

УДК 541.64:532.77

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА НЕИОНОГЕННЫХ И КАТИОННЫХ СОПОЛИМЕРОВ АЛКОКСИОЛИГО(ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ)МЕТАКРИЛАТОВ И ДОДЕЦИЛМЕТАКРИЛАТА НА ИХ СВОЙСТВА В РАСТВОРАХ

© 2024 г. Д. М. Каморин^{a,b,*}, О. А. Казанцев^a, А. С. Симагин^{a,b}, Д. В. Орехов^a,
М. В. Савинова^a, И. Р. Арифуллин^a, А. П. Сивохин^a

^aНижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева
603155 Нижний Новгород, ул. Минина, 24

^bНациональный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

*e-mail: d.kamorin@mail.ru

Поступила в редакцию 11.03.2024 г.

После доработки 27.06.2024 г.

Принята в печать 11.07.2024 г.

Исследованы свойства в воде, органических растворителях, двухфазных системах вода–углеводород и водно-солевой раствор–углеводород для неионогенных и катионных молекулярных щеток – сополимеров метокси- или высших *n*-алкоксиолиго(этиленгликоль)метакрилатов с додецилметакрилатом и терполимеров, содержащих дополнительно катионные звенья *N*-метакрилоиламинопропил-*N,N*-диметил-*N*-пропиламмоний бромида. Определено влияние состава молекулярных щеток и расчетных значений их гидрофильно-гидрофобного баланса, полярности растворителей и температуры на растворимость полимеров, мицеллообразование (значения критической концентрации мицеллообразования, размеры макромолекулярных ассоциатов), условия фазовых переходов и межфазную активность. Комплекс свойств представленных молекулярных щеток позволяет включить их в ряд потенциальных полимерных мицеллярных наноконтейнеров для контролируемой доставки лекарственных веществ в организм.¹

DOI: 10.31857/S2308114724010109, EDN: MFPGYZ

ВВЕДЕНИЕ

Гомо- и сополимеры метоксиолиго(этиленгликоль)метакрилатов (МОЭГМ) на протяжении уже 20–30 лет оказываются в сфере повышенного внимания исследователей, поскольку такие полимеры проявляют интересные и перспективные с практической точки зрения свойства – высокую способность к самоорганизации и связыванию с гидрофобными наночастицами или низкомолекулярными органическими веществами, термочувствительные свойства в водных или спиртовых растворах, биосовместимость, биоразлагаемость и другие [1–5]. Благодаря наличию в макромолекулах многочисленных коротких боковых цепей, такие полимеры имеют конфигурацию, напоминающую цилиндрическую щетку, из-за чего в зарубежной литературе их часто называют “bottlebrush polymer” [6–8].

Амфифильные и другие свойства (со)полимеров МОЭГМ, синтезируемых методом “прививка через”, легко регулируются изменением длины олигоэтиленгликолевых (ОЭГ) блоков и их содержания в макромолекулах, варьированием строения и содержания гидрофобных звеньев и архитектуры полимеров [9–12]. В частности, наиболее популярным способом регулирования температуры обратимых фазовых переходов в водных растворах является введение в боковые цепочки высших *n*-алкильных групп путем использования в качестве сомономеров высших *n*-алкилметакрилатов [13–16] или высших *n*-алкоксиолиго(этиленгликоль)метакрилатов (ВАОЭГМ) [17–19]. Разнообразие разрабатываемых полимеров на основе МОЭГМ (а в последние годы – ВАОЭГМ) обусловлено высокой полимеризационной активностью этих макромономеров (близкой к активности высших *n*-алкилметакрилатов [18, 20]) как при реализации классической неконтролируемой радикальной полимеризации, так и при использовании разных методов контролируемой полимеризации [21–23].

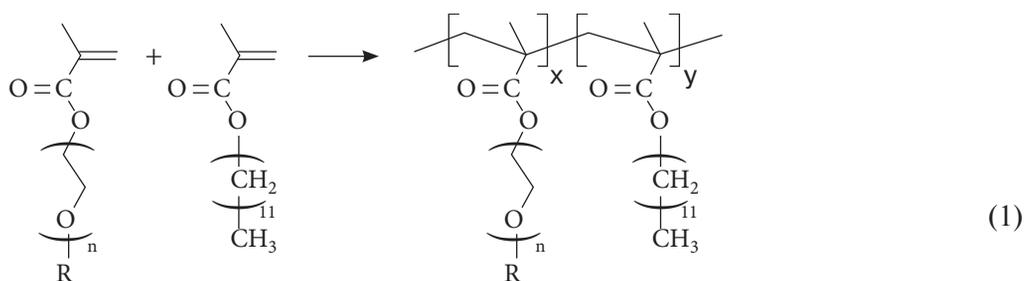
¹ Дополнительные материалы доступны по DOI статьи: 10.31857/S2308114724010109.

Особый интерес вызывает возможность применения ОЭГ-содержащих полиметакриловых молекулярных щеток в качестве мицеллярных наноконтейнеров для контролируемой доставки в организм токсичных и имеющих низкую биодоступность лекарственных веществ [24–26]. Это связано с тем, что у (со)полимеров ОЭГ-метакрилатов по сравнению с другими синтетическими полимерами имеются хорошие возможности для формирования требуемого комплекса характеристик. Не случайно в последние 10–15 лет опубликованы многочисленные труды, в которых представлены исследования физико-химических и биологических свойств систем, включающих ОЭГ-содержащие полиметакриловые молекулярные щетки и лекарственные вещества или их модели [27–32]. Введение дополнительных звеньев с различными функциональными группами (аминными, сульфокислотными, карбоксильными, амидными, оксипропильными, аммониевыми и т.д.) позволяет существенно увеличить возможности варьирования физико-химических свойств рассматриваемых молекулярных щеток, придать им бактерицидные свойства, усилить взаимодействие с заданными лекарственными веществами [33–38].

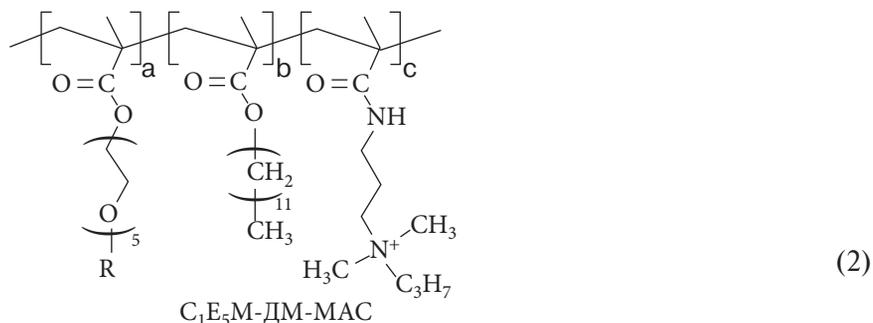
Для контролируемой доставки лекарственных веществ в организм в полимерных мицеллярных наноконтейнерах важны такие свойства полимеров, как растворимость в воде, водно-солевых растворах и липидах, условия формирования и размеры мицелл, проницаемость макромолекул через мембранные липофильные слои, температура обратимых фазовых переходов и другие. Несмотря на большое

многообразие исследуемых полимеров и систем на их основе, в настоящее время практически отсутствуют работы, системно рассматривающие влияние состава сополимеров олиго(этиленгликоль)метакрилатов на их свойства в водных или органических растворах, в системах вода–неполярный растворитель и водно-солевой раствор–неполярный растворитель. Это касается и наиболее часто изучаемых полимеров, синтезируемых на основе МОЭГМ, ВАОЭГМ и высших *n*-алкилметакрилатов. Важно, что указанные двухфазные системы растворителей можно рассматривать как простейшие модели, позволяющие оценить поведение полимеров в организме – их диффузию между водными (внутриклеточными и межклеточными – кровью и другими) и липидными фазами.

Цель данной работы – изучение влияния строения неионогенных и катионных полиметакриловых молекулярных щеток, содержащих в боковых цепочках ОЭГ- и высшие *n*-алкильные блоки разной длины и взаиморасположения, на их свойства в водных, водно-солевых растворах, органических растворителях и двухфазных водно-углеводородных системах. Ниже приведена реакция синтеза неионогенных молекулярных щеток методом “прививка через” радикальной сополимеризацией МОЭГМ или ВАОЭГМ с *n*-додецилметакрилатом (ДМ) (1), а также представлена структура аммонийсодержащих полимеров, полученных аналогичным методом, т.е. радикальной терполимеризацией МОЭГМ, ДМ и мономерной аммониевой соли (МАС) – *N*-метакрилоиламинопропил-*N,N*-диметил-*N*-пропиламмоний бромид (2):



$n = 5, 7, 11$; $R = \text{CH}_3$ (серия I)
 $n = 3, 6, 9$; $R = \text{C}_{12}\text{H}_{25}$ (серия II)



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные мономеры

В настоящей работе использовали *n*-додецил-метакрилат и *N*-(диметиламинопропил)метакриламид (ДМАПМА) фирмы “Sigma Aldrich”. Исходные ОЭГ-содержащие макромономеры синтезировали по методике работы [39] этерификацией метакриловой кислоты соответствующими спиртами, содержащими ОЭГ-блоки, производства Общества с ограниченной ответственностью “Завод синтанолов” (Россия) или синтезированными по методикам, описанным в той же работе. Синтез МАС проводили в реакторе с мешалкой путем алкилирования ДМАПМА бромистым пропилом (квалификация х.ч.) в ДМФА (квалификация ч.д.а.) при 60°C в течение 5 ч. Определенная методом газовой хроматографии конверсия ДМАПМА составила 85.2%. Продукт высаждали в этилацетате. Структуру МАС подтверждали спектром ЯМР ¹H в растворителе CDCl₃, δ м.д.: т. 7.86, J = 8 (1H, NH), м. 5.28–5.31 (2H, =CH₂), м. 3.61–3.69 (2H, –NHCH₂CH₂–), м. 3.30–3.45 (4H, –CH₂NCH₃), с. 3.23 (6H, –CH₂NCH₃), м. 2.05–2.15 (2H, –NHCH₂CH₂–), м. 1.90–1.95 (3H, =C–CH₃), м. 1.68–1.80 (2H, NCH₂CH₃), т. 0.96, J = 8 (3H, NCH₂CH₃).

Синтез молекулярных щеток

Синтез неионогенных молекулярных щеток осуществляли радикальной полимеризацией в неконтролируемом (метод А) [18] или

контролируемом режиме по механизму обратимого присоединения–фрагментации (ОПЦ-полимеризация; метод Б) [23].

Синтез катионных полимеров проводили в режиме ОПЦ-полимеризации (метод В) в реакторе с обратным холодильником, мешалкой и продувочной смеси азотом в среде ДМФА при температуре 70°C при суммарной концентрации мономеров 30 мас. %. В качестве инициатора использовали 2,2'-азобисизобутиронитрил, агентом обратной передачи цепи служила 4-циано-4-(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил-пентановая кислота. После синтеза реакционные смеси дилизировали против воды или этанола, полимеры высаживали в холодный гексан из раствора в толуоле.

Составы и характеристики сополимеров МОЭГМ–ДМ и МОЭГМ–ДМ–МАС представлены в табл. 1, сополимеров ВАОЭГМ–ДМ – в табл. 2. В таблицах в обозначениях полимеров приведены состав их звеньев и мольная доля каждого из звеньев. В обозначениях звеньев МОЭГМ или ВАОЭГМ слева показано число атомов углерода в концевом алкильном радикале, затем количество оксиэтильных звеньев, буква М соответствует метакриловому фрагменту в исходном макромономере. Соотношение C₁E₅M : ДМ : МАС = 60 : 30 : 10 означает, что терполимер содержит 60 мол. % звеньев МОЭГМ (в котором блок ОЭГ состоит из пяти оксиэтильных звеньев), 10 мол. % звеньев ДМ и 15 мол. % звеньев МАС. Необходимо также отметить, что в составе исходных макромономеров и их звеньев в полимерах представлено среднее содержание оксиэтильных звеньев в

Таблица 1. Характеристики синтезированных сополимеров МОЭГМ (M₁), ДМ (M₂) и терполимеров МОЭГМ–ДМ–МАС (серия I)

№, п/п	M ₁	M ₁ : M ₂ (мол. доля)	M _n × 10 ⁻³	M _w × 10 ⁻³	P	Температура фазовых переходов	Гидрофильно-липофильный баланс
1	C ₁ E ₅ M	100 : 0 ^B	27.5	56.0	2.0	64.0	8.99
2	C ₁ E ₅ M	85 : 15 ^A	21.4	43.6	2.0	51.4	8.09
3	C ₁ E ₅ M	67 : 33 ^A	16.5	36.5	2.2	38.0	6.96
4	C ₁ E ₇ M	17 : 83 ^A	24.0	57.5	2.4	не растворим	3.72
5	C ₁ E ₁₁ M	100 : 0 ^A	9.2	14.6	1.6	>90.0	11.26
6	C ₁ E ₁₁ M	50 : 50 ^A	2.4	3.6	1.5	79.5	7.06
7	C ₁ E ₁₁ M	40 : 60 ^A	2.2	5.4	2.4	62.6	6.15
8	C ₁ E ₁₁ M	30 : 70 ^A	2.5	6.1	2.5	45.0	5.22
9	C ₁ E ₁₁ M	25 : 75 ^A	9.5	13.2	1.4	не растворим	4.75
10	C ₁ E ₁₁ M	20 : 80 ^A	9.8	17.9	1.8	не растворим	4.27
11*	C ₁ E ₅ M	63 : 31 : 5 ^B	3.4	4.1	1.2	44.0	–
12*	C ₁ E ₅ M	60 : 30 : 10 ^B	2.9	3.8	1.3	47.0	–

Примечание. Индексами А, Б, В обозначен используемый метод полимеризации.

*Состав полимера C₁E₅M–ДМ–МАС.

Таблица 2. Характеристики синтезированных по методу А сополимеров ВАОЭГМ (M_1) и ДМ (M_2) (серия II)

№, п/п	АОЭГМ	$M_1 : M_2$ (мол. доля)	$M_n \times 10^{-3}$	$M_w \times 10^{-3}$	P	Гидрофильно- липофильный баланс
1	$C_{12}E_3M$	20 : 80	42.2	184.9	4.4	2.50
2	$C_{12}E_3M$	70 : 30	39.7	196.6	4.9	2.91
3	$C_{12}E_6M$	70 : 30	12.0	17.0	1.4	3.88
4	$C_{12}E_6M$	50 : 50	19.0	30.0	1.6	3.60
5	$C_{12}E_6M$	30 : 70	18.6	29.9	1.6	3.20
6	$C_{12}E_6M$	20 : 80	42.0	116.0	2.8	2.95
7	$C_{12}E_9M$	70 : 30	48.7	55.3	1.1	4.73
8	$C_{12}E_9M$	20 : 80	13.0	18.0	1.4	3.42
9	—	0 : 100*	38.3	168.9	4.4	2.28

*Гомополимер ДМ.

ОЭГ-фрагментах, а также преобладающая концевая n -алкильная группа в звеньях ВАОЭГМ.

Методы определения состава, молекулярно-массовых характеристик молекулярных щеток и их поведения в растворах

Состав полученных сополимеров устанавливали двумя независимыми методами: на основе данных по количеству не вступивших в полимеризацию исходных мономеров, а также с помощью спектроскопии ЯМР 1H . При проведении сополимеризации выявляли динамику изменения концентрации всех сомономеров, что позволяло построить кинетические кривые и вычислить состав сополимеров при любых конверсиях. Содержание ДМ в реакционных смесях определяли методом газовой хроматографии на приборе “Хромос ГХ-1000” (Россия) с использованием капиллярной колонки “VB-1” (0.32 мм × 30 м, температура испарителя и детектора 250°C). Содержание МОЭГМ и МАС в реакционных смесях находили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе “Хромос ЖХ-301” (Россия), оснащенный спектрофотометрическим детектором и колонкой “Cosmosil 5C18-MS-II” (4.6 × 250 мм), элюент — смесь фосфатного буфера (рН 3) и водного раствора ацетонитрила (87 об. %) в объемном соотношении 1 : 1, расход 0.6 мл/мин ($T = 30^\circ C$). Концентрацию ВАОЭГМ в реакционных смесях определяли методом ВЭЖХ с помощью прибора “Shimadzu Prominence” (Япония), оснащенного рефрактометрическим и УФ-детекторами, с использованием соответственно колонки “Kromasil C18” 4.6 × 250 мм (элюент — ацетонитрил, расход 0.9 мл/мин, $T = 55^\circ C$) и колонки “Kromasil NH₂” 4.6 × 250 мм (элюент — циклогексан, расход 1.5 мл/мин, $T = 25^\circ C$). Адекватность метода подтверждали соответствием установленных

описанным способом значений составов сополимеров составам выделенных из реакционных смесей образцов полимеров, определенным методом спектроскопии ЯМР 1H . Данные анализы выполняли на приборе “Agilent DD2 NMR400 WB” (400 МГц) в дейтерохлороформе. Примеры спектров для неионогенного сополимера $C_{12}E_6M$ –ДМ и катионного сополимера C_1E_5M –ДМ–МАС представлены в дополнительных материалах (рис. 1д и 2д соответственно).

Молекулярно-массовые характеристики полимеров и их содержание в растворах оценивали методом эксклюзионной хроматографии с помощью прибора “Хромос ЖХ-301” с рефрактометрическим детектором “Waters 410” и двумя гель-проникающими колонками “Phenogel” 10E4A, 10E6A фирмы “Phenomenex”. Элюентом служил тетрагидрофуран. Для расчета средних значений молекулярной массы полимеров применяли калибровку по полистирольным стандартам.

Растворимость полимеров при 25°C в воде и органических растворителях устанавливали при концентрации 1 мас. % по методике [40]. Распределение полимеров в системах вода–углеводород или водно-солевой раствор–углеводород определяли при температуре 25°C. Полимеры растворяли в воде (0.03 мас. %), затем добавляли без перемешивания равный объем углеводородной фазы. Смеси выдерживали в течение одних–двух суток до достижения постоянных значений концентрации компонентов в фазах, после чего содержание полимеров в фазах находили методом эксклюзионной хроматографии.

Коэффициенты распределения полимеров P в системе вода–гексан (об. соотношение 1 : 1, $T = 25^\circ C$) определяли по формуле

$$P = C_w / C_n,$$

где C_w и C_h – равновесное содержание полимера в воде и гексане соответственно.

Межфазное натяжение для полимеров на границе раздела водной фазы и толуола устанавливали сталагмометрическим методом [41] при 25°C и различных значениях концентрации полимеров. Измерение межфазного натяжения осуществляли с использованием капилляра из нержавеющей стали диаметром 0.7 мм.

Значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) молекулярных щеток в водных растворах определяли по “перелому” на зависимости отношения интенсивностей эмиссии света на двух полосах испускания I_1 и I_3 в пирен-содержащих растворах полимеров (доп. материалы, рис. 3д), полученных с помощью спектрофлуориметра “RF-6000 – Shimadzu” (Япония), методика их измерений описана в работе [23]. Значения ККМ в органических растворителях находили методом статического рассеяния света по “перелому” зависимости средней интенсивности рассеяния света от концентрации полимера (доп. материалы, примеры показаны на рис. 4). Для этого использовали установку фотонной корреляционной спектроскопии “Photocor Complex” (Россия). Длина волны лазера анализатора составляла 654 нм, угол рассеяния света 90°, температура проведения анализа 25°C. При тех же параметрах работы прибора методом динамического рассеяния света определяли гидродинамические радиусы полимерных частиц. Обработку автокорреляционной функции выполняли с помощью программного обеспечения “DynaLS”.

Температуру фазовых переходов полимеров при различных значениях концентрации в воде и водно-солевых растворах (0.1 моль/л NaCl) устанавливали турбидиметрическим методом на фотоколориметре “КФК-2МП” при длине волны 540 нм и скорости нагревания 0.3 град/мин. В качестве температуры фазовых переходов принимали максимум первой производной s -образной зависимости светопропускания от температуры [23].

Параметр гидрофильно-липофильного баланса исследованных сополимеров (ГЛБ) рассчитывали на основе значений баланса соответствующих сомономеров по методике, описанной в дополнительных материалах. Значения ГЛБ мономеров вычисляли по методу групповых чисел Дэвиса [42] (доп. материалы, табл. 1д).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Растворимость синтезированных амфифильных неионогенных молекулярных щеток

в растворителях разной полярности зависит от соотношения гидрофильной и гидрофобной компоненты в боковых цепочках макромолекул. Количественно это может быть отражено в расчетном показателе ГЛБ, который представлен для всех полимеров в табл. 1 и 2. Показанные в табл. 1 сополимеры МОЭГМ–ДМ и катионные молекулярные щетки (серия I), имеющие ГЛБ более пяти, растворяются в воде, ДМФА, ацетонитриле, ацетоне, этаноле, изопропиловом спирте, n -октаноле, ТГФ, этилацетате, хлороформе и толуоле, не растворяются в гексане и других алканах. Синтезированные более гидрофобные полимеры серии I растворимы в алканах, ацетоне, ацетонитриле. Представленные в табл. 2 сополимеры типа ВАОЭГМ–ДМ (серия II) имеют ГЛБ менее пяти, растворяются в таких малополярных растворителях, как алканы, толуол, ТГФ, диоксан и n -октанол; в ацетоне они растворимы при ГЛБ 3.6 и более.

Было рассмотрено влияние состава синтезированных полимеров на их свойства в воде, органических растворителях и водно-углеводородных двухфазных системах. Известно [17, 23], что амфифильные водорастворимые сополимеры МОЭГМ и высших n -алкилметакрилатов в водных растворах формируют мицеллы, содержащие гидрофобные ядра (образованы гидрофобной основной макромолекулярной цепочкой и n -алкильными группами звеньев алкилметакрилатов) и гидрофильные оболочки (образованы ОЭГ-цепочками). На рис. 1 видно, что такие полимеры имеют низкие значения ККМ, и эти значения можно легко изменять в нужную сторону варьированием соотношения звеньев гидрофильного и гидрофобного сомономеров.

В случае использования в качестве исходного макромономера $C_{11}E_{11}M$, имеющего длинную ОЭГ-цепочку, повышение содержания его звеньев с 30 до 50 мол. % приводит к увеличению ККМ более чем в 2 раза (рис. 1а). Значения ККМ являются концентрацией формирования полимерных мицелл, в более разбавленных растворах мицеллярный наноконтейнер для доставки лекарственных веществ не будет формироваться или распадется (если концентрация понизится ниже ККМ). Как показывают данные рис. 1б, значения ККМ коррелируются и со значениями расчетных ГЛБ, которые легко рассчитываются и могут быть использованы для предварительной оценки ККМ.

При нагревании водных растворов до определенных значений температуры большинство исследуемых молекулярных щеток теряют растворимость, а при охлаждении растворов ниже этих значений растворы вновь становятся гомогенными. Таким образом, в водных растворах такие

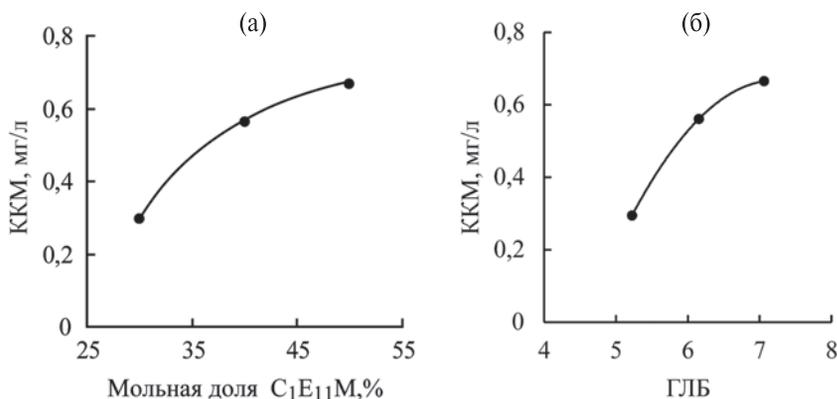


Рис. 1. Зависимость значений ККМ сополимеров $C_{1}E_{11}M$ –ДМ в водных растворах от содержания звеньев МОЭГМ (а) и расчетных значений ГЛБ этих сополимеров (б).

молекулярные щетки проявляют термочувствительные свойства по типу нижней критической температуры растворения. Если температурные фазовые переходы определяются при фиксированной концентрации, то правильнее рассуждать не о значении НКТР, а о температуре помутнения или температуре фазовых переходов.

Размер мицелл, образующихся в разбавленных водных растворах, связан со значениями температуры таких переходов. Если водорастворимая молекулярная щетка проявляет в воде термочувствительные свойства, то при приближении к температуре фазовых переходов происходит резкое увеличение размеров полимерных ассоциатов. На рис. 2 приведены данные динамического рассеяния света для разбавленного раствора термочувствительного сополимера

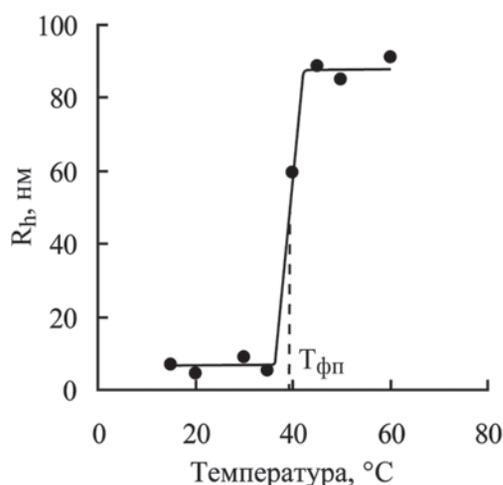


Рис. 2. Температурная зависимость гидродинамического радиуса макромолекулярных образований R_h сополимера $C_{1}E_{5}M$: ДМ с соотношением звеньев 67 : 33 в водных растворах (0.1 мас. %). $T_{фп}$ – температура фазовых переходов.

$C_{1}E_{5}M$: ДМ = 67 : 33. При температуре 15 $^{\circ}$ –35 $^{\circ}C$ агрегаты полимерных молекул имеют размер 5–10 нм. При дальнейшем же повышении температуры происходит скачкообразное повышение размера до 90 нм.

Более простым и надежным для определения значений температуры фазовых переходов является метод турбидиметрии, позволяющий точно контролировать температурный интервал от начала снижения светопропускания растворов полимеров до полного прекращения пропускания света. Примеры температурных кривых светопропускания представлены на рис. 3а. Здесь также прослеживается возможность регулируемой настройки значений температуры фазовых переходов путем изменения соотношения гидрофильных и гидрофобных блоков в макромолекулах. Следует отметить, что фазовые переходы в исследуемых системах обратимы, и при снижении температуры ниже критической полимер снова становится растворимым в воде.

Известно [43], что для многих термочувствительных полимеров повышение их концентрации в водных растворах приводит к заметному снижению температуры фазовых переходов. Причиной может быть усиление в концентрированных растворах контактов и взаимодействий между гидрофобными фрагментами макромолекул, что способствует укрупнению молекулярных образований вплоть до потери полимерами растворимости. Поэтому при повышенных значениях концентрации образование водонерастворимой фазы может происходить при меньшем нагревании. В табл. 2д дополнительных материалов представлены соответствующие данные для сополимера $C_{1}E_{5}M$: ДМ = 67 : 33. Они показывают снижение значений температуры фазовых переходов с 40.2 $^{\circ}C$ (при концентрации полимера 0.1 мас. %) до 38.3 $^{\circ}$ –38.6 $^{\circ}C$ (при концентрации

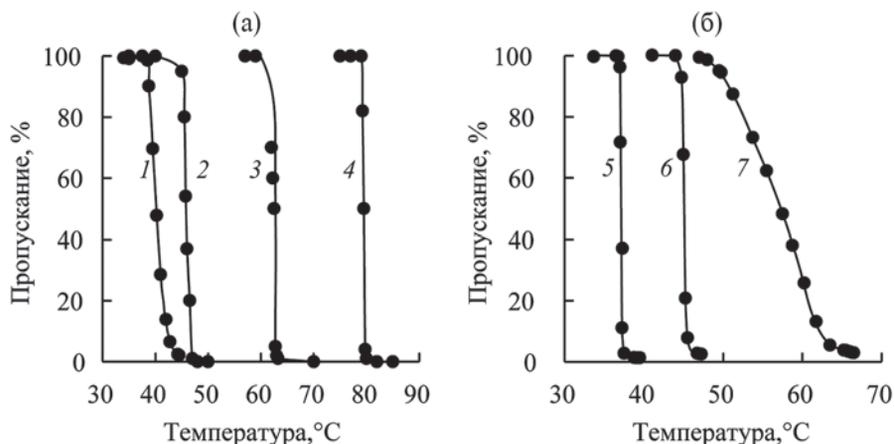


Рис. 3. Зависимости светопропускания от температуры: (а) — для водных растворов сополимеров C_1E_5M : ДМ с соотношением звеньев 67 : 33 (1) и $C_1E_{11}M$: ДМ с соотношением звеньев 50 : 50 (2), 40 : 60 (3), 30 : 70 (4); (б) — для водно-солевых растворов (0.1 моль/л NaCl) сополимеров C_1E_5M : ДМ : МАС с соотношением звеньев 67 : 33 : 0 (5), 60 : 30 : 10 (6), 53 : 27 : 20 (7). Концентрация полимеров 1.0 (1–3), 0.5 (4–6) и 0.1 мас. % (7).

0.25–1.0 мас. %). Можно отметить, что при одинаковой концентрации полимера (0.1 мас. %) найденное значение температуры фазовых переходов соответствует середине температурного интервала, при котором происходит резкое повышение размеров полимерных частиц (см. рис. 2). Практически совпадают и температурные интервалы зафиксированных изменений характеристик растворов (38°–44°C). При повышении концентрации полимеров до 0.25–1.0 мас. % “переходный” температурный интервал заметно сужается и составляет 1.0°–1.5°C.

Важным для практического использования неионогенных молекулярных щеток в качестве мицеллярных наноконтейнеров для доставки лекарственных веществ является лежащая гораздо ниже зависимость значений температуры фазовых переходов от концентрации в водно-солевых растворах, изотоничные плазме крови (доп. материалы, табл. 3д). При концентрации 0.1–1.0 мас. % температура фазовых переходов составляет 37.2°–37.7°C. Это указывает на преобладание в таких растворах внутримолекулярных гидрофобных взаимодействий даже при повышенных значениях концентрации молекулярных щеток. Можно отметить, что отсутствие зависимости температуры фазовых переходов от концентрации было ранее описано и для определенных составов некоторых других термочувствительных полимеров [43]. В водно-солевых растворах “переходный” температурный интервал также был несколько шире в наиболее разбавленном растворе (0.1 мас. %) и составлял 2.5°C, в то время как при концентрации 0.25–1.0 мас. % ширина интервала составляла менее одного градуса (доп. материалы, рис. 4д).

В случае введения в неионогенные молекулярные щетки на основе C_1E_5M –ДМ (при сохранении их мольного соотношения 2 : 1) 5–20 мол. % звеньев МАС, содержащих гидрофильную четвертичную аммониевую группу, полимеры сохраняют способность к образованию мицелл в водных растворах. Однако значения ККМ при наибольшем содержании МАС заметно возрастают по сравнению с неионогенным базовым полимером и составляют 3.3–5.6 по сравнению с 0.3–0.8 мг/л. При этом размеры молекулярных образований снижаются с 5.0 до 1.7 нм. Это связано с отталкиванием положительных зарядов макромолекул, препятствующим их ассоциации.

При содержании звеньев МАС 5–10% наблюдается также повышение значений температуры фазовых переходов (рис. 3б, 4), а при их доле 15–20% происходит потеря термочувствительных свойств полимеров — молекулярные щетки остаются водорастворимыми вплоть до максимальных значений температуры нагревания. В водно-солевых растворах катионные терполимеры заметно увеличивают размеры молекулярных образований в разбавленных растворах (с 1.7–3.2 до 3.7–5.0 нм) и начинают проявлять термочувствительные свойства при 15–20% содержании звеньев МАС (см. рис. 3б). Это связано с повышением степени нейтрализации катионных зарядов в гидрофильных оболочках мицелл и снижением степени их отталкивания.

На рис. 5 показана зависимость температуры фазовых переходов исследуемых неионогенных молекулярных щеток от соотношения гидрофильных ОЭГ-блоков и гидрофобных *n*-додецильных блоков. Для каждого из сополимеров C_1E_5M –ДМ, C_1E_7M –ДМ и $C_1E_{11}M$ –ДМ зависимости

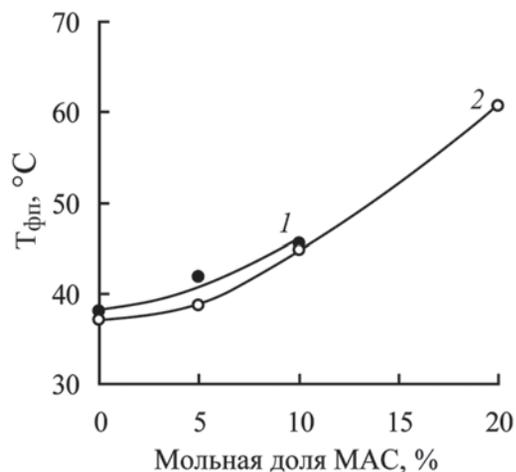


Рис. 4. Влияние введения звеньев МАС на значения температуры фазовых переходов сополимеров $C_{12}E_5M$: ДМ = 2 : 1 в водных (1) и водно-солевых (0.1 моль/л NaCl) растворах (2).

являются индивидуальными и близкими к линейным. Изменяя длину ОЭГ-блоков и соотношение сомономерных звеньев, можно с высокой степенью точности “настраивать” температуру фазовых переходов с получением значений, оптимальных для применения молекулярных щеток в качестве мицеллярных наноконтейнеров.

Исследуемые амфифильные молекулярные щетки с преобладающей гидрофобной компонентой (и растворимые благодаря этому в неполярных и малополярных растворителях), но содержащие достаточно выраженную гидрофильную компоненту, способны к образованию в малополярных средах “обращенных” мицелл,

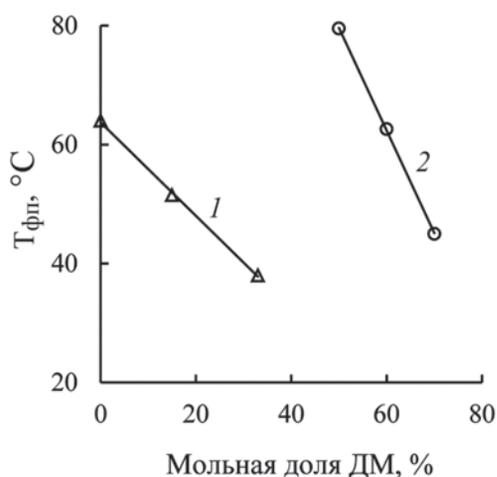


Рис. 5. Влияние содержания звеньев ДМ в неионогенных сополимерах $C_{12}E_5M$ -ДМ (1) и $C_{12}E_{11}M$ -ДМ (2) на значения температуры фазовых переходов в водных растворах.

имеющих гидрофильное ядро и гидрофобную оболочку. Это подтвердили данные статического светорассеяния (рис. 6). Определение значений ККМ этим методом основано на резком увеличении рассеяния в растворах полимеров при достижении критической концентрации, когда образуемые агрегаты ввиду большего размера начинают интенсивнее рассеивать световой поток. Это отражается в виде переломов на зависимостях интенсивности светорассеяния от концентрации полимера.

При длине ОЭГ-цепочки в 6–9 звеньев в составе сополимера ВАОЭГМ и ДМ прослеживается такой перелом, что указывает на образование мицелл в растворах сополимера в гептane при концентрации выше 0.005 мас. % (рис. 6). Полученные в гептane зависимости не имели точек перегиба в случае гомополимера ДМ или сополимера ДМ : ВАОЭГМ = 20 : 80, содержащего очень короткую ОЭГ-цепочку (3 оксиэтильных звена). Для не имеющих достаточных движущих сил к мицеллообразованию гомополимеров ДМ или сополимеров ДМ с очень короткими

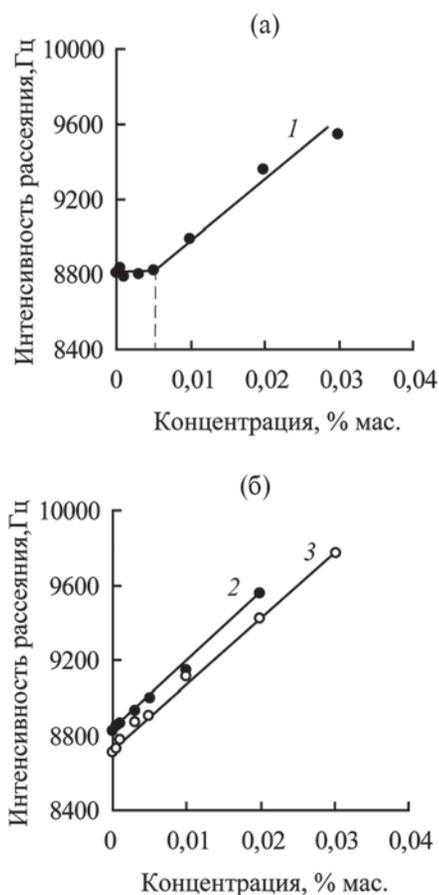


Рис. 6. Зависимости интенсивности рассеяния света от концентрации для сополимера $C_{12}E_9M$: ДМ = 20 : 80 (1), гомополимера ДМ (2) и сополимера $C_{12}E_3M$: ДМ = 20 : 80 (3) в гептane.

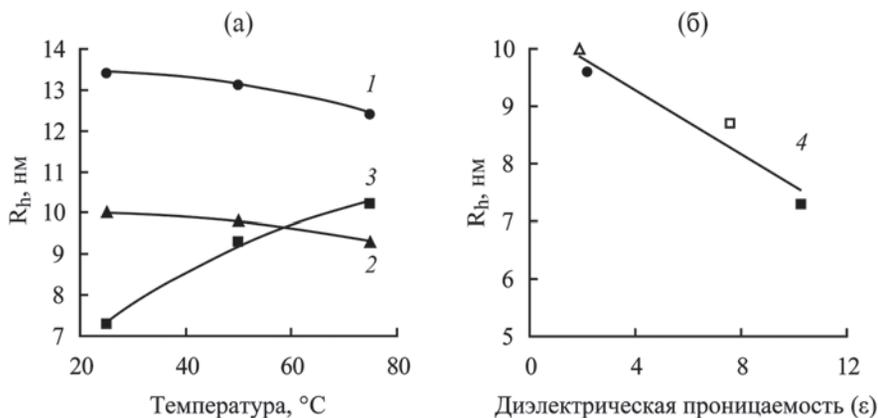


Рис. 7. Влияние температуры (а) и диэлектрической проницаемости органических растворителей ϵ (б) на гидродинамические размеры R_h мицелл сополимеров $C_{12}E_6M : DM = 20 : 80$ (1) и $C_{12}E_9M : DM = 20 : 80$ (2–4). Растворители: диоксан (1), гептан (2) и *n*-октано́л (3). Для кривой 4 использованы данные для указанных растворителей и ТГФ (25°C).

ОЭГ-цепочками, причиной роста рассеяния света является, вероятно, структурирование макромолекул за счет гидрофобной ассоциации боковых высших *n*-алкильных звеньев. Эффект такой ассоциации (за счет суммарного действия слабых связей между метиленовыми звеньями *n*-алкильных цепочек) наблюдался даже в растворах низкомолекулярных высших *n*-алкил(мет)акрилатов и описан ранее в серии работ под руководством Г.В. Королева [44, 45]. Для полимеров такая межмолекулярная ассоциация, вовлекающая все большую долю *n*-алкильных цепочек, при отсутствии препятствующих факторов может происходить уже при самых низких значениях концентрации, приводя к росту интенсивности рассеяния. Повышение амфифильности полимеров за счет введения в них длинных ОЭГ-цепочек может препятствовать такому гидрофобному ассоциированию вплоть до значений концентрации, при которых формируются мицеллы с гидрофильным ядром и гидрофобной ОЭГ-оболочкой.

Для сополимеров ВАОЭГМ–ДМА до 0.25–0.50 мас. % были определены гидродинамические размеры самоорганизующихся макромолекулярных образований в малополярных органических растворителях (гептан, диоксан, ТГФ, *n*-октано́л) при температуре 0°, 25° и 50°C. Результаты всей серии экспериментов представлены в табл. 2 дополнительных материалов, а на рис. 7 показаны зависимости, полученные в разных растворителях. На рис. 7а видно, что в малополярных гептане и диоксане при повышении температуры размеры молекулярных ассоциатов меняются мало (прослеживается тенденция к небольшому снижению). В значительно более полярном *n*-октаноле наблюдается заметный рост. При температуре 25°C размеры макромолекулярных агрегатов заметно снижаются по мере роста полярности растворителя (рис. 7б).

Введенные в организм в качестве компонентов лекарственных систем амфифильные полимерные мицеллярные наноконтейнеры будут находиться фактически в многофазных системах, включающих водно-солевые растворы, липидные слои и другие фазы различной полярности. Так, например, диэлектрическая проницаемость гидрофобной части липидного бислоя составляет 2.0–2.2, а гидрофильной зоны биомембран – 10–20. Поэтому результаты исследований поведения молекулярных щеток в модельных двухфазных системах могут дать важную информацию для предсказания их поведения в организме. В двухфазной системе вода–толуол распределение сополимеров $C_1E_{11}M$ –ДМ определяется долей ОЭГ-содержащих звеньев (рис. 8), причем при повышении доли звеньев МОЭГМ от 25 до

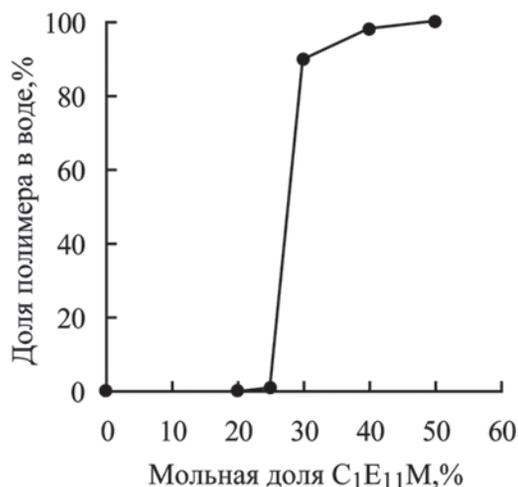
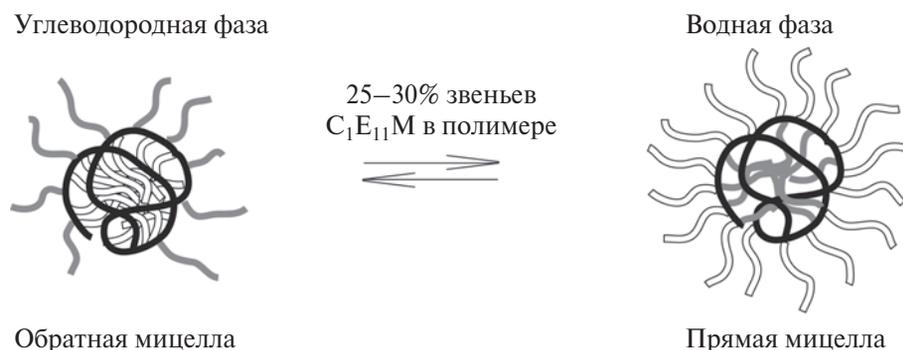


Рис. 8. Влияние содержания звеньев МОЭГМ на долю сополимеров $C_1E_{11}M$ –ДМ, находящихся в водной фазе в смеси вода–толуол ($T = 20^\circ\text{C}$).

30% происходит скачкообразный переход молекулярной щетки из водной фазы в углеводородную.

Очевидно, что такой переход сопровождается инверсией мицелл — переходом от структуры прямой мицеллы в водной фазе к структуре обратной мицеллы в неполярной фазе. Представлено схематичное изображение межфазного

переноса сополимеров $C_{12}E_{11}M$ —ДМ из углеводородной фазы в водную (или обратно) при достижении “критического” состава (25–30% гидрофильных звеньев), что сопровождается превращением “прямых” мицелл в “обратные” мицеллы (черные линии — гидрофобные основные цепи макромолекул, светлые линии — гидрофильные ПЭГ-блоки, серые линии — гидрофобные высшие *n*-алкильные блоки).



Еще одним важным фактором поведения молекулярных щеток является их концентрирование на границе раздела водной и неполярной фаз и ориентация на этой границе, обеспечивающая максимальный контакт ОЭГ-блоков с водной фазой. Благодаря ярко выраженной амфифильности исследуемые полимеры демонстрируют значительную межфазную активность в двухфазных системах, образованных водой и углеводородами. На рис. 9 и 5д дополнительных

материалов представлены примеры изотермы межфазного натяжения γ в системах вода—гексан и водно-солевой раствор—толуол, содержащих неионогенные молекулярные щетки типов I и II.

Степень снижения межфазного натяжения определяется длиной ОЭГ-блоков и их содержанием в макромолекулах. Как показано на рис. 10а, для сополимеров ВАОЭГМ—ДМ в системе вода—гексан это снижение хорошо коррелирует

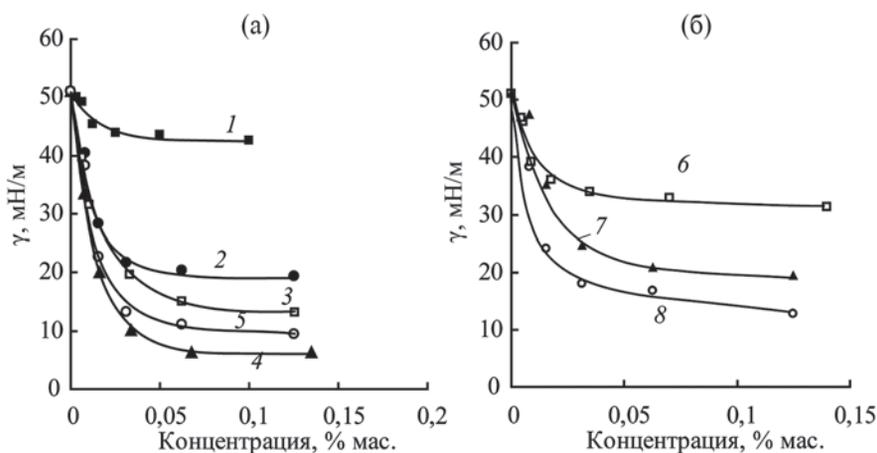


Рис. 9. Изотермы межфазного натяжения γ в системе вода—гексан (25°C) в присутствии поли-ДМА (1) и молекулярных щеток типа МЩ-II разного строения — влияние содержания звеньев $C_{12}E_6M$ в сополимерах: $C_{12}E_6M$: ДМ = 20 : 80 (2), $C_{12}E_6M$: ДМ = 30 : 70 (3), $C_{12}E_6M$: ДМ = 50 : 50 (4), $C_{12}E_6M$: ДМ = 70 : 30 (5), $C_{12}E_3M$: ДМ = 70 : 30 (6), $C_{12}E_9M$: ДМ = 20 : 80 (7), $C_{12}E_9M$: ДМ = 20 : 80 (8).

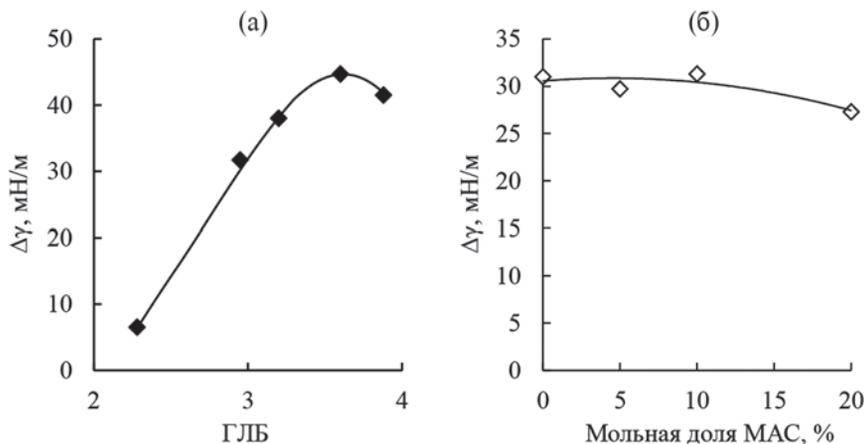


Рис. 10. Влияние значений ГЛБ сополимеров ВАОЭГМ–ДМ (а) и состава терполимеров $C_{12}E_5M$: ДМ : МАС = 2 : 1 : x (б) на снижение межфазного натяжения $\Delta\gamma$ в системах вода–гексан (а) и водно-солевой раствор (0.1 моль/л NaCl)–толуол (б). Температура 25°C.

с расчетными значениями ГЛБ. Наибольшую межфазную активность показали полимеры, имеющие значение ГЛБ от 3 до 4 единиц. Введение аммоний-содержащих звеньев МАС в полимеры, содержащие звенья $C_{12}E_5M$ и ДМ в мольном соотношении 2 : 1, не приводит к большому изменению значений ГЛБ, а значит, незначительно влияет на межфазную активность таких молекулярных щеток в системах водно-солевой раствор–толуол (рис. 10б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для большого набора синтезированных методом “прививка через” амфифильных неионогенных и катионных полиметакриловых молекулярных щеток, содержащих ОЭГ- и высшие *n*-алкильные блоки в боковых цепочках, впервые проведены комплексные исследования особенностей поведения в гомогенных водных, органических растворах и двухфазных водно-углеводородных системах. Показано, что регулирование длины ОЭГ-блоков, содержания и расположения в макромолекулах гидрофобных *n*-додецильных блоков позволяет не только обеспечивать растворимость изученных полимеров в заданных растворителях разной полярности, но и управлять такими характеристиками, как критическая концентрация мицеллообразования, размеры полимерных мицелл, температура фазовых переходов в воде, межфазная активность в двухфазных системах.

Впервые показана возможность применения расчетных значений гидрофильно-липофильного баланса исследуемых молекулярных щеток для оценки большинства из указанных характеристик. Выявлены интересные эффекты

скачкообразного повышения размеров макромолекулярных ассоциатов в водных растворах термочувствительных молекулярных щеток при близких к температуре фазовых переходов значениях температуры, резкие переходы полимеров из углеводородной фазы в водную (или обратно) при небольших изменениях состава, приводящих к трансформации преобладающих гидрофильных или гидрофобных свойств.

Эти эффекты в сочетании с возможностью легкого регулирования размеров полимерных мицелл и температуры резких фазовых переходов полимеров в водных системах позволяют включить исследуемые молекулярные щетки в ряд потенциальных стимулчувствительных полимерных мицеллярных наноконтейнеров для контролируемой доставки лекарственных веществ в организме. Такие “умные” наноконтейнеры могут в заданных условиях осуществлять переходы из водной фазы в липидную и осуществлять “выброс” лекарственных веществ за счет инверсии мицелл. Показана также возможность введения в молекулярные щетки катионных аммониевых звеньев при сохранении у сополимеров термочувствительных и других требуемых свойств в водно-солевых системах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда: неионогенные молекулярные щетки изучали в рамках проекта № 23-73-00120, катионные молекулярные щетки – в рамках проекта № 22-73-10220.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lutz J.-F., Hoth A., Schade K. // *Des. Monomers Polym.* 2009. V. 12. № 4. P. 343.

2. *Lutz J.-F.* // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2008. V. 46. № 11. P. 3459.
3. *Badi N.* // Prog. Polym. Sci. 2017. V. 66. P. 54.
4. *Sundararajan S., Samui A.B., Kulkarni P.S.* // React. Funct. Polym. 2018. V. 130. P. 43.
5. *Liu M., Leroux J.-C., Gauthier M.A.* // Prog. Polym. Sci. 2015. V. 48. P. 111.
6. *Lee H.I., Pietrasik J., Sheiko S.S., Matyjaszewski K.* // Prog. Polym. Sci. 2010. V. 35. P. 24.
7. *Foster J.C., Varlas S., Couturaud B., Coe Z., O'Reilly R.K.* // J. Am. Chem. Soc. 2019. V. 141. P. 2742.
8. *Sivokhin A.P., Orekhov D.V., Kazantsev O.A., Otopkova K.V., Sivokhina O., Chesnokov Yu.M., Smirnov M., Ovchinnikov A., Makhov I.* // Polym. Chem. 2023. V. 14. № 27. P. 3186.
9. *Dong H., Matyjaszewski K.* // Macromolecules. 2010. V. 43. P. 4623.
10. *Yamamoto S.-I., Pietrasik J., Matyjaszewski K.* // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2008. V. 46. P. 194.
11. *Fang Q., Chen T., Zhong Q.* // Macromol. Res. 2017. V. 25. P. 206.
12. *Becer C.R., Hahn S., Fijten M.W.M., Thijs H.M.L., Hoogenboom R., Schubert U.S.* // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2008. V. 46. P. 7138.
13. *Iborra A., Díaz G., López D., Giusti J.M., Azzaroni O.* // Eur. Polym. J. 2017. V. 87. P. 308.
14. *Hattori G., Hirai Y., Sawamoto M., Terashima T.* // Polym. Chem. 2017. V. 8. P. 7248.
15. *Terashima T., Sugita T., Fukae K., Sawamoto M.* // Macromolecules. 2014. V. 47. P. 589.
16. *Hishida M., Kanno R., Terashima T.* // Macromolecules. 2023. V. 56. P. 7587.
17. *Matsumoto M., Takenaka M., Sawamoto M., Terashima T.* // Polym. Chem. 2019. V. 10. № 36. P. 4954.
18. *Orekhov D.V., Kamorin D.M., Simagin A.S., Arifullin I.R., Kazantsev O.A., Sivokhin A.P., Savinova M.V.* // Polym. Bull. 2021. V. 78. P. 5833
19. *Sivokhin A., Orekhov D., Kazantsev O., Sivokhina O., Orekhov S., Kamorin D., Otopkova K., Smirnov M., Karpov R.* // Polymers. 2022. V. 14. № 1. P. 137.
20. *Vancoillie G., Frank D., Hoogenboom R.* // Prog. Polym. Sci. 2014. V. 39. № 6. P. 1074.
21. *Hattori G., Hirai Y., Sawamoto M., Terashima T.* // Polym. Chem. 2017. V. 8. P. 7248.
22. *Shibata M., Matsumoto M., Hirai Y., Takenaka M., Sawamoto M., Terashima T.* // Macromolecules. 2018. V. 51. № 10. P. 3738.
23. *Sivokhin A.P., Orekhov D.V., Kazantsev O.A., Gubanova O.V., Kamorin D.M., Zarubina I.S., Bolshakova E.A.* // Polym. J. 2021. V. 53. P. 655.
24. *Gao M., Yang Y., Bergfel A., Huang L., Zheng L., Bowden T.M.* // J. Nanobiotechnol. 2020. V. 18. № 13. P. 1.
25. *Liu T., Huang Q.* // Int. J. Pharmaceut. 2016. V. 511. № 2. P. 1002.
26. *Bai S., Jia D., Ma X., Liang M., Xue P., Kang Y., Xu Z.* // Bioact. Mater. 2021. V. 6. № 9. P. 2894.
27. *Hu Y.F., Darcos V., Monge S., Li S.M.* // Int. J. Pharmaceut. 2015. V. 491. № 1–2. P. 152.
28. *Ki S.H., Thuy L.T., Kim S., Lee S., Choi J.S., Cho W.K.* // Macromol. Biosci. 2022. V. 22. № 11. P. 1.
29. *Liu T., Huang Q.* // Int. J. Pharm. 2016. V. 511. № 2. P. 1002.
30. *Lukáš Petrova S., Vragović M., Pavlova E., Černochová Z., Jäger A., Jäger E., Konefał R.* // Pharmaceutics. 2023. V. 15. № 4. P. 1191.
31. *Karanikolopoulos N., Choinopoulos I., Pitsikalis M.* // J. Polym. Sci. 2020. V. 58. № 11. P. 1582.
32. *Li S., Chen G., Zhou Z., Li Q.* // RSC Advances. 2015. V. 5. № 81. P. 65847.
33. *Sivokhin A., Orekhov D., Kazantsev O., Otopkova K., Sivokhina O., Chuzhaykin I., Ovchinnikov A., Zamyslyayeva O., Pavlova I., Ozhogina O.* // Polymers. 2024. V. 16. P. 134.
34. *Zamyslyayeva O., Kamorin D., Kazantsev O., Simagin A., Balakireva A., Batenekin M., Melnikova N.* // Coll. Polym. Sci. 2024. V. 302. P. 57.
35. *Simonova M., Kamorin D., Filippov A., Kazantsev O.* // Polymers. 2023. V. 15. P. 1641.
36. *Uzgün S., Akdemir O., Hasenpusch G., Maucksch C., Golas M.M., Sander B., Stark H., Imker R., Lutz J.-F., Rudolph C.* // Biomacromolecules. 2009. V. 11. № 1. P. 39.
37. *Li S., Guo Z., Zhang H., Li X., Li W., Liu P., Ren Y., Li X.* // ACS Appl. Bio Mater. 2021. V. 19. № 4. P. 3166.
38. *Claesson P.M., Makuska R., Varga I., Meszaros R., Titmuss S., Linse P., Pedersen J.S., Stubenrauch C.* // Adv. Coll. Int. Sci. 2010. V. 155. № 1–2. P. 50.
39. *Orekhov D.V., Kazantsev O.A., Orekhov S.V., Sivokhin A.P., Kamorin D.M., Simagin A.S., Savinova M.V., Bolshakova E.A., Korotaev M.S.* // J. Appl. Polym. Sci. 2021. V. 138. P. e50982.
40. *Wesslén B., Wesslén K.B.* // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 1989. V. 27. P. 3915.
41. *Wilkinson M.C.* // J. Coll. Int. Sci. 1972. V. 40. P. 14.
42. *Szymanowski J., Voelkel A.* // J. Chem. Tech. Biotechnol. 1992. V. 54. P. 19.
43. *Simagin A.S., Savinova M.V., Kamorin D.M., Kazantsev O.A., Orekhov D.V., Simonova M.A., Orekhov S.V.* // Polymer Science C. 2022. V. 64. P. 232.
44. *Королев Г.В., Ильин А.А., Могилевич М.М., Евплогова Е.С.* // Изв. ВУЗов. Химия и химическая технология. 2002. Т. 45. № 2. С. 33.
45. *Korolev G.V., Ilyin A.A., Mogilevich M.M., Grachev V.P., Perepelitsina E.O., Evplonova E.S.* // Polymer Science A. 2003. V. 45. № 6. P. 883.