adler, et al. // *Macromolecular Symposia* – 2002 – Vol. 187(1) - p. 155–164
423. Inorganic, polymeric and hybrid colloidal carriers with multi-layer reactive shell/ V. Novikov, A. Zaichenko, N. Mitina, et al. // *Macromolecular Symposia* -2004 – Vol. 210(1) – p. 193–202.
424. S. Voronov. Heterofunctional oligoperoxides on the interface/ S. Voronov, V. Samaryk. // *Chemistry & Chemical Technology* - 2007 - Vol. 1(1) - p. 1–13.
425. Polypropylene/Polyperoxide Interaction in the Melt Phase/ V. Datsyuk, L. Haussler, U. Wagenknecht, et al. // *Macromol. Symp.* – 2001 – Vol. 164 –p. 357–367
426. Colloidal systems containing free radical-forming particles and composites on their basis/ A. Zaichenko, N. Mitina, O. Shevchuk, et al. // *Macromolecular Symposia* - 2001 – Vol. 164(1) – p. 25–46
427. S.-S. Hou. Synthesis and characterization of amphiphilic graft copolymers based on poly(styrene-co-maleic anhydride) with oligo(oxyethylene) side chains and their GPC behavior/ S.-S. Hou, P.-L. Kuo. // *Polymer* – 2001 – V. 42(6), - p. 2387–2394
428. Grafting of poly(ethylene glycol) onto a mineral surface/ O. B. Shibanova, Y. Medvedevskikh, S. Voronov, et al. // *Polymer Science Series A* – 2002- Vol. 44 – p. 258–266
429. Модифікація полімерів полі пероксидами на основі альтернативних поліангідридів / Будішев-ська О.Г., Дронь І.А., Кудіна О.О. та інші. // *Вісник НУ "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.* - 2009. - № 644. - С. 314–318.
430. Kürti L. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis / L. Kürti, B. Czako - London: Elsevier Academic Press, 2005 - 398 p.
431. Self-assembly and applications of poly(glycidyl methacrylate)s and their derivatives/ Q.-L. Li, W.-X. Gu, H. Gao, Y.-W. Yang. // *Chem. Commun.* - 2014 – Vol. 50 – p. 13201–13215
432. Modification of poly(glycidyl methacrylate-divinylbenzene) porous microspheres with polyethylene glycol and their adsorption property of protein/ R. Wang, Y. Zhang, G. Ma, Z. Su. // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* –2006-Vol. 51(1) - p. 93–99
433. А.с. 513044 СССР, М. Кл. 2 C08 F 20/10. Способ получения реакционноспособных сополимеров / С. А. Воронов, В. А. Пучин, В. С. Токарев и др. (СССР). - № 2068786/23-5; заявл. 21.10.74; опубл. 05.05.76, Бюл. № 17.
434. Controllable synthesis of poly(N-vinylpyrrolidone) and its block copolymers by atom transfer radical polymerization / X. Lu, S. Gong, L. Meng [et al.] // *Polymer.* - 2007. Vol. 48 – P. 2835–2842.
435. Об ефекте слабого інгибування радикальної полімеризації пероксидами з сопряженими системами зв'язей / Токарев В.С., Минько С.С., Заиченко А.С. и др. // *Наука. Доклады Академии Навк СССР.* - 1987. - т. 292, №6. - С. 1434–1436.
436. The synthesis of heterofunctional polymers with peroxide and anhydride groups/ V. S. Kurganskii, V. A. Puchin, S. A. Voronov, V. S. Tokarev // *Polymer Science U.S.S.R.* – 1983 -Vol. 25, (5) - P. 1152–1161.

437. Токарев В.С. Синтез и исследование карбоксилсодержащих пероксидных олигомеров, полимеров и латексов / дис. канд. хим. наук: 02.00.06 06 «Химия высокомолекулярных соединений»/ В.С. Токарев - Киев.-1980.- 193с.
438. Заиченко А.С. Синтез и некоторые свойства пероксидных олигомеров и полимеров на основе винилацетата // дис. канд. хим. наук: 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений»/ А.С. Заиченко - Москва.-1983.- 166с.
439. Хем Д. Сополимеризация / Хем Д. - М. : Химия, 1971. - стр. 616.
440. Самарик В.Я. Модифікація полімерних поверхонь з використанням поліпероксидів// дис. доктора хім. наук: 02.00.06 06 «Химия высокомолекулярных соединений» / В.Я. Самарик - Львів, 2009.- 366 с.
441. Voronov S. Heterofunctional polyperoxides. Theoretical basis of their synthesis and application in compounds/ Voronov S., Tokarev V., Petrovska G. //Lviv: State University "Lvivska Polytechnica, 1994- 85p.
442. Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров / Ф.П Сидельковская. - М.: «Наука», 1970. - 150 с.
443. Wen S. Free Radical Solution Copolymerization of Glycidyl Methacrylate with N-Vinyl Pyrrolidinone / S. Wen, Y. Xiaonan, W. Stevenson // Polymer International. – 1992. – Vol. 27. – P. 81-85
444. Virtanen J. Studies on Copolymerization of N-Isopropylacrylamide and Glycidyl Methacrylate / J. Virtanen, H. Tenhu // Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry. – 2001. - Vol. 39. – p. 3716–3725.
445. Qiu X. Copolymerization of N-vinylcaprolactam and glycidyl methacrylate: Reactivity ratio and composition control/ X.Qiu, S.A.Sukhishvili // Journal of Polymer Science: Part A – 2006 - Vol. 44 – p. 183–191
446. Don T. Polycarbonate-modified epoxies. I. Studies on the reactions of epoxy resin/polycarbonate blends prior to cure / T.Don, J. P. Bell // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 1996. – Vol 34., №11. – P. 2103–2116.
447. Ghaemy M. Study of Polymerization Mechanism and Kinetics of DGEBAwith BF₃-amine Complexes Using FT-IR and Dynamic DSC / M. Ghaemy , M. Khandani // Iranian Polymer Journal. – 1997. – Vol.6, №. – P.5-17.
448. Ташмухамедов С.А. Межмолекулярные взаимодействия в растворах привитых сополимеров / Ташмухамедов С.А., Акбаров Х.И., Тиллаев Р.С. // Успехи химии. – 1986. – вып. 11. – с.1920-1935.
449. Носова Н.Г. Синтез та дослідження кополімерів 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-іну з вищими естерами (мет) акрилового ряду: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06«Химия высокомолекулярных соединений» / Н.Г. Носова - Львів, 2002.–162 с.
450. Раєвська К.А. Синтез і дослідження пероксидовмісних гребенеподібних олігоелектролітів та водних лікарських препаратів на їх основі: дис. ...кандидата хім. наук: 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений» / К.А Раєвська. – Львів,, 2008. – 160 с.
451. G.B.Manelis. The additional activation volume of unimolecular reactions in the solid phase/ G.B.Manelis, G.M. Nazin, V.G.Prokudin // Physical Chemistry (Doklady Physical Chemistry) - 2006, Vol.411(2) – p.335-338
452. Pich A.Z. Application of Polymeric Inisurfs in Heterophase Polymerization for Creation of Particles with Reactive Surface : PhD Thesis / A.Z.Pich - Dresden(Germany), 2001 - 216p.
453. Исследование активности диметилвинилэтинилметил-трет-бутилперекиси в реакциях сополимеризации / Пучин В.А., Воронов С.А., Токарев В.С., Ластухин Ю.А. // Высокомолекуляр. соединения, сер.Б, т.19, № 1, 1977, с. 18-19
454. Заіченко О.С. Синтез поверхнево-активних олігопероксидів, олігопероксидних металокомплексів для отримання функціональних нано- та мікрокомпозитів: дис. ... докт. хім. наук: 02.00.06«Химия высокомолекулярных соединений» / О.С. Заіченко – Київ, 2014. – 290 с.
455. V.Tokarev. Thin polymer films with embedded CdS nanocrystals/ V.Tokarev, O.Shevchuk, H.Ilchuk, et al. //Colloid and Polymer Science – 2015 – V/293(4) - p.1159–1169
456. Laidler K. J. Chemical Kinetics / K. J. Laidler // N-York: McGraw-Hill Inc., 1965. – 566 p.

457. Кабанов В.А. Комплексо-радикальная полимеризация / Кабанов В.А., Зубов В.П., Семчиков Ю.Д. - М.: Химия. - 1987. - 256 с.
458. Гришин Д.Ф. Проблемы регулирования реакционной способности макро-радикалов и управления ростом полимерной цепи/ Д.Ф.Гришин, Л.Л.Семенычева // Успехи химии 70 (5) 2001 – с486-510
459. Иванчев С.С. Кинетическая неоднородность процессов радикальной полимеризации / Иванчев С.С., Павлюченко В.Н. // Успехи химии. - 1994. - Т.63, №8. - С.700-718.
460. Додонов В.А. Диакрилаты трифенилвисмута и трифенилсурьмы в синтезе металлосодержащего полиметилметакрилата / Додонов В.А. Гушин А.В. Кузнецова Ю.Л. и др. // Вестник Нижегородского Университета Им. Н.И. Лобачевского, Серия Химия. – 2001. - №1. – С.86-94
461. Smith G. New Paradigms in Free-Radical Polymerization Kinetics / G. Smith, J. Heuts, G. Russell // Macromol. Symp. – 2005. – №226. - P. 133-146.
462. Physical properties and in vitro transfection efficiency of gene delivery vectors based on complexes of DNA with synthetic polycations / T.Reschela, C.Коňáka, D.Oupickýa [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2002. - Vol.81. - P. 201–217
463. Bicerano J. Prediction of Polymer Properties / J.Bicerano – New York: Marcel Dekker Inc., 2002 - 784p.
464. Ruzette A.-V. Block copolymers in tomorrow's plastics/ A.-V.Ruzette, L.Leibler // Nature Materials – 2005 – Vol.4 –p.19 - 31
465. Karayianni M. Self-Assembly of Amphiphilic Block Copolymers in Selective Solvents// in book : Fluorescence Studies of Polymer Containing Systems [Ed.: K. Procha'zka]/ M.Karayianni, S.Pispas. – New York- London: Springer, 2016 – p.27-63
466. Hellweg T. Block Copolymer Surfactant Mixtures in Aqueous Solution: Can we Achieve Size and Shape Control by Co-Micellization?/ T.Hellweg // Adv Polym Sci - 2011 –Vol. 242 - p.1-27
467. Linse P. Modelling of the self-assembly of block copolymers in selective solvent// in book Amphiphilic Block Copolymers: Self-Assembly and Applications [eds.: P.Alexandridis, B. Lindman]/ P. Linse – Amsterdam: Elsevier, 2000 –p.13-40
468. Antonietti M. Self-organization of functional polymers/ M.Antonietti // Nature Materials - 2003 - Vol.2 – p.9-10
469. Ordered Reactive Nanomembranes/Nanotemplates from Thin Films of Block Copolymer Supramolecular Assembly/ A.Sidorenko, I.Tokarev, S.Minko, M.Stamm.// J. Am. Chem. Soc. - 2003 -Vol. 125, 12211-12216
470. Alexandridis P. Block copolymer-directed metal nanoparticle morphogenesis and organization/ P.Alexandridis, M.Tsianou. // European Polymer Journal - 2011 - Vol.47(4) - P.569–583
471. Block copolymer compatibilization of cocontinuous polymer blends/ J.A.Galloway, H.K.Jeon, J.R.Bell, C.W.Macosko. // Polymer – 2005 – Vol.46 - p.183–191
472. Jones R.A.L. Polymers at Surfaces and Interfaces/ R.A.L. Jones, R.W. Richards – Cambridge, Cambridge University Press, 1999 -377p
473. Kim F.S. One-Dimensional Nanostructures of π -Conjugated Molecular Systems: Assembly, Properties, and Applications from Photovoltaics, Sensors, and Nanophotonics to Nanoelectronics/ F.S.Kim, G.Ren, S.A.Jenekhe // Chem. Mater., 2011, 23 (3), pp 682–732
474. Puzari A. Ionic self-assembly and hierarchies of polymeric structures generating nanoscale architecture: opportunities ahead from industrial perspective/ A.Puzari, J.P.Borah. //Rev. Adv. Mater. Sci. – 2013 – Vol.34 - 88-106
475. Nagarajan S. Block copolymerization initiated by Ce(IV)-poly(ethylene glycol) redox system – kinetics and characterization / S. Nagarajan, K. Srinivasan // European Polymer Journal. – 1994. – Vol. 30 (1) – С. 113–119
476. Mahadevaiah. Polymerization of Acrylonitrile Initiated by Ce(IV)-Sucrose Redox System: A Kinetic Study/ Mahadevaiah, T.Demappa, Sangappa, B.A.Katoon // Journal of Applied Polymer Science – 2008- Vol. 108(6) -p.3760–3768
477. Jeong Y.-I. Synthesis of Dextran/Methoxy Poly(ethylene glycol) Block Copolymer/ Y.-I.Jeong, D.-G.Kim, D.-H.Kang. // Journal of Chemistry - 2013 –Vol.2013 - Article ID 414185(7 p.)

478. Palanivelu M. Aqueous Polymerization of Acrylonitrile with Cerium(IV)- p-Hydroxyacetophenone Redox System/ M.Palanivelu, K.E.N. Nalla Mohamed, M.Prem Nawaz // E-Journal of Chemistry – 2012 - 9(1) –p.359-364
479. A Kinetic Study of Block Copolymerization of Poly(diethylene glycol phthalic anhydride) and Methyl Acrylate / L.Bai, Y.Liu, M.Run, K.Deng// Iranian Polymer Journal – 2006 – Vol.15 (7) – p.577-582
480. Пат.50321А України, МПК C08F12/22, C08F 18/08, C08F 20/18, C08F 22/06. Карболанцюгові олігоперокси для ініціювання радикальних реакцій. / Заїченко О.С., Курисько Т.С., Мітіна Н.Є., Гевусь О.І., Дикий М.А.; Національний університет «Львівська політехніка»; Заявл. 21.12.2001, Опубл. 15.10.2002, Бюл. № 10. – 3с.
481. Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media/ J.Chen, S.K.Spear, J.G.Huddleston, R.D.Rogers // Green. Chem. – 2005 – Vol. 7 – p. 64–82
482. Synthesis of Lead Nickel Niobate–Barium Titanate System by Oxidation of Polyethylene Glycol–Cation Complex/ N.Uekawa, T.Sukegawa, K.Kakegawa, Y.Sasaki // J. Am. Ceram. Soc. -2002 – Vol. 85(2) - p.329–34
483. Курц А.Л. Одно- и двухатомные спирты. Простые эфиры и их сернистые аналоги/ Курц А.Л., Брусова Г.П., Демьянович В.М. – Москва, Из-во МГУ, 1999 – 65с.
484. Öz N. Aminomethylene phosphonic acid–ceric ion redox systems for aqueous polymerization of vinyl monomers/ N.Öz, A.Akar // European Polymer Journal – 2000 – Vol.36(1) - p.193–199
485. Demappa T. Polymerization of Acrylonitrile Initiated by Cerium (IV)-Oxalic Acid Redox System: A Kinetic Study / T.Demappa, Mahadevaiah // Journal of Applied Polymer Science – 2008 - Vol. 108, p.1667–1674
486. Preparation of multiphase block copolymers by redox polymerization process / B.Hazer, I.Cakmak, S.Denizligi, Y.Yagci // Die Angewandte Makromolekulare Chemie – 1992 –Vol.195 –p. 121-127
487. Радикальная теломеризация /Р.Х.Фрейдлина, Ф.К.Величко, С.С.Злотский и др.—М.: Химия, 1988. — 288 с.
488. Surface-Initiated Polymerization of 2-Hydroxyethyl Methacrylate from Heterotelechelic Oligoperoxide-Coated γ -Fe₂O₃ Nanoparticles and their Engulfment by Mammalian Cells / D.Horak, T.Shagotova, N.Mitina, M.Trchova, N.Boiko, M.Babic, R.Stoika, J.Kovarova, O.Hevus, M.J.Benes, O.Klyuchivska, P.Holler, A.Zaichenko //Chem. Mater.. – 2011. - № 23 - P. 2637–2649.
489. Міцелярні наноконтейнери на основі блок-кополімерів з хімічно комплементарними компонентами для токсичних нерозчинних у воді лікарських субстанцій / Т. Б. Желтоножська, В. В. Недашківська, С. В. Федорчук, та ін.// Доповіді Національної академії наук України. - 2011. - № 6. - С. 143-150.
490. Nagarajan S. Poly(ethylene glycol) block copolymers by redox process: kinetics, synthesis and characterization/ S. Nagarajan, S.Sudhakar, K.S.V.Srinivasan. // Pure &App. Chem. -1998 - Vol. 70(6) - p. 245-1248.
491. Block and Graft Copolymers/ A.E.Muftuoglu, M.A.Tasdelen, Y.Yagci, M.K.Mishra // in book: Handbook of Vinyl Polymers: Radical Polymerization, Process, and Technology [eds.: M.Mishra, Y.Yagci] - Boca Raton(US): CRC Press, 2008 –p. 307-344
492. Saha S.K. Redox polymerization initiated by Mn³⁺ ions in nonaqueous medium / S. K. Saha, N. K. Chakrabarty, A. K. Chaudhuri //Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition. – 1983 – Vol. 21 (12) – P. 963-967.
493. Гальперина Н.И. Радикальная полимеризация кислот акрилового ряда в полярных растворителях/ Автореферат дис. кан.наук хим. наук: 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений» . – Москва, 1976.- 20с.
494. Rogers S.C. Ab initio molecular orbital calculations on the Q-e scheme for predicting reactivity in free-radical copolymerization/ S.C.Rogers, W.C.Mackrodt// Polymer – 1994 - V. 35(6) - p.1258-1267
495. Rate of Radical Polymerization of N,N-Dimethylaminoethyl Methacrylate in Cyclohexane/ K.Fujimori, A.S.Brown, M.J.Costigan, I.E.Craven// Polymer Bulletin – 1984 - 12, 349-352 (1984)
496. Nagarajan S. Efficiency of Ceric ions of oxidation and polymerization—A Review / S. Nagarajan, K. S. V. Srinivasan // Journal of Polymer Science: Part C – 1998. – Vol. 38. – №1. – p.53-76.

497. Thickett S. Emulsion polymerization: State of the art in kinetics and mechanisms / S. Thickett, R. Gilbert. // *Polymer*. – 2007. – №48. – С. 6965–6991.
498. Вивчення кінетики термічного розкладу 1-ізопропіл-3 (або 4) - [1-(трет-бутилперокси)-1-метил-етил] бензену у рідкій фазі / Т. В. Скорохода, М. Б. Рабик, Є. Б. Івановський, Н. Є. Мітіна, О. І. Гевусь, О. С. Заїченко // *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*. – 2010. – № 677 : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – С. 157–160.
499. Václavek V. Regulation of molecular weight of styrene-butadiene rubber. III. Choice of regulator from the homologous series of aliphatic mercaptans / V. Václavek // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2003. – Vol. 11, № 10. – P. 1903–1914.
500. Abraham S. Molecularly engineered p(HEMA)-based hydrogels for implant biochip biocompatibility / S. Abraham, S. Brahim, K. Ishihara, A. Guiseppi-Elie // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26, Iss. 23. – P. 4767–4778
501. The effect of polymer architecture on the nano self-assemblies based on novel comb-shaped amphiphilic poly(allylamine)/ C.Thompson, C.Ding, X.Qu, et.al. // *Colloid Polym. Sci.* – 2008 – Vol.286 – p.1511-1526.
502. Effect of Polymer Amphiphilicity on Loading of a Therapeutic Enzyme into Protective Filamentous and Spherical Polymer Nanocarriers/ E.A.Simone, T.D.Dziubla, F.Colon-Gonzalez, et.al.// *Biomacromolecules* - 2007 – Vol. 8 (12) – p.3914–3921
503. Novel fluorescent amphiphilic poly(allylamine) and their supramacromolecular self-assemblies in aqueous media/ C.Hoskins, P.K.T.Lin, L.Telley, W-P. Cheng// *Polym. Adv. Technol.* – 2012 – Vol.23(3) – p.710-719.
504. Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media / J. Chen, S. K. Spear, J. G. Huddleston [et al.] // *Green. Chem.* – 2005. Vol. 7. – P.64–82
505. Jones M. Polymeric micelles - a new generation of colloidal drug carriers / M. Jones, J. Leroux // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 1999. №48. – P.101-111.
506. Hyperbranched Copolymer Micelles as Delivery Vehicles of Doxorubicin in Breast Cancer Cells / X. Zeng, Y. Zhang, Z. Wu [et al.] // *Journal of Polymer Science Part A*. - 2012. – Vol.50. – P. 280–288.
507. Schmidt P.W. Small-angle scattering studies of disordered, porous and fractal systems./ P.W. Schmidt // *J Appl Cryst.* – 1991 – Vol. 24(5) – p.414-435
508. Schmidt P.W. Some Fundamental Concepts and Techniques Useful in Small-Angle Scattering Studies of Disordered Solids. / P.W. Schmidt// *In Modern Aspects of Small-Angle Scattering* [Ed.: H.Brumberger] –Amsterdam, Springer, 1995 - p.1-56
509. Synthesis and reactivity of the aquation product of the antitumor complex trans-[Ru (III)Cl₄(indazole)₂] / B.Cebrian-Losantos, E. Reisner, C. R. Kowol, et.al//*Inorg. Chem.* -2008- Vol.47 – p.6513-6523.
510. From bench to bedside-preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole) ruthenate (III)] (KP1019 or FFC14A)/ C.G.Hartinger, S.Zorbas-Seifried, M.A.Jakupec, et.al. // *J. Inorg. Biochem.* – 2006 –Vol.100 - p 891-904
511. Polyethylene Glycol-Diacyllipid Micelles Demonstrate Increased Accumulation in Subcutaneous Tumors in Mice/ A.N.Lukyanov, Z.Gao, L.Mazzola.V.P.Torchilin// *Pharmaceutical Research* - 2002, - Vol. 19(10)-P.1424–1429
512. Wang J. Polymeric Micelles for Delivery of Poorly Soluble Drugs: Preparation and Anticancer Activity In Vitro of Paclitaxel Incorporated into Mixed Micelles Based on Poly(ethylene Glycol)-Lipid Conjugate and Positively Charged Lipids/ J.Wang, D.Mongayt, V.P.Torchilin// *J Drug Target.* - 2005 – Vol.13(1) – P.73–80.
513. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy / S.Rivankar// *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, - 2014 - Vol. 10(4) - P. 853-858
514. Allen T.M. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications/T.M.Allen, P.R.Cullis// *Advanced Drug Delivery Reviews* - 2013 – Vol.65 –P. 36–48
515. Effect of Comonomer Hydrophilicity and Ionization on the Lower Critical Solution Temperature of N-Isopropylacrylamide Copolymers / H. Feil, Y. H. Bae, J.Feijen [et al.] // *Macromolecules*. – 1993. - № 26. – P.2496-2500.

516. Podgornik R. Polyelectrolyte bridging interactions between charged macromolecules/ R.Podgornik, M. Ličer. // *Current Opinion in Colloid & Interface Science* - 2006 – Vol. 11(5) - P.273–279.
517. Рябцева А.О. Синтез полімерних носіїв ліків з поліетиленгліколевими та поліелектролітними бічними ланцюгами на основі епоксидовмісних поліпероксидів: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.06 «Хімія високомолекулярних сполук»/ А.О.Рябцева. – Львів, 2013. – 164 с.
518. Biodegradable poly(ester amine) based on glycerol dimethacrylate and polyethylenimine as a gene carrier/ Arote R.B., Hwang S.K., Yoo M.K., et al. // *J Gene Med* – 2008 – Vol.10 - p. 1223-1235.
519. Current Progress in Gene Delivery Technology Based on Chemical Methods and Nano-carriers / L.Jin, X.Zeng, M.Liu, Y.Deng, N.He// *Theranostics* - 2014 -V.4(3) - p. 240-255.
520. Polyethylenimine with acid-labile linkages as a biodegradable gene carrier/ Kim Y.H., Park J.H., Lee M., et al.// *J Control Release* - 2005 – Vol. 103 – p. 209-219.
521. Krishnamoorthy G. Structure and dynamics of condensed DNA probed by 1,1'-(4,4,8,8-tetramethyl-4,8-diazaundecamethylene)bis[4-[[3- methylbenz-1,3-oxazol-2-yl]methylidene]-1,4-dihydroquinolinium] tetraiodide fluorescence/ G.Krishnamoorthy, G.Duportail, Y.Mely // *Biochemistry* - 2002 –Vol. 41 –p. 15277-1528
522. York P. The design of dosage forms/ P.York// in: *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form De-sign* [Ed.: M.E.Aulton]– Edinburgh ; New York : Churchill Livingstone, 2002 – p.1-13.
523. Daughton C.G. Lower-dose prescribing: Minimizing “side effects” of pharmaceuticals on society and the environment/ C.G.Daughton, I.S.Ruhoy // *Science of The Total Environment* – 2013 – Vol.443(15) - p.324–337
524. Антитоксичні ефекти N-стеароїлетаноламіну в суспензії та у складі нанокомпозитного комплексу в органах мишей з карциномою Льюїс за введення доксорубіцину/ Є.А.Гудзь, Н.М.Гула, Т.О.Хмель, та інш. // *Укр. біохім. журн.* - 2012 - т. 84, № 4 - с. 61-69
525. Wagner H. Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals/ H. Wagner, G. Ulrich-Merzenich. // *Phytomedicine* - 2009 – Vol.16(2) – p. 97–110
526. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters/ H.Sanderson, D.J. Johnson, T.Reitsma, R.A. Brain, et.al.// *Regulatory Toxicology and Pharmacology* -2004, - Vol.39(2) –p.158-183
527. Nanoformulation Improves Activity of the (pre)Clinical Anticancer Ruthenium Complex KP1019 / P. Heffeter, A. Riabtseva, Y. Senkiv [et al.] // *J. Biomed. Nanotechnol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 1–8.
528. Torchilin V.P. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs/ V.P.Torchilin // *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* – 2004 - Vol.61 (19) – p.2549-2559
529. Нанолікарства. Концепції доставки лікарств в нанонауку / гл. ред. А. Лампрехт. — М.: Научный мир, 2010. — 232 с.
530. Buse J. Properties, engineering and applications of lipid-based nanoparticle drug-delivery systems: current research and advances / J. Buse, A. El-Aneed // *Nanomedicine (Lond).* — 2010. — Vol. 5, № 8. — P. 1237–1260.
531. Jin S.E. Multiscale observation of biological interactions of nanocarriers: from nano to macro / S.E. Jin, J.W. Bae, S. Hong // *Microsc. Res. Tech.* — 2010. — Vol. 73, № 9. — P. 813–823.
532. Nanoparticles bearing polyethyleneglycol-coupled transferring as gene carriers: preparation and in vitro evaluation / Y. Li, M. Ogris, E. W&gner [et al.] // *Int. J. Pharm.* — 2003 — Vol. 259. — P. 93–101.
533. Igarashi E. Factors affecting toxicity and efficacy of polymeric nanomedicines // *Toxicology and Applied Pharmacology.* — 2008. — Vol. 229. — P. 121–134.
534. Zhang J. Polymeric nano-assemblies as emerging delivery carriers for therapeutic applications: a review of recent patents / J. Zhang, S. Li, X. Li // *Recent Pat Nanotechnol.* — 2009. — Vol. 3, № 3. — P. 225–231.
535. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies / Y. Octavia, C.G. Tocchetti, K.L. Gabrielson [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2012. —Vol. 52(6). — P. 1213–1225.
536. A single dose of doxorubicin-functionalized bow-tie dendrimer cures mice bearing C-26 colon carcinomas / C.C. Lee, E. R. Gillies, M. E. Fox [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 45. — P. 16649–16654.

537. 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
538. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. — К., 1997. — 34 с.
539. Enhanced Anticancer Activity and Circumvention of Resistance Mechanisms by Novel Polymeric/Phospholipidic Nanocarriers of Doxorubicin / Senkiv Yu., Riabtseva A., Heffeter P. [et al.] // J. of Biomed. Nanotechnol. — 2014. — Vol. 10, №7. — P. 1–13.
540. Топчиева И.Н. Применение полиэтиленгликоля в биохимии / И.Н. Топчиева // Успехи химии. — 1980. — Т. XLIX, вып. 3. — С. 494–517.
541. Glastrup J. Degradation of polyethylene glycol. A study of the reaction mechanism in a model molecule: Tetraethylene glycol/ J.Glastrup // Polymer Degradation and Stability – 1996 – Vol.52(3) -p. 217-222
542. Ulbricht J. On the biodegradability of polyethylene glycol, polypeptoids and poly(2-oxazoline)s/ J.Ulbricht, R.Jordan, R.Luxenhofer // Biomaterials – 2014 – Vol.35 – p.4848-4861
543. Kinetic Features and Molecular — Weight Characteristics of Terpolymerization Products of the Systems Based on Vinyl Acetate and 2-tert-Butyl-peroxy-2-Metyl-5-Hexene-3-yne/ Zaichenko A., Voronov S., Shevchuk O., et.al. // Journal of Applied Polymer Science. — 1997. — Vol. 67. — P. 1061–1066.
544. Дослідження біохімічних показників кардіотоксичної дії нових протипухлинних похідних 4-тіазолідинонів і доксорубіцину у комплексах із поліетиленглікольвмісним полімерним носієм у сироватці крові щурів / Л.І. Кобилінська, Д.Я. Гаврилюк, А.О. Рябцева [та ін.] // Укр. біохім. журн. — № 3. — 2014.
545. Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity / Shi Y., Moon M., Dawood S. [et al.] // Herz. — 2011. — 36(4). — P. 296–305.
546. Будкина О.А. Структурно-функциональные закономерности воздействия амфифильных блок-сополимеров на раковые клетки: автореферат дис. канд. хим. наук: 02.00.06 06 «Химия высокомолекулярных соединений»/ О.А. Будкина - Москва.- 2015- 24с.
547. Cytotoxicity and Chemosensitizing Activity of Amphiphilic Poly(glycerol)–Poly(alkylene oxide) Block Copolymers/ T.V.Demina, O.A.Budkina, B G.A.adun, et.al. // Biomacromolecules. – 2014. – Vol. 15. – p. 2672–2681.
548. Cytotoxicity of Nonionic Amphiphilic Copolymers/ O.A.Budkina, T.V.Demina, T.Yu.Dorodnykh, et.al. // Polymer Science, Ser. A, - 2012, - Vol. 54(9) - p. 707–717
549. Pluronic Enhances the Robustness and Reduces the Cell Attachment of Mammalian Cells/ T.Tharmalingam, H.Ghebeh, T.Wuerz, M.Butler // Mol. Biotechnol. — 2008. — Vol. 39(2) — P. 167 – 177
550. Poloxamer 188 copolymer membrane sealant rescues toxicity of amyloid oligomers in vitro/ C.Lasagna-Reeves, C.G.Glabbe, R.Kayed // J. Mol. Biol. — 2009. — V. 391(3) — P. 577 - 585
551. Young R. C. The anthracycline antineoplastic drugs. / R. C.Young, R. F. Ozols, C. E. Myers // N.Engl. J. Med. – 1981. – Vol.305. – P. 139–153.
552. Takemura G. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: From the Cardiotoxic Mechanisms to Management / G. Takemura, H. Fujiwara // Prog. Cardiovasc.Dis. –2007. – Vol.49, № 2. –P.330–352
553. Effects of the anti-cancer drug adriamycin on the energy metabolism of rat heart as measured by in vivo ³¹P-NMR and implications for adriamycin-induced cardiotoxicity. / K. Nicolay, W. P. Aue, J. Seelig [et al.]. // Biochim. Biophys. Acta. – 1987. – Vol. 929 (1). – P. 5–13.
554. Singh T.D. Quantitative Assessment of Expression of Lactate Dehydrogenase and its Isoforms 3 and 4 may Serve as Useful Indicators of Progression of Gallbladder Cancer: A Pilot Study / Singh T.D., Barbhuiya M.A., Gupta S. // Indian J Clin Biochem. – 2011. - Vol.26, №2. – P.146-153
555. Імобілізація доксорубіцину на олігоелектролітному полімерному носії ВЕП-ГМА-ПЕГ підвищує швидкість надходження цього протипухлинного препарату в ракові клітини та ефективність його цитотоксичної дії / Ю. В. Сеньків, А.Р.Рябцева, П.Хеффетер, Н.М.Бойко, та ін. // Біологічні Студії - 2012 - Том 6/№2 - С. 5–16

556. Vitality and morphology of tumor cells treated with 4-tiazolidinone derivatives immobilized on nanoscale polymer carrier / N.M.Boiko, O.Yu.Klyuchivska, L.I.Kobylinska, et.al// *Biotechnologia Acta*, V. 8, No 1, 2015 p.39-48
557. Polyethylenimine-based non-viral gene delivery systems/ U.Lungwitz, M.Breunig, T.Blunk, A.Gupferich // *Europ. J. Pharmac. Biopharmac.* — 2005. — V. 60(2) —P. 247–266.
558. A new tool for the transfection of corneal endothelial cells: Calcium phosphate nanoparticles/ J.Hu, A.Kovtun, A.Tomaszewski et al. // *Acta Biomaterialia*. — 2012. — Vol. 8. —P. 1156–1163.
559. Role of endogenous endonucleases and tissue site in transfection and CpG-mediated immune activation after naked DNA injection/ M.E.Barry, D.Pinto-Gonzalez, F. M.Orson, G.J.McKenzie // *Hum. Gene Ther.* - 1999. — Vol. 10. — P. 2461–2480.
560. Ca²⁺-sensitive cytosolic nucleases prevent efficient delivery to the nucleus of injected plasmids/ H.Pollard, G.Toumaniantz, J.L.Amos, et al. // *J. Gene Med.* — 2001. — V. 3. —P. 153–164.
561. Fu C., Sun X., Liu D. et al. Biodegradable triblock copolymer poly(lactic acid)-poly(ethyleneglycol)-poly(L-lysine)(PLA-PEG-PLL) as a non-viral vector to enhance gene transfection // *Int. J. Mol. Sci.* — 2011. — V. 12,N 2. — P. 1371–1388.
562. He X. X., Wang K., Tan W. et al. Bio-conjugated nanoparticles for DNA protection from cleavage // *J. Am. Chem. Soc.* —2003. — V. 125, N 24. — P. 7168–7169.
563. Roy I., Ohulchanskyy T. Y., Bharali D. J. et al.Optical tracking of organically modified silica nanoparticles as DNA carriers: a nonviral, nanomedicine approach for gene delivery //*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. —V. 102, N 2. — P. 279–284.
564. Genetic transformation of moss *Ceratodon purpureus* by means of polycationic carriers of DNA/ N.S.Finiuk, A.Y.Chaplya, N.Y.Mitina, N.M.Boiko, et.al. // *Cytology and Genetics*- 2014 - Vol.48(6) - p.345-351
565. A novel method for genetic transformation of yeast cells using oligoelectrolyte polymeric nanoscale carriers/ Ye.Filyak, N.Finiuk, N.Mitina, O.Bilyk, et.al.// *BioTechniques* – 2013 - Vol. 54(1) - p. 35–43
566. Non-viral Gene Delivery to HeLa Cells Using Novel Oligoelectrolyte Vector/ Z.Guler, S.Z.Ficen, T.Skorokhoda, Ye.Filyak, et al.// *International Conference on Advances in Biotechnology and Pharmaceutical Sciences (ICABPS)* – 2011- Bangkok Dec., –p.230-237
567. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего/ Т.А. Бодрова, Д.С. Костюшев, Е.Н. Антонова, Д.А. Гнатенко, и др.// *Вестник РАМН* - 2013 - № 1 – с.58-64
568. Scheller E.L. Gene Therapy: Design and Prospects for Craniofacial Regeneration/ E.L. Scheller, P.H. Krebsbach. // *J Dent Res.* - 2009 - Vol.88(7) p. 585–596.

Додаток А. Підтвердження структури пегельованих макроініціаторів з бічними групами та розгалужених кополімерів, отриманих на їх основі.

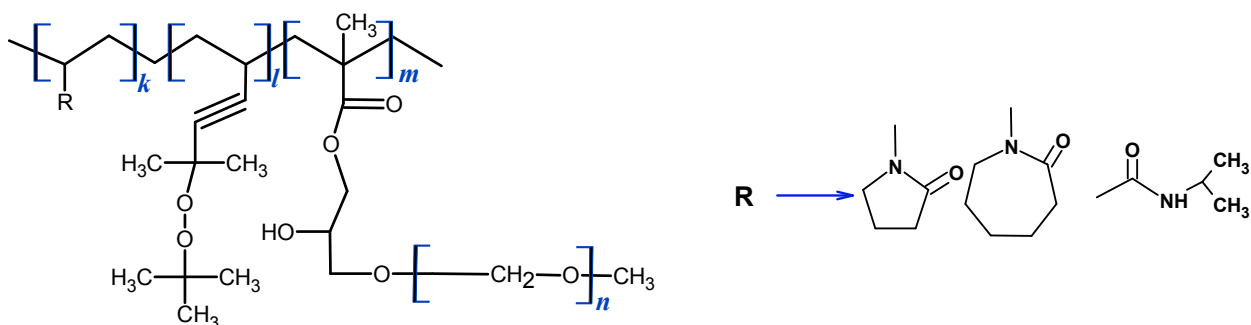


Рис.1. Загальна структура пегельованого макроініціатору

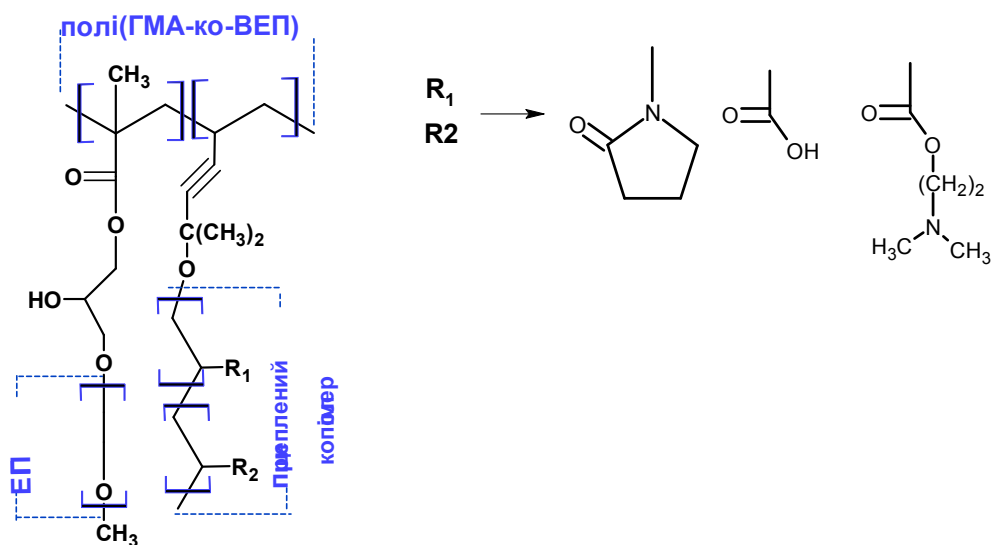


Рис.2. Загальна структура розгалужених кополімерів, отриманих за участю пегельованого макроініціатору

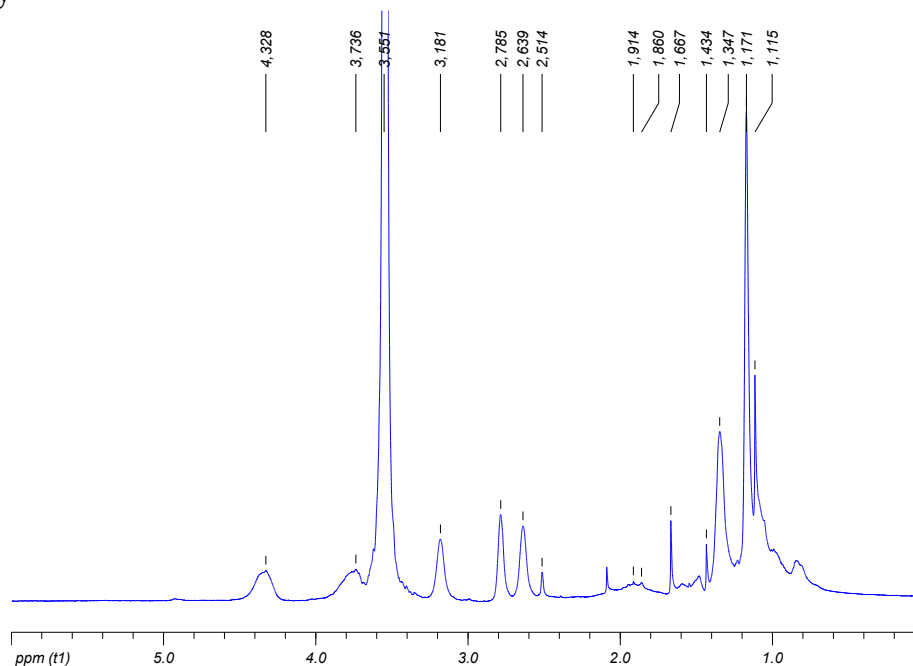


рис.3. ^1H ЯМР спектр кополімеру полі(ВЕП-ко-ГМА) (41,9:58,1)

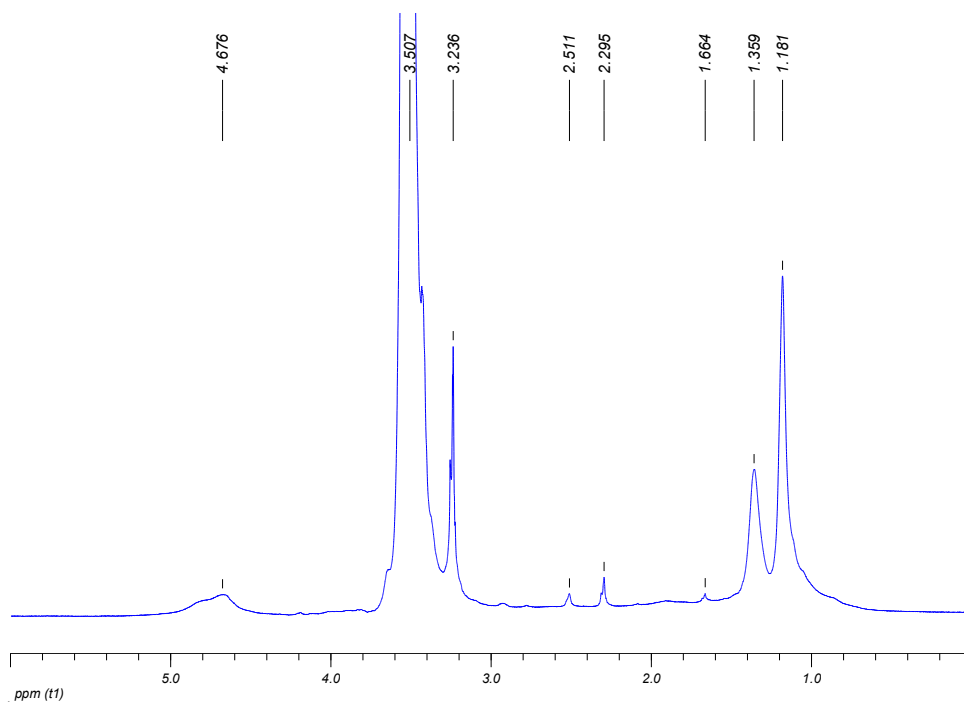


рис.4 ^1H ЯМР спектр кополімеру полі(ВЕП-ко-ГМА)(41,9:58,1 % мол.)-*графт*-ПЕГ

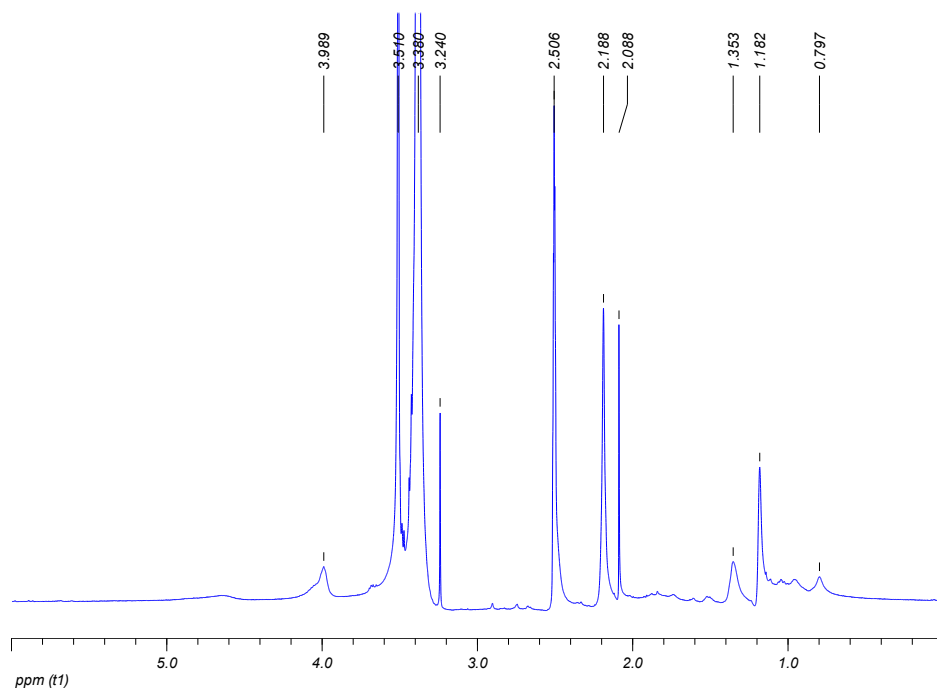


рис.5 ^1H ЯМР спектр кополімеру полі(ВЕП-ко-ГМА)(41,9:58,1 % мол.)--*графт*-ПЕГ-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕП)

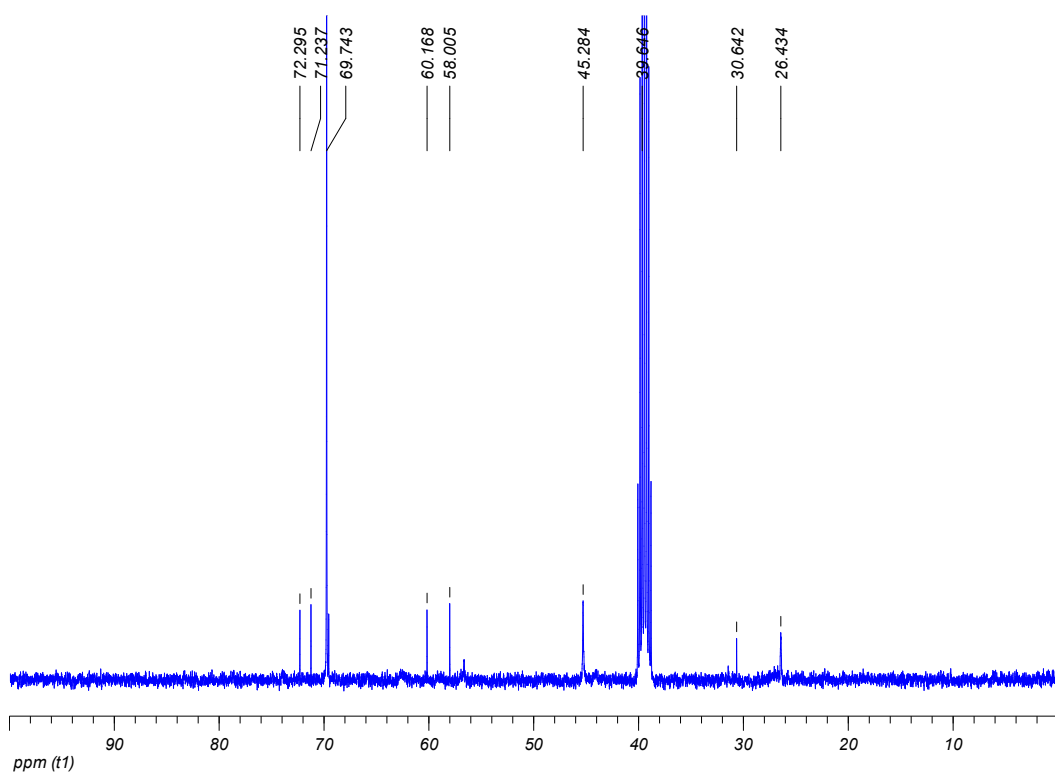


рис.6 ^{13}C ЯМР спектр кополімеру полі(ВЕР-ко-ГМА)(41,9:58,1 % мол.)--*графт*-ПЕГ-*графт*-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕР)

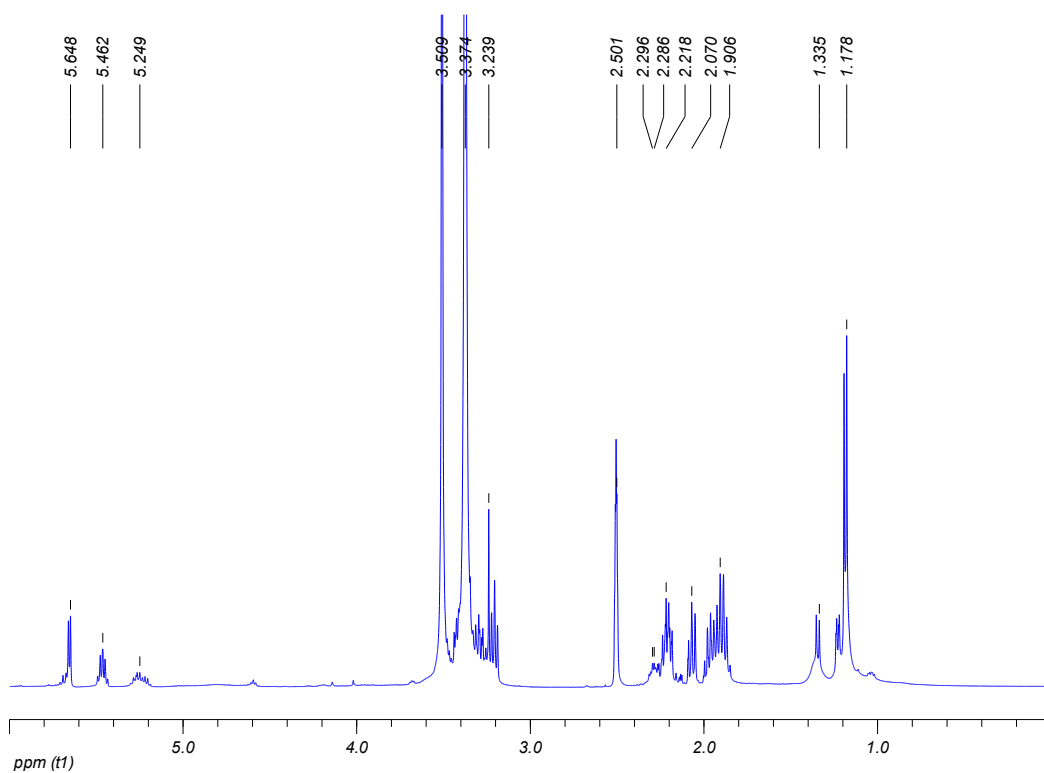


рис.7 ^1H ЯМР спектр кополімеру полі(ВЕР-ко-ГМА) (41,9:58,1 % мол.)-*графт*-ПЕГ-*графт*-полі(НВІ-ко-АК)

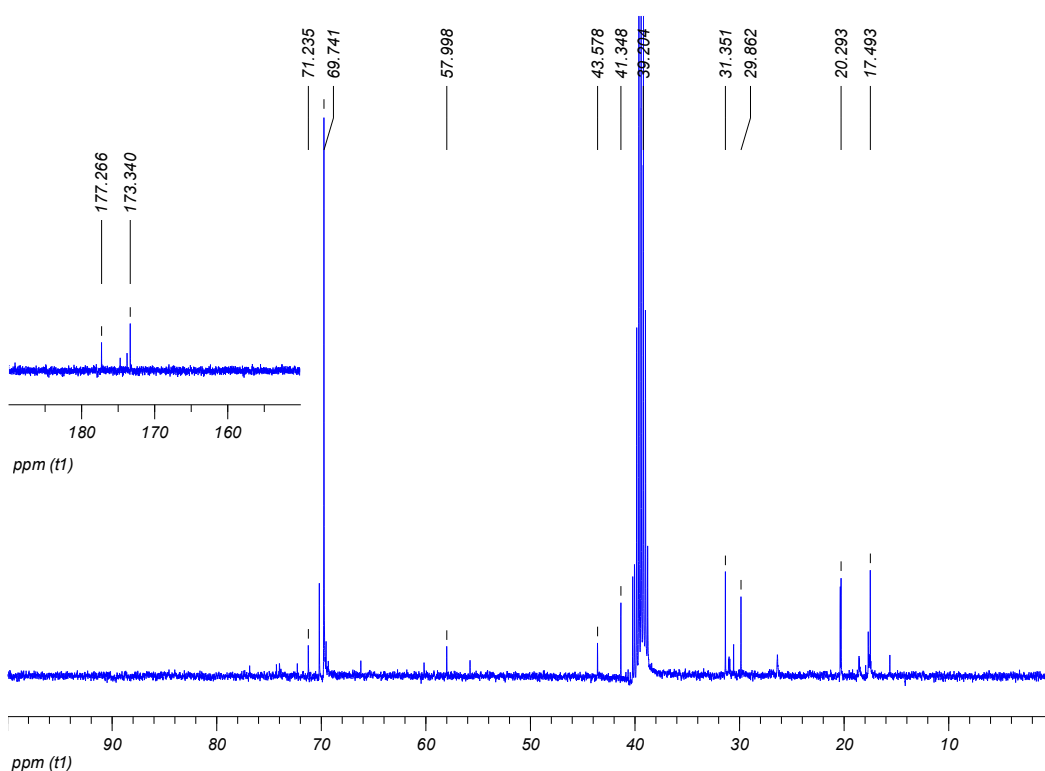


рис.8 ^{13}C ЯМР спектр кополімеру полі(ВЕР-ко-ГМА) (41,9:58,1 % мол.)-*графт*-ПЕГ-*графт*-полі(НВІ-ко-АК)

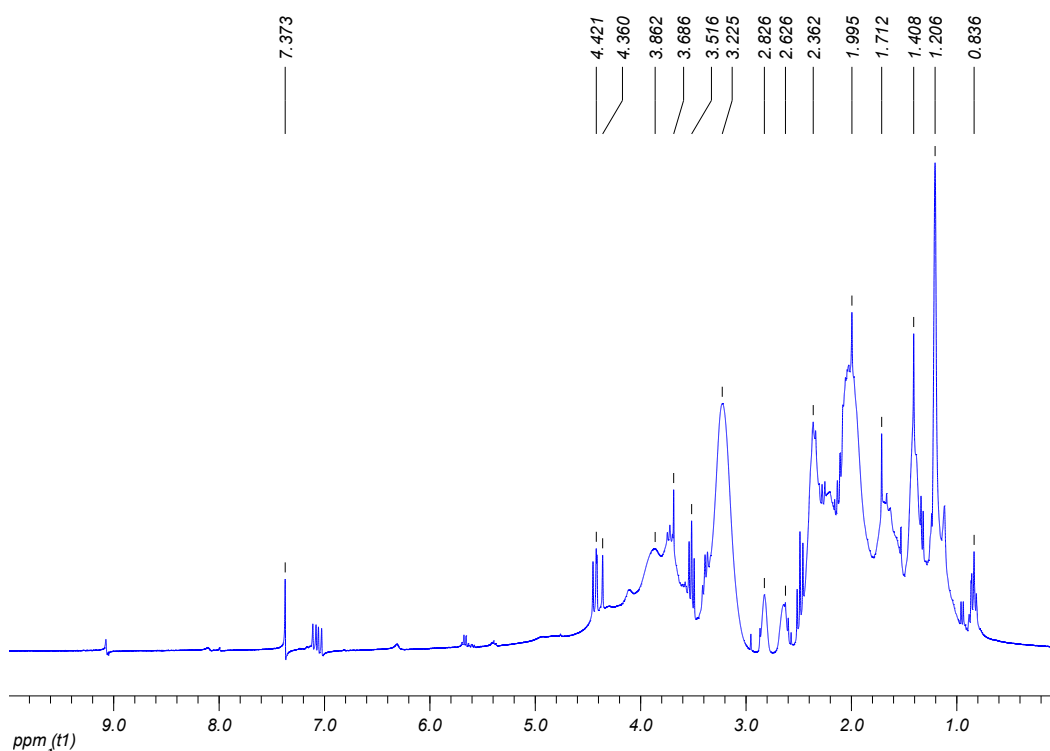


рис.9 ^1H ЯМР спектр кополімеру полі(НВІ-ко-ВЕР-ко-ГМА) (73,2:7,1:16,6 % мол.)

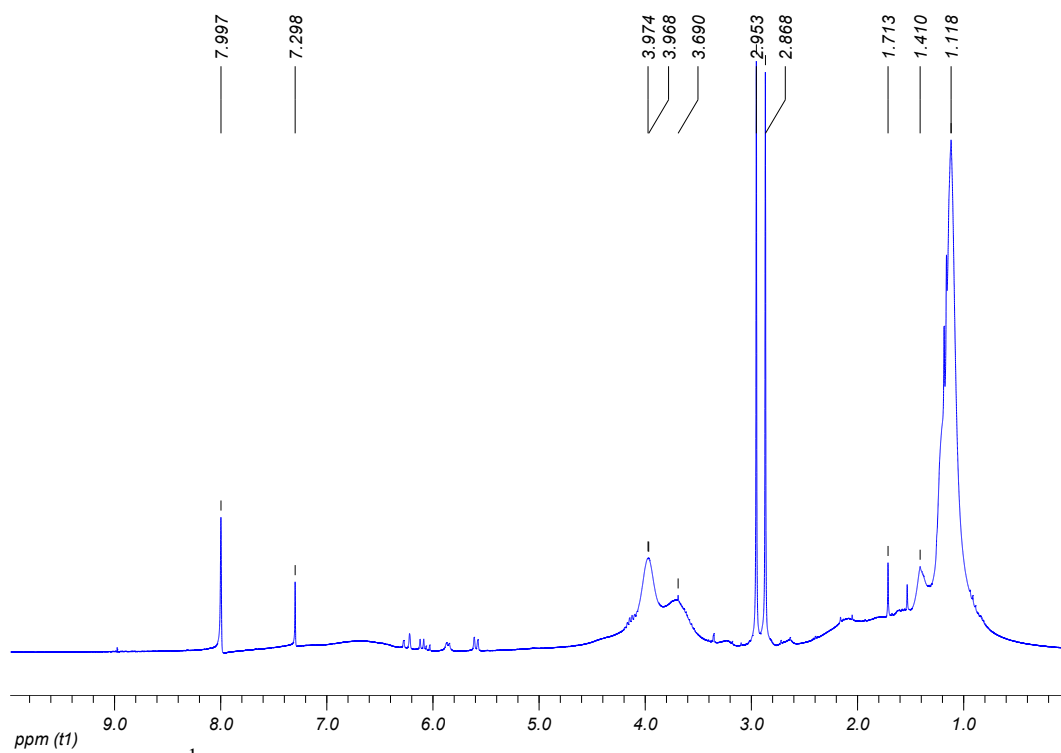


рис.10 ^1H ЯМР спектр кополімеру полі(НІПАМ-ко-ВЕП-ко-ГМА)

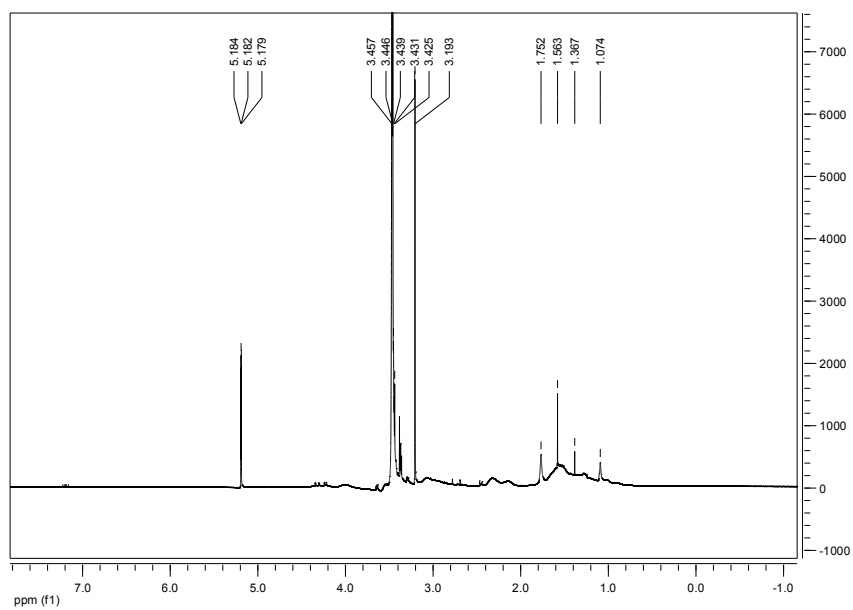


рис.11 ^1H ЯМР спектр кополімеру полі(НВК-ко-ВЕП-ко-ГМА-графт-ПЕГ)

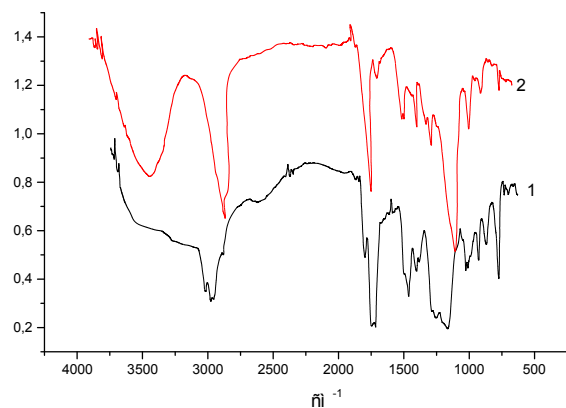


рис.12. ІЧ-спектри полі(ВЕР-ко-ГМА) (1) та полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕР (2)

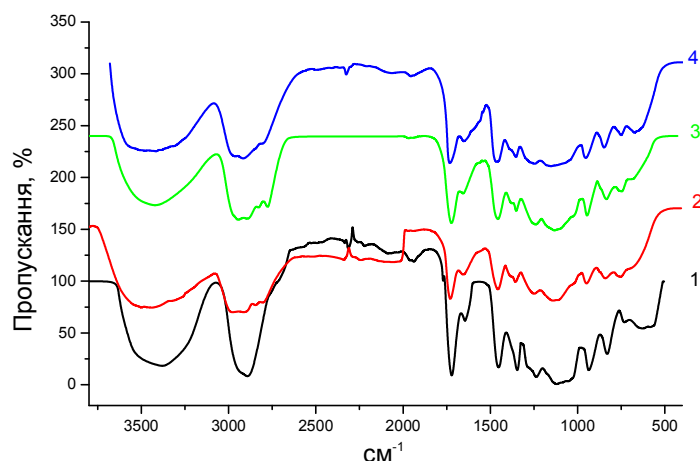


Рис. 13. ІЧ-спектри кополімерів полі(ВЕР-ко-ГМА)(20,5:79,5)-*графт*-ПЕР (1), полі(ВЕР-ко-ГМА)(41,9:58,1)-*графт*-ПЕР-*графт*-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (2), полі(ВЕР-ко-ГМА)(20,5:79,5)-*графт*-ПЕР-*графт*-(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (3), полі(ВЕР-ко-ГМА)(6,9:93,1)-*графт*-ПЕР-*графт*-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (4)

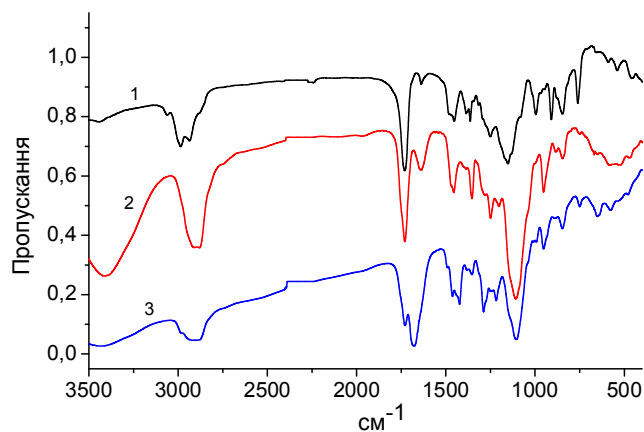


Рис. 14. ІЧ-спектри кополімерів полі(ВЕР-ко-ГМА) (1), полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕР (2) і полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕР-*графт*-полі(ВЕР-ко-АК) (3)

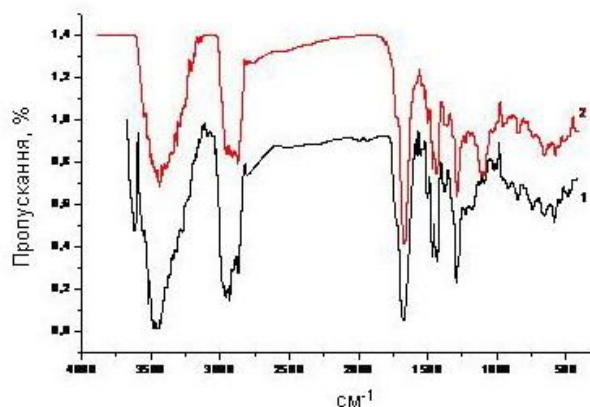


Рис. 15 Рис. 3.30. ІЧ-спектри полі(ВЕР-ко-ВЕР-ко-ГМА) (1) та полі(ВЕР-ко-ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-ПЕР (2)

Додаток Б. Характеристика вихідних сумішей при отриманні епоксидвмісних кополімерів ВЕП та деякі характеристики отриманих кополімерів

Таблиця 1.

Склад мономерної суміші та кополімерів ВЕП та ГМА, що був отриманий в результаті полімеризації (ініціатор- ДАК, 343К)

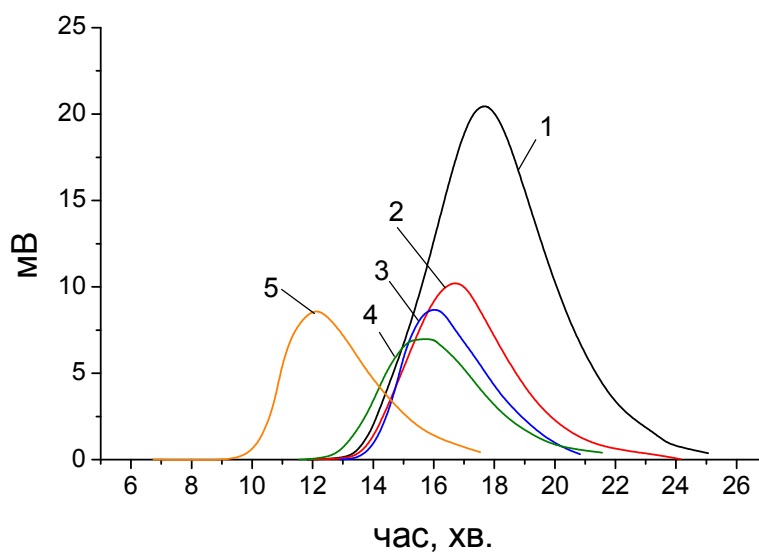
№	Склад мономерної суміші, %мол.		Вміст мономерних ланок у складі кополімеру, %мол.				Середнє відносне відхилення методів аналізу, %
			Визначено методом аналізу функціональних фрагментів		Визначено методом розрахунку складу за вмістом [C]%		
			ВЕП	ГМА	ВЕП	ГМА	
1	3,94	96,06	3,34	96,66	2,99	97,01	5,53
2	7,98	92,02	5,89	94,11	6,75	93,25	6,80
3	12,10	87,90	11,50	88,50	12,23	87,77	3,08
4	20,64	79,36	17,20	82,80	16,46	83,54	2,20
5	43,83	56,17	28,60	71,40	30,39	69,61	3,03
6	70,07	29,93	59,20	40,80	57,03	42,97	1,87

Таблиця 2.

Характеристики складу кополімерів ВЕП з НІПАМ та ВЕП з NBП (ініціатор- ДАК, 343К)

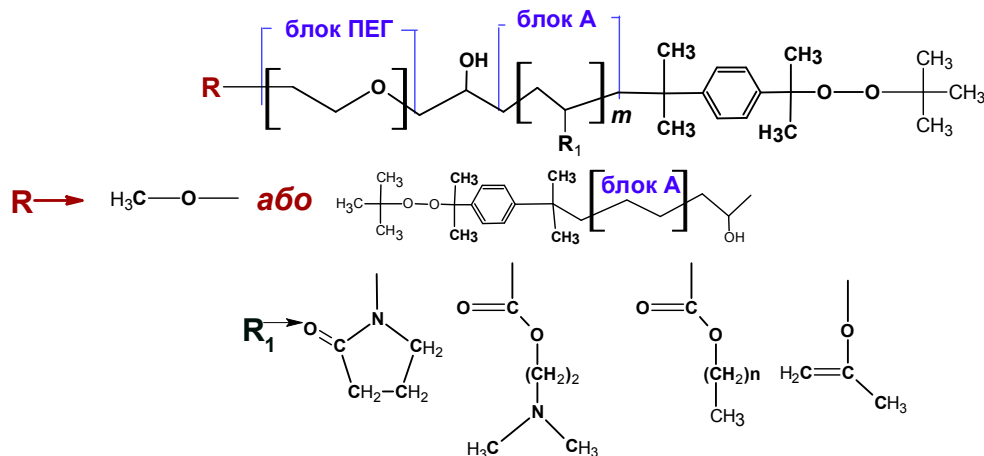
№	Склад мономерної суміші, %мол.				Вміст мономерних ланок у складі кополімеру, %мол.								Середнє відносне відхилення методів аналізу, %
					Визначено методом аналізу функціональних фрагментів				Визначено методом розрахунку складу за вмістом [C]%				
	БЕП	НІПАМ	NBP	NBK	БЕП	НІПАМ*	NBP*	NBK	БЕП	НІПАМ	NBP	NBK	
1	84,8	15,2			88,2	11,8			91,5	8,5			1,85
2	65,1	34,93			73,4	26,7			76,5	23,5			2,10
3	48,2	51,8			60,8	39,2			63,5	36,5			2,14
4	29,3	70,7			44,5	55,5			43,0	57,0			1,69
5	17,2	82,8			29,6	70,4			31,3	68,7			2,84
6	6,5	93,5			19,3	81,7			21,5	78,5			6,09
7	84,6		15,4		98,7		1,3		99,1		0,9		0,25
8	64,7		35,3		95,1		4,9		97,1		2,9		1,07
9	47,8		52,2		90,3		9,7		91,5		8,5		0,67
10	28,9		71,1		84,2		15,8		86,2		13,8		1,16
11	16,9		83,1		58,1		41,9		61,1		38,9		2,54
12	6,3		93,7		67,8		32,2		62,0		38,0		4,46
9	87.0			13.0	98.6			1.4	97,5		5,5		1,45
10	37.8			62.2	87.0			13.0					
11	19.9			80.1	52.7			42.3					
12	7.6			92.4	33.1			66.9	35,0		65,0		1,17

* - вміст ланок NIPAM, NBП та NBK розраховували за результатами елементорганічного аналізу на азот

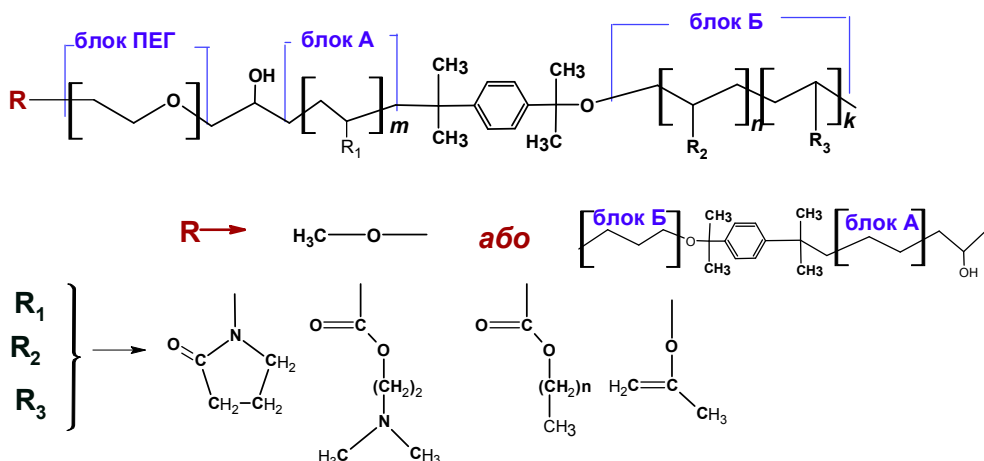


Функції молекулярно-масового розподілу кополімерів полі(ВЕП-ко-ГМА) отриманих при різному співвідношенні комономерів: 1 - 41,9:58,1; 2 - 20,5:79,5; 3 - 19,6:80,4; 4 - 6,9:93,1; 5 - 2,0:98,0 % мол..

Додаток В. Підтвердження структури макроініціаторів блочної структури з кінцевими пероксидними групами та кополімерів, отриманих на їх основі.



Загальна структура пегельованого макроініціатору блочної будови з кінцевою пероксидною групою



Загальна структура кополімерів блочної лінійної будови, отриманих за участю пегельованого макроініціатору з кінцевою пероксидною групою

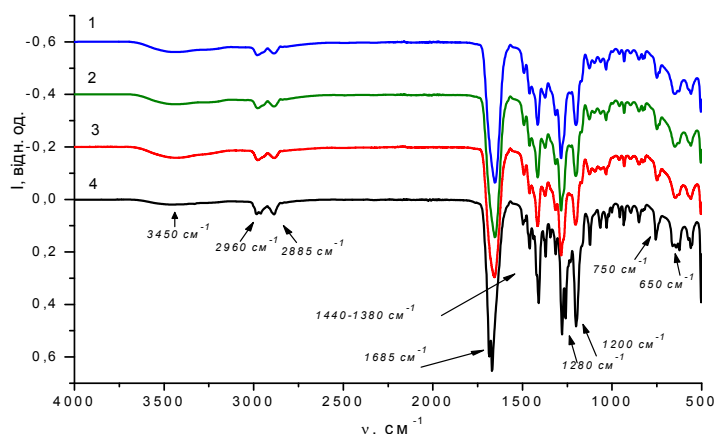


Рис.1 ІЧ-спектри алс-поліNBPI-МП, отриманого в результаті полімеризації, ініційованої редокс системами на основі Се(IV) та аліфатичних спиртів різної молекулярної маси: 1 - прополового, 2 - гексилового, 3 - октилового, 4 – суміші

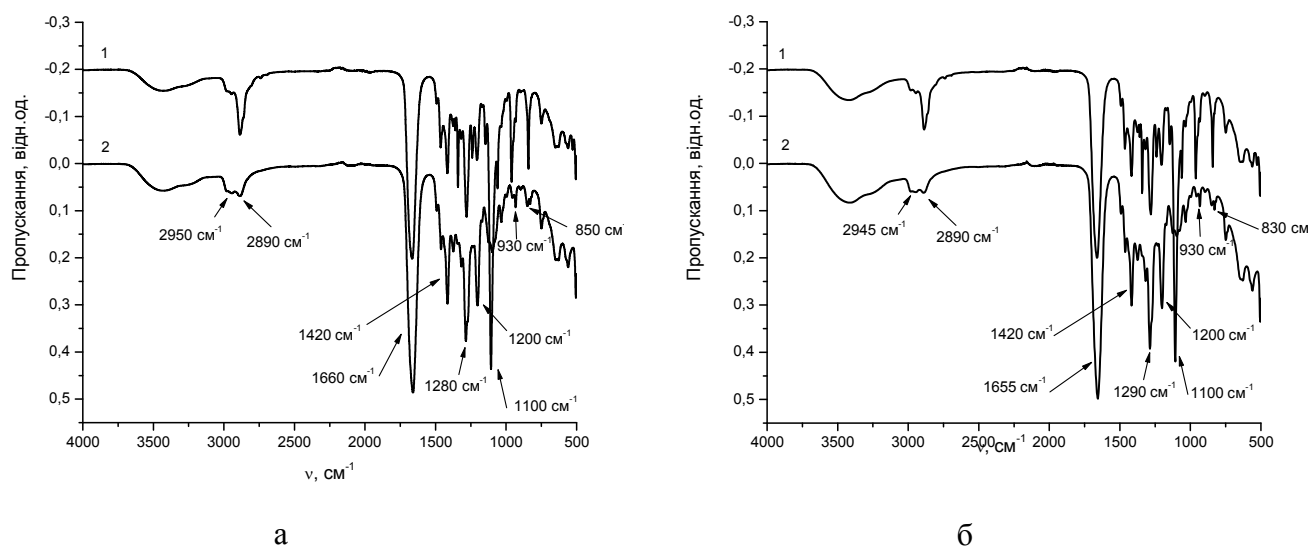


Рис.2 ФП ІЧ-спектри блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (а) та ПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (б), з фрагментами мПЕГ (ПЕГ) різної молекулярної маси: а) 1 - $M_n(\text{мПЕГ}) = 5000$ г/моль, 2 - $M_n(\text{мПЕГ}) = 550$ г/моль; б) 1 - $M_n(\text{ПЕГ}) = 1200$ г/моль, 2 - $M_n(\text{ПЕГ}) = 300$ г/моль

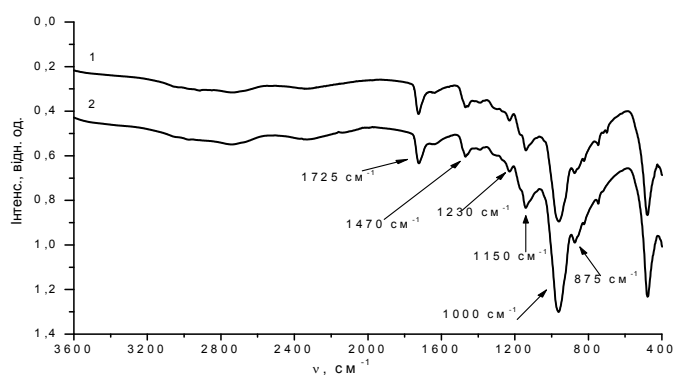


Рис.3 ФП ІЧ-спектри блок кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (1) та ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (2)

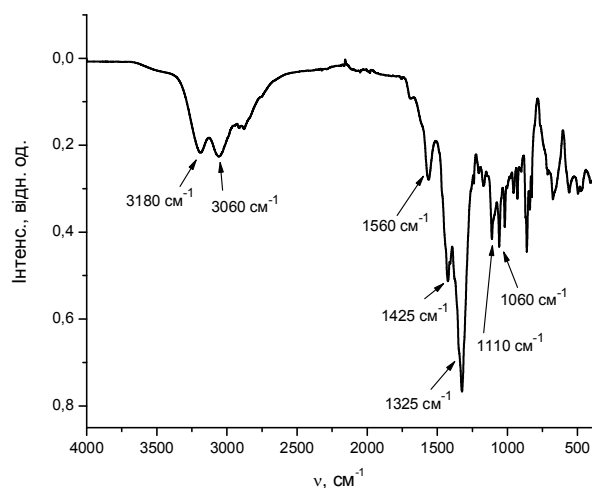


Рис. 4. FTIR-спектр блок кополімеру мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП

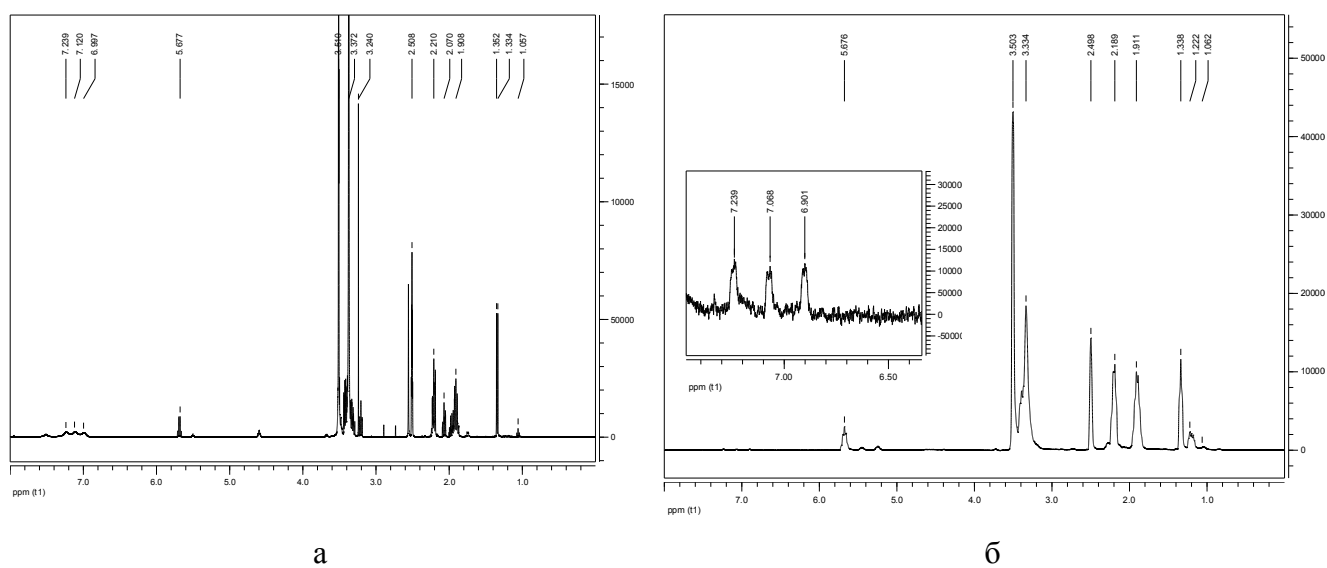


Рис.5 ^1H ЯМР-спектр блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (34,4:64,85:0,75) (а) та ПЕГ[-блок-оліго(НВП)-МП] $_2$ (23,1:76,4:0,5) (б)

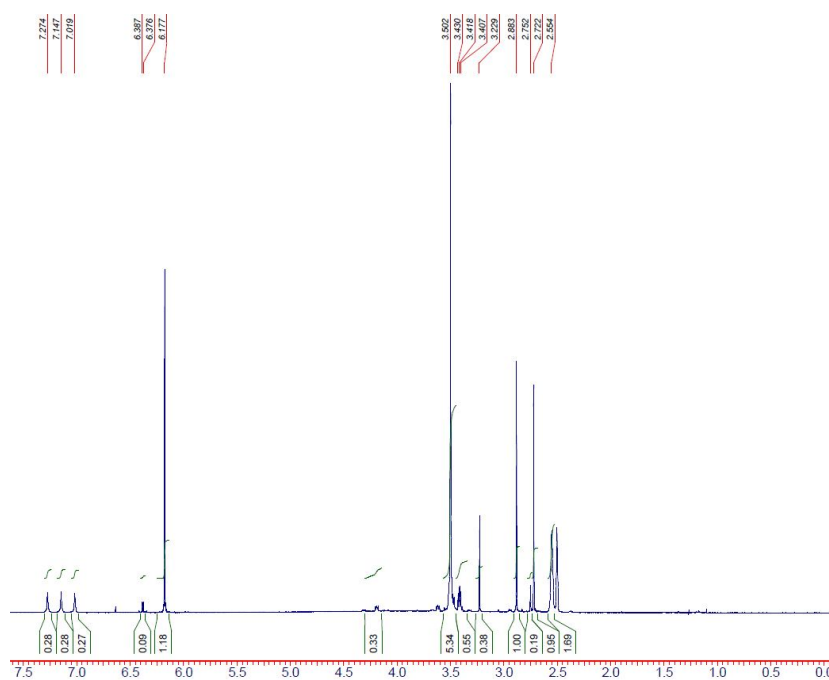


Рис. 6. ^1H ЯМР-спектр блок кополімеру мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП

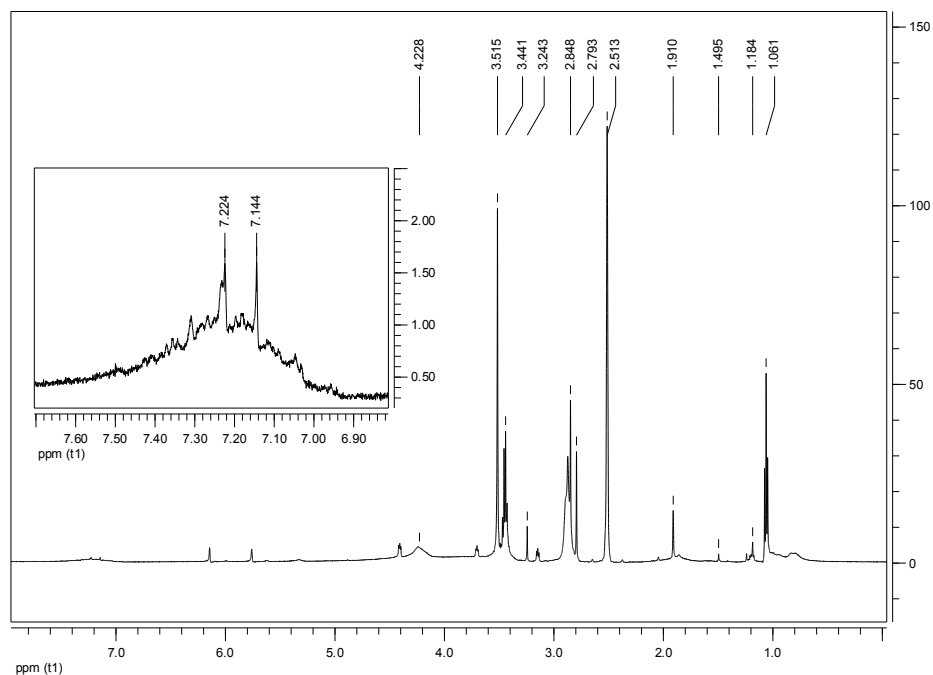


Рис. 7. ЯМР-спектр блок копімеру мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманого в середовищі H_2O , pH=10

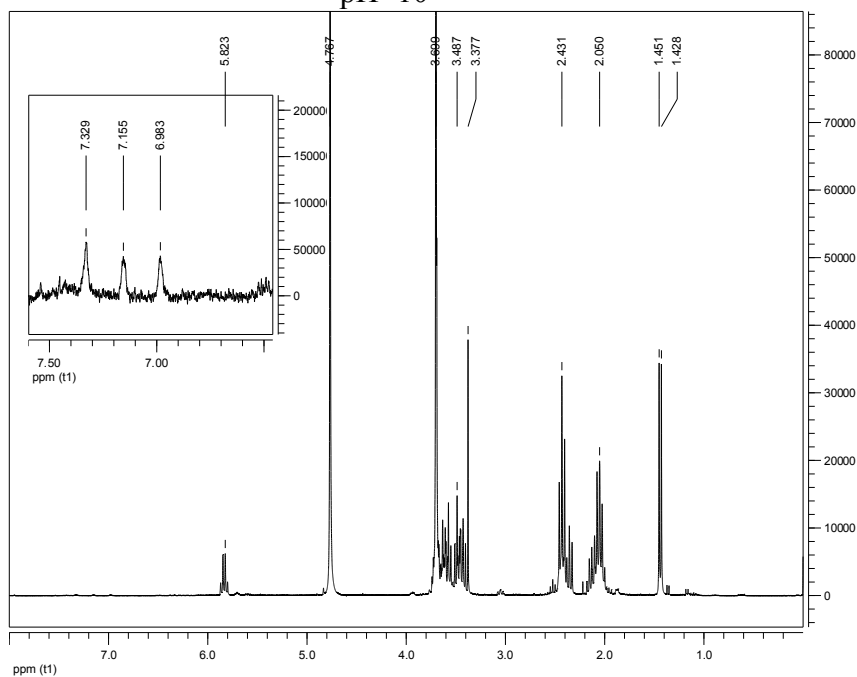


Рис. 8. ^1H ЯМР-спектр кополімеру мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП, отриманого у воді

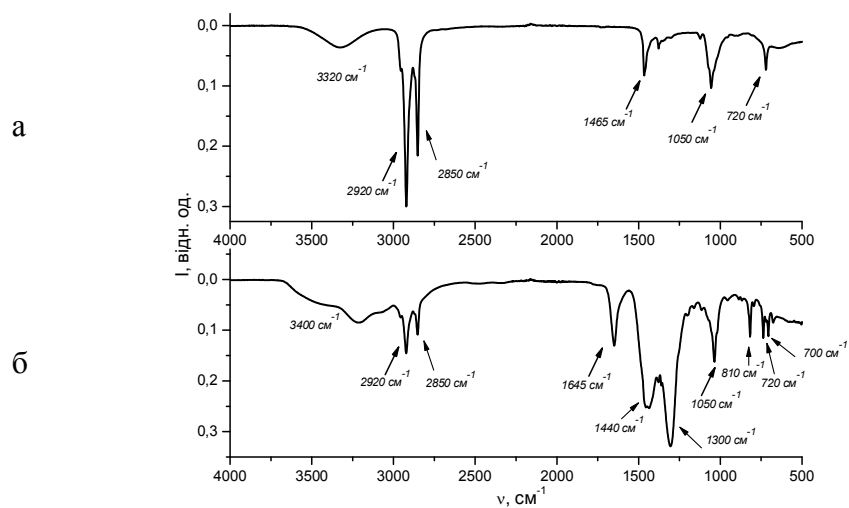


Рис. 9. ФП-ІЧ - спектри суміші спиртів C_{12-14} (а) та продуктів їх взаємодії з МП (б)

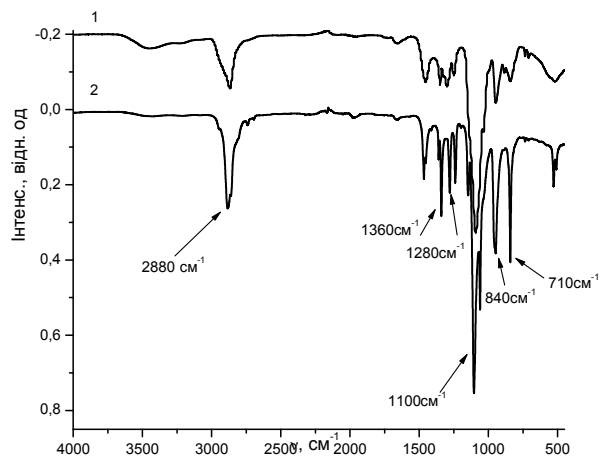


Рис. 10. ІЧ-спектри олігопероксидів $\text{PEG}_{600}\text{-MP}$ (1) та $\text{mPEG}_{2000}\text{-MP}$ (2)

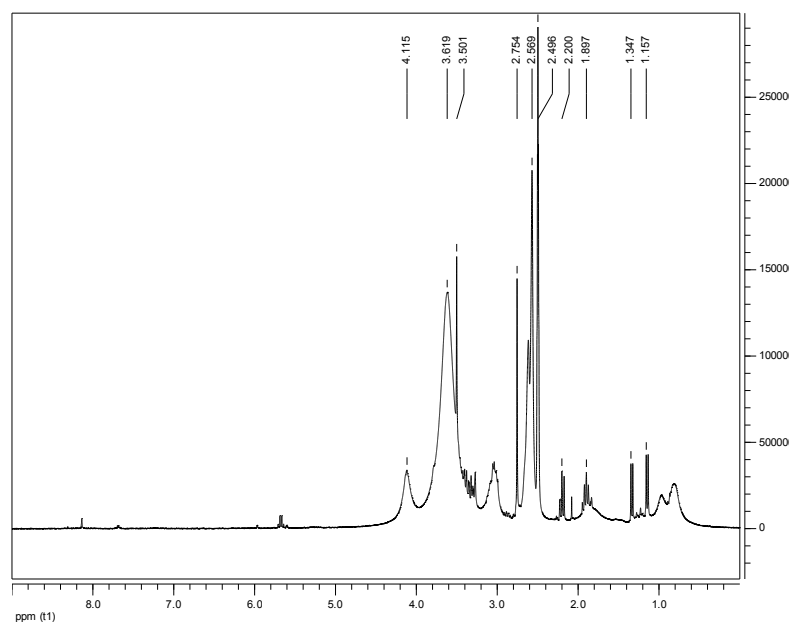


Рис. 11. ^1H ЯМР-спектр полімеру ПЕГ-блок-оліго(НВІ)-блок-полі(ДМАЕМ) (мольне співвідношення ланок 0,9:13,8:85,3; $M_n=10200$ г/моль, $M_w=17600$ г/моль,

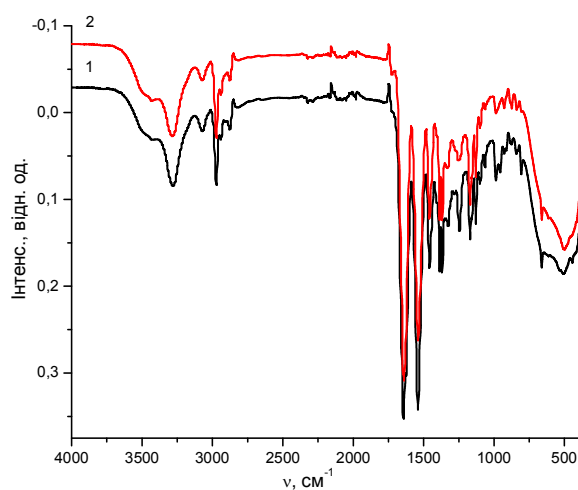
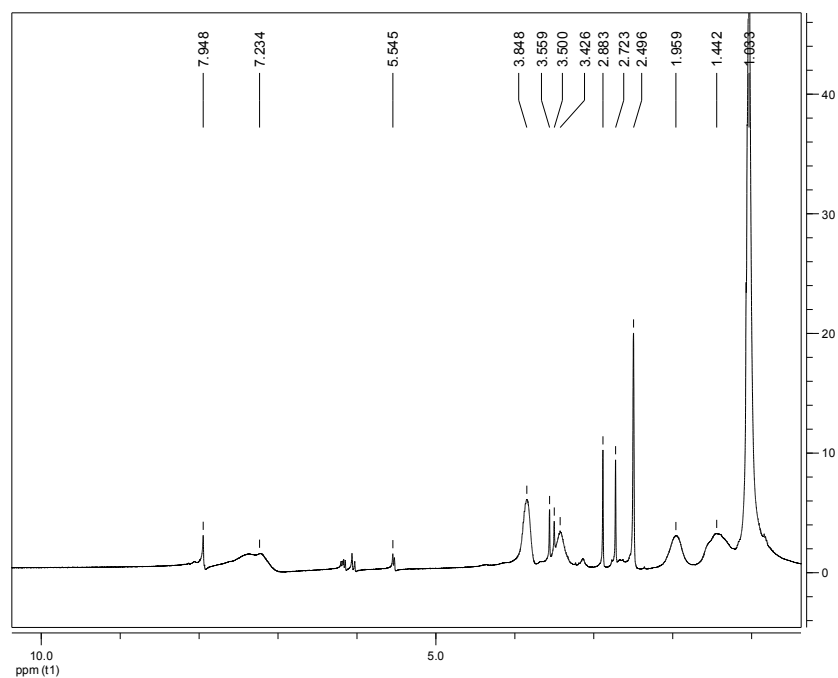
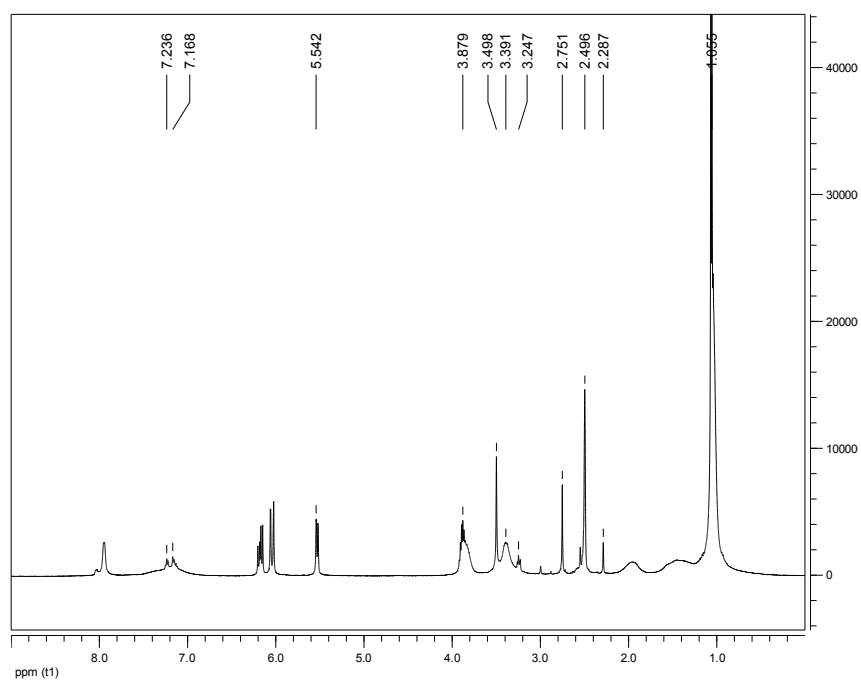


Рис. 12. ФП-ІЧ-спектри блок кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ), отриманих при різній концентрації пероксидних фрагментів в



а



б

Рис. 13. ^1H ЯМР-спектри полімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) (мольне співвідношення ланок 0,25:6,2:93,55) (а) та мПЕГ-блок-оліго(ВА-МА)-блок-полі(НІПАМ) (мольне співвідношення ланок 1,1:26,8:72,1)

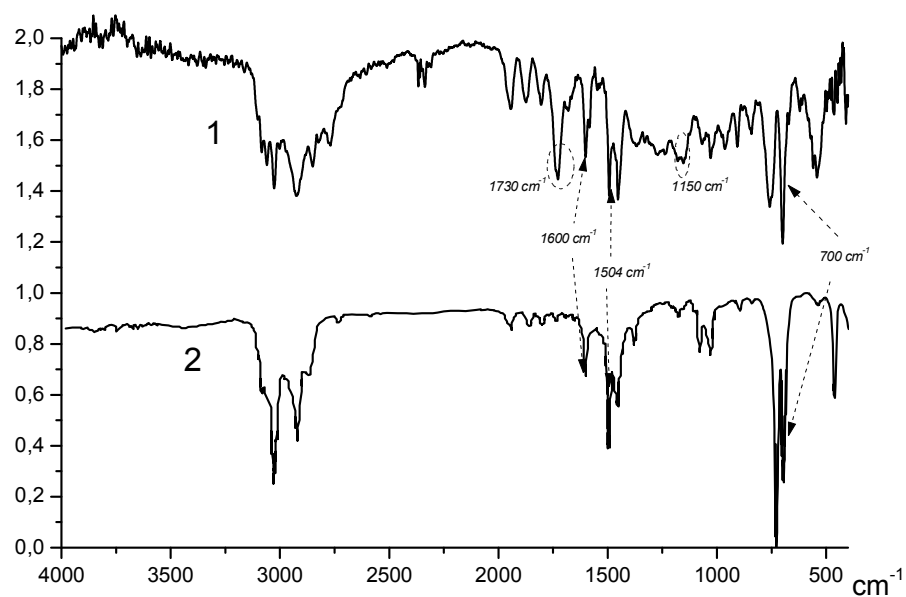


Рис. 14. ІЧ спектри блок-кополімеру оліго(ДМАЕМ-БА)-блок-поліСт, одержаного методом розчинної полімеризації Ст, ініційованої олігопероксидом оліго(ДМАЕМ-БА)-МП (1) та полістиролу, одержаного методом розчинної полімеризації при ініціюванні ДАК (2).

Додаток Г. Кінетичні характеристики полімеризації ініційованої системами Ce^{4+} -мПЕГ550.

Таблиця 1

Кінетичні характеристики полімеризації ($[мон.] = 0,9$ моль/л, ініційованої системами Ce^{4+} -мПЕГ550 г/моль ($[Ce^{4+}] = [мПЕГ]$, $[МП] = 10\%_{мон}$, $T = 298 K$)

Мономер	$[Ініц.] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	S, %	$K \cdot 10^3$, л/(моль·с)	Порядок по ініціатору
стирол	2,73	1,55	18	2,24	0,7
	4,55	3,01	30		
	9,09	5,02	42		
	14,50	4,88	60		
N-вінілпіро- лідон (NBП)	2,73	5,01	40	5,8	0,7
	4,55	6,42	55		
	9,09	7,20	70		
	14,50	15,5	80		
вінілацетат (ВА)	2,73	0,12	2	1,5	1
	5,45	0,20	5		
	9,09	0,30			
	14,50	1,00	57		
вінілацетат : малеїновий анг.(ВА:МА)	2,73	1,04	15	4,52	1
	5,45	2,26	30		
	10,00	4,01	38		
акрилова ки- слота (АК)	2,73	2,37	24	8,57	1
	4,55	3,74	30		
	9,09	7,87	56		

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

Додаток Д. Рівняння залежності швидкості витрати комономерів від конверсії

$$\frac{dM_1}{dS} = M_0 \frac{F_1(M_1, M_2, S)}{\sum_{i=1}^3 F_i(M_1, M_2, S)};$$

$$\frac{dM_2}{dS} = M_0 \frac{F_2(M_1, M_2, S)}{\sum_{i=1}^3 F_i(M_1, M_2, S)};$$

$$\frac{dM_3}{dS} = -M_0 - \frac{dM_1}{dS} - \frac{dM_2}{dS};$$

де

$$\begin{aligned} F_1(M_1, M_2, S) = & \\ & = M_1 \left[\frac{M_1}{r_{21}r_{31}} + \frac{M_2}{r_{31}r_{32}} + \frac{M_0(1-S) - M_1 - M_2}{r_{23}r_{31}} \right] \times \\ & \times \left[M_1 + \frac{M_2}{r_{12}} + \frac{M_0(1-S) - M_1 - M_2}{r_{13}} \right]; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F_2(M_1, M_2, S) = & \\ & = M_2 \left[\frac{M_1}{r_{12}r_{31}} + \frac{M_2}{r_{12}r_{31}} + \frac{M_0(1-S) - M_1 - M_2}{r_{13}r_{32}} \right] \times \\ & \times \left[\frac{M_1}{r_{21}} + M_2 + \frac{M_0(1-S) - M_1 - M_2}{r_{23}} \right]; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F_3(M_1, M_2, S) = & \\ & = [M_0(1-S) - M_1 - M_2] \cdot \left[\frac{M_1}{r_{13}r_{21}} + \frac{M_2}{r_{12}r_{23}} + \frac{M_0(1-S) - M_1 - M_2}{r_{13}r_{32}} \right] \times \\ & \times \left[\frac{M_1}{r_{31}} + \frac{M_2}{r_{32}} + M_0(1-S) - M_1 - M_2 \right]; \end{aligned}$$

M – мольна частка мономеру у суміші;

S – конверсія у мольних частках;

Список використаних джерел

- 1 Taylor D. The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development/ D.Taylor// in: Pharmaceuticals in the Environ-ment [Eds.: R E Hester, R M Harrison] – Landon: Royal Society of Chemistry, 2015 – p.1-33
- 2 Drug delivery systems: An updated review / G.Tiwari, R.Tiwari, B.Sriwastawa,et all. // Int J Pharm Investig - 2012 - 2(1) - p.2–11.
- 3 Graft copolymers with chemically complementary components as a special class of high-molecular-weight compounds/ T.B.Zheltonozhskaya, N.E.Zagdanskaya, O.V.Demchenko, L.N.Momot et al.// Russ Chem Rev. – 2004- Vol.73(8) – P.811–829
- 4 T.B.Zheltonozhskaya. Processes for obtaining linear block copolymers/ T.B.Zheltonozhskaya, S.V.Fedorchuk, V.G.Syromyatnikov// Russ Chem Rev. - 2007 – Vol.76 (8) – P.731–765
- 5 G.Moad. The Chemistry of Radical Polymerization/ G.Moad, D.H.Solomon – Amsterdam, Elsevier, 2006 – 639p.
- 6 C.Tsitsilianis. Design of “smart” segmented polymers by incorporating random copolymers as building blocks/ C.Tsitsilianis, G.Gotzamanis, Z.Iatridi // European Polymer Journal - 2011- Vol.47(4) – P.497–510
- 7 Block Copolymers /[eds: F.Balta Calleja, Z. Roslaniec] – New-York:Marsel Dekker, 2000 - 600p.
- 8 Order–disorder transition in eicosylated polyethyleneimine comblike polymers / H. Shi, Y. Zhao, S. Jiang, J.H. Xin, J. Rottstegge, D. Xu // J.Polymer. – 2007. – Vol. 48, No. 9. – P. 2762–2767
- 9 Q.Hu. Solid-state graft copolymer electrolytes for lithium battery applications/ Q.Hu, A.Caputo, D.R.Sadoway// Journal of Visualized Experiments - 2013 – Vol.78 -. e50067 (9).
- 10 N. Matsumi. Preparation of Comb-like Organoboron Polymer Electrolyte without Generation of Salt / N. Matsumi, T. Mizumo, H. Ohno // Chemistry Letters. – 2004. – No. 33. – P. 372–375
- 11 Design of polymers of block, comb-like and highly branched structures with peroxide-containing chains/ A. Zaichenko, N. Mitina, K. Rayevska, T. Skorohoda et al. // Chemistry & Chem. Technol. – 2007. –Vol. 1, No. 2. – P. 71–78.
- 12 **Pat. 1938731** United States. IPC C08F 236/10; C08F 36/00; C08F 236/00. Rubberlike mass containing styrene polymerization/ Tschunkur E.; Bock W // Appl. No. 674.284; Filed. 20.07.1929; Publ.12.12.1933.
- 13 **Pat. 1973000** United States. IPC C08F 236/00; C08F 236/04. Rubber like masse from butadiene hydrocarbons and polymerizable nitriles / Konrad, E.; Tschunkur, E // Appl. No. 531.612; Filed. 20.04.1931; Publ.11.09.1934 .
- 14 G.Ayrey. Mastication. Part III. Chemical verification of the mechanical degradation mechanism of cold mastication / G.Ayrey, C.G.Moore, W.F.Watson// J. Polym. Sci. – 1956 - Vol.19, (9) - P.1–15.
- 15 S.D.Ross. Preparation of 1,3,5-trivinyl-2,4,6-trichlorobenzene and its copolymerization with styrene /S.D.Ross, M.Markarian// J. Polym. Sci. – 1952 - Vol.9(3) – P.219–228.
- 16 T. C.Chung. Functionalization of Polyolefins – San Diego, Academic Press, 2002 – 274p.
- 17 F.Ranogajec. Kinetic and structural factors in graft polymerization of styrene on polyolefins / F.Ranogajec, R.Boskovic // Polimeri – 2008 - Vol.29(4) – p.217-227
- 18 G.Moad. The synthesis of polyolefin graft copolymers by reactive extrusion/ G.Moad. // Progress in Polymer Science – 1999 - Vol.24(1) - P.81–142
- 19 J.J.Robin. Synthesis and properties of polyolefin graft copolymers by a grafting “onto” reactive process/ J.J.Robin, C Boyer, B.Boutevin, C.Loubat // Polymer – 2008 – Vol.49(21) - P.4519–4528
- 20 **Pat. 4808674** United States. IPC C08G 65/00; C08F 283/00; C08G 69/40. Aryl ester-grafted polyphenylene ethers and phenylene ether-amide graft copolymers prepared therefrom / B.C.Johnson; T.W.Hovatter; S.T.Rice; H.S.Chao// Appl. No. 07/088,634; Filed. 24.08.1987; Publ.28.02.1989.
- 21 **Pat. 4797453** United States. IPC C08F 283/08; C09D 151/08; C08F 283/08. Graft polymers of polyphenylene ethers / Taubitz, C.; Gausepohl, H.; Seiler, E.; Schlemmer, L. // Appl. No. 07/063,687; Filed. 19.06.1987; Publ.10.01.1989.

- 22 **Pat. 4780509** United States. IPC C08F 285/00; C08F 257/02. Preparation of impact-resistant thermoplastic molding/ Taubitz, C.; Seiler, E.; Schlemmer, L. // Appl. No. 07/043,492; Filed. 28.04.1987; Publ.25.10.1988
- 23 **Pat. 4740552** United States. IPC C08F 279/00; C08L 55/00; C08L 77/00. United States. IPC Preparation of impact-resistant thermoplastic molding/ Grant, T.S.; Howe, D.V. // Appl. No. 06/829,265; Filed. 14.02.1986; Publ.26.04.1988
- 24 **Pat. 3462515** United States. IPC C08G 64/00; C08F 283/00. Vinyl polymer grafts on polycarbonates/ Cantrill, J.E. // Appl. No. 609737; Filed. 17.06.1967; Publ.19.08.1969 .
- 25 Matyjaszewski K. Controlled radical polymerization / K. Matyjaszewski.// Current Opinion in Solid State and Materials Science. – 1996. – Vol. 1. – №6. – p. 769–776
- 26 M.J. Folkes. Processing, Structure and Properties of Block Copolymers –Amsterdam: Springer, 2012 r. – 556 p
- 27 Progress in Controlled Radical Polymerization: Mechanisms and Techniques/[eds. K.Matyjaszewski, B.Sumerlin, N.V. Tsarevsky] – Washington: American Chemical Society, 2012 - 345p.
- 28 Graft Copolymers from Linear Polyethylene via Atom Transfer Radical Polymerization/ Y.Inoue , T.Matsugi ,N.Kashiwa, K.Matyjaszewski. // Macromolecules - 2004 – Vol. 37 (10) - p 3651–3658
- 29 Morphology and thermomechanical properties of well-defined polyethylene-graft-poly(n-butyl acrylate) prepared by atom transfer radical polymerization / L.Okrasa, T.Pakula, Y.Inoue, K.Matyjaszewski // Colloid and Polymer Science - 2004 -Vol.282 - p.844-853.
- 30 H.Kaneyoshi. Polyethylene-g-Poly (meth) acrylate Copolymers/ H.Kaneyoshi, Y.Inoue, K.Matyjaszewski// PMSE Preprints – 2004 - Vol. 91 – p.41-42.
- 31 H.J.Paik. Synthesis and characterization of graft copolymers of poly(vinyl chloride) with styrene and (meth)acrylates by atom transfer radical polymerization/ H.J.Paik, S.G.Gaynor, K.Matyjaszewski // Macromolecular Rapid Communications- 1998 – Vol.19(1) – p.47-52.
- 32 V. Percec. Metal-Catalyzed Living Radical Graft Copolymerization of Olefins Initiated from the Structural Defects of Poly(vinyl chloride)/ V. Percec, F. Asgarzadeh. // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. - 2001, - Vol 39 –p. 1120-1135.
- 33 S.C.Hong. Preparation of Polyisobutene-graft-Poly(methyl methacrylate) and Polyisobutene-graft-Polystyrene with Different Compositions and Side Chain Architectures through Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP)/ S.C.Hong, T.Pakula, K.Matyjaszewski. // Macromolecular Chemistry and Physics - 2001 – Vol.202(17) – p.3392–3402.
- 34 **Pat. 5945491** United States. IPC C08F 12/04; C08F 4/00 (20060101); C08F 12/00; C08F 293/00; C08F 2/38. Preparation of novel homo- and copolymers using atom transfer radical polymerization / K.Matyjaszewski, S.Coca, S.G.Gaynor, Y.Nakagawa, S.M.Jo// Appl. No. 08/940,985; Filed. 30.09.1997; Publ.31.08.1999
- 35 M.Fantin. Understanding the Fundamentals of Aqueous ATRP and Defining Conditions for Better Control/ M.Fantin, A.A.Isse, A. Gennaro, K.Matyjaszewski // Macromolecules - 2015 – Vol.48 (19) - pp 6862–6875
- 36 T.Pintauer . Structural aspects of copper catalyzed atom transfer radical polymerization/ T.Pintauer, K.Matyjaszewski// Coordination Chemistry Reviews – 2005 – Vol.249(11) – P.1155–1184
- 37 Clercq B. Atom transfer radical polymerization of vinyl monomers mediated by schiff base ruthenium-alkylidene catalysts and the adventitious effect of water in polymerizations with the analogous cationic complexes / B. Clercq, F. Verpoort. // Macromolecules. – 2002. – Vol. 35. – № 24. – P. 8943–8947.
- 38 Percec V. “Living” radical polymerization of styrene initiated by arenesulfonyl chlorides and $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{bpy})_n\text{Cl}$ / V. Percec, B. Barboiu. // Macromolecules. – 1995. – Vol. 28. – №23. – P. 7970–7972.
- 39 Çanak T.Ç. Controlled Polymerization of Polymethylmethacrylate with Sulfone Containing Initiator/ T.Ç.Çanak, İ.E.Serhatli // Proceedings of the World Congress on Mechanical, Chemical, and Material Engineering (MCM 2015), Barcelona, Spain – July 20 - 21, 2015 Paper No. 262(5)
- 40 Fuchise K. Precise synthesis of poly(1-adamantyl methacrylate) by atom transfer radical polymerization/ K.Fuchise, M.Sone, Y.Miura, R.Sakai, et al. // Polymer Journal – 2010 – Vol. 42 – p.626–631

- 41 Matyjaszewski K. An investigation into the CuX/2,2'-Bipyridine (X = Br or Cl) mediated atom transfer radical polymerization of acrylonitrile / K. Matyjaszewski, S. Jo, H. Paik, D. Shipp. // *Macromolecules*. – 1999. – Vol. 32. – № 20. – P. 6431–6438.
- 42 Synthesis of well-defined comb-like amphiphilic copolymers with protonizable units in the pendent chains: 1. Preparation of narrow polydispersity copolymers of methyl methacrylate and 2-hydroxyethyl methacrylate by atom-transfer radical polymerization / Lan Jin, Ping Liu, Jianhua Hu and Changchun Wang // *Polymer International* – 2004. – Vol. 53, No 2. – P. 136–141.
- 43 Fouassier J.P. Photopolymerization reactions under visible lights: principle, mechanisms and examples of applications / J.P. Fouassier, X. Allonas, D. Burget. // *Progress in Organic Coatings* – 2013 – Vol. 47 – P.16–36.
44. Structured and Gradient Polymer Brushes from Biphenylthiol Self-Assembled Monolayers by Self-Initiated Photografting and Photopolymerization (SIPGP)/ M.Steenackers, Al.Kuller, S.Stoycheva, M.Grunze, R.Jordan // *Langmuir* - 2009 – Vol. 25, - P.2225-2231
- 45 Shibasaki Y. Solid-state polymerization of long-chain vinyl compounds. II. Effect of molecular arrangement on polymerizability of octadecyl acrylate / Y.Shibasaki, K.Fukuda. // *J. Polym. Sci.*, - 1979, - Vol.17 - P. 2947-2959
- 46 Hoyle C.E. Photoinitiated polymerization of a liquid crystalline monomer: order and mobility effects / Charles E. Hoyle, C.P. Chawlaa, A.C. Griffina // *Polymer*. – 1989. – Vol. 30, Issue 10. – P. 1909-1912
- 47 Novel synthesis of highly branched comb-like polymers by coupling reaction of polystyryllithium with 1,1-diphenylethenyl-functionalized polystyrene / Aixiang Li, Zaijun Lu, Qifeng Zhou, Feng Qiu and Yuliang Yang // *Science in China Series B: Chemistry*. – 2007. – Vol. 50. — No 2. – P. 253-257
- 48 Thota G. Ag(I) catalysed grafting of acrylonitrile onto Polyvinyl alcohol with Cerium in H₂SO₄ medium / G.Thota, P.Srinivas. // *J. Chem. Pharm. Res.*- 2010- Vol.2(5) – P.541-547
- 49 Jana S.C. Graft copolymerization of acrylonitrile onto poly(vinyl alcohol) in presence of air using ceric ammonium nitrate-natural gums/ S.C.Jana,S.Maiti, S.Biswas // *J Appl Pol Sce* – 2000 – Vol.78(9) – P.1586–1590
- 50 Jalal Zohuriaan-Mehr M. Advances in Chitin and Chitosan Modification through Graft Copolymerization: A Comprehensive Review/ M. Jalal Zohuriaan-Mehr // *Iranian Polymer Journal* – 2005 – Vol.14 (3), - p. 235-265
- 51 Radhakumary C. Graft Copolymerization of 2-Hydroxy Ethyl Methacrylate onto Chitosan with Cerium (IV) Ion. I. Synthesis and Characterization/ C.Radhakumary, G.Divya, P.D.Nair, S.Mathew, C.P.R.Nair // *Journal of Macromolecular Science, Part A*– 2003 – Vol.40(7) – p.715-730
- 52 A.Shanmugapriy, Optimization of Ceric Ammonium Nitrate Initiated Graft Copolymerization of Acrylonitrile onto Chitosan/ A.Shanmugapriy, R.Ramammurthy, V.Munusamy, S.N.Parapurath // *Journal of Water Resource and Protection* - 2011- Vol.3 – p. 380-386
- 53 Pati M. Graft copolymerization of methyl acrylate on chitosan: Initiated by ceric ammonium nitrate as the initiator-characterization and antimicrobial activity/ M.Pati, P. L. Nayak // *Adv. Appl. Sci. Res.*, - 2012, - Vol. 3(3) – p.1646-1654
- 54 Subramanian K. Synthesis and evaluation of chitosan-graft-poly (2-hydroxyethyl methacrylate-co-itaconic acid) as a drug carrier for controlled release of tramadol hydrochloride/ K.Subramanian, V.Vijayakumar // *Saudi Pharm J.* - 2012 – Vol. 20(3) – p. 263–271.
- 55 Preparation and biological characterization of cellulose graft copolymers/ W.Dahou, D.Ghemati, A.Oudia, D.Aliouche // *Biochemical Engineering Journal* – 2010 – Vol.48(2) – P.187–194
- 56 D.Roy. Cellulose modification by polymer grafting: a review/ D.Roy, M.Semsarilar, J.T.Guthrie, S.Perrier // *Chem. Soc. Rev.*, - 2009- Vol.38 – p. 2046-2064
- 57 Films of dextran- graft -polybutylmethacrylate to enhance endothelialization of materials./ S.M.Derkaoui, A.Labbé, A.Purnama, V.Gueguen, C.Barbaud,T.Avraroglou, D.Letourneur // *Acta Biomaterialia* – 2006 Vol.6 – p. 3506–3513
- 58 Preparation and characterization of cross-linked microspheres C(Dex-g-PSSS) and their drug-carrying and colon-specific drug delivery properties/ Z.Jianping, G.Jianfeng, Z.Yao, Y.Jiao.// *J Biomater Sci Polym Ed.* 2014;25(16):1828-41

- 59 Graft copolymerization of methyl methacrylate onto sago starch using ceric ammonium nitrate and potassium persulfate as redox initiator systems/ A. Fakhru'L-Razi, I.Y.M.Qudsieh, W.Z.W.Yunus, et al. // J Appl Polym Sci – 2001 – Vol. 82 – p. 1375–1381
- 60 T. Maharana. Synthesis and characterization of biodegradable polyethylene by graft copolymerization of starch using glucose–Ce(IV) redox system/ T. Maharana, B. C. Singh. // J Appl Polym Sci – 2006 – Vol.100 –p. 3229–3239
- 61 B.R.Sharma. Graft copolymerization of acrylonitrile onto Cassia tora gum with ceric ammonium nitrate–nitric acid as a redox initiator/ B.R.Sharma, V.Kumar, P.L.Soni. // J Appl Polym Sci 2003 – vol.90 – p.129–136
- 62 Sharma B.R. Ce(IV)-Ion Initiated Graft Copolymerization of Methyl Methacrylate onto Guar Gum/ B.R.Sharma, V.Kumar, P.L.Soni. // Journal of Macromolecular Science, Part A – 2003 - Vol. 40(1) - p.49-60
- 63 Gao H. Synthesis of 3-Arm Star Block Copolymers by Combination of “Core-First” and “Coupling-onto” Methods Using ATRP and Click Reactions / H.Gao, K.Min, K.Matyjaszewski //Macromolecular Chemistry and Physics - 2007 - Vol. 208 - p.1370-1378.
- 64 Tsarevsky N.V. Graft Copolymers by a Combination of ATRP and Two Different Consecutive Click Reactions// N.V.Tsarevsky; S.A.Bencherif, K.Matyjaszewski. /Macromolecules - 2007 - Vol.40 - p.4439-4445.
- 65 Highly Efficient “Click” Functionalization of Poly(3-azidopropyl methacrylate) Prepared by ATRP /B.S.Sumerlin, N.VTsarevsky, G.Louche, R.Y Lee, K.Matyjaszewski// Macromolecules – 200 - V.38(18) - p.7540-7545.
- 66 Gao H. Synthesis of Molecular Brushes by “Grafting onto” Method: Combination of ATRP and Click Reactions/ H.Gao, K.Matyjaszewski// J. Am. Chem. Soc. – 2007- V. 129(20) – p. 6633-6639.
- 67 Hodge P. Preformed Polymers for Langmuir-Blodgett Films [and Discussion] / Hodge P., Davis F., Tretgold R.H. // Phil. Trans. Roy. Soc. of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences. – 1990. – Ser. A. 330. – P. 153
- 68 Rosilio C. Chemical reactions in monomolecular layers solid-state polycondensation of octadecyl urea formaldehyde/ C.Rosilio, A. J. Ruaudel-Teixier // J. Polymer Science, - 1975V.13 - p.2459-2471
- 69 Lupo D. Structure and Properties of Langmuir-Blodgett Films Made from Polyamides / D. Lupo, W. Prass and U. Scheunemann // Thin Solid Films. –1989. – No. 178. – P. 403
- 70 Regulation of supermolecular structure of amphiphilic polymers by means of the Langmuir-Blodgett technique / M. Watanabe, Y. Kosaka, K. Oguchi, K. Sanui, N. Ogata // Macromolecules. – 1988. – 21. – P. 2997–3003
- 71 The effect of polymer architecture on the nano self-assemblies based on novel comb-shaped amphiphilic poly(allylamine)/ C.J.Thompson, C. Ding, X. Qu, Z.Yanget.al.// Colloid and Polymer Science – 2008 – V.286(13) - p. 1511–1526
- 72 Synthesis of polyaminostyrene-based and polyallylamine-based sorbents for boron removal/ D.V.Nesterov, L.S.Molochnikov, O.V.Korjakova, M.I Kodess, et.al.// Journal of Applied Polymer Science - 2016 – V.133(39) – p.43939-43941
- 73 Qiao J. Chemically Modified Poly(vinyl alcohol)–Poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) as a Novel Proton-Conducting Fuel Cell Membrane// J.Qiao ,T. Hamaya , T. Okada / Chem. Mater. – 2005 – V.17 (9) – p. 2413–2421
- 74 Kim K.H. Amphiphilic Comb-Like Polymers Based on Poly(oxyethylene)s as Drug-Delivery Carriers / K.-H.Kim, J.-C.Lee, J.Lee // Macromol. Biosci. – 2007. –V. 20 - p.180 – 186
- 75 Matsumi N. Single ion conductive characteristics of poly(organoboron halide)-imidazole complex/N.Matsumi,T.Mizumo, H.Ohno// Polymer Bulletin - 2004 - Vol.51(5) - p.389–394.
- 76 Preparation of Comb-Like Amphiphilic Styrene Maleic Anhydride Copolymer Derivatives and Their Modification to Surface of Chrome-Tanned Collagen Fiber/ X.Qiang, L.Ma, Z.Yan, H.Zhang. // J Surfact Deterg – 2013 V. 16 – p.321–326
- 77 Synthesis of New Amphiphilic Comb-Like Copolymers Based on Maleic Anhydride and α -Olefins/ O.Kudina, O.Budishevskaya, A.Voronov, A.Kohut, et.al. // Macromol. Symp. – 2010 – V.298 -p.79–84

- 78 Design of a New Invertible Polymer Coating on a Solid Surface and Its Effect on Dispersion Colloidal Stability/ A.Kohut ,S.Ranjan , A.Voronov , W.Peukert , et.al. // *Langmuir*, - 2006 –V. 22(15) - p. 6498–6506
- 79 Будішевська О.Г. Полімераналогічні перетворення поліангідридів та хітозану для створення самовпорядкованих полімерних систем : автореф. дис. ... д-ра хім. наук : 02.00.06 / О. Г. Будішевська; Нац. ун-т " Львів. політехніка". - Л., 2011. - 35 с.
- 80 PEG and Cholesterol-Containing Pyromellitates: Synthesis and Self-Assembly/ O.Kudina, I.Tarnavchyk, O.Khomenko, O.Budishevska, et.al.// *Macromolecular Chemistry and Physics* - 2013 - V.214(23) – p.2761–2767
- 81 Токарев В.С. Міжфазні реакції функціональних олігомерів як метод створення наношарів і композитних матеріалів: Автореф. дис... д-ра хім. наук: 02.00.06 / В.С. Токарев ; Нац. ун-т "Львів. політехніка". — Л., 2006. — 43 с.
- 82 Maiti S. Probing the association behavior of poly(ethyleneglycol) based amphiphilic comb-like polymer / S. Maiti, K.N. Jayachandran, P.R. Chatterji // *Polymer*. – 2001. – Vol.42.(18). – P.7801–7808
- 83 Qui L.Y. Constructing doxorubicin-loaded polymeric micelles through amphiphilic graft polyphosphazenes containing ethyl tryptophan and PEG segments / L.Y. Qui, M.Q. Yan // *Acta Biomaterialia*. – 2009. – Vol.5. – P.2132–2141
- 84 Quaternary ammonium palmitoyl glycol chitosan – a new polysoap for drug delivery / I.F. Uchegbu, L. Sadiq, M. Arastoo [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2001. – Vol.224. P.185–199.
- 85 Uchegbu I.F. Polymeric chitosan based vesicles for drug delivery / I.F. Uchegbu, A.G. Schältzen, L. Tetley // *J. Pharmaceut. Pharmacol.* – 1998. – Vol.50. – P.453–458.
- 86 Synthesis and characterisation of temperature responsive graft copolymers of dextran with poly(Nisopropylacrylamide / L.Q. Wang, K. Tu, Y. Li [et al.] // *React. Funct. Polym.* – 2002. – Vol.53. – P. 19–27.
- 87 Francis M.F. Solubilization of poorly water soluble drugs in micelles of hydrophobically modified hydroxylpropylcellulose copolymers / M.F. Francis, M. Piredda, F.M. Winnik // *J. Control. Release*. – 2003. – Vol.18. – P.59–68
- 88 Prabakaran M. Carboxymethyl chitosan-graftphosphatidylethanolamine: amphiphilic matrices for controlled drug delivery / M. Prabakaran, R.L. Reis, J.F. Mano // *React. Funct. Polym.* – 2007. – Vol.67. – P.43–52
- 89 Crystalline and micellar properties of amphiphilic biodegradable chitooligosaccharide-graft-poly(ecaprolactone) copolymers / C. Wang, G. Li, S. Tao [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2004. – Vol.64. – P.466–472
- 90 A new biodegradable polymer: PEGylated chitosan-g- PEI possessing a hydroxyl group at the PEG end / Y. Wu, C. Liu, X. Zhao [et al.] // *J. Polym. Res.* – 2008. – Vol.15. – P.181–185
- 91 Cai G. pH-sensitive nanoparticles self-assembled from a novel class of biodegradable amphiphilic copolymers based on chitosan / G. Cai, H. Jiang // *J. Mater. Sci.* – 2009. – Vol.20. – P.1315–1320
- 92 Abdurrahmangolu S. Synthesis and characterization of new dextran-acrylamide gels / S. Abdurrahmangolu, Y. Firat // *J. App. Polym. Sci.* – 2007. – Vol.106. – P.3565–3570
- 93 Synthesis, characterisation and aqueous dispersion of dextran-g-poly(1,4-dioxan-2-one) copolymers / M.P. Bajgai, D.C. Parajuli, J.A. Ko [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2009. – Vol.78. – P.833–840.
- 94 Solubilization of cyclosporin A in dextran-g-polyethyleneglycolalkylether polymeric micelles / M.F. Francis, L. Lavoie, F.M. Winnik [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2003. – Vol.56. – P.337–346.
- 95 Polyolefin graft copolymers via living polymerization techniques: Preparation of poly(n-butyl acrylate)-graft-polyethylene through the combination of Pd-mediated living olefin polymerization and atom transfer radical polymerization/ S.C.Hong, S.Jia, M.Teodorescu, T.Kowalewski, et.al. // *Journal of Polymer Science, Part A* - 2002 – V.40(16) – p. 2736–2749..
- 96 Kaneyoshi H. Synthesis of Block and Graft Copolymers with Linear Polyethylene Segments by Combination of Degenerative Transfer Coordination Polymerization and Atom Transfer Radical Polymerization /H.Kaneyoshi, Y.Inoue, K.Matyjaszewski// *Macromolecules* - 2005 – V.38(13) – p. 5425–5435

- 97 Densely-Grafted and Double-Grafted PEO Brushes via ATRP. A Route to Soft Elastomers /D.Neugebauer, Y.Zhang, T. Pakula, et.al. //Macromolecules – 2003 – V.36 –p. 6746-6755
- 98 Structural Control of Poly(methyl methacrylate)-g-poly(dimethylsiloxane) Copolymers Using Controlled Radical Polymerization: Effect of the Molecular Structure on Morphology and Mechanical Properties /H.Shinoda, K.Matyjaszewski, L.Okrasa, et.al.//Macromolecules – 2003 –V.36(13) –p. 4772-4778.
- 99 Shinoda H. Structural Control of Poly(Methyl Methacrylate)-g-poly(Lactic Acid) Graft Copolymers by Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP) /H.Shinoda, K Matyjaszewski// Macromolecules – 2001- V. 34(18)- p. 6243-6248
- 100 “Living” free radical polymerization of macromonomers: Preparation of well defined graft copolymers / C.J.Hawker, D.Mecerreyes, E.Elce, J.Daoet.al.// Macromol. Chem. Phys. - 1997 – V. 198(1) – p.155-166.
101. Copolymerization of peroxy derivatives of dioxydiphenylpropane diglycidyl ether monomethacrylate with styrene/ O.Iatsyshyn, M.Bratychak, O.Shyshchak, et.al // Chemistry & Chemical Technology - 2015 V. 9 - p.293-300
- 102 Surface engineering strategies for control of protein and cell interactions / H.Ma, J.Hyun N.Nath, A.Chilkoti // European Cells and Materials. – 2003. – Vol. 6. – P. 16
- 103 Comblike polymers / F. Andruzzi, D. Lupinacci, P. L. Magagnini and A. L. Segre // Polymer Bulletin. – 1984. – Vol. 11. – No 3. – P. 241–246.
- 104 Li X. Synthesis of hydroxyl-capped comb-like poly(ethylene glycol) to develop shell cross-linkable micelles / X. Li, J. Ji, J. Shen // Polymer. – 2006. – Vol. 47. – P.1987–1994
- 105 Wang X.-S. Facile Atom Transfer Radical Polymerization of Methoxy-Capped Oligo(ethylene glycol) Methacrylate in Aqueous Media at Ambient Temperature / X.-S. Wang, S. P. Armes// Macromolecules. – 2000 - V33(18) - p. 6640–6647
- 106 Yamamoto S. The effect of structure on the thermoresponsive nature of well-defined poly(oligo(ethylene oxide) methacrylates) synthesized by ATRP / S. I. Yamamoto, J. Pietrasik, K. Matyjaszewski // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2008. - Vol. 46, №1. – P. 194–202
- 107 Lutz J.-F. Polymerization of Oligo(Ethylene Glycol) (Meth)Acrylates:Toward New Generations of Smart Biocompatible Materials / J.-F. Lutz // Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry. - 2008. - Vol. 46. – P. 3459–3470
- 108 Bo G. Amphiphilic Comb-Shaped Polymers from Poly (ethylene glycol) Macromonomers / G. Bo, B. Wesselen, K. Wesselen // Polym. Sci. (A) Polym. Chem. – 1992. – Vol.30. – P.1799-1808
- 109 Szwarc M. Polymerization initiated by electron transfer to monomer. A new method of formation of block copolymers/ M.Szwarc // J Am Chem Soc - 1956 – Vol.78 – p.2656–2657.
- 110 Riess G. Block copolymers/ Encyclopedia of polymer science and engineering (vol. 2)/ / G.Riess, G.Hurtrez, P.Bahadur - New York: Wiley, 1985 - p. 324–434.
- 111 Riess G. Block copolymer micelles and assemblies// Riess G., Dumas Ph., Hurtrez G.// In MML series 5 - London: Citus Books; 2002 - p. 69–110.
- 112 Quirk R.P. Block copolymers/ R.P.Quirk, D.J.Kinning, L.J.Fetters// in Comprehensive polymer science 7 - Oxford: Pergamon Press, 1989 - p. 1–26.
- 113 Applications of 1,1-Diphenylethylene Chemistry in Anionic Synthesis of Polymers with Controlled Structures/ Chapter Biopolymers · PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites / R.PQuirk, T.Yoo, Y.Lee, et.al. – Berlin: Springer, 2000 - p .67-162
- 114 Hirao A. Synthesis of well-defined functionalized polymers and star branched polymers by means of living anionic polymerization using specially designed 1,1-diphenylethylene derivatives/A.Hirao, M.Hayashi , N.Haraguchi // Macromolecular Rapid Communications - 2000, Vol.21(17) – p.1171–1184
- 115 Moon B. Anionic Synthesis and Detection of Fluorescence-Labeled Polymers with a Terminal Anhydride Group/ B.Moon, T.R.Hoye, C.W.Macosko // Journal of Polymer Science: Part A -2000 - Vol.38 – p.2177–2185

116. Anionic synthesis and characterization of poly(styrene-block-ethylene oxide) polymers with fluores-

cent probes at the block junctions/ R.P.Quirk, J.Kim, K.Rodrigues, W.L.Mattice // *Macromolecular Symposia* – 1991 – Vol.42-43(1) – p.463 - 473

117 Synthesis of chromophore labelled PS–PEO diblock copolymers/ F.Calderara, Z.Hruska, G.Hurtrez, et.al.// *Makromol Chem* -1993 – Vol.194(5) –p. 1411–1420.

118 Hirao A. Anionic living polymerization of functionalized monomers/ A.Hirao, S.Nakahama// *Acta Polym* – 1998 – Vol.49 – p.133–144.

119 M.P.Dreyfuss. A living polymer after cationic initiation/ M.P.Dreyfuss, P.Dreyfuss// *Polymer* - 1965 – Vol.6 – p.93–95.

120 Higashimura T. Synthesis of p-methoxystyrene-isobutyl vinyl ether block copolymers by living cationic polymerization with iodine/ T.Higashimura, M.Mitsubishi, M.Sawamoto // *Macromolecules* – 1979 – Vol.12 – p.178–83.

121 Charleux B. Synthesis of branched polymers by cationic polymerization/ B.Charleux, R.Faust // *Adv Polym Sci* – 1999 – V.142 –p.1–68.

122 Faust R. Block copolymers by living cationic polymerization, comparison of synthetic approaches/ R.Faust// *ACS Polym Prepr (Div Polym Chem)* - 1999 – Vol.40(2) – p.960–961

123 Synthesis and characterization of micelles based in amphiphilic diblock copolymers of poly(ethyl-2-oxazoline) and poly(DL-lactide)/ C.Kim, S.C.Lee, Y.Chang, J.S.Yoon, et.al. // *ACS Polym Prepr (Div Polym Chem)* – 1996 – Vol.37(2) – p.159–160.

124 Melville H.W. Some themes in the chemistry of macromolecules/ H.W.Melville// *J Chem Soc* -1941 –p.414–426.

125 Amrduri B. Synthesis of Block Copolymers by Radical Polymerization and Telomerization/ B.Amrduri, B. Boutevin, Ph.Gramain // *Advances in Polymer Science* – 1997 - Vol 127–p.87-142

126 Mishra M.K. Block copolymers./ Mishra M.K., Yagci Y. // *Comprehensive polymer science 7* - Oxford: Pergamon Press; 1989 - p. 808–14.

127 Shah H.A. Phthalyl peroxide as a polymerization initiator/ H.A.Shah, F.Leonard, A.V.Tobolsky // *J Polymer Science , Part A* – 1951 – Vol.7(5) – p.537-541

128 A.Noshay. Block Copolymers: Overview and Critical Survey/ A.Noshay, J.E.McGrath – New York, Elsevier, 2013 – 532p

129 Синтез полистирола с концевыми пероксидными группами/ Воронов С.А., Минько С.С., Пучин В.А., Дикий М.А. // *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология*. - 1980. - Т.23, №4. - С.492-495.

130 Preparation of silver hydrosols using polyethylene glycol modified with vinyl pyrrolidone/ Y.Matsuura, T.Minamishima, S.Okazawa, K. Furuta. // *Polymer Bulletin* - 2014, Vol.71(10) – p.2631-2639

131 Synthesis and characterization of novel PEG tethered PMAA hydrogels based on a PEG macromolecular azo initiator /Y.L.Luo, L.L.Zhang, F.Xu, T.Y.Ruan. // *Polymer Science Series A*. - 2011. - Vol 53(1) –p. 39-45

132 Lieske A. Synthesis and characterization of block copolymers containing cationic blocks/ A.Lieske, W. Jaeger // *Macromol. Chem. Phys.* – 1998 – Vol.199 – p.255-260

133 Riess G. Interfacial activity of block copolymers./ *Thermoplastic elastomers: a comprehensive review* [eds.: N.R.Legge, G.Holden, H.E.Schroeder]- Munich: Hanser, 1987 – p.325–348

134 C.Hawker. New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations / C.Hawker, A. Bosman, E. Harth. // *Chemical Reviews*. – 2001. – Vol. 101. – №12. – P. 3661–3688.

135 Gao B. Synthesis of triblock and random copolymers of 4-acetoxystyrene and styrene by living atom transfer radical polymerization / B. Gao, X. Chen, B. Ivan et al. // *Polymer Bulletin*. – 1997. – Vol. 39. – P. 559–565.

- 136 Jankova K. Synthesis of poly(styrene-*b*-isobutylene-*b*-styrene) triblock copolymer by ATRP / K. Jankova, J. Kops, X. Chen et. al. // *Polymer Bulletin*. – 1998. – Vol. 41. – P. 639–644.
- 137 Yan J. Association and Aggregation Behavior of Poly(ethylene oxide)-*b*-Poly (N-isopropylacrylamide) in Aqueous Solution / J. Yan, W. Ji, E. Chen et al. // *Macromolecules*. – 2008. – Vol. 41. – p. 4908–4913.
- 138 Tang X. AB₂-Type Amphiphilic Block Copolymers Composed of Poly(ethylene glycol) and Poly(N-isopropylacrylamide) via Single-Electron Transfer Living Radical Polymerization: Synthesis and Characterization / X. Tang, X. Liang, Q. Yang et al. // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 2009. – Vol. 47. – p. 4420–4427.
- 139 Davis K. Statistical, gradient, block, and graft copolymers by controlled/living radical polymerizations / K. Davis, K. Matyjaszewskij. // *Advanced in polymer science*. – 2002. – Vol. 159. – P. 1–13.
- 140 T.Ozturk. Synthesis of Block Copolymers via Redox Polymerization Process: A Critical Review / T. Ozturk, I. Cakmak // *Iranian Polymer Journal*. – 2007. – Vol.16. – № 8. – p. 561–581.
- 141 Kim K. Preparation of hydrogel nanoparticles by atom transfer radical polymerization of N-isopropylacrylamide in aqueous media using PEG macro-initiator / K. Kim, J. Kim, W. H. Jo // *Polymer*. – 2005. – Vol. 46, № 9. – P. 2836–2840
- 142 Nagarajan S. Redox polymerization process: an efficient tool for the synthesis of block copolymers / S. Nagarajan, K. Srinivasan // *Journal of Polymer Science: Part A* – 1995. – Vol. 33. – p. 2925–2933.
- 143 O.Galioglu. Block/graft copolymer synthesis via ceric salt /O.Galioglu, A.B.Soydan, A.Akar, A.S.Sarac// *Macromolecular Materials and Engineering* -1994 - Vol. 214(1) – p. 19–28.
- 144 Nagarajan S. Kinetic and mechanistic studies on the block copolymerization of methyl methacrylate initiated by Ce⁴⁺-poly(ethylene glycol) redox system / S. Nagarajan, S. Kumari, K. Srinivasan // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1997. – Vol. 63. – p. 565–571.
- 145 Motokawa R. Thermosensitive diblock copolymer of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(ethylene glycol) in water: polymer preparation and solution behavior / R. Motokawa, K. Morishita, S. Koizumi, T. Nakahira, M Annaka // *Macromolecules*. – 2005. – Vol. 38. – p. 5748–5760.
- 146 Atici O. Synthesis of block copolymers via redox polymerization / O. Atici, A. Akar, Y. Ayar, O. Mecit // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1999. – Vol. 71. – p. 1385–1395.
- 147 Gomes A. Block copolymerization. I. Synthesis of block copolymers of poly(ethylene oxide-*b*-methyl methacrylate) by the Ceric ion method using 1,4-dioxane as solvent / A. Gomes, F. Coutinho // *Journal of Polymer Science: Part C: Polymer Letters*. – 1987. – Vol. 25. – p. 237–241.
- 148 Coutinho F. The emulsion polymerization of methyl methacrylate initiated by Ce(IV)/dodecyl poly(ethylene oxide) redox system / F. Coutinho, C. Furtado // *European Polymer Journal*. – 1992. – Vol. 28. – № 9. – p. 1111–1114.
- 149 Deshmukh S. Synthesis and properties of novel cationic, temperature-sensitive block-copolymers [Электронный ресурс] / S. Deshmukh, L. Bromberg, T. Hatton // DSpace@MIT. – 2003. – Режим доступа до ресурсу: <https://dspace.mit.edu/bitstream/handle/1721.1/3952/MEBCS027.pdf?sequence=2>.
- 150 Bajpai A. Redox initiation of copolymerization of styrene with hydroxyl terminated polybutadiene using Ce(IV) as an oxidant / A. Bajpai, J. Simon // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2002. – Vol. 85. – p. 244–256.
- 151 Borbely E. Grafting of industrial cellulose pulp with vinyl acetate monomer by Ceric ion redox system as initiator / E. Borbely, J. Erdelyi // *Journal of Applied Science*. – 2004. – p. 86–95.
- 152 Tosh B. Graft Copolymerization of methyl methacrylate onto cellulose in homogeneous medium – effect of solvent and initiator/ B. Tosh, C. Routray // *International Journal of Chemical, Nuclear, Metallurgical and Materials Engineering* – 2013. – Vol.7. – № 1. – p. 89–96.
- 153 Çelakmak I. A review of poly(ethylene oxide)-based block copolymers/ I.Çelakmak // *Journal of Macromolecular Science, Part A* – 1995 – Vol.32 - pages .1113–1122
- 154 Lebedeva E. Two-Sided Comb Poly(amic ester)–Poly(propylene oxide) Graft Copolymers as Porous Polyimide Precursors / E. Lebedeva, B. S. Kesler, K. R. Carter // *J. Polym. Sci. – Part A. – Pol. Chem.* – 2005. – No.43. – P. 2266–2275.

- 155 Synthesis of well-defined comb-like amphiphilic copolymers with protonizable units in the pendent chains: 2. Poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) grafted poly(methyl methacrylate-co-2-hydroxyethyl methacrylate) copolymers and their association behavior in aqueous solution / L.Jin, P.Liu, J.Hu, C.Wang // *Polymer International* – 2004. – Vol. 53, No 2. – P. 142–148
- 156 Synthesis, Characterization, Crystalline Morphologies, and Hydrophilicity of Brush Copolymers with Double Crystallizable Side Chains/ W.Yuan , J.Yuan , F.Zhang , X.Xie , C.Pan// *Macromolecules* – 2007 – Vol.40 (25) - p.9094–9102
- 157 Carbonnier B. Self-organization of comb-like macromolecules comprised of four-fold alkoxy substituted (PPV–PPE) rigid backbone repeat units: role of length variation of side chains attached on phenylene ring surrounded by vinylene moieties / B. Carbonnier, T. Pakula and D. Ayuk Mbi Egbe // *J. Mater Chem.* –2005. — No15. – P. 880 – 890
- 158 Rangarajan P. Morphology of semicrystalline block copolymers of ethylene-(ethylene-alt-propylene)/ P.Rangarajan, R.A.Register, L.J.Fetters. // *Macromolecules* – 1993 – Vol.26 (17) - pp 4640–4645
- 159 Synthesis, characterization, crystalline morphologies and hydrophilicity of A4BA4 nonlinear block copolymers/ T.-B.Ren, C.-J.Liu, W.Wu, et.al.// *Polymer International* – 2013 - Vol.62(10) - p.1500–1506
- 160 Fujimori A. Morphology Related to Phase Separation for the Mixed Monolayer of Fluorinated Comb Polymer and Hydrogenated Long-Chain Compound/ A.Fujimori, H.Nakahara // *Chemistry Letters* – 2003 - Vol.32 (1) - CL-020832(2)
- 161 Solid-State Structure of Comb-Like Polymers Having n-Octadecyl Side Chains I. Cocrystallization of Side Chain with n-Octadecanoic Acid / K. Inomata, Y. Sakamaki, T. Nose, S. Sasaki // *Polymer Journal.* – 1996. – Vol. 28. – No 11. – P. 986–991
- 162 Duda G. Preparation and Characterization of Monolayers and Multilayers of Preformed Polymers / Duda G., Schouten A.J. Arndt T., Lieser G., Schmidt, G.F., Bubeck C., Wegner G. // *Thin Solid Films.* – 1988. – No. 159. – P.221–231
- 163 Shibasaki Y. Mono- and multilayers of new comb-like polymers containing terminal vinyl groups in the side chains / Shibasaki, G. Wen, H. Nakahara and K. Fukuda // *Thin Solid Films.* – 1994. No. 244. – P. 732-735
- 164 Synthesis, characterization and thermal behavior of Poly(methyl-n-octadecyl itaconate) a comb-like polymer with crystallizable side chain/ M. Carrillo, A. Martínez de Ilarduya, M. L. Arnal, et.al. // *Polymer Bulletin* - 2002 - Vol.48(1) - p.59-66
- 165 Hu W. Polymer Crystallization// in book: *Polymer Physics* (Ed: Wenbing Hu) / W.Hu - Wien: Springer-Verlag , 2013 – p.187-221
- 166 Polarized Near Edge X-ray Absorption Fine Structure Spectroscopic Study on Organized Molecular Films of Fluorinated Comb Polymers with Various Chain Lengths/ A.Fujimori, T.Araki, H.Nakahara, E. Ito, et.al. // *Langmuir* – 2002 – Vol.18 – p.1437-1440
- 167 Fine Structure and Phase Transition Behavior of Fluorinated Comb Copolymers/ R.Masuya, N.Ninomiya, A. Fujimori, et.al. // *Journal of Polymer Science: Part B:* - 2006 - Vol. 44 – p. 416–425
- 168 Elasticity of Comb Copolymer Cylindrical Brushes/ A.Subbotin, M.Saariaho, O.Ikkala, G.Brink.// *Macromolecules* - 2000 – Vol. 33 – p. 3447-3452
- 169 Kimkes P. Monolayers and Langmuir-Blodgett multilayer films of a conjugated azo polymer / Kimkes P., Jong A. de, Oostergetel G.T., Schouten A.J., Challa G. // *Thin Solid films.* – 1994. – Vol.244. – P. 705–710
- 170 Robitaille L. Langmuir-Blodgett processing of conjugated polymers / Robitaille L., Bergeron J.-T. // *Thin Solid films.* – 1994. – 244. – P.728–731
- 171 Zhai X. Supramolecular Assemblies between a New Series of Gemini-Type Amphiphiles and TPPS at the Air/Water Interface: Aggregation, Chirality, and Spacer Effect/ X. Zhai , L.Zhang , M.Liu // *J. Phys. Chem. B* – 2004 – Vol. 108 (22) - p.7180–7185
- 172 Monolayer Behavior and LB Film Structure of Poly(2-methoxy-5-(n-hexadecyloxy)-p-phenylene vinylene)/ Z.Wu , S.Wu , YLiang // *Langmuir* - 2001 – Vol.17 (23) – p. 7267–7273

- 173 Xu B. Phosphorescence and delayed fluorescence of poly(3-hexylthiophene) films / Xu B., Holdcroft S. // *Thin Solid films*. – 1994. – No. 242. – P.174–177
- 174 Kricheldorf H.R. New polymer syntheses. LXXV. 2,5-biaryloxyterephthalic acids and rigid-rod polyaramides derived from them / H.R. Kricheldorf, R. Burger // *J. Polym. Sci. Polym Chem. Ed.* – 1994. – No. 32. – P. 355–362
- 175 van Krevelen D.W. Properties of Polymers: Their Correlation with Chemical Structure; their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions/ D.W. van Krevelen, K. Nijenhuis – Amsterdam:Elsevier,.2009 -1030 p.
- 176 Hevus I. Amphiphilic Invertible Polyurethanes: Synthesis and Properties/ I.Hevus, A.Kohut, A.Voronov // *Macromolecules* - 2010 – Vol.43 (18) – p.7488–7494
- 177 Multifunctional polymeric micelles with folate-mediated cancer cell targeting and pH-triggered drug releasing properties for active intracellular drug delivery / Y. Bae, W. Jang, N. Nishiyama [et al.] // *Mol Biosyst* – 2005. – Vol.1. – P.242–50
- 178 Everett D.H. Principles of Colloid Science / Everett D.H. // Royal Society of Chemistry: London. – 1988. – Chapter 14
- 179 Tamura M. Langmuir-Blodgett films of polyallylamine modified with long perfluoroalkyl chains by urea bonds / Tamura M., Ishida H., Sekiya A. / *Thin Solid Films*. – 1989. – No. 178 (1). – P. 373 – 379
- 180 Rossegger E. Design Strategies for Functionalized Poly(2-oxazoline)s and Derived Materials/ E.Rossegger, V.Schenk, F.Wiesbrock// *Polymers* - 2013 – Vol. 5 – p. 956-1011
- 181 Breath Figure Method for Construction of Honeycomb Films/ Y.Dou, M.Jin, G.Zhou, L.Shui // *Membranes (Basel)*.- 2015 – Vol. 5(3) – p.399–424.
- 182 Zaitsev S.Yu. Membrane and Films Based on Novel Crown-Containing Dyes as Promising Chemosensing Materials/ Yu. Zaitsev , D.O.Solovieva, I.S.Zaitsev // *Materials* - 2010 – Vol.3 – p. 5293-5310
- 183 González-Sánchez M.I. Antimicrobial Polymers Based on Nanostructures: A New Generation of Materials with Medical Applications// in book: *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials* [Ed: P. Prokopovich]/ M.I.González-Sánchez, S. Perni, P.Prokopovich – Boca Raton: CRC Press, 2015 - p215-242
- 184 Bader H. Water soluble polymers in medicine / H.Bader, H.Ringsdorf, B.Schmidt// *Angew. Chem.* – 1984- Vol. 123/124 – p. 457-485
- 185 G.Kwon. Polymeric micelles as new drug carriers/ G.Kwon, T.Okano// *Adv. Drug Deliver. Rev.* – 1996 –Vol. 21 –p. 107-116.
- 186 Jagur-Grodzinski J. Biomedical application of functional polymers/ J.Jagur-Grodzinski// *React. Funct. Polym* – 1999 –Vol. 39 – p. 99-138.
- 187 Letchford K. A Review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes/ K.Letchford, H.Burt. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2007 – Vol. 65 – p. 259-269.
- 188 Branco M.C. Self-assembling materials for therapeutic delivery/ M.C.Branco, J.P.Schneider // *Acta. Biomaterialia* – 2009 – Vol. 5 – p. 817-813.
- 189 N.Nishiyama. Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery/ N.Nishiyama// *Pharmacol. Therapeut.* – 2006 – Vol.112 –p. 630-648 .
- 190 Darling S.B. Directing the self-assembly of block copolymers/ S.B.Darling// *Prog. Polym. Sci.* – 2007 – Vol. 32 –p. 1152-1204.
- 191 Polyelectrolyte Nanoparticles with High Drug Loading Enhance the Oral Uptake of Hydrophobic Compounds/ W-P.Cheng, A.I.Gray, L.Tetley et al. // *Biomacromolecules* – 2006 –Vol. 7 – p.1509-1520
- 192 Lapienis G. Star-shaped polymers having PEO arms/ G.Lapienis// *Prog. Polym. Sci.* – 2009 – Vol.34 – p. 852- 892.
- 193 Biricova V. Dendrimers: Analytical characterization and applications/ V.Biricova, A.Laznickova. // *Bioorg. Chem.* – 2009- Vol. 37 – p. 185-192.
- 194 Kwon G. Block Copolymer micelles as long-circulating drug vehicles/ G.Kwon, K.Kataoka// *Adv. Drug Deliver. Rev.* – 1995 – Vol.16 – p.295-309.

- 195 Polymeric micelles for drug delivery: solubilisation and haemolytic activity of amphotericin B. / B.G.Yu, T.Okano, K.Kataoka, G.Kwon // *J. Control. Release.* – 1998 – Vol.53 – p. 131-136.
- 196 G.Riess Micellization of block copolymers/ G.Riess// *Prog. Polym. Sci.* – 2003 – Vol.28 – p. 1107-1170
197. Nakashima K. Aggregation of water-soluble block copolymers in aqueous solutions: Recent trends/ K.Nakashima, P.Bahadur// *Adv. Colloid Interfac.* – 2006 – Vol.123-126 – p. 75-96.
- 198 Polymeric micelles as nanocarriers for drug delivery/ L.Qui, C.Zheng, Y.Jin, K.Zhu // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2007- Vol.17 – p.819-830.
- 199 Price C. Colloidal properties of block copolymers./ In: *Developments in block copolymers* [ed.: I.Goodman] - London: Applied Science, 1982. - p. 39–79.
- 200 F.J.Esselink. Evolution of block copolymer micellar size and structure evidenced by cryo electron microscopy/ F.J.Esselink, E.Dormidontova, G.Hadziioannou// *Macromolecules* – 1998 Vol.31 – p. 2925–32.
- 201 Lam Y.M. Direct visualization of micelles of Pluronic block copolymers in aqueous solution by cryo-TEM/ Y.M.Lam, N.Grigorieff, G.Goldbeck-Wood // *Phys Chem Chem Phys* – 1999 – Vol.1(14) – p.3331–4.
- 202 Tuzar Z. Micelles of block and graft copolymers in solution. /In: *Surface and colloid science*[ed.:Matijevic E]/ Z.Tuzar, P.Kratochvil - New York: Plenum Press, 1993 - p. 1–83.
- 203 Calderara F. Synthesis and characterization of vinylpyridine containing block copolymers. Temporary protecting coatings and lubricants for metallic substrates: PhD Thesis/ F.Calderara - University Upper Alsace, France; 1995 – 222p.
- 204 Moffitt M. Micellization of ionic block copolymers in three dimensions/ In: *Solvents and self-organization of polymer.* NATO ASI series, serie E: applied sciences[ed.: Webber S.E., Munk P., Tuzar Z.]/ M.Moffitt, L.Zhang, K.Khougaz, A Eisenberg - Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1996. - p.53–72.
- 205 Massiera G. Hairy wormlike micelles: structure and interactions/ G.Massiera, L.Ramos, C.Ligoure// *Langmuir* - 2002 - V. 18 (15) - p. 5687-5694.
- 206 Zhang L. Multiple Morphologies of "Crew-Cut"Aggregates of Polystyrene-b-poly(acrylic acid) Block Copolymers/ L.Zhang, A.Eisenberg // *Science* – 1995 - Vol. 268 (23) - p.1728-1731
- 207 Chung J.E. Inner core segment design for drug delivery control of thermo-responsive polymeric micelles / J. E. Chung, M. Yokoyama, T. Okano // *Journal of Controlled Release.* – 2000. – Vol. 65. – p. 93–103.
- 208 Gillies E. R. Development of acid-sensitive copolymer micelles for drug delivery / E. R. Gillies, J. M. J. Frechet // *Pure Appl. Chem.* – 2004. – Vol. 76 (7–8). – P. 1295–1307.
- 209 Martin T. J. PH-dependent micellization of poly(2-vinylpyridine)-block-poly(ethyleneoxide) / T. J. Martin, K. Prochazka, P. Munk // *Macromolecules.* – 1996. – Vol. 29. – P. 6071-6073.
- 210 Lee A. S. Structure of pH-dependent block copolymer micelles: charge and ionic strength dependence / A. S. Lee, V. Butun, M. Vamvakaki [et al.] // *Macromolecules.* – 2002. – Vol.35. – P.8540-8551.
- 211 The behavior of poly(amino acids) containing l-cysteine and their block copolymers with poly(ethylene glycol) on gold surfaces/ R. Obeid, T. Armstrong, X. Peng, K. Busse, et.al.// *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* – 2014 – Vol. 52 – p.248–257
- 212 Hevus I. Interfacial micellar phase transfer using amphiphilic invertible polymers/ I.Hevus, A.Kohut, A.Voronov // *Polym. Chem.* - 2011- Vol.2 – p.2767-2770
- 213 Invertible Architectures from Amphiphilic Polyesters/ A.Voronov, A. Kohut, W. Peukert, S.Voronov, et.al.// *Langmuir* - 2006 – Vol. 22 – p.1946-1948
- 214 Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery / G. Gaucher, M. Dufresne, V. Sante et al. // *Journal of Controlled Release.* – 2005. – Vol. 109. – p. 169–188.
- 215 Karanikolopoulos N. Poly(D, L - lactide)- block -poly(N, N-dimethyl amino - 2 - ethyl methacrylate): Synthesis, characterization, micellization behaviour in aqueous solutions, and encapsulation of the hydrophobic drug Dipiridamole / N. Karanikolopoulos, M. Zamurovic, M. Pitsikalis // *Biomolecule.* – 2010. – Vol. 11. – P. 430-438.

- 216 Zhang L. Thermo and pH dual-responsive nanoparticles for anti-cancer drug delivery / L. Zhang, R. Guo, M. Yang [et al.] // *Advanced Materials*. – 2007. – Vol. 19. – P. 2988-2992.
- 217 Hu X. Biodegradable block copolymer – Doxorubicin conjugates via different linkages: preparation, characterization, and in vitro evaluation / X. Hu, Sh. Liu, Y. Huang [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2010. – Vol. 11. – P. 2094-2102.
- 218 Lalatsa A. Amphiphilic poly(l-amino acids) — New materials for drug delivery / A. Lalatsa, A. Schätzlein, M. Mazza [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2012. – №161. – C. 523–536.
- 219 Lavasanifar A. Poly(ethylene oxide)-*block*-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery / A. Lavasanifar, J. Samuel, G. S. Kwon // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2002. – Vol. 54. – P. 169–190.
- 220 Jiang T. Poly(aspartic-acid) derivatives as polymeric micelle drug delivery systems / T. Jiang, Z. Wang, Ch. Chen [et al.] // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2006. – Vol. 101(5). – P. 2871–2878.
- 221 Self-Assembly and Metalation of pH-Sensitive Double Hydrophilic Block Copolymers with Interacting Polymer Components/ N.Permyakova, T.Zheltonozhskaya, O.Revko, L. Grischenko. // *Macromol. Symp.* 2012, 317-318, 63–74
- 222 Sui B. Self-assembled micelles composed of Doxorubicin conjugated Y-shaped PEG-poly(glutamic acid) copolymers via hydrazone linkers / B. Sui, H. Xu, J. Jin [et al.] // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – p. 11915-11932.
- 223 Synthesis and characterization of amphiphilic poly(ethylene glycol) graft copolymers and their potential application as drug carriers/ H-C.Chui, C-S.Chern, C-K.Lee, H-F.Chang.// *Polymer*. – 1998 – Vol.39 – p. 1609-1616
- 224 A.Bhattacharya. Grafting: a versatile means to modify polymers Techniques, factors and applications/ A.Bhattacharya, B.N.Misra.// *Prog. Polym. Sci.* – 2004 – Vol. 29 – p. 767-814.
- 225 Preparation, characterization and aggregation behaviour of amphiphilic chitosan derivative having poly (L-lactic acid) side chains/ G.Li, Y.Zhuang, Q.Mu, et.al. // *Carbohydr. Polym.* – 2008- Vol.72 – p.60-66
- 226 M.Higa. All solid-state polymer electrolytes prepared from a graft copolymer consisting of a polyimide main chain and poly(ethylene oxide) based side chains/ M.Higa, K.Yaguchi, R.Kitani// *Electrochim. Acta*. – 2010 – Vol.55 – p. 1380-1384
- 227 C.Hoskins. Novel fluorescent amphiphilic poly(allylamine) and their supramacromolecular self-assemblies in aqueous media/ C.Hoskins, P. K.T.Lin, L.Telley, W-P.Cheng // *Polym. Adv. Technol.* – 2011- Vol. 20 – p.710-719
- 228 Quaternary ammonium palmitoyl glycol chitosan – a new polysoap for drug delivery/I.F.Uchegbu, L.Sadiq, M.Arastoo, et al.// *Int. J. Pharm* – 2001 – Vol.224 – p. 185-199.
- 229 Synthesis and characterization of PEG modified dimethylaminomethacrylate chitosan nanoparticles/ S.Zhu, F.Qian, Y Zhang, et.al.// *Eur. Polym. J.: Macromolecular Nanotech.* – 2007 – Vol.43 – p. 2244-2253.
- 230 Uchegbu I.F. Pharmaceutical nanotechnology: polymer vesicles for drug and gene delivery/ I.F.Uchegbu // *Expert. Opin. Drug Deliver.* – 2006 – Vol.3 – p. 629-640.
- 231 Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting. Nanomedicine: Nanotechnology/ U.Kedar, P.Phutane, S.Shidhaye, V.Kadam// *Biology and Medicine*. - 2010 – Vol.6 – p. 714-729
- 232 Ma Y. Polymer micelles from poly(acrylic acid)-graft-polystyrene/ Y.Ma, T.Cao, S.E.Webber // *Macromolecules* – 1998 – Vol. 31 – p.1773-1778.
- 233 Polymeric amphiphiles branching leads to rare nanodisc shaped planar self-assemblies/ X.Qu, L.Omar, T.B.H Le, et al.// *Langmuir* – 2008- Vol.24 - p.9997-10004.
- 234 Wang W. The Level of Hydrophobic Substitution and the Molecular Weight of Amphiphilic Poly-L-lysine-Based Polymers Strongly Affects Their Assembly into Polymeric Bilayer Vesicles./ W.Wang, L.Tetley, I.F.Uchegbu// *J. Colloid Interf. Sci.* – 2001 – Vol.237 – p.200-207.
- 235 Synthesis, characterization and self-assemble behaviour of chitosan-O-poly(β -caprolactone)/ G.Cai, H.Jiang, Z.Chen, et al. // *Eur. Polym. J.* – 2009 – Vol.45 – p.1674-1680.
- 236 Qiu L.Y. Doxorubicin-Loaded Polymeric Micelles Based on Amphiphilic Polyphosphazenes with Poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide) and Ethyl Glycinate as Side Groups: Synthe-

- sis, Preparation and *In Vitro* Evaluation/ L.Y.Qiu, X. L.Wu, Y.Jin// *Pharmaceutical Research* - 2009, Vol.26(4) – p.946–957.
- 237 Synthesis of novel pH-sensitive chitosan graft copolymers and micellar solubilisation of paclitaxel/ H.Li, J.Liu, S.Ding, C.Zhang, et.al. // *Int. J. Bio. Macromolecules*- 2009 – Vol.44 – p. 249-256
- 238 Brush-shaped polycation with poly(ethyleneimine)-b-poly(ethylene glycol) side chains as highly efficient gene delivery vector/ X-Q.Liu, J-Z.Du, C-P.Zhang, et al. // *Int. J. Pharm.* – 2010 – Vol. 392 –p. 118-126.
- 239 In vitro and in vivo characterisation of a novel peptide delivery system: Amphiphilic polyelectrolyte-salmon calcitonin nanocomplexes/ W-P.Cheng, C.J.Thompson, S.M.Ryan et al. // *J. Control. Release.* – 2010 – Vol.147 –p. 289-297.
- 240 Jeong J.H. Molecular design of functional polymers for gene therapy/ J.H.Jeong, S.W.Kim, T.G.Park. // *Prog. Polym. Sci.* – 2007 – Vol. 32 – p. 1239-1274.
- 241 Novel branched poly(ethyleneimine)-cholesterol water-soluble lipopolymers for gene delivery/ D-A.Wang, A.S.Narang, M.Kotb, et al.// *Biomacromolecules* – 2002 –Vol.3 –p.1197-1207
- 242 A.Brownlie. PEI-based vesicle-polymer hybrid gene delivery system with improved biocompatibility/ A.Brownlie, I.F.Uchegbu, A.G.Schätzein // *Int. J. Pharm.* – 2004 – Vol.274 – p. 41-52.
- 243 Low and high molecular weight poly(l-lysine)s/poly(l-lysine)-DNA complexes initiate mitochondrial-mediated apoptosis differently/ P.Symonds, J.C.Murray, A.Hunter,G.Debska, et.al. // *FEBS Letters* – 2005 – Vol.579(27) – p. 6191–6198
- 244 Engineered Polyallylamine Nanoparticles for Efficient In Vitro Transfection/ A.Pathak, A.Aggarwal, R.K.Kurupati, S.Patnaik, et.al.// *Pharmaceutical Research* – 2007 - Vol. 24(8)–p1427-1440
- 245 Controls on polymer molecular weight may be used to control the size of palmitoyl glycol chitosan polymeric vesicles/ W.Wang, A.M.McConaghy, L.Tetley, I.F.Uchegbu. // *Langmuir* – 2001 – Vol. 17 – p.631-636
- 246 PEGylated polyethyleneimine for in vivo local gene delivery based on lipiodolized emulsion system/ J.W.Hong, J.H.Park, K.M.Huh, et al. // *J. Control. Release.* – 2004 – Vol.99 –p. 167-176
- 247 Nimesh S. Polyethyleneimine nanoparticles as an efficient in vitro siRNA delivery system/ S.Nimesh, R.Chandra// *Eur. J. Pharm. Biopharm.* –2009 Vol. 73 – p. 43-49.
- 248 A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in vivo: Polyethyleneimine/ O. Boussif, F.Lezoualch, M.A.Zanta, et al.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995 – Vol.92 -, p.7297-7301
- 249 Brownlie A. PEI-based vesicle-polymer hybrid gene delivery system with improved biocompatibility/ A.Brownlie, I.F.Uchegbu, A.G.Schätzein// *Int. J. Pharm.* – 2004 – Vol.274 –p. 41-52.
- 250 Effect of acyl chain length on transfection efficiency and toxicity of polyethyleneimine/ L.Aravindan, K.A.Bicknell, G.Brooks, et.al.// *Int. J. Pharm.* – 2009 – Vol.378 – p. 201-210.
- 251 Qiu L.Y. Self-assembled polyethyleneimine-graft-poly(ϵ -caprolactone) micelles as potential dual carriers of genes and anticancer drugs/ L.Y.Qiu, Y.H.Bae// *Biomaterials.* – 2007 – Vol.28 –p. 4132-4142.
- 252 The Use of Nano Polymeric Self-Assemblies Based on Novel Amphiphilic Polymers for Oral Hydrophobic Drug Delivery/ H.Clare, P.K.T.Lin, L.Tetley, W.P.Cheng // *Pharmaceutical Research* – 2012 – Vol. 29(3) – p. 782-794
- 253 In vitro and In vivo anticancer activity of a novel nano-sized formulation based on self-assembling polymers against pancreatic cancer/ C.Hoskins, M.Ouaissi, S.Lima et al. // *Pharmaceut Res.* – 2010 – Vol.27 – p. 2694-2703.
- 254 Nimesh S. Novel polyallylamine-dextran sulfate-DNA nanoplexes: Highly efficient non-viral vector for gene delivery/ S.Nimesh, R.Kumar, R.Chandra// *Int. J. Pharm.* – 2006 – Vol.320 – p. 143-149.
- 255 Self-Assembly of Cetyl Linear Polyethlenimine To Give Micelles, Vesicles and Dense Nanoparticles/ W.Wang, X.Qu, A.I.Gray, et.al. // *Macromolecules* – 2004 – Vol. 37, - p.9114-9122.
- 256 Effect of acyl chain length on transfection efficiency and toxicity of polyethyleneimine/ L.Aravindan, K.A.Bicknell, G.Brooks, et.al.// *Int. J. Pharm.*- 2009 – Vol. 378 – p. 201-210.

- 257 Thompson C. The influence of polymer architecture on the protective effect of novel comb shaped amphiphilic poly(allylamine) against in vitro enzymatic degradation of insulin-Towards oral insulin delivery/ C.Thompson, L.Tetley, W-P.Cheng// *Int. J. Pharm.* – 2010 – Vol.383 – p. 216-227.
- 258 Torchilin V.P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems/ V.P.Torchilin. // *Journal of Controlled Release* - 2001 – Vol.73 – p. 137–172
- 259 V.P.Torchilin. Which polymers can make nanoparticulate drug carriers long-circulating?/ V.P.Torchilin , V.S. Trubetskoy // *Advanced Drug Delivery Reviews* - 1995 – Vol.16(2–3) – p.141-155
- 260 Osada K. Polymeric micelles from poly(ethylene glycol)–poly(amino acid) block copolymer for drug and gene delivery/ K.Osada, R. J.Christie, K. Kataoka. // *J. R. Soc. Interface* – 2009 – Vol. 6 - S325–S339
261. Comb-like amphiphilic copolymers bearing acetal-functionalized backbones with the ability of acid-triggered hydrophobic-to-hydrophilic transition as effective nanocarriers for intracellular release of curcumin/ J.Zhao, H.Wang, J.Liu, et.al.// *Biomacromolecules* - 2013 – Vol.14(11) – p.3973-3984
- 262 Jhaveri A.M. Multifunctional polymeric micelles for delivery of drugs and siRNA/ A.M Jhaveri, V.P. Torchilin // *Front. Pharmacol.* - 2014 – Vol.5 - Article77 (26)
- 263 PEGylation of Nanocarrier Drug Delivery Systems: State of the Art / M. D. Howard, M. Jay, T. D. Dziubla, [et al.] // *Biomed. Nanotechnol.* – 2008. – Vol.4. – P.133-148.
- 264 Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives / K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer [et al.]// *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* – 2010. – Vol.49. – P.6288-6308.
- 265 Bonora G.M. Recent Advances on Patents in Poly(Ethylene Glycol)-Based Drug Delivery / Bonora G.M., S. Drioli // *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* – 2008. – Vol. 2, P.189-195
- 266 Haag R. Polymer therapeutics: concepts and applications / R. Haag, F. Kratz // *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* – 2006. – Vol.45. – P.1198-1215
267. Bae Y. Intelligent polymeric micelles from functional poly (ethylene glycol)-poly (amino acid) block copolymers / Y. Bae, K. Kataoka // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2009. Vol.61. – P.768-784.
- 268 Blanazs A. Self-Assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelles to Vesicles and their Biological Applications / A. Blanazs, S. P. Armes, A. J. Ryan / *Macromol. Rapid Commun.* – 2009. – Vol.30. – P. 267-277.
- 269 van Gaal E.V.B. Polymeric Micelles / E.V.B. van Gaal , D.J.A. Crommelin// in *Non-Biological Complex Drugs of the series AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series* [eds: Crommelin, Daan J.A., de Vlieger, Jon S.B] – Bern, Springer, 2015 – p.11-76.
- 270 Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release / C. Oerlemans, W. Bult, M. Bos [et al.]// *Pharm. Res.* – 2010. – Vol.27. – P.2569 - 2589.
- 271 Jagur-Grodzinski J. Polymers for targeted and/or sustained drug delivery / J. Jagur-Grodzinski // *Polym. Adv. Technol.* – 2009. – Vol.20. – P.595-606
- 272 Aslamazova T. On the colloidal stability of polystyrene particles prepared with surface-active initiators / T. Aslamazova, K. Tauer // *Adv. Coll. Interf. Sci.* – 2003. – No. 104. – P. 273–283.
- 273 Иванчев С. С. Полифункциональные компоненты при радикальной полимеризации и получении полимерных композиций/ С. С. Иванчев // *Успехи Химии* – 1991 - Т. 60 , Вып. 7 - с.1368-1390
- 274 Радикальная полимеризация. / Под. ред. С.С. Иванчева. М.: Химия, 1985. 280 с.
- 275 Реакции в полимерных системах. / Под. ред. С.С. Иванчева. Л.: Химия, 1987. 304 с.
- 276 Воронов С.А. Пероксидовмісні макромолекули на межі розділу фаз. /Воронов С.А., Варваренко С.М. – Львів: Вид-во Львівської політехніки,2011 – 312с.
- 277 Structure and reactivity of peroxide monomers/ S.A.Voronov, Eu.M.Kiselov, S.S.Minko, et.al.// *J. Polym. Sci., Pt. A* – 1996 – Vol. 34 – p. 2507–2511.
- 278 Озонолиз кислых олиготетрагидрофталатов – как способ получения олигоэфиров с концевыми пероксидными группами/ Лесникова Н.Н., Иванчев С.С., Сыров А.А., и др.. - Тезисы докладов Всесоюзного семинара по химии озона – Тбилиси:1981 – с.94-95
- 279 Nanda A.K. Stable Vinyl Polyperoxide: Synthesis, Characteristics and Thermal Initiation Potentials of Poly(aphenylstyrene peroxide)/ A.K. Nanda, K. Kishore // *Macromol. Chem. Phys.* - 2001 – Vol. 202 – p. 2155-2160

- 280 Tauer K. Synthesis, characterization and application of surface-active initiators/ K.Tauer, S.Kosmella// Polym. Int. – 1993 –Vol. 30 –p.253–258.
- 281 Progress in the field of bi- and poly-functional free-radical polymerization initiators/ Cr.I.Simionescu, E.Comăniță, M.Păstrăvanu, S. Dumitriu// Progress in Polymer Science – 1986 – V.12(1–2) - p.1–109.
- 282 Баранцевич Е.Н. Достижение в области синтеза реакционноспособных углеводородных олигомеров с концевыми функциональными группами/ Баранцевич Е.Н., Иванчев С.С. // Высокомолекулярные соединения – 1983 – т.25(10) – с.2019–2035.
- 283 Sudesh Kumar G. Azo Functional Polymers: Functional Group Approach in Macromolec – Lancaster(US): Technomic Publashing AG, 1992 - 158 p.
- 284 M.Sedlak. Synthesis and Characterization of New Surface Active Azo Initiators for Radical Reactions/ M.Sedlak, K.Tauer // Molecules - 2000, - Vol. 5 – p. 730-736
- 285 Юрженко Т.И. Исследование пероксидных мономеров в качестве инициаторов привитой полимеризации и агентов вулканизации // В сб. Успехи химии органических перекисных соединений и аутоокисления / Т.И. Юрженко, А.И. Кожарский, Л.С. Чуйко, Р.Й. Влязло, А.А. Киричек // Химия. – 1969 : С. 477–483.
- 286 Юрженко Т.И. Исследования в области перекисных соединений как инициаторов полимеризации: автореф. дисс. на соискание ученой степени док. хим. наук. — Казань, 1952. - 32 с.
- 287 Юрженко Т.И. Синтез перекисных эфиров ненасыщенных и насыщенных одноосновных кислот / Т.И. Юрженко, М.Р. Виленская, В.А. Осецкая, Пучин В.А., Л.М. Апарович // сб. Успехи химии органических перекисных соединений и аутоокисления. – 1969 : С. 69–71.
- 288 Чуйко Л.С. Изучение кинетики структурирования пероксидатных систем / Л.С.Чуйко, Б.Л. Рублев, Т.И. Юрженко, А.В. Круть // Высокомол. соед. Сер. А. – 1976. –Т. 18. – № 3 : С. 494–499.
- 289 Пучин В.А. Синтез и исследование линейных перекисно-функциональных сополимеров // В сб. Синтез и физико-химия полимеров / В.А. Пучин, С.А. Воронов, М.С. Британ, Л.П. Мамчур // Научная думка. – 1974. – Т.14 : С. 60–63.
- 290 Воронов С.А. Синтез, свойства и применение гетерофункциональных полипероксидов : дисс. на соиск. уч. степени док. хим. наук : спец. 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений» / С.А. Воронов ; ИХВС НАН Украины. – Киев, 1984. – 348 с.
- 291 Полимерные поверхностно-активные вещества, содержащие перекисные группы/ Воронов С.А., Киселев Е.М., Токарев В.С., Пучин В.А. // Коллоидный журнал. - 1980. -Т.57, №3. - С.452–457.
- 292 Адгезионноспособные полимеры с пероксидными группами / Воронов С.А., Шмурак И.Л., Пучин В.А., Ластухин Ю.А., Токарев В.С., Киселев Е.М. // Доклады АН УССР. – Т. Б, № 1. – С. 50–53
- 293 Химическая модификация полидиметилвинилэтилкарбинола перекисными мономерами / Пучин В.А., Воронов С.А., Ластухин Ю.А., Прокопчук С.П. // Высокомолекулярные соединения. – 1976. – Т. А18, №1. – С. 107–110
- 294 Синтез и некоторые свойства водорастворимых полимерных пероксидов/ Воронов С.А., Пучин В.А., Токарев В.С., Курганский В.С. // Высокомолекулярные соединения. – 1980. –Т. А 22, №4. – С.881–86
- 295 Полимерные поверхностно-активные вещества, содержащие перекисные группы / Воронов С.А., Киселев Е.М., Токарев В.С., Пучин В.А. // Коллоидный журнал. – 1980. – Т.57, №3. – С. 452–457
- 296 Surface - active metal - coordinated oligoperoxidic radical initiators. I. The interrelation between the microstructure of ditertiary oligoperoxides and their ability to form stable metal complexes/ A Zaichenko, N Mitina, M Kovbuz, I Artym, S Voronov// Journal of Polymer Science: Part A- 2000 - Vol.38 – p. 516–527
- 297 Jian L. Copolymerization of Tert-butyl 3-isopropenylcumylperoxide(D120) and 2-Hydropropyl Acrylate(HPA)/ L.Jian, L.Min, Y. Pin //Journal of Functional Polymers - 2001- N03 – p.275-278

- 298 Free Radical Copolymerization of tert-Butyl 3-Isopropenylcumylperoxide with Styrene and Grafting of Methyl Methacrylate onto the Copolymers/ X.Guo, Z.Li, Q.Du, Y.Yang, M.Lin // Journal of Applied Polymer Science – 2002 - Vol. 84 – p.2318–2326
- 299 Qiang Y. Study on thermal decomposition behavior of polymeric peroxides/.Qiang, L.Min, L.Jian //Polymeric Materials Science & Engineering - 2003- Vol.5 - p134-137
- 300 Synthesis and Characterization of Polystyrene Initiated Using Polymeric Peroxide/ Y.Lin, X.Guo, W.Zhong, et.al. // Journal of Applied Polymer Science – 2006- Vol. 101 – p. 197–202
- 301 Copolymerization of tert-Butyl 3-Isopropenylcumyl Peroxide with Butyl Acrylate and Grafting of Styrene onto the Copolymers/ Z.Li, Q.Du, Y.Yang, M.Lin // Macromol. Chem. Phys. - 2001 –Vol. 202(11) - p.2314-2320.
- 302 Синтез та властивості пероксидвмісних телехелатних полівінілацетату та полівінілового спирту / Самарик В.Я., Варваренко С. М., Заіченко О.С., Носова Н.Г., Ройтер Ю.В., Мітіна Н.Є., Гевусь О.І. Тарнавчик І.Т. // Доповіді Національної Академії Наук України. - 2002. - № 12 - Р. 118-123
- 303 Development of novel linear, block and branched oligoelectrolytes and functionally targeting nanoparticles / A.Zaichenko, N. Mitina, O.Shevchuk, K. Rayevska, V. Lobaz, T. Skorokhoda, R.Stoika // Pure Appl. Chem. – 2008. - Vol. 80, № 11. - P. 2309–2326
- 304 Скорохода Т.В. Радикальна полімеризація n-(2-гідроксипропіл)метакриламиду, ініційована телехелатними олігопероксидами / Т.В.Скорохода, О.С. Заіченко // Вопросы химии и химической технологии. – 2009. - №1. - С.47-50.
- 305 Surface-Active Metal-Coordinated Oligoperoxidic Radical Initiators. 1. The Interrelation Between the Microstructure of Ditertiary Oligoperoxides and Their Ability to Form Stable Metal Complexes / Zaichenko A., Mitina N., Kovbuz M., Artym I., Voronov S. // Journal of Polymer Science. - 2000. - Vol. A38. - P. 516-527
- 306 Low-temperature surface-active complex-radical oligo (di-tert.alkyl) peroxide initiators and curing agents / A.Zaichenko, N.Mitina, M.Kovbuz, I.Artym, S.Voronov. // Macromol. Symp. (React. Pol.). – 2001. -№ 164. - P. 47-71
- 307 O.V.Shevchenko. Graft Polymerization of Methyl Methacrylate: New Macroinitiators Containing β -Diketonate Moieties/ O.V.Shevchenko, E.V.Burenkova, I.S.Voloshanovskii.// Polymer Science, Ser. A - 2006 - Vol. 48(9) - p. 905–909.
- 308 Preparation of Branched Poly(Methyl Methacrylate) Using a Macroinitiator Based on Cobalt(II) 3-Allylpentane-2,4-dionate/ O.V.Shevchenko, I.S.Voloshanovskii, E.V.Petrova, T.I.Berbat. // Russian Journal of Applied Chemistry - 2005 - Vol.78(3) - p. 474-477
- 309 Graft Polymerization from a Silica Surface Initiated by Adsorbed Peroxide Macroinitiators. I. Adsorption and Structure of the Adsorbed Layer of Peroxide Macroinitiators on a Silica Surface/ Ol.Shafranska , V.Tokarev , A.Voronov , et.al.// Langmuir - 2005 – Vol. 21 (8) - p. 3459–3469
- 310 Соломко Н. Ю. Синтез пероксидних похідних хітозану для створення полімерних композиційних матеріалів: дис. канд. хим. наук : 02.00.06 / Соломко Надія Юріївна. – Львів, 2007. – 154с.
- 311 Peroxide-Containing Chitosan Derivative for Hydrogel Synthesis/ N.Solomko, O.Budishevskai, A.Voronov, et.al.// Macromolecular Symposia – 2010 - Vol.298(1) - p.85–90
- 312 Соломко Н.Ю. Емульсійна полімеризація стиролу в присутності пероксидвмісного хітозану / Соломко Н.Ю., Будішевська О.Г., Кочубей В.В. // Вісник НУ „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. Теорія і практика. – 2006. – №553. – С. 232–236.
- 313 Чобіт М.Р. Пероксидна модифікація целюлози для одержання багатокомпонентних полімерних систем: дис. канд. хим. наук : 02.00.06 / Чобіт Максим Роландович. – Львів, 2007. –150 с.
- 314 Чобіт М.Р. Модифікація целюлози функціональними олігопероксидами для одержання багатокомпонентних полімерних систем / Чобіт М.Р., Токарев В.С., Воронов С.А. // Доповіді Національної академії наук України. – 2003. – С. 156-161.
- 315 PP composites with peroxide-modified cellulose fibers/ V.Tokarev, S.Voronov, M.Chobit, et.al.. // Technomer - 2003. – A11. - p. 1-8

- 316 Стецишин Ю.Б., Пероксидація поліолефінових поверхонь і формування прищеплених біосумісних та антибактеріальних шарів: дис. канд. хим. наук : 02.00.06 / Стецишин Юрій Богданович. – Львів, 2005. – 146 с.
- 317 Temperature and pH dual-responsive coatings of oligoperoxide-graft-poly (N-isopropylacrylamide): Wettability, morphology, and protein adsorption/ Y.Stetsyshyn , J.Zemla , O.Zolobko, et.al. // Journal of Colloid and Interface Science – 2012 – Vol. 387 – p. 95–105
- 318 Compatibilization of polymer blends with high-molecular-weight peroxides/ S.Voronov,V. Samaryk,Y. Roiter,et.al.. // J Appl Polym Sci – 2005 – Vol. 96 – p. 232–242
- 319 Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling in Drug Research and Development./ H.Derendorf, L.J.Lesko, P.Chaikin, W.A.Colburn et.al// J Clin Pharmacol - 2000 – Vol.40 – p.1399-1418
- 320 Safari J. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design. A review/ J.Safari, Z.Zarnegar // Journal of Saudi Chemical Society – 2014 – Vol.18(2) - p.85–99
- 321 Duncan R. The dawning era of polymer / R.Duncan// Nature Reviews Drug Discovery – 2003 – Vol.2 – p. 347-360
- 322 Ziebarth J. Molecular Dynamics Simulations of DNA-Polycation Complex Formation/ J.Ziebarth , Y.Wang. // Biophys J. - 2009 – Vol. 97(7) – p. 1971–1983.
- 323 Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting carrier of cyclic RGD and transferrin conjugated hyperbranched copolymer nanoparticles/ Q.Xua, Y.Liua, S.Sua, et.al.// Biomaterials – 2012 – Vol.33(5) - P.1627–1639
- 324 Synthesis and evaluation of biotin-conjugated pH-responsive polymeric micelles as drug carriers/ J.H.Kima, Y. Lia, M. S.Kima, et.al. // International Journal of Pharmaceutics - 2012 – Vol. 427(2) – P.435–442
- 325 Synthesis and self-assembly of a hydrophilic, thermo-responsive poly(ethylene oxide) monomethyl ether-block-poly(acrylic acid)-block-poly(N-isopropylacrylamide) copolymer to form micelles for drug delivery/ X.He, X.Wu, C.Gao, et.al. // Reactive and Functional Polymers - 2011 – Vol.71(5) - P. 544–552
- 326 Barratt G. Colloidal drug carriers: Achievements and perspectives/ G.Barratt. // Cellular and Molecular Life Sciences – 2003 – 2003 - Vol.60(1) – P.21-37.
- 327 Biomedical investigation of CNT based coatings/ Xi.Li, X.Liu, J.Huang, et.al. // Surface and Coatings Technology – 2011 – Vol.206(4) – P. 759–766
- 328 Luo Z. pH-sensitive drug loading/releasing in amphiphilic copolymer PAE–PEG: Integrating molecular dynamics and dissipative particle dynamics simulations/ Z.Luo, J.Jiang // Journal of Controlled Release – 2012 – Vol.162(1) – P.185–193
- 329 Engineering of amphiphilic block copolymers for polymeric micellar drug and gene delivery/ X.-B.Xiong, A.Falamarzian, S.M.Garg, A.Lavasanifar // Journal of Controlled Release - 2011 – Vol.155(2) - P.248–261
- 330 Kataoka K. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance/ K.Kataoka, A.Harada, Y.Nagasaki // Advanced Drug Delivery Reviews – 2001 – Vol. 47, (1) - P.113–131
- 331 Mesoscale simulation on patterned core–shell nanosphere model for amphiphilic block copolymer/ X.Guo, S.Yuan, S.Yang, K.Lv, S.Yuan.// Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering – 2011 – Vol. 384(1–3) - P.212–218
- 332 Kaditi E. Amphiphilic block copolymers by a combination of anionic polymerization and selective post-polymerization functionalization/ E.Kaditi, G.Mountrichas, S.Pispas // European Polymer Journal – 2011 – Vol. 47 - p. 415–434
- 333 Polymeric micelles as drug delivery vehicles / Z.Ahmad, A.Shah, M.Siddiq, H.-B. Kraatz // RSC Adv. - 2014 – Vol. 4 – p.17028-17038
- 334 Schmaljohann D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery/ D.Schmaljohann // Advanced Drug Delivery Reviews 2006 – Vol. 58(15) - P.1655–1670

- 335 Triggered destabilisation of polymeric micelles and vesicles by changing polymers polarity: An attractive tool for drug delivery/ C.J.F.Rijcken, O.Soga, W.E.Hennink, C.F.van Nostrum. // *Journal of Controlled Release* - 2007 – Vol.120(3) - P.131–148
- 336 A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery/ S.Ganta, H.Devalapally, A.Shahiwala, M.Amiji // *Journal of Controlled Release* – 2008 – Vol. 126(3) – P.187–204
- 337 Self-assembled thermoresponsive micelles of poly(N-isopropylacrylamide-b-methyl methacrylate)/ H.Wei, X.-Z.Zhang, Y.Zhou, S.-X.Cheng, R.-X.Zhuo. // *Biomaterials* – 2006 – Vol.27(9) - P.2028–2034
- 338 The efficiency of tumor-specific pH-responsive peptide-modified polymeric micelles containing paclitaxel/ B.-X.Zhao, Y.Zhao, Y. Huang, L.-M. Luo, et.al. // *Biomaterials* - Vol.33(8) - P.2508–2520
- 339 Micellar hybrid nanoparticles for simultaneous magnetofluorescent imaging and drug delivery/ J.-H.Park, G.Von Maltzahn, E.Ruoslahti et.al. // *Angewandte Chemie* – 2008 – Vol.47(38) – P.7284-7288
- 340 Allen T.M. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream/ T.M.Allen, P.R.Cullis. // *Science* – 2004 - Vol.303 – p. 1818-1822
- 341 Rose P.G. Pegylated Liposomal Doxorubicin: Optimizing the Dosing Schedule in Ovarian Cancer/ P.G.Rose // *The Oncologist* - 2005 – Vol.10205–214
- 342 Pathak S. Immunology: Essential and Fundamental/ S.Pathak, U.Palan. – Enfield, Science Publishers, 2005 – 411p.
- 343 Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension/ Petkov V., Mosgoeller W., Ziesche R., et.al.// *J Clin Invest.* – 2003. – V. 111(9) – P. 1339-46.
- 344 Natriuretic peptides and collagen biomarkers in patients with medical treatment for hypertension/ P.Uusimaa, S.Peuhkurinen, A.Ylitalo, et.al. // *Acta Cardiol.* – 2011. – V. 66(1) – P. 21-27
- 345 Mono- and Polynuclear Copper(II) Complexes of Alloferons 1 with Point Mutations (H6A) and (H12A): Stability Structure and Cytotoxicity/ M.Kuczer, M.Бłaszak, E.Czarniewska, et.al. // *Inorg. Chem.* - 2013. - V. 52. - P. 5951-5965.
- 346 Mono- and Polynuclear Copper(II) Complexes of Alloferons 1 with Point Mutations (H6A) and (H12A): Stability Structure and Cytotoxicity/ M.Kuczer, M.Бłaszak, E.Czarniewska, et.al. // *Inorg. Chem.* - 2013. - V. 52. - P. 5951-5965.
- 347 Suda T. Nonviral gene delivery systems/ In *Concepts in Genetic Medicine* [eds. B.Dropulic, B.Carter]/ T.Suda, D.Liu –Hoboken, Wiley-Liss, 2008 - p.103-122
- 348 Вацулик П. Химия мономеров/ П.Вацулик. - Москва, Издательство иностранной литературы, 1960. - 735 с.
- 349 Молдавский Б. Л. Малеиновый ангидрид и maleиновая кислота / Б. Л. Молдавский, Ю. Д. Керсон. – М.: Химия. –1976. – 88 с
- 350 Получение диметилвинилэтилметил-трет-бутилперекиси / Виленская М.Р., Карамов Д.С., Сорокин Е.И., Пучин В.А., Петровская Г.А. // *Хим. пром-сть.* – 1979. – № 7. – С. 15–16
- 351 Гевусь О.И. Синтез и свойства функциональных алкильных пероксидов: дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Гевусь Орест Иванович. – Львів, 1987. – 162 с.
- 352 Вайсбергер А. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки/ Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Туис Э. – М.: Издательство иностранной литературы, 1958 – 251с
- 353 Абрамзон А. А. Поверхностно-активные вещества. Синтез, анализ, свойства, применение / А. А. Абрамзон, Л. П. Зайченко, С. И. Файнгольд. – Л.: Химия, 1988. – 200 с.
- 354 Машковский М. Лекарственные средства / М. Машковский. – М.: Новая волна, 2008. – 1206 с
- 355 Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery.Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky, D. V. Kaminsky [et al.] // *Biopolymers and Cell.* - 2011. - Vol.27., № 2. - p. 107–117
- 356 Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivatives / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, V. Lukyan-chuk [et al.] // *Annals of Polish Chemical Society.* – 2003 - Vol.2, part 1. - P.293-298
- 357 Lipponer K. Synthesis, characterization and solution chemistry of trans-indazoliumtetrachlorobis(indazole) ruthenate(III), a new anticancer ruthenium complex. IR, UV, NMR,

- HPLC investigations and antitumor activity. Crystal structure of trans-1-methylindazoliumtetrachlorobis-(1-methylindazole) ruthenate(III) / K.Lipponer, E. Vogel, B.Keppler // *Synthesis, Characterization and Solution Chemistry*. – 1996. – Vol.3, №5. – P.243-260.
- 358 Пат. 50321 А Україна.МПК C08F 22/00, C08F 2/12, C08F 4/36 Карболанцюгові олігопероксида для ініціювання радикальних реакцій / Заїченко О. С., Курисько Т. С., Мітіна Н. Є., Гевусь О. І., Дикий М. А., Самарик В. Я., Варваренко С. М., Носова Н. Г., Ройтер Ю. В.- №2001128873 – заяв:21.12.2001; опубл. 15.10.02. Бюл. "Промислова власність" № 10
- 359 Скорохода Т. В. Поверхнево-активні α -аралкілпероксидовмісні телехелатні олігоелектроліти та блок-кополімери на їхній основі: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06 / Скорохода Тарас Володимирович. – Львів, 2009. – 179 с.
- 360 Торопцева А. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений / А М Торопцева, К В Белгородская, В. М. Бонда-ренко В.М. – Л. Химия, 1972. – 416 с
- 361 Kinetic Features And Molecular Weight Characteristics Of Terpolymerization Products Of The Systems Based On Vinyl Acetate And 5-Tert-Butyl-Peroxy-5-Methyl -1-Hexene-3-Yne/ A.S.Zaichenko, S.A.Voronov, O.M.Shevchuk, et.al. // *Journal Of Applied Polymer Science*. - 1997 - Vol. 67 - p. 1061-1066
- 362 Control Of Microstructure And Molecular Weight Distribution Of Carbon-Chain Heterofunctional Oligoperoxidic Curing Agents/ A.S.Zaichenko, S.A.Voronov, A.I.Kuzayev, et.al. // *Journal Of Applied Polymer Science* - 1998 - Vol.70 - p. 2449-2455
- 363 Зильберман Е.Н. Параметры микроструктуры многокомпонентных сополимеров / Зильберман Е.Н. // *Высокомолекулярные соединения*. - 1979. - Т.21Б, №1. - С. 33-36
- 364 Гладышев Г.П. Радикальная полимеризация при глубоких степенях превращения/ Г.П.Гладышев, А.М Попов. – Москва.: Наука,1974. - 244 с
- 365 Багдасарьян Х. С. Теория радикальной полимеризации / Х. С. Багдасарьян. – М.: Наука, 1966. – 300 с
- 366 Оудиан Дж.. Основы химии полимеров / Дж. Оудиан. – М. : Мир, 1974. – 614 с.
- 367 Moad G.. The chemistry of radical polymerization/ G.Moad, D.H. Solomon. – Amsterdam: Elsevier Science, 2006 – 639p
- 368 Васильев В.П. Гомолитический распад алкеналкильного пероксидного моно-мера и его полимеров: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04 / Васильев Виктор Петрович. – Львов, 1990. – 156 с
- 369 Laidler K. J. Chemical Kinetics / K. J. Laidler // N-York: McGraw-Hill Inc., 1965. – 566 p.
- 370 Эмануэль Н. М. Курс химической кинетики / Н. М. Эмануэль, Д. Г. Кнорре. – М.: Высшая школа, 1969. – 432 с.
- 371 Хоффман Р. В. Механизмы химических реакций / Р. В. Хоффман. – М.: Химия, 1979. – 304 с
- 372 Алфрей Т. Сополимеризация /Алфрей Т., Борер Дж.; пер. с англ. Марк Г. - М:ИЛ - 1953. -268с.
- 373 Кантов М. Фракционирование полимеров / М. Кантов ; пер. с англ. – М. : Мир, 1971. – 444 с.
- 374 S.Podzimek. Light Scattering, Size Exclusion Chromatography and Asymmetric Flow Field Flow Fractionation: Powerful Tools for the Characterization of Polymers, Proteins and Nanoparticles/ S.Podzimek – Hoboken: John Wiley & Sons, 2011 - 372p
- 375 Nozaki K. The Kinetics of Decomposition of Benzoyl Peroxide in Solvents / K. Nozaki, P. D. Bartlett // *J. Am. Chem. Soc.* – 1946. Vol. 68. – P. 1686–1692
- 376 . Рабек Я. Экспериментальные методы в химии полимеров. Часть 1, 2 / Я. Рабек. – М. : Мир, 1983. – 862с.
- 377 Пугачевич П.П. Поверхностные явления в полимерах / П.П. Пугачевич, Э.М. Бегляров, И.А. Павычин. – М. : Химия, 1982. – 200 с.
- 378 Drops and Bubbles in Interfacial Research,(Studies in Interface Science) / [D. Mobius (Editor), R. Miller (Editor)]. - Elsevier Science, 1997. - 728 p
- 379 Козицина Л. А. Использование УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Козицина, Н. Б. Куплецкая. – М.: Высшая Школа, 1971. – 264 с.
- 380 Шиммель М. Методика электронной микроскопии / М. Шиммель. – М. : Мир, 1972. – 300 с.

- 381 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
- 382 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
- 383 Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження». — Режим доступу <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/>
- 384 Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. — К., 1997. — 34 с.
- 385 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.
- 386 R. Duncan. The dawning era of polymer therapeutics / R. Duncan // Nature Rev. – 2003. – No 2. – p. 347–360
- 387 Synthesis and characterization of amphiphilic poly(ethylene glycol) graft copolymers and their potential application as drug carriers/ H-C.Chui, C-S.Chern, C-K.Lee, H-F.Chang// Polymer 1998 – Vol.39 - p.1609-1616
- 388 Poly(ethylene glycol)-conjugated PAMAM dendrimer for biocompatible, high-efficiency DNA delivery / D. Luo, K. Haverstick, N. Belcheva, E. Han // Macromolecules. – 2002. – No. 35. – p. 3456–3462
- 389 Q.Xu. Polymeric carriers for gene delivery: chitosan and poly(amidoamine) dendrimers/ Q.Xu, C.H.Wang, D.W. Pack // Curr Pharm Des – 2010 – Vol.16(21) – p.2350-2368.
- 390 Opsteen J.A. Block copolymer vesicles / J.A. Opsteen, J.J.L.M. Cornelissen, J.C.M. van Hest // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76, No 7– 8. – p. 1309–1319
- 391 El-Sayed M.E.H. Smart polymeric carriers for enhanced intracellular delivery of therapeutic macromolecules/ M.E.H.El-Sayed, A.S.Hoffman, P.S.Stayton. // Expert Opin. Biol. Ther. – 2005 – Vol.5(1) p.23-32
- 392 Ahuja G. Porous carriers for controlled/modulated drug delivery/ G.Ahuja, K.Pathak. // Indian J Pharm Sci. - 2009 – Vol.71(6) – p.599–607.
- 393 Kumar A. Polymeric drug carriers through covalent attachment and encapsulation for controlled delivery purposes/ A.Kumar, U.R.Raman, U.Ojha. // International Journal of Plastics Technology – 2014 -, Vol.18(3) – p. 333-336
- 394 Elvira C. Covalent Polymer-Drug Conjugates/ C.Elvira, A.Gallardo, J.San Roman, A.Cifuentes // Molecules - 2005 – Vol.10 – p. 114-125
- 395 Lu Z. Chitosan-polycarbophil interpolyelectrolyte complex as an excipient for bioadhesive matrix systems to control macromolecular drug delivery/ Z.Lu, W.Chen, J.H.Hamman, J.Ni, X.Zhai // Pharm Dev Technol. -2008 – Vol.13(1) – p.37-47.
- 396 J.Kaur. Interpolyelectrolyte complexes as prospective carriers for controlled drug delivery/ J.Kaur, S.L.Harikumar, A.Kaur// International Research Journal of Pharmacy – 2012 – Vol.3(4) – p.58-62
- 397 Kwon G. Polymeric micelles as new drug carriers/ G.Kwon, T.Okano. //Adv. Drug Deliver. Rev.- 1996 – Vol.21 – p. 107-116
- 398 Jagur-Grodzinski J. Biomedical application of functional polymers/ J.Jagur-Grodzinski. // React. Funct. Polym – 1999 – Vol.39 – p.99-138 .
- 399 Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system /F.Bassyouni, N.El Halwany, M.A. Rehim, M.Neyfeh// Research on Chemical Intermediates – 2015 – Vol. 41(4) - p.2165–2200.
- 400 Branco M.C. Self-assembling materials for therapeutic delivery/ M.C.Branco, J.P.Schneider// Acta. Biomaterialia – 2009 – Vol.5 – p. 817-813.
- 401 Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size /H.Cabral, Y.Matsumoto, K.Mizuno,et.al. // Nature Nanotechnology - 2011 – Vol.6 – p.815–823.
- 402 Darling S.B. Directing the self-assembly of block copolymers/ S.B.Darling// Prog. Polym. Sci. – 2007 – Vol.32 – p. 1152-1204.

- 403 Polyelectrolyte Nanoparticles with High Drug Loading Enhance the Oral Uptake of Hydrophobic Compounds/ W-P.Cheng, A.I.Gray, L.Tetley, et al. // *Biomacromolecules*. – 2006 – Vol. 7 – p. 1509-1520.
404. Star Polymers/ J.M. Ren, T.G.McKenzie, Q.Fu, et.al// *Chem. Rev.* - 2016 – Vol.116 (12) - p.6743–6836
- 405 Biricova V. Dendrimers: Analytical characterization and applications/ V.Biricova, A.Laznickova// *Bioorg. Chem.* – 2009 – Vol. 37 –p.185-192.
- 406 Simone E.A.. Polymeric carriers: role of geometry in drug delivery/ E.A.Simone, T.D.Dziubla, V.R.Muzykantov // *Expert Opin. Drug Deliv* – 2008 – Vol. 5(12) – p.1283-1300.
- 407 Order–disorder transition in eicosylated polyethyleneimine comblike polymers / H. Shia, Y. Zhaoa, S. Jiangc, J.H. Xinb, J. Rottsteggea, D. Xu // *J.Polymer.* – 2007. – Vol. 48, No. 9. – p. 2762–2767
- 408 Synthesis and characterization of single-ion graft copolymer electrolytes / P.E. Trapa, M.H. Acar, D.R. Sadoway, A.M. Mayes. // *J. of Electrochem. Soc.* – 2005. – Vol. 152. – p. A2281–A2284
- 409 Matsumi N. Organoboron ion conductive materials for target cation transport/ N.Matsumi, H.Ohno// *Main Group Chemistry* – 2007 - Vol.5 (4) – p.297-307
- 410 V.Percee. Comb-like polymers and graft copolymers from macromers. 1. Synthesis and characterization of methacrylate and styrene macromers of aromatic polyether sulfones/ V.Percee, P.L. Rinaldi, B.C. Auman // *Polymer Bulletin* – 1983 - Vol.10(5) - p. 215-222
- 411 Synthesis of Polypropylene-g-polyethylene glycol Comb Type Amphiphilic Graft Copolymers. Thermal and Mechanical Properties/ M.Balci, B.Hazer, O.Güven, et.al.// *Polym. Bull.* – 2010 – Vol. 64 – p. 691-705.
- 412 Schappacher M. New Polymer Chain Architecture: Synthesis and Characterization of Star Polymers with Comb Polystyrene Branches/ M.Schappacher, A.Deffieux. // *Macromolecules* - 2000 –Vol. 33 (20), p.7371–7377
- 413 Ravve A. Principles of Polymer Chemistry / A. Ravve – New York:Springer, 1995 – 505p.
- 414 Synthesis and Characterization of Thermoresponsive Graft Copolymers of NIPAAm and 2-Alkyl-2-oxazolines by the “Grafting from” Method/ J.Rueda, S. Zschoche, H. Komber , et.al. // *Macromolecules* – 2005 – Vol. 38 (17) – p. 7330–7336
- 415 Biophysical study of novel oligoelectrolyte-based nonviral gene delivery systems for mammalian cells/ S.Z.Ficen, Z.Guler, N.Mitina, et al. // *J Gene Med* - 2013- Vol. 15 – p. 193–204.
- 416 Amphiphilic Cylindrical Core–Shell Brushes via a “Grafting From” Process Using ATRP/ G.Cheng , A.Böcker , M.Zhang , et.al. // *Macromolecules* - 2001 – Vol. 34 (20) - p.6883–6888
- 417 Heterograft copolymers of poly(ϵ -caprolactone) prepared by combination of ATRA “grafting onto” and ATRP “grafting from” processes/ R. Riva,J. Rieger,R. Jérôme,PH. Lecomte. // *Journal of Polymer Science Part A* – 2006 –Vol.44(20) – p.6015–6024
- 418 Polyperoxidic Surfactants for Interface Modification and Compatibilization of Polymer Colloidal Systems. II. Design of Compatibilizing Layers/ S. Voronov, V.Tokarev, V. Datsyuk, et.al. // *Journal of Applied Polymer Science* – 2000 - Vol. 76 – p.1228–1239
- 419 Peroxidation of the interface of colloidal systems as new possibilities for design of compounds/ S.Voronov, V.Tokarev, V.Datsyuk, M.Kozar // in: *Interfaces, Surfactants and Colloids in Engineering. Progress in Colloid & Polymer Science* - Berlin: Steinkopff, 1996 – p. 189-193
- 420 Polyolefin surface activation by grafting of functional polyperoxide/ S.Varvarenko, A.Voronov, V.Samaryka, et.al. // *Reactive and Functional Polymers* -2011 – Vol.71(2) - p.210–218
- 421 Advances in reactive polymeric surfactants for interface modification/ S.Voronov, A. Kohut, I.Tarnavchyk, A.Voronov// *Current Opinion in Colloid & Interface Science* – 2014 – Vol.19(2) – p.95–121
- 422 Application of peroxide macroinitiators in core-shell technology for coating improvements / V.S.Tokarev, S.A.Voronov, H.-J.P. Adler, et.al. // *Macromolecular Symposia* – 2002 – Vol.187(1) - p.155–164
- 423 Inorganic, polymeric and hybrid colloidal carriers with multi-layer reactive shell/ V.Novikov, A.Zaichenko, N.Mitina, et.al. // *Macromolecular Symposia* -2004 – Vol.210(1) – p.193–202.

- 424 S.Voronov. Heterofunctional oligoperoxides on the interface/ S.Voronov, V. Samaryk. // Chemistry & Chemical Technology - 2007 -Vol. 1(1) - p.1-13.
- 425 Polypropylene/Polyperoxide Interaction in the Melt Phase/ V.Datsyuk, L.Haussler, U.Wagenknecht, et.al.// Macromol. Symp. - 2001 - Vol. 164 -p. 357-367
- 426 Colloidal systems containing free radical-forming particles and composites on their basis/ A. Zaichenko, N.Mitina, O.Shevchuk, et.al. // Macromolecular Symposia - 2001 -Vol.164(1) - p. 25-46
- 427 S.-S. Hou. Synthesis and characterization of amphiphilic graft copolymers based on poly(styrene-co-maleic anhydride) with oligo(oxyethylene) side chains and their GPC behavior/ S.-S. Hou, P.-L. Kuo. // Polymer - 2001 - V. 42(6), - p.2387-2394
- 428 Grafting of poly(ethylene glycol) onto a mineral surface/ O.B.Shibanova, Y.Medvedevskikh, S.Voronov, et.al. // Polymer Science Series A - 2002- Vol. 44 - p. 258-266
- 429 Модифікація полімерів полі пероксидами на основі альтернативних поліангідридів / Будішевська О.Г., Дронь І.А., Кудіна О.О. та інші. // Вісник НУ "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2009. - № 644. - С. 314-318.
- 430 Kürti L. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis / L.Kürti, B. Czako - London: Elsevier Academic Press, 2005 - 398 p.
- 431 Self-assembly and applications of poly(glycidyl methacrylate)s and their derivatives/ Q.-L.Li, W.-X.Gu, H.Gao, Y.-W.Yang. // Chem. Commun. - 2014 -Vol.50 - p.13201-13215
- 432 Modification of poly(glycidyl methacrylate-divinylbenzene) porous microspheres with polyethylene glycol and their adsorption property of protein/ R.Wang, Y.Zhang, G.Ma, Z.Su. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces -2006-Vol.51(1) - p.93-99
- 433 А.с.513044 СССР, М.Кл.2 C08 F 20/10. Способ получения реакционноспособных сополимеров / С.А. Воронов, В.А. Пучин, В.С. Токарев и др. (СССР). - № 2068786/23-5; заявл. 21.10.74; опубл. 05.05.76, Бюл. № 17.
- 434 . Controllable synthesis of poly(N-vinylpyrrolidone) and its block copolymers by atom transfer radical polymerization / X. Lu, S. Gong, L. Meng [et al.] // Polymer. - 2007. Vol.48 - P. 2835-2842.
- 435 Об эффекте слабого ингибирования радикальной полимеризации пероксидами с сопряженными системами связей / Токарев В.С., Минько С.С., Заиченко А.С. и др. // Наука. Доклады Академии Навк СССР. - 1987. - т. 292, №6. - С.1434-1436.
436. The synthesis of heterofunctional polymers with peroxide and anhydride groups/ V. S. Kurganskii, V. A. Puchin, S. A. Voronov, V.S.Tokarev // Polymer Science U.S.S.R. - 1983 -Vol. 25, (5) - P.1152-1161.
- 437 Токарев В.С. Синтез и исследование карбоксилсодержащих пероксидных олигомеров, полимеров и латексов / дис. канд. хим. наук: 02.00.06 06 «Химия высокомолекулярных соединений»/ В.С. Токарев - Киев.-1980.- 193с.
- 438 Заиченко А.С. Синтез и некоторые свойства пероксидных олигомеров и полимеров на основе винилацетата // дис. канд. хим. наук: 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений»/ А.С. Заиченко - Москва.-1983.- 166с.
- 439 Хем Д. Сополимеризация / Хем Д. - М. : Химия, 1971. - стр. 616.
- 440 Самарик В.Я. Модифікація полімерних поверхонь з використанням поліпероксидів// дис. доктора хім. наук: 02.00.06 06 «Химия высокомолекулярных соединений» / В.Я. Самарик - Львів, 2009.- 366 с.
- 441 Voronov S. Heterofunctional polyperoxides. Theoretical basis of their synthesis and application in compounds/ Voronov S., Tokarev V., Petrovska G. //Lviv: State University "Lvivska Polytechnica, 1994- 85p.
- 442 Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров / Ф.П Сидельковская. - М.: «Наука», 1970. - 150 с.
- 443 Wen S. Free Radical Solution Copolymerization of Glycidyl Methacrylate with N-Vinyl Pyrrolidinone / S. Wen, Y. Xiaonan, W. Stevenson // Polymer International. - 1992. - Vol. 27. - P. 81-85

- 444 Virtanen J. Studies on Copolymerization of N-Isopropylacrylamide and Glycidyl Methacrylate / J. Virtanen, H. Tenhu // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 2001. - Vol. 39. – p. 3716–3725.
- 445 Qiu X. Copolymerization of N-vinylcaprolactam and glycidyl methacrylate: Reactivity ratio and composition control/ X.Qiu, S.A.Sukhishvili // *Journal of Polymer Science: Part A* – 2006 - Vol. 44 – p. 183–191
- 446 Don T. Polycarbonate-modified epoxies. I. Studies on the reactions of epoxy resin/polycarbonate blends prior to cure / T.Don, J. P. Bell // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 1996. – Vol 34., №11. – P. 2103–2116.
- 447 Ghaemy M. Study of Polymerization Mechanism and Kinetics of DGEBA with BF₃-amine Complexes Using FT-IR and Dynamic DSC / M. Ghaemy, M. Khandani // *Iranian Polymer Journal*. – 1997. – Vol.6, №. – P.5-17.
- 448 Ташмухамедов С.А. Межмолекулярные взаимодействия в растворах привитых сополимеров / Ташмухамедов С.А., Акбаров Х.И., Тиллаев Р.С. // *Успехи химии*. – 1986. – вып. 11. – с.1920-1935.
- 449 Носова Н.Г. Синтез та дослідження кополімерів 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-іну з вищими естерами (мет) акрилового ряду: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений» / Н.Г. Носова - Львів, 2002.–162 с.
- 450 Раєвська К.А. Синтез і дослідження пероксидовмісних гребенеподібних олігоелектролітів та водних лікарських препаратів на їх основі: дис. ... кандидата хім. наук: 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений» / К.А Раєвська. – Львів, 2008. – 160 с.
- 451 G.B.Manelis. The additional activation volume of unimolecular reactions in the solid phase/ G.B.Manelis, G.M. Nazin, V.G.Prokudin // *Physical Chemistry (Doklady Physical Chemistry)* - 2006, Vol.411(2) – p.335-338
- 452 Pich A.Z. Application of Polymeric Inisurfs in Heterophase Polymerization for Creation of Particles with Reactive Surface : PhD Thesis / A.Z.Pich - Dresden(Germany), 2001 - 216p.
- 453 Исследование активности диметилвинилэтинилметил-трет-бутилперекиси в реакциях сополимеризации / Пучин В.А., Воронов С.А., Токарев В.С., Ластухин Ю.А. // *Высокомолекуляр. соединения, сер.Б*, т.19, № 1, 1977, с. 18-19
- 454 Заїченко О.С. Синтез поверхнево-активних олігопероксидів, олігопероксидних металокомплексів для отримання функціональних нано- та мікрокомпозитів: дис. ... докт. хім. наук: 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений» / О.С. Заїченко – Київ, 2014. – 290 с.
- 455 V.Tokarev. Thin polymer films with embedded CdS nanocrystals/ V.Tokarev, O.Shevchuk, H.Ilchuk, et al. // *Colloid and Polymer Science* – 2015 – V/293(4) - p.1159–1169
- 456 Laidler K. J. Chemical Kinetics / K. J. Laidler // N-York: McGraw-Hill Inc., 1965. – 566 p.
- 457 Кабанов В.А. Комплексо-радикальная полимеризация / Кабанов В.А., Зубов В.П., Семчиков Ю.Д. - М.: Химия. - 1987. – 256 с.
- 458 Гришин Д.Ф. Проблемы регулирования реакционной способности макро-радикалов и управления ростом полимерной цепи/ Д.Ф.Гришин, Л.Л.Семенычева // *Успехи химии* 70 (5) 2001 – с486-510
- 459 Иванчев С.С. Кинетическая неоднородность процессов радикальной полимеризации / Иванчев С.С., Павлюченко В.Н. // *Успехи химии*. - 1994. - Т.63, №8. - С.700-718.
- 460 Додонов В.А. Диакрилаты трифенилвисмута и трифенилсурьмы в синтезе металлосодержащего полиметилметакрилата / Додонов В.А. Гушин А.В. Кузнецова Ю.Л. и др. // *Вестник Нижегородского Университета Им. Н.И. Лобачевского, Серия Химия*. – 2001. - №1. – С.86-94
- 461 Smith G. New Paradigms in Free-Radical Polymerization Kinetics / G. Smith, J. Heuts, G. Russell // *Macromol. Symp.* – 2005. – №226. - P. 133-146.
- 462 Physical properties and in vitro transfection efficiency of gene delivery vectors based on complexes of DNA with synthetic polycations / T.Reschela, C.Koňáka, D.Oupickýa [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2002. - Vol.81. - P. 201–217
- 463 Bicerano J. Prediction of Polymer Properties / J.Bicerano – New York: Marcel Dekker Inc., 2002 - 784p.

- 464 Ruzette A.-V. Block copolymers in tomorrow's plastics/ A.-V.Ruzette, L.Leibler // *Nature Materials* – 2005 – Vol.4 –p.19 - 31
- 465 Karayianni M. Self-Assembly of Amphiphilic Block Copolymers in Selective Solvents// in book : *Fluorescence Studies of Polymer Containing Systems* [Ed.: K. Procha'zka]/ M.Karayianni, S.Pispas. – New York- London: Springer, 2016 – p.27-63
- 466 Hellweg T. Block Copolymer Surfactant Mixtures in Aqueous Solution: Can we Achieve Size and Shape Control by Co-Micellization?/ T.Hellweg // *Adv Polym Sci* - 2011 –Vol. 242 - p.1-27
- 467 Linse P. Modelling of the self-assembly of block copolymers in selective solvent// in book *Amphiphilic Block Copolymers: Self-Assembly and Applications* [eds.: P.Alexandridis,B. Lindman]/ P. Linse – Amsterdam: Elsevier, 2000 –p.13-40
- 468 Antonietti M. Self-organization of functional polymers/ M.Antonietti // *Nature Materials* - 2003 - Vol.2 – p.9-10
- 469 Ordered Reactive Nanomembranes/Nanotemplates from Thin Films of Block Copolymer Supramolecular Assembly/ A.Sidorenko, I.Tokarev, S.Minko, M.Stamm.// *J. Am. Chem. Soc.* - 2003 -Vol. 125, 12211-12216
- 470 Alexandridis P. Block copolymer-directed metal nanoparticle morphogenesis and organization/ P.Alexandridis, M.Tsianou. // *European Polymer Journal* - 2011 - Vol.47(4) - P.569–583
- 471 Block copolymer compatibilization of cocontinuous polymer blends/ J.A.Galloway, H.K.Jeon, J.R.Bell, C.W.Macosko. // *Polymer* – 2005 – Vol.46 - p.183–191
- 472 Jones R.A.L. *Polymers at Surfaces and Interfaces*/ R.A.L. Jones, R.W. Richards – Cambridge, Cambridge University Press, 1999 -377p
- 473 Kim F.S. One-Dimensional Nanostructures of π -Conjugated Molecular Systems: Assembly, Properties, and Applications from Photovoltaics, Sensors, and Nanophotonics to Nanoelectronics/ F.S.Kim, G.Ren, S.A.Jenekhe // *Chem. Mater.*, 2011, 23 (3), pp 682–732
- 474 Puzari A. Ionic self-assembly and hierarchies of polymeric structures generating nanoscale architecture: opportunities ahead from industrial perspective/ A.Puzari, J.P.Borah. // *Rev. Adv. Mater. Sci.* – 2013 – Vol.34 - 88-106
- 475 Nagarajan S. Block copolymerization initiated by Ce(IV)-poly(ethylene glycol) redox system – kinetics and characterization / S. Nagarajan, K. Srinivasan // *European Polymer Journal*. – 1994. – Vol. 30 (1) – C. 113–119
- 476 Mahadevaiah. Polymerization of Acrylonitrile Initiated by Ce(IV)-Sucrose Redox System: A Kinetic Study/ Mahadevaiah, T.Demappa, Sangappa, B.A.Katoon // *Journal of Applied Polymer Science* – 2008- Vol. 108(6) -p.3760–3768
- 477 Jeong Y.-I. Synthesis of Dextran/Methoxy Poly(ethylene glycol) Block Copolymer/ Y-I.Jeong, D.-G.Kim, D.-H.Kang. // *Journal of Chemistry* - 2013 –Vol.2013 - Article ID 414185(7 p.)
- 478 Palanivelu M. Aqueous Polymerization of Acrylonitrile with Cerium(IV)- p-Hydroxyacetophenone Redox System/ M.Palanivelu, K.E.N. Nalla Mohamed, M.Prem Nawaz // *E-Journal of Chemistry* – 2012 - 9(1) –p.359-364
- 479 A Kinetic Study of Block Copolymerization of Poly(diethylene glycol phthalic anhydride) and Methyl Acrylate / L.Bai, Y.Liu, M.Run, K.Deng// *Iranian Polymer Journal* – 2006 – Vol.15 (7) – p.577-582
- 480 Пат.50321А України, МПК C08F12/22, C08F 18/08, C08F 20/18, C08F 22/06. Карболанцюгові олігоперокси для ініціювання радикальних реакцій. / Заїченко О.С., Курисько Т.С., Мітіна Н.С., Гевусь О.І., Дикий М.А.; Національний університет «Львівська політехніка»; Заявл. 21.12.2001, Опубл. 15.10.2002, Бюл. № 10. – 3с.
- 481 Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media/ J.Chen, S.K.Spear, J.G.Huddleston, R.D.Rogers // *Green. Chem.* – 2005 – Vol. 7 – p. 64–82
- 482 Synthesis of Lead Nickel Niobate–Barium Titanate System by Oxidation of Polyethylene Glycol–Cation Complex/ N.Uekawa, T.Sukegawa, K.Kakegawa, Y.Sasaki // *J. Am. Ceram. Soc.* -2002 – Vol. 85(2) - p.329–34
- 483 Курц А.Л. Одно- и двухатомные спирты. Простые эфиры и их сернистые аналоги/ Курц А.Л., Брусова Г.П., Демьянович В.М. – Москва, Из-во МГУ, 1999 – 65с.

- 484 Öz N. Aminomethylene phosphonic acid–ceric ion redox systems for aqueous polymerization of vinyl monomers/ N.Öz, A.Akar // *European Polymer Journal* – 2000 – Vol.36(1) - p.193–199
- 485 Demappa T. Polymerization of Acrylonitrile Initiated by Cerium (IV)-Oxalic Acid Redox System: A Kinetic Study / T.Demappa, Mahadevaiah // *Journal of Applied Polymer Science* – 2008 - Vol. 108, p.1667–1674
- 486 Preparation of multiphase block copolymers by redox polymerization process / B.Hazer, I.Cakmak, S.Denizligi, Y.Yagci // *Die Angewandte Makromolekulare Chemie* – 1992 –Vol.195 –p. 121-127
- 487 Радикальная теломеризация /Р.Х.Фрейдлина, Ф.К.Величко, С.С.Злотский и др.—М.: Химия, 1988. — 288 с.
- 488 Surface-Initiated Polymerization of 2-Hydroxyethyl Methacrylate from Heterotelechelic Oligoperoxide-Coated γ -Fe₂O₃ Nanoparticles and their Engulfment by Mammalian Cells / D.Horak, T.Shagotova, N.Mitina, M.Trchova, N.Boiko, M.Babic, R.Stoika, J.Kovarova, O.Hevus, M.J.Benes, O.Klyuchivska, P.Holler, A.Zaichenko // *Chem. Mater.* – 2011. - № 23 - P. 2637–2649.
- 489 Міцелярні наноконтейнери на основі блок-кополімерів з хімічно комплементарними компонентами для токсичних нерозчинних у воді лікарських субстанцій / Т. Б. Желтоножська, В. В. Недашківська, С. В. Федорчук, та ін.// *Доповіді Національної академії наук України*. - 2011. - № 6. - С. 143-150.
- 490 Nagarajan S. Poly(ethylene glycol) block copolymers by redox process: kinetics, synthesis and characterization/ S. Nagarajan, S.Sudhakar, K.S.V.Srinivasan. // *Pure &App. Chem.* -1998 - Vol. 70(6) - p. 245-1248.
- 491 Block and Graft Copolymers/ A.E.Muftuoglu, M.A.Tasdelen, Y.Yagci, M.K.Mishra // in book: *Handbook of Vinyl Polymers: Radical Polymerization, Process, and Technology* [eds.: M.Mishra, Y.Yagci] - Boca Raton(US): CRC Press, 2008 –p. 307-344
- 492 Saha S.K. Redox polymerization initiated by Mn³⁺ ions in nonaqueous medium / S. K. Saha, N. K. Chakrabarty, A. K. Chaudhuri // *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*. – 1983 – Vol. 21 (12) – P. 963-967.
- 493 Гальперина Н.И. Радикальная полимеризация кислот акрилового ряда в полярных растворителях/ Автореферат дис. кан.наук хим. наук: 02.00.06 «Химия высокомолекулярных соединений» . – Москва, 1976.- 20с.
- 494 Rogers S.C. Ab initio molecular orbital calculations on the Q-e scheme for predicting reactivity in free-radical copolymerization/ S.C.Rogers, W.C.Mackrodt// *Polymer* – 1994 - V. 35(6) - p.1258-1267
- 495 Rate of Radical Polymerization of N,N-Dimethylaminoethyl Methacrylate in Cyclohexane/ K.Fujimori, A.S.Brown, M.J.Costigan, I.E.Craven// *Polymer Bulletin* – 1984 - 12, 349-352 (1984)
- 496 Nagarajan S. Efficiency of Ceric ions of oxidation and polymerization—A Review / S. Nagarajan, K. S. V. Srinivasan // *Journal of Polymer Science: Part C* – 1998. – Vol. 38. – №1. – p.53-76.
- 497 Thickett S. Emulsion polymerization: State of the art in kinetics and mechanisms / S. Thickett, R. Gilbert. // *Polymer*. – 2007. – №48. – С. 6965–6991.
- 498 Вивчення кінетики термічного розкладу 1-ізопропіл-3 (або 4) - [1-(трет-бутилперокси)-1-метил-етил] бензену у рідкій фазі / Т. В. Скорохода, М. Б. Рабик, Є. Б. Івановський, Н. Є. Мітіна, О. І. Гевусь, О. С. Заїченко // *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*. – 2010. – № 677 : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – С. 157–160.
- 499 Václavek V. Regulation of molecular weight of styrene-butadiene rubber. III. Choice of regulator from the homologous series of aliphatic mercaptans / V. Václavek // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2003. – Vol. 11, № 10. – P. 1903–1914.
- 500 Abraham S. Molecularly engineered p(HEMA)-based hydrogels for implant biochip biocompatibility / S. Abraham, S. Brahim, K. Ishihara, A. Guiseppi-Elie // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26, Iss. 23. – P. 4767–4778
- 501 The effect of polymer architecture on the nano self-assemblies based on novel comb-shaped amphiphilic poly(allylamine)/ C.Thompson, C.Ding, X.Qu, et.al. // *Colloid Polym. Sci.* – 2008 – Vol.286 – p.1511-1526.

- 502 Effect of Polymer Amphiphilicity on Loading of a Therapeutic Enzyme into Protective Filamentous and Spherical Polymer Nanocarriers/ E.A.Simone, T.D.Dziubla, F.Colon-Gonzalez, et.al.// *Biomacromolecules* - 2007 – Vol. 8 (12) – p.3914–3921
- 503 Novel fluorescent amphiphilic poly(allylamine) and their supramacromolecular self-assemblies in aqueous media/ C.Hoskins, P.K.T.Lin, L.Telley, W-P. Cheng// *Polym. Adv. Technol.* – 2012 – Vol.23(3) – p.710-719.
- 504 Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media / J. Chen, S. K. Spear, J. G. Huddleston [et al.] // *Green. Chem.* – 2005. Vol. 7. – P.64–82
- 505 Jones M. Polymeric micelles - a new generation of colloidal drug carriers / M. Jones, J. Leroux // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 1999. №48. – P.101-111.
- 506 Hyperbranched Copolymer Micelles as Delivery Vehicles of Doxorubicin in Breast Cancer Cells / X. Zeng, Y. Zhang, Z. Wu [et al.] // *Journal of Polymer Science Part A.* - 2012. – Vol.50. – P. 280–288.
- 507 Schmidt P.W. Small-angle scattering studies of disordered, porous and fractal systems./ P.W. Schmidt // *J Appl Cryst.* – 1991 – Vol. 24(5) – p.414-435
- 508 Schmidt P.W. Some Fundamental Concepts and Techniques Useful in Small-Angle Scattering Studies of Disordered Solids. / P.W. Schmidt// In *Modern Aspects of Small-Angle Scattering* [Ed.: H.Brumberger] –Amsterdam, Springer, 1995 - p.1-56
- 509 Synthesis and reactivity of the aquation product of the antitumor complex trans-[Ru(III)Cl₄(indazole)₂] / B.Cebrian-Losantos, E. Reisner, C. R. Kowol, et.al//*Inorg. Chem.* -2008- Vol.47 – p.6513-6523.
- 510 From bench to bedside-preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole) ruthenate (III)] (KP1019 or FFC14A)/ C.G.Hartinger, S.Zorbas-Seifried, M.A.Jakupec, et.al. // *J. Inorg. Biochem.* – 2006 –Vol.100 - p 891-904
- 511 Polyethylene Glycol-Diacyllipid Micelles Demonstrate Increased Accumulation in Subcutaneous Tumors in Mice/ A.N.Lukyanov, Z.Gao, L.Mazzola.V.P.Torchilin// *Pharmaceutical Research* - 2002, - Vol. 19(10)-P.1424–1429
- 512 Wang J. Polymeric Micelles for Delivery of Poorly Soluble Drugs: Preparation and Anticancer Activity In Vitro of Paclitaxel Incorporated into Mixed Micelles Based on Poly(ethylene Glycol)-Lipid Conjugate and Positively Charged Lipids/ J.Wang, D.Mongayt, V.P.Torchilin// *J Drug Target.* - 2005 – Vol.13(1) – P.73–80.
- 513 Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy / S.Rivankar// *Journal of Cancer Research and Therapeutics,* - 2014 - Vol. 10(4) - P. 853-858
- 514 Allen T.M. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications/T.M.Allen, P.R.Cullis// *Advanced Drug Delivery Reviews* - 2013 – Vol.65 –P. 36–48
- 515 Effect of Comonomer Hydrophilicity and Ionization on the Lower Critical Solution Temperature of N-Isopropylacrylamide Copolymers / H. Feil, Y. H. Bae, J.Feijen [et al.] // *Macromolecules.* – 1993. - № 26. – P.2496-2500.
- 516 Podgornik R. Polyelectrolyte bridging interactions between charged macromolecules/ R.Podgornik, M. Ličer. // *Current Opinion in Colloid & Interface Science* - 2006 – Vol. 11(5) - P.273–279.
- 517 Рябцева А.О. Синтез полімерних носіїв ліків з поліетиленгліколевыми та поліелектролітними бічними ланцюгами на основі епоксидовмісних поліпероксидів: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.06 «Хімія високомолекулярних сполук»/ А.О.Рябцева. – Львів, 2013. – 164 с.
- 518 Biodegradable poly(ester amine) based on glycerol dimethacrylate and polyethylenimine as a gene carrier/ Arote R.B., Hwang S.K., Yoo M.K., et al. // *J Gene Med* – 2008 – Vol.10 - p. 1223-1235.
- 519 Current Progress in Gene Delivery Technology Based on Chemical Methods and Nano-carriers / L.Jin, X.Zeng, M.Liu, Y.Deng, N.He// *Theranostics* - 2014 -V.4(3) - p. 240-255.
- 520 Polyethylenimine with acid-labile linkages as a biodegradable gene carrier/ Kim Y.H., Park J.H., Lee M., et al.// *J Control Release* - 2005 – Vol. 103 – p. 209-219.
- 521 Krishnamoorthy G. Structure and dynamics of condensed DNA probed by 1,1'-(4,4,8,8-tetramethyl-4,8-diazaundecamethylene)bis[4-[[3- methylbenz-1,3-oxazol-2-yl]methylidene]-1,4-dihydroquinolinium]

- tetraiodide fluorescence/ G.Krishnamoorthy, G.Duportail, Y.Mely // *Biochemistry* - 2002 –Vol. 41 –p. 15277-1528
- 522 York P. The design of dosage forms/ P.York// in: *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design* [Ed.: M.E.Aulton]– Edinburgh ; New York : Churchill Livingstone, 2002 – p.1-13.
- 523 Daughton C.G. Lower-dose prescribing: Minimizing “side effects” of pharmaceuticals on society and the environment/ C.G.Daughton, I.S.Ruhoy // *Science of The Total Environment* – 2013 – Vol.443(15) - p.324–337
- 524 Антитоксичні ефекти N-стеароїлетаноламіну в суспензії та у складі нанокompatитного комплексу в органах мишей з карциномою Льюїс за введення доксорубіцину/ Є.А.Гудзь, Н.М.Гула, Т.О.Хмель, та інш. // *Укр. біохім. журн.* - 2012 - т. 84, № 4 - с. 61-69
- 525 Wagner H. Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals/ H. Wagner, G. Ulrich-Merzenich. // *Phytomedicine* - 2009 – Vol.16(2) – p. 97–110
- 526 Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters/ H.Sanderson, D.J. Johnson, T.Reitsma, R.A. Brain, et.al// *Regulatory Toxicology and Pharmacology* -2004, - Vol.39(2) –p.158-183
- 527 Nanoformulation Improves Activity of the (pre)Clinical Anticancer Ruthenium Complex KP1019 / P. Heffeter, A. Riabtseva, Y. Senkiv [et al.] // *J. Biomed. Nanotechnol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 1–8.
- 528 Torchilin V.P. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs/ V.P.Torchilin // *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* – 2004 - Vol.61 (19) – p.2549-2559
- 529 Нанолікарства. Концепції доставки лікарств в нанонауку / гл. ред. А. Лампрехт. — М.: Научный мир, 2010. — 232 с.
- 530 Buse J. Properties, engineering and applications of lipid-based nanoparticle drug-delivery systems: current research and advances / J. Buse, A. El-Aneed // *Nanomedicine (Lond)*. — 2010. — Vol. 5, № 8. — P. 1237–1260.
- 531 Jin S.E. Multiscale observation of biological interactions of nanocarriers: from nano to macro / S.E. Jin, J.W. Bae, S. Hong // *Microsc. Res. Tech.* — 2010. — Vol. 73, № 9. — P. 813–823.
- 532 Nanoparticles bearing polyethyleneglycol-coupled transferring as gene carriers: preparation and in vitro evaluation / Y. Li, M. Ogris, E. W&gner [et al.] // *Int. J. Pharm.* — 2003 — Vol. 259. — P. 93–101.
- 533 Igarashi E. Factors affecting toxicity and efficacy of polymeric nanomedicines // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2008. — Vol. 229. — P. 121–134.
- 534 Zhang J. Polymeric nano-assemblies as emerging delivery carriers for therapeutic applications: a review of recent patents / J. Zhang, S. Li, X. Li // *Recent Pat Nanotechnol.* — 2009. — Vol. 3, № 3. — P. 225–231.
- 535 Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies / Y. Octavia, C.G. Tocchetti, K.L. Gabrielson [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2012. —Vol. 52(6). — P. 1213–1225.
- 536 A single dose of doxorubicin-functionalized bow-tie dendrimer cures mice bearing C-26 colon carcinomas / C.C. Lee, E. R. Gillies, M. E. Fox [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103, № 45. — P. 16649–16654.
- 537 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
- 538 Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. — К., 1997. — 34 с.
- 539 Enhanced Anticancer Activity and Circumvention of Resistance Mechanisms by Novel Polymeric/Phospholipidic Nanocarriers of Doxorubicin / Senkiv Yu., Riabtseva A., Heffeter P. [et al.] // *J. of Biomed. Nanotechnol.* — 2014. — Vol. 10, №7. — P. 1–13.
- 540 Топчиева И.Н. Применение полиэтиленгликоля в биохимии / И.Н. Топчиева // *Успехи химии*. — 1980. — Т.XLIX, вып. 3. — С. 494–517.

- 541 Glastrup J. Degradation of polyethylene glycol. A study of the reaction mechanism in a model molecule: Tetraethylene glycol/ J.Glastrup // *Polymer Degradation and Stability* – 1996 – Vol.52(3) -p. 217-222
- 542 Ulbricht J. On the biodegradability of polyethylene glycol, polypeptoids and poly(2-oxazoline)s/ J.Ulbricht, R.Jordan, R.Luxenhofer // *Biomaterials* – 2014 – Vol.35 – p.4848-4861
- 543 Kinetic Features and Molecular — Weight Characteristics of Terpolymerization Products of the Systems Based on Vinyl Acetate and 2-tert-Butyl-peroxy-2-Metyl-5-Hexene-3-yne/ Zaichenko A., Voronov S., Shevchuk O., et.al. // *Journal of Applied Polymer Science*. — 1997. — Vol. 67. — P. 1061–1066.
- 544 Дослідження біохімічних показників кардіотоксичної дії нових протипухлинних похідних 4-тіазолідинонів і доксорубіцину у комплексах із поліетиленглікольовмісним полімерним носієм у сироватці крові щурів / Л.І. Кобилінська, Д.Я. Гаврилюк, А.О. Рябцева [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* — № 3. — 2014.
- 545 Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity / Shi Y., Moon M., Dawood S. [et al.] // *Herz*. — 2011. — 36(4). — P. 296–305.
- 546 Будкина О.А. Структурно-функциональные закономерности воздействия амфифильных блок-сополимеров на раковые клетки: автореферат дис. канд. хим. наук: 02.00.06 06 «Химия высокомолекулярных соединений»/ О.А. Будкина - Москва.- 2015- 24с.
- 547 Cytotoxicity and Chemosensitizing Activity of Amphiphilic Poly(glycerol)–Poly(alkylene oxide) Block Copolymers/ T.V.Demina, O.A.Budkina, B G.A.adun, et.al. // *Biomacromolecules*. – 2014. – Vol. 15. – p. 2672–2681.
- 548 Cytotoxicity of Nonionic Amphiphilic Copolymers/ O.A.Budkina, T.V.Demina, T.Yu.Dorodnykh, et.al. // *Polymer Science, Ser. A*, - 2012, - Vol. 54(9) - p. 707–717
- 549 Pluronic Enhances the Robustness and Reduces the Cell Attachment of Mammalian Cells/ T.Tharmalingam, H.Ghebeh, T.Wuerz, M.Butler // *Mol. Biotechnol.* — 2008. — Vol. 39(2) — P. 167 – 177
- 550 Poloxamer 188 copolymer membrane sealant rescues toxicity of amyloid oligomers in vitro/ C.Lasagna-Reeves, C.G.Glabbe, R.Kayed // *J. Mol. Biol.* — 2009. — V. 391(3) — P. 577 - 585
- 551 Young R. C. The anthracycline antineoplastic drugs. / R. C.Young, R. F. Ozols, C. E. Myers // *N.Engl. J. Med.* – 1981. – Vol.305. – P. 139–153.
- 552 Takemura G. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: From the Cardiotoxic Mechanisms to Management / G. Takemura, H. Fujiwara // *Prog. Cardiovasc.Dis.* –2007. – Vol.49, № 2. –P.330–352
- 553 Effects of the anti-cancer drug adriamycin on the energy metabolism of rat heart as measured by in vivo ³¹P-NMR and implications for adriamycin-induced cardiotoxicity. / K. Nicolay, W. P. Aue, J. Seelig [et al.]. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1987. – Vol. 929 (1). – P. 5–13.
- 554 Singh T.D. Quantitative Assessment of Expression of Lactate Dehydrogenase and its Isoforms 3 and 4 may Serve as Useful Indicators of Progression of Gallbladder Cancer: A Pilot Study / Singh T.D., Barbhuiya M.A., Gupta S. // *Indian J Clin Biochem.* – 2011. - Vol.26, №2. – P.146-153
- 555 Імобілізація доксорубіцину на олігоелектролітному полімерному носії ВЕП-ГМА-ПЕГ підвищує швидкість надходження цього протипухлинного препарату в ракові клітини та ефективність його цитотоксичної дії / Ю. В. Сеньків, А.Р.Рябцева, П.Хеффетер, Н.М.Бойко, та ін. // *Біологічні Студії* - 2012 - Том 6/№2 - С. 5–16
- 556 Vitality and morphology of tumor cells treated with 4-tiazolidinone derivatives immobilized on nanoscale polymer carrier / N.M.Boiko, O.Yu.Klyuchivska, L.I.Kobylinska, et.al// *Biotechnologia Acta*, V. 8, No 1, 2015 p.39-48
- 557 Polyethylenimine-based non-viral gene delivery systems/ U.Lungwitz, M.Breunig, T.Blunk, A.Gupferich // *Europ. J. Pharmac. Biopharmac.* — 2005. — V. 60(2) —P. 247–266.
- 558 A new tool for the transfection of corneal endothelial cells: Calcium phosphate nanoparticles/ J.Hu, A.Kovtun, A.Tomaszewski et al. // *Acta Biomaterialia*. — 2012. — Vol. 8. —P. 1156–1163.

-
- 559 Role of endogenous endonucleases and tissue site in transfection and CpG-mediated immune activation after naked DNA injection/ M.E.Barry, D.Pinto-Gonzalez, F. M.Orson, G.J.McKenzie // *Hum. Gene Ther.* - 1999. — Vol. 10. — P. 2461–2480.
- 560 Ca²⁺-sensitive cytosolic nucleases prevent efficient delivery to the nucleus of injected plasmids/ H.Pollard, G.Toumaniantz, J.L.Amos, et al. // *J. Gene Med.* — 2001. — V. 3. —P. 153–164.
- 561 Fu C., Sun X., Liu D. et al. Biodegradable triblock copolymer poly(lactic acid)-poly(ethyleneglycol)-poly(L-lysine)(PLA-PEG-PLL) as a non-viral vector to enhance gene transfection // *Int. J. Mol. Sci.* — 2011. — V. 12,N 2. — P. 1371–1388.
- 562 He X. X., Wang K., Tan W. et al. Bio-conjugated nanoparticles for DNA protection from cleavage // *J. Am. Chem. Soc.* —2003. — V. 125, N 24. — P. 7168–7169.
- 563 Roy I., Ohulchanskyy T. Y., Bharali D. J. et al.Optical tracking of organically modified silica nanoparticles as DNA carriers: a nonviral, nanomedicine approach for gene delivery //*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. —V. 102, N 2. — P. 279–284.
- 564 Genetic transformation of moss *Ceratodon purpureus* by means of polycationic carriers of DNA/ N.S.Finiuk, A.Y.Chaplya, N.Y.Mitina, N.M.Boiko, et.al. // *Cytology and Genetics*- 2014 - Vol.48(6) - p.345-351
- 565 A novel method for genetic transformation of yeast cells using oligoelectrolyte polymeric nanoscale carriers/ Ye.Filyak, N.Finiuk, N.Mitina, O.Bilyk, et.al.// *BioTechniques* – 2013 - Vol. 54(1) - p. 35–43
- 566 Non-viral Gene Delivery to HeLa Cells Using Novel Oligoelectrolyte Vector/ Z.Guler, S.Z.Ficen, T.Skorokhoda, Ye.Filyak, et al.// *International Conference on Advances in Biotechnology and Pharmaceutical Sciences (ICABPS)* – 2011- Bangkok Dec., –p.230-237
- 567 Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего/ Т.А. Бодрова, Д.С. Костюшев, Е.Н. Антонова, Д.А. Гнатенко, и др.// *Вестник РАМН* - 2013 - № 1 – с.58-64
- 568 Scheller E.L. Gene Therapy: Design and Prospects for Craniofacial Regeneration/ E.L. Scheller, P.H. Krebsbach. // *J Dent Res.* - 2009 - Vol.88(7) p. 585–596.