

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ПАРЦЕВСЬКА СОФІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 541.64:544.77.022.532:615.015.14

**БЛОК-КОПОЛІМЕРИ НА ОСНОВІ ПОЛІЕТИЛЕНОКСИДУ,  
ПОЛІКАПРОЛАКТОНУ І ПОЛІАКРИЛАМІДУ  
ТА ЇХ МІЦЕЛЯРНІ НАНОКОНТЕЙНЕРИ**

02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі хімії високомолекулярних сполук хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**Желтоножська Тетяна Борисівна,**  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,  
провідний науковий співробітник кафедри хімії  
високомолекулярних сполук

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Волошинець Владислав Антонович,**  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
професор кафедри фізичної та колоїдної хімії

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник  
**Алексєва Тетяна Трохимівна,**  
Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,  
провідний науковий співробітник відділу фізико-хімії  
полімерів

Захист відбудеться “30” травня 2017 р. о 16<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Льва Толстого, 12, хімічний факультет, ауд. 518.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці імені М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 58.

Автореферат розісланий “26” квітня 2017 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д 26.001.25, д.х.н., професор

Савченко І.О.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Розробка нанорозмірних міцелярних структур на основі блок-кополімерів є одним з найперспективніших шляхів створення носіїв лікарських препаратів для вирішення ряду проблем, пов'язаних з цільовою доставкою ліків в живих організмах. Полімерні міцелярні носії дозволяють створити розчинні форми погано розчинних у воді лікарських субстанцій, забезпечити їх тривалу циркуляцію у кров'яному руслі, запобігти швидкій деградації ліків у ферментативних та метаболічних процесах, знизити активні дози токсичних препаратів та захистити здорові органи і тканини організму від їх руйнівного впливу. Найбільш поширеними методами отримання таких міцелярних структур є: самозбірка амфифільних блок-кополімерів з термодинамічно несумісними блоками та самозбірка продуктів кооперативних інтерполімерних взаємодій (інтермолекулярних полікомплексів, ІнтерПК) між блок-кополімерами. На відміну від міцел класичних амфифільних блок-кополімерів з гідрофобним “ядром”, утвореним водонерозчинними блоками, міцелярні структури ІнтерПК мають специфічне “гідрофобне ядро”, сформоване зв'язаними сегментами хімічно комплементарних блоків, що дає можливість інкапсулювати більш широкий спектр лікарських речовин як гідрофобної, так і гідрофільної природи. Водночас, такі міцелярні носії мають істотні недоліки, а саме: вони можуть руйнуватися до окремих компонентів внаслідок конкурентних взаємодій, що відбуваються в середовищі живого організму. В такому випадку можливе небажане передчасне вивільнення інкапсульованої лікарської субстанції.

Вирішенням цієї проблеми може стати створення міцелярних носіїв на основі асиметричних блок-кополімерів, що містять хімічно комплементарні блоки і здатні утворювати інтрамолекулярні полікомплекси (ІнтраПК), що дозволило б не тільки спростити будову міцелярного носія (у порівнянні з носіями на основі ІнтерПК) та запобігти їх незворотному руйнуванню в організмі, а й зберегти високу здатність зв'язувати лікарські препарати різної природи. Однак, до недавнього часу критично мало робіт було присвячено процесам міцелоутворення блок-кополімерів, що здатні формувати ІнтраПК, а їх поведінка у розчині, будова і морфологія міцел та взаємодія з лікарськими субстанціями практично не вивчалися. Ефективність дії терапевтичних систем на основі міцел блок-кополімерів значною мірою залежить від параметрів носіїв: морфології та розмірів (які мають бути такими, щоб забезпечити тривалу циркуляцію носіїв у кров'яному руслі і, водночас, запобігти захопленню макрофагами), термодинамічної стабільності, яка відповідає за стійкість до конкурентних взаємодій, та біосумісності і біодеградабельності блоків. Важливими факторами є ефективність і механізм інкапсуляції лікарської речовини, природа її зв'язування і стан у міцелярному наноконтейнері. Актуальною проблемою стає порівняння вказаних параметрів для двох різних типів міцелярних структур (на основі амфифільних блок-кополімерів та гідрофільних блок-кополімерів, які утворюють ІнтраПК), що дасть можливість встановити переваги кожної з них і відкрити перспективи створення найбільш ефективних носіїв для вирішення конкретних завдань доставки ліків в живих організмах.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана на кафедрі хімії високомолекулярних сполук хімічного факультету

Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках держбюджетних тем: “Полімерні наноккомпозити, їх компоненти та полікомплекси з унікальними оптичними, електричними і біологічними властивостями для оптоелектроніки, медицини та екології” (2006-2010 рр., № держреєстрації 06БФ037-07), “Створення нових функціоналізованих полімерів і полікомплексів із прогнозованим комплексом властивостей як компонентів наноккомпозитів для нано-, біо- та інформаційних технологій, сонячної енергетики, медицини та екології” (2011-2013 рр., № держреєстрації 11БФ037-05П), “Наноструктуровані композиційні полімерні матеріали, їх компоненти та комплекси для застосування в інформаційних та біотехнологіях, медицині і сонячній енергетиці” (2014-2015 рр., № держреєстрації 14БП037-01).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є синтез двох типів біосумісних та біодеградабельних блок-кополімерів за участю (метокси)поліетиленоксиду [(МО)ПЕО], полі(ε-капролактону) (ПКЛ) і поліакриламід (ПАА) зі змінною довжиною блоків, дослідження їх структури і міцелоутворення у розчинах та розробка на їх основі міцелярних наноконтейнерів для інкапсуляції і доставки погано розчинних і токсичних лікарських субстанцій.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання:

- встановлення кінетичних закономірностей блок-кополімеризації ПАА з ПЕО та синтез серії асиметричних триблок-кополімерів ПАА-*b*-ПЕО-*b*-ПАА (ТБК<sub>ПАА</sub>) з різною довжиною гідрофільних хімічно комплементарних блоків;
- синтез амфіфільних диблок- та триблок-кополімерів МОПЕО-*b*-ПКЛ і ПКЛ-*b*-ПЕО-*b*-ПКЛ (ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub>) зі змінною довжиною гідрофобного і гідрофільного блоків;
- дослідження процесів міцелоутворення ТБК<sub>ПАА</sub>, ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> у водних і водно-органічних середовищах; встановлення залежностей параметрів міцелоутворення і морфології міцелярних структур від хімічної природи і довжини блоків та складу розчинника;
- встановлення особливостей блочної структури ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> в залежності від довжини блоків;
- дослідження природи, механізму і ступеню інкапсуляції модельних лікарських субстанцій – преднізолону (ПЗ) і синтетичного аналогу вітаміну Е (α-токоферолацетату, α-ТОКА) – міцелами синтезованих блок-кополімерів;
- порівняння ефективності інкапсуляції лікарських субстанцій міцелами класичних амфіфільних блок-кополімерів (МОПЕО-*b*-ПКЛ) та блок-кополімерів, що утворюють ІнтраПК (ПАА-*b*-ПЕО-*b*-ПАА);
- випробування *in vivo* біологічної дії α-ТОКА, інкапсульованого розробленими міцелярними наноконтейнерами.

**Об'єкти дослідження:** синтез ТБК<sub>ПАА</sub>; міцелоутворення в розчинах ТБК<sub>ПАА</sub>, ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> та закономірності у зміні параметрів і морфології міцелярних структур в залежності від будови блок-кополімерів та складу розчинника; механізми інкапсуляції погано розчинного препарату ПЗ міцелами двох різних типів (на основі ТБК<sub>ПАА</sub> і ДБК<sub>ПКЛ</sub>); вплив ПЗ на параметри міцел та зміни у його кристалічному стані; біологічна дія α-ТОКА у складі різних міцелярних наноконтейнерів *in vivo*.

**Предмет дослідження:** триблок-кополімери ТБК<sub>ПАА</sub>, що утворюють ІнтраПК,

та амфифільні блок-кополімери ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> зі змінною довжиною блоків; структура ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> у блочному стані; розчини блок-кополімерів у воді та водно-органічних сумішах; міцели блок-кополімерів та міцелярні системи ТБК<sub>ПАА</sub> і ДБК<sub>ПКЛ</sub> з інкапсульованими ПЗ і  $\alpha$ -ТОКА.

*Методи дослідження:* дилатометрія, <sup>1</sup>H ЯМР, FTIR та UV-Vis спектроскопія, диференційна скануюча калориметрія (ДСК), ширококутове розсіювання рентгенівського випромінювання (WAXS), пружне та квазіпружне (динамічне) світлорозсіювання, проникна (трансмісійна) електронна мікроскопія (ТЕМ).

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

- Встановлено негативний динамічний та структурний матричні ефекти в радикальній блок-кополімеризації ПАА з ПЕГ різної ММ, ініційованої іонами  $\text{Ce}^{\text{IV}}$ , за рахунок утворення водневих зв'язків між зростаючими (дочірніми) ланцюгами ПАА і хімічно комплементарними матрицями – блоками ПЕО.
- Вперше проведено фундаментальні дослідження міцелоутворення асиметричних триблок-кополімерів ТБК<sub>ПАА</sub>, що утворюють ІнтраПК, з різною довжиною центрального та бічних блоків. Доведено формування в розбавлених водних розчинах при  $C > \text{ККМ}$  сферичних “волохатих” полімолекулярних міцел з відносно малим комплексним “ядром” і розвинутою “коронаю” з надлишкових незв'язаних сегментів більш довгих блоків ПАА. Показано зростання стабільності і розмірів “волохатих” міцел зі збільшенням довжини обох блоків.
- Вперше у водних розчинах ТБК<sub>ПАА</sub> знайдено міцели мономолекулярного типу, які є індивідуальними ІнтраПК, та незвичайні “кубічні” або “пластинчасті” полімолекулярні міцели, що виникають при високій довжині блоків ПЕО і ПАА.
- Вперше показано руйнування “волохатих” міцел ТБК<sub>ПАА</sub> при введенні етанолу у водні розчини і формування нових, більш великих і стабільних “квіткоподібних” міцел при вмісті етанолу  $> 40$  об %. Велике “ядро” таких міцел утворюють нерозчинні блоки ПАА, а відносно малу “корону” – “петлі” з блоків ПЕО.
- На основі удосконалення методології аніонної з розкриттям циклу блок-кополімеризації ПКЛ з (МО)ПЕО і синтезу 3-ох серій амфифільних блок-кополімерів ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> зі змінною довжиною блоків вперше проведено широкі комплексні дослідження структури та міцелоутворення у розчинах даних блок-кополімерів. Встановлено ефект посилення термодинамічної несумісності блоків ПКЛ і МОПЕО при зростанні їх довжини і, як наслідок, зменшення взаємного впливу на процеси кристалізації цих блоків в структурі ДБК<sub>ПКЛ</sub>.
- Вперше показано, що основними продуктами самозбірки макромолекул ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> у водно/діоксанових і водних розчинах є маленькі сферичні міцели класичного та “квіткоподібного” типів. Їх подальша агрегація у воді, яка розвивається у часі, призводить до утворення великих фрактально-організованих сферичних, еліпсоїдних та навіть “стрижнеподібних” структур.
- В результаті вивчення особливостей зв'язування ПЗ міцелами ТБК<sub>ПАА</sub> вперше показано явище конкуренції між процесами інкапсуляції та самоасоціації погано розчинного лікарського препарату у водних розчинах. Воно проявляється при низькій відносній концентрації препарату (при малому ступеню заповнення міцел) і обумовлює рівноважний механізм зв'язування.
- Показано, що наслідком концентрування погано розчинного препарату (ПЗ) в

“короні” міцелярних наноконтейнерів може бути швидка інтенсивна агрегація міцел, заповнених препаратом, за рахунок взаємодії їх “корон” з утворенням великих фрактальних структур сферичної та “стрижнеподібної” форми.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у створенні на основі ТБК<sub>ПАА</sub> і ДБК<sub>ПКЛ</sub> нових ефективних міцелярних систем доставки погано розчинних лікарських субстанцій, таких, зокрема, як ПЗ і вітамін Е та його аналоги, в живих організмах. На основі тривалого тестування цих систем з аналогом вітаміну Е *in vivo* на групах білих мишей доведена їх нетоксичність, повна біосумісність з організмом теплокровних тварин і можливість досягнення різних цілей в процесі доставки.

**Особистий внесок здобувача** полягає в аналізі літературних джерел, у проведенні синтезів блок-кополімерів, визначенні їх молекулярних параметрів та властивостей у розчині і в блочному стані, створенні на їх основі композицій з лікарськими препаратами, обробці та аналізі одержаних результатів, а також формулюванні висновків дисертаційної роботи. Планування та розробка загальної стратегії досліджень, обговорення та узагальнення результатів, написання статей проведені з науковим керівником д.х.н., професором Желтоножською Т.Б. Синтези ТБК<sub>ПАА</sub>, визначення їх молекулярних параметрів та деякі дослідження їх поведінки в розчинах виконані з к.х.н. Федорчуком С.В. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка). Дослідження структури блок-кополімерів методом WAXS проведені разом з к.х.н. Гомзою Ю.П. (Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України). Визначення розмірів міцел методом динамічного світлорозсіювання та обробка результатів за програмою CONTIN проведені спільно з к.х.н. Горчевим В.Ф. (Інститут біохімії НАН України). Електронні мікрофотографії міцел отримані в Інституті ботаніки НАН України у співпраці з к.б.н. Климчуком Д.О. Випробування *in vivo* розроблених міцелярних носіїв з аналогом вітаміну Е проводили в Національному університеті біоресурсів та природокористування України спільно з професорами Максимим В.І. і Якубчак О.М.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень за темою дисертаційної роботи були представлені та обговорені на 19 міжнародних та Українських конференціях: 8-ій та 9-ій міжнародних конференціях ICEROM, Electronic Processes in Organic Materials (Ів.-Франківськ, 2010 та Львів, 2013); XI Всеукраїнській конференції студентів та аспірантів “Сучасні проблеми хімії” (Київ, 2010); 5-ій і 6-ій Всеросійських Каргінських конференціях “Полимеры” (Москва, 2010 і 2014); Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology (Берегове, 2010); XII та XIII Українських конференціях з високомолекулярних сполук (Київ, 2010 і 2013); 6 International Chemistry Conference “Toulouse-Kiev” (Тулуза, 2011); IV International Workshop “Specialty polymers for environment protection, oil industry, bio-, nanotechnology and medicine” (Алмати, 2011); 14<sup>th</sup> IUPAC International Symposium on Macromolecular Complexes MMC-14 (Хельсінкі, 2011); V Міжнародному форумі “Трансфер технологій: бізнес, влада, регіони” (Київ, 2011); VII Відкритій українській конференції молодих вчених з високомолекулярних сполук (Київ, 2012); 7 Scientific International Conference “Kyiv-Toulouse” (Київ, 2013); Международной конференции “Украина-Россия-Сколково. Единое инновационное пространство” (Київ, 2013); VIII Ukrainian-Polish Conference “Polymers of Special Applications” (Буковель, 2014); 2<sup>nd</sup> and 3<sup>d</sup> International Conference

“Nanomaterials: Applications and Properties” (Алушта, 2012 і 2013); International Conferences “Nanotechnology and Nanomaterials (NANO-2014 і NANO-2015)” (Львів, 2014 і 2015); Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology (Київ, 2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 статей в українських і зарубіжних наукових фахових виданнях та 29 тез доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях.

**Обсяг і структура роботи.** Дисертаційна робота містить вступ, перелік умовних позначень, 6 розділів, висновки, список використаних літературних джерел (296 посилань). Робота викладена на 211 сторінках друкованого тексту, містить 58 рисунків та 21 таблицю. У *вступі* обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету і завдання досліджень, описано наукову новизну та практичну цінність результатів. У *1-му розділі* проаналізовано літературні дані щодо синтезу блок-кополімерів (у тому числі з хімічно комплементарними блоками), їх блочної структури, поведінки в розчинах, а також актуальності створення полімерних носіїв лікарських субстанцій. У *2-му розділі* подано методики синтезу блок-кополімерів на основі (МО)ПЕО, ПКЛ і ПАА, описано методи дослідження їх структури, міцелоутворення у розчинах та інкапсуляції модельних лікарських субстанцій. *3-ій розділ* присвячено синтезу ряду ТБК<sub>ПАА</sub> з різною довжиною блоків та дослідженню їх міцел у водних і водно/етанольних розчинах. В *4-му розділі* описано синтез трьох серій зразків ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> зі змінною довжиною блоків, результати досліджень їх блочної структури і особливостей міцелоутворення у водно/діоксанових та водних розчинах. *5-ий розділ* присвячено процесам інкапсуляції ПЗ і α-ТОКА двома типами міцелярних структур блок-кополімерів. У *6-му розділі* подано результати випробувань *in vivo* біологічної дії аналогу вітаміну Е у різних за типом міцелярних носіях, на сімействах білих лабораторних мишей.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ СИНТЕЗ ТРИБЛОК-КОПОЛІМЕРІВ ПАА-*b*-ПЕО-*b*-ПАА ТА ПРОЦЕСИ ЇХ МІЦЕЛОУТВОРЕННЯ В РОЗЧИНАХ

Дослідження кінетики радикальної блок-кополімеризації ПАА з ПЕГ різної ММ (рис. 1) та гомополімеризації АА у воді, виконані методом дилатометрії за умов постійних концентрацій мономеру і ПЕГ, постійних мольних співвідношень  $\alpha = [\text{Ce}^{\text{IV}}]/[-\text{OH}] = 1$  і  $\gamma = [\text{AA}]/[\text{EO}] = 1$  та змінної концентрації ініціатору (солі  $\text{Ce}^{\text{IV}}$ ), показали наявність *негативного динамічного матричного ефекту*: зменшення швидкості блок-кополімеризації в 1,4÷14,0 рази порівняно з гомополімеризацією АА (табл. 1). Ефект обумовлений взаємодією зростаючих ланцюгів ПАА з хімічно комплементарними матрицями – блоками ПЕО за рахунок системи Н-зв’язків. Швидкість блок-кополімеризації при зростанні ММ ПЕГ збільшувалась (табл. 1).

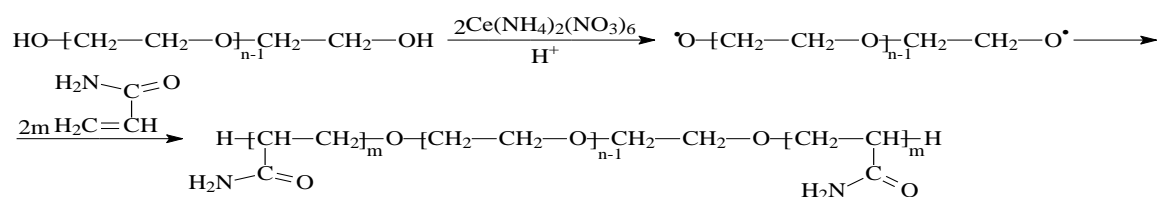


Рис. 1 Схема радикальної блок-кополімеризації ПАА з ПЕГ

Таблиця 1

## Кінетичні параметри блок-кополімеризації ПАА з ПЕГ різної ММ

Полімер	$M_{nPEO}$ , кДа	$\beta \cdot 10^3$ , <sup>1)</sup> моль·моль <sup>-1</sup>	$v_{10} \cdot 10^4$ , <sup>2)</sup> моль·дм <sup>-3</sup> ·с <sup>-1</sup>	$v_{20} \cdot 10^4$ , моль·дм <sup>-3</sup> ·с <sup>-1</sup>	$K_{24}$ , <sup>3)</sup> %	$K_{48}$ , %
ТБК <sub>ПАА1</sub> ПАА1	6 -	7,35	0,46 2,31	0,15 0,64	69,7 91,6	93,8 -
ТБК <sub>ПАА2</sub> ПАА2	14 -	3,14	0,61 8,52	0,61 8,52	84,5 76,6	78,3 -
ТБК <sub>ПАА3</sub> ПАА3	35 -	1,26	7,78 10,58	7,78 10,58	93,1 57,1	93,3 -

<sup>1)</sup>  $\beta = [Ce^{IV}]/[AA]$ . <sup>2)</sup> Швидкості блок-кополімеризації та гомополімеризації при конверсії мономеру 10 і 20 мас %. <sup>3)</sup> Конверсія мономеру через 24 та 48 год.

Ідентифікація хімічної будови та молекулярних параметрів ТБК<sub>ПАА1-3</sub> методом <sup>1</sup>H ЯМР показала їх виражений асиметричний характер (табл. 2), тобто наявність *структурного матричного ефекту* в процесах блок-кополімеризації ПАА з ПЕГ.

Таблиця 2

Основні молекулярні параметри ТБК<sub>ПАА</sub> розраховані за даними <sup>1</sup>H ЯМР

Кополімер	$M_{nPEO}$ , кДа	$M_{nПАА}$ , кДа	$M_{nТБК}$ , кДа	$w_{PEO}$ , <sup>1)</sup> %	$n$ <sup>2)</sup>
ТБК <sub>ПАА1</sub>	6	116	238	2,52	12
ТБК <sub>ПАА2</sub>	14	1045	2104	0,67	46
ТБК <sub>ПАА3</sub>	35	3055	6145	0,57	54

<sup>1)</sup> Масова частка ПЕО в ТБК<sub>ПАА</sub>. <sup>2)</sup> Співвідношення між ланками блоків ПАА і ПЕО.

Макромолекули ТБК<sub>ПАА</sub> утворювали в розбавлених водних розчинах ІнтраПК за рахунок системи Н-зв'язків між хімічно комплементарними блоками. Сегрегація гідрофобних ділянок зв'язування сегментів ПЕО і ПАА ("гідрофобних блоків") у воді призводила до формування специфічних міцелярних структур з гідрофобним комплексним "ядром" і гідрофільною "короною" з надлишкових (не зв'язаних з ПЕО) ланок довших блоків ПАА. Міцелоутворення ТБК<sub>ПАА</sub> у воді та водно/етанольних розчинах вивчали методом пружного світлорозсіювання (ПС). Початок міцелоутворення фіксували за підвищенням інтенсивності розсіювання вертикально поляризованого світла за кутом розсіювання  $\theta=90^\circ$  в розчинах ТБК<sub>ПАА</sub>, починаючи з певної критичної концентрації міцелоутворення, ККМ (приклади на рис. 2 а, б). За значенням ККМ розраховували вільну енергію міцелоутворення Гіббса:  $\Delta G^\circ \approx RT \cdot \ln KKM$ , де R – газова стала, T – абсолютна температура (табл. 3).

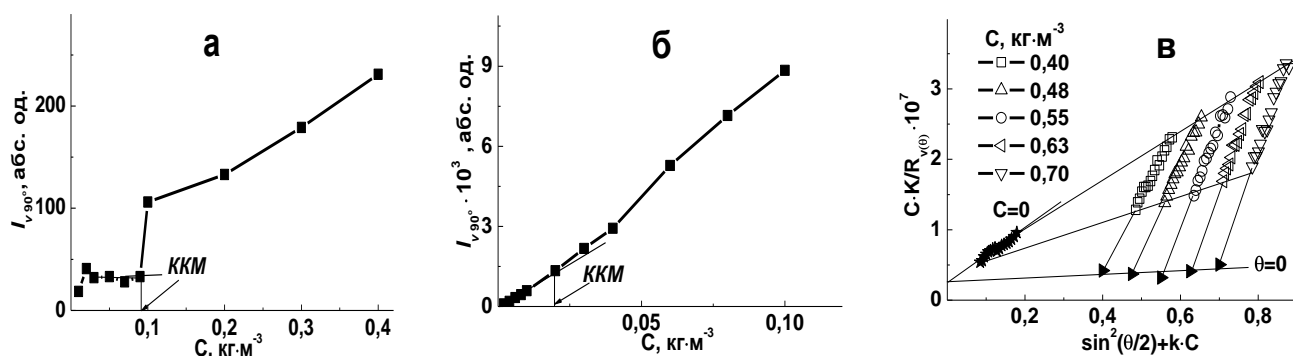


Рис. 2. Визначення ККМ для ТБК<sub>ПАА1</sub> у воді (а) і суміші Н<sub>2</sub>О/ЕтОН=30/70 об % (б) та інших параметрів міцел для ТБК<sub>ПАА3</sub> з діаграми Зімма (в) ( $\lambda=520$  нм,  $\theta=30 \div 50^\circ$ ).

Термодинамічні параметри міцелоутворення ТБК<sub>ПАА</sub>

Кополімер	ККМ · 10 <sup>8</sup> , моль · дм <sup>-3</sup>		-ΔG°, кДж · моль <sup>-1</sup>	
	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O/EtOH = 30/70 об %	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O/EtOH = 30/70 об %
ТБК <sub>ПАА</sub> 1	37,8	8,4	36,15	39,82
ТБК <sub>ПАА</sub> 2	19,0	3,8	37,83	41,76
ТБК <sub>ПАА</sub> 3	4,9	1,3	41,15	44,38

При збільшенні довжини ПЕО (і ПАА) ККМ знижувалась а -ΔG° зростала (табл. 3), що вказувало на збільшення стабільності міцел ТБК<sub>ПАА</sub> завдяки посиленню взаємодії хімічно комплементарних блоків у разі підвищення їх довжини. Для ТБК<sub>ПАА</sub>3 методом ПС були знайдені додаткові параметри міцел: середньовагова ММ  $M_w=37686$  кДа, другий віріальний коефіцієнт  $A_2=1,283 \cdot 10^{-5}$  моль · м<sup>3</sup> · кг<sup>-2</sup>, z-середній радіус інерції  $\langle R_g^2 \rangle_z^{1/2}=248,4$  нм та ступінь агрегації  $Z \approx 6$  макромолекул в міцелах ( $Z = M_w/M_{ТБК}$ ). Для цього за комп'ютерною програмою будували діаграму Зімма (рис. 3) і проводили подвійну екстраполяцію даних: до  $\theta=0$ ,  $C=0$ , а потім до  $C=0$ ,  $\theta=0$ .

Висока асиметричність ТБК<sub>ПАА</sub> ( $M_{ПАА} \gg M_{ПЕО}$ ) дозволила прогнозувати утворення у воді при  $C > ККМ$  міцел “волохатого” типу з відносно малим “ядром” з Н-зв'язаних сегментів ПЕО і ПАА та великою “коронаю” з надлишкових ланок більш довгих блоків ПАА (ліва частина рис. 3).

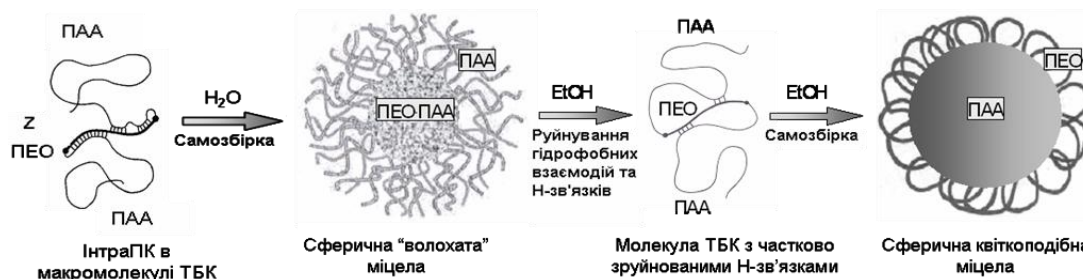


Рис. 3. Схема процесу самозбірки ІнтраПК у “волохаті” міцели ТБК<sub>ПАА</sub> у воді та перебудови останніх у “квіткоподібні” міцели при додаванні етанолу > 40 об %.

Дослідження морфології міцел ТБК<sub>ПАА</sub> методом ТЕМ підтвердили цей прогноз (рис. 4). Мікрофотографії, одержані для ТБК<sub>ПАА</sub>1 при малому збільшенні (а), демонстрували лише сферичні міцели полімолекулярного типу (ПММ) діаметром  $d_{ПММ} \sim 80 \div 240$  нм. Однак, при збільшенні зображення (б) поряд з “волохатими” ПММ та їх агрегатами проявлялись численні мономолекулярні міцели (МММ) суттєво менших розмірів ( $d_{МММ} \sim 15 \div 30$  нм), що являли собою індивідуальні ІнтраПК.

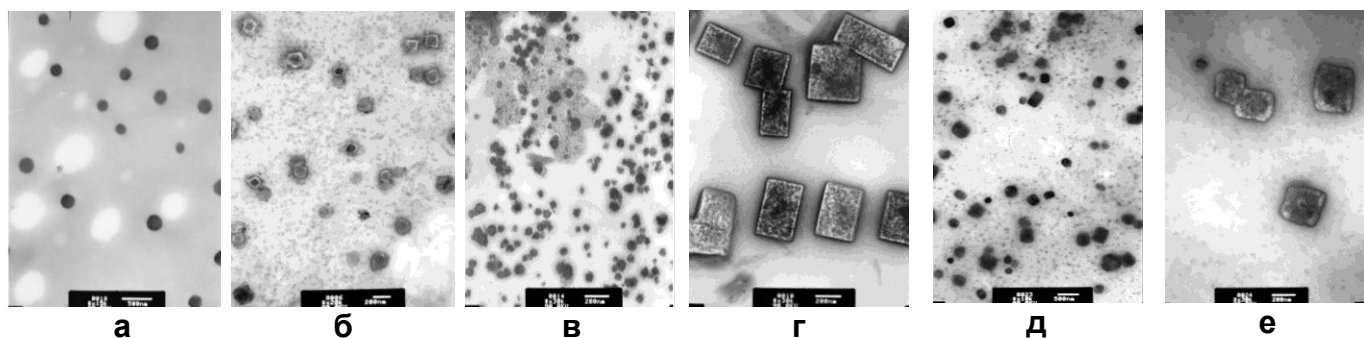


Рис. 4. Міцели ТБК<sub>ПАА</sub>1 (а, б), ТБК<sub>ПАА</sub>2 (в, г) і ТБК<sub>ПАА</sub>3 (д, е) у воді.  $C_{ТБК}=0,2$  кг · м<sup>-3</sup>. Мікрофотографії для ТБК<sub>ПАА</sub>2-3 (в, д) показали крім МММ та ПММ ( $d_{МММ} \sim 4 \div 18$  нм)

~6÷44 нм,  $d_{\text{ПММ}} \sim 28 \div 140$  і ~140÷490 нм для ТБК<sub>ПАА2</sub> та ТБК<sub>ПАА3</sub>, відповідно) також незвичайні “кубічні” або “пластинчасті” міцели (г, е), появу яких пояснили важкістю утворення сферичних “ядер” міцел з жорстких “гідрофобних блоків” в молекулах ТБК<sub>ПАА2-3</sub>, які містили більш довгі послідовності зв’язаних ланок ПЕО і ПАА.

Розміри міцел визначали також методом динамічного світлорозсіювання (ДС), використовуючи моноmodalний підхід та програму CONTIN, яка реалізує поліmodalний підхід і дає криві розподілу за розмірами та середні діаметри частинок на основі інтенсивності розсіювання,  $d_{\text{сеп}(i)}$ , об’єму частинок,  $d_{\text{сеп}(v)}$ , та їх кількості,  $d_{\text{сеп}(n)}$  (табл. 4).

Таблиця 4

Середні розміри міцел ТБК<sub>ПАА</sub> за даними ДС

Кополімер	C, кг·м <sup>-3</sup>	ККМ, кг·м <sup>-3</sup>	$d_{\text{min}} \div d_{\text{max}}$ , нм	$d_{\text{сеп}}^{1)}$ , нм	$d_{\text{сеп}(i)}$ , нм	$d_{\text{сеп}(v)}$ , нм	$X_{(v)}^{2)}$ , %	$d_{\text{сеп}(n)}$ , нм
ТБК <sub>ПАА1</sub>	0.3	0.09	16÷924	109	218	28 468	97.1 2.9	18
ТБК <sub>ПАА2</sub>	0.3	0.02	25÷251	129	106	52	100	33
ТБК <sub>ПАА3</sub>	0.3	0.03	22÷339	124	121	43	100	27

<sup>1)</sup> Середні діаметри міцел за моноmodalним підходом. <sup>2)</sup> Внесок окремої моди у криву розподілу.

Крива розподілу за розмірами на основі об’єму частинок для ТБК<sub>ПАА1</sub> містила дві моди (рис. 5): перша, більш інтенсивна, відображала розподіл за розмірами МММ, а друга – розподіл за розмірами ПММ. Середні діаметри обох типів частинок та внесок кожної моди ( $X_v$ ) у криву розподілу (табл. 4) відповідали даним ТЕМ (рис. 4 б). Криві розподілу для ТБК<sub>ПАА2-3</sub> були моноmodalними, однак єдина мода була широкою і асиметричною, що свідчило про наявність прихованої другої моди. Причинами перекриття двох мод міг бути перерозподіл відносної кількості МММ і ПММ в розчинах ТБК<sub>ПАА2-3</sub> та/або зближення середніх розмірів цих міцел.

Для гомогенного змішування міцел ТБК<sub>ПАА</sub> у воді з погано розчинними лікарськими препаратами останні

розчиняли в етанолі як гарному розчиннику, який є нетоксичним і необмежено змішується з водою. Вплив етанолу на стан міцелярних дисперсій досліджували окремо (рис. 6). Додавання малого (до 30 об %) об’єму етанолу до розчинів ТБК<sub>ПАА</sub> у воді викликало спочатку зростання їх прозорості і зниження інтенсивності розсіювання світла, але при вмісті етанолу  $\geq 40$  об % мутність розчинів різко зростала.

Також величини ККМ для ТБК<sub>ПАА</sub> у водно/етанольних розчинах були нижчими, а

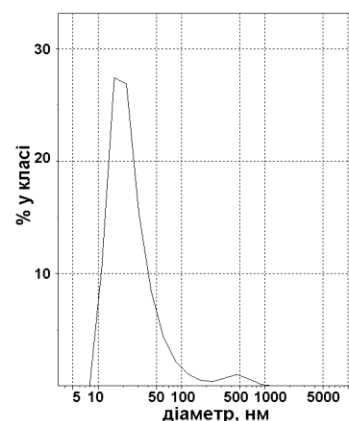


Рис. 5. Крива розподілу за розмірами на основі об’єму частинок для ТБК<sub>ПАА1</sub> ( $C=0,3$  кг·м<sup>-3</sup>).

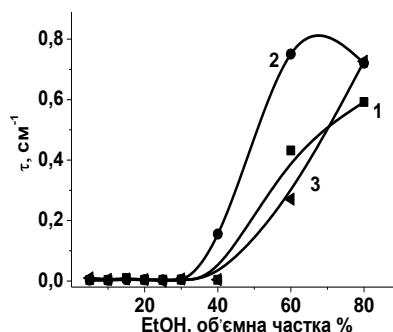


Рис. 6. Вплив ЕтОН на мутність розчинів ТБК<sub>ПАА1-1</sub>, ТБК<sub>ПАА2-2</sub> і ТБК<sub>ПАА3-3</sub> ( $C=0,4$  кг·м<sup>-3</sup>).

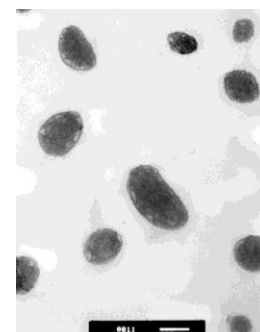


Рис. 7. ТЕМ знімок “квіткоподібних” міцел ТБК<sub>ПАА1</sub> ( $C=0,2$  кг·м<sup>-3</sup>).

значення  $-\Delta G^\circ$  вищими, ніж у воді (табл. 3). Ці факти засвідчили: 1) руйнування “волохатих” міцел  $TBK_{ПАА}$  за малого вмісту етанолу та 2) формування нових більш стабільних “квіткоподібних” ПММ завдяки поганий розчинності блоків ПАА за вмісту етанолу  $> 40$  об % (права частина рис. 3). В “ядрі” таких міцел знаходились нерозчинні бічні блоки ПАА, а розчинні блоки ПЕО у вигляді “петель” формували невелику “корону”, яка забезпечувала стабільність міцелярної структури. За даними ТЕМ (рис. 7) “квіткоподібні” міцели  $TBK_{ПАА}$  у суміші вода/етанол=30/70 об % мали як сферичну, так і видовжену морфологію з розмірами  $\sim 140 \div 520$  нм, тобто були більшими, ніж “волохаті” ПММ в чистій воді.

### СИНТЕЗ, СТРУКТУРА В БЛОЦІ ТА МІЦЕЛОУТВОРЕННЯ АМФІФІЛЬНИХ БЛОК-КОПОЛІМЕРІВ НА ОСНОВІ (МО)ПЕО І ПКЛ

Шляхом удосконалення аніонної з розкриттям циклу блок-кополімеризації ПКЛ з (МО)ПЕО зі станум октоатом ( $Sn(Oct)_2$ ) як ініціатором (рис. 8) було синтезовано дві серії диблок-кополімерів МОПЕО-*b*-ПКЛ ( $ДБК_{ПКЛ}$ ) та ряд триблок-кополімерів ПКЛ-*b*-ПЕО-*b*-ПКЛ ( $ТБК_{ПКЛ}$ ) з несумісними блоками. Їх хімічну будову та молекулярні параметри визначили методами FTIR та  $^1H$  ЯМР (табл. 5).

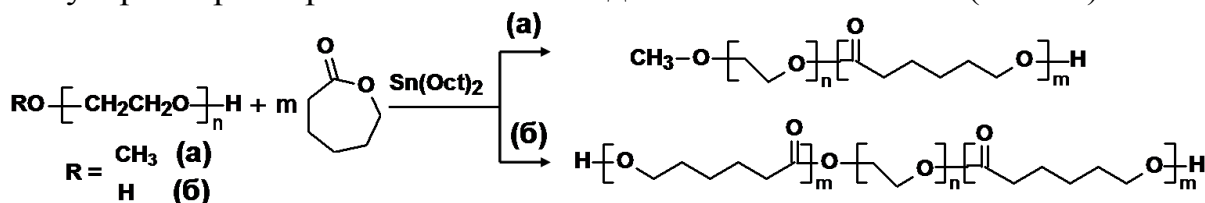


Рис. 8. Схема аніонної з розкриттям циклу диблок- (а) та триблок-кополімеризації (б) ПКЛ з (МО)ПЕО.

Молекулярні характеристики  $ДБК_{ПКЛ}$  і  $ТБК_{ПКЛ}$  за даними  $^1H$  ЯМР Таблиця 5

Кополімер	$M_{n(МО)ПЕО}$ , кДа	$M_{nПКЛ}$ , кДа	$M_{nДБК(ТБК)}$ , кДа	$w_{(МО)ПЕО}^{1)}$ , %	$n^{2)}$
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 1	2,5	2,8	5,3	47,3	0,42
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 2	2,5	8,0	10,5	23,7	1,25
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 3	2,5	23,9	24,6	9,5	3,68
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 4	2,5	24,3	26,8	9,3	3,74
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 5	4,5	14,5	19,0	23,7	1,24
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 6	4,5	14,8	19,3	23,3	1,27
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 7	4,5	16,5	21,0	21,4	1,42
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 8	4,5	17,4	21,9	20,5	1,49
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 9	4,5	19,1	23,6	19,1	1,64
ТБК <sub>ПКЛ</sub> 1	6,0	4,9	15,8	38,0	0,32
ТБК <sub>ПКЛ</sub> 2	6,0	7,8	21,6	27,8	0,50

<sup>1)</sup> Масова частка (МО)ПЕО в кополімерах. <sup>2)</sup> Співвідношення ланок у ПКЛ і (МО)ПЕО блоках.

Структуру  $ДБК_{ПКЛ}$  і  $ТБК_{ПКЛ}$  в блоці досліджували методами ДСК та WAXS (рис. 9). На термограмах (МО)ПЕГ (рис. 9 а) спостерігали один пік плавлення, а перехід склування був відсутній через високу кристалічність зразків (табл. 6). ДСК термограми всіх кополімерів (1-ий скан) демонстрували один перехід склування та три кристалічних піки (рис. 9 в, д, є, криві 1). З них перші два з меншими  $T_{пл}$  відповідали плавленню менш і більш впорядкованих кристалічних областей (МО)ПЕО. Найінтенсивніший 3-ій пік відображав плавлення кристалічних областей

ПКЛ. Для всіх кополімерів на 2-му скані проявлялась депресія  $T_{пл}$  внаслідок нерівноважного процесу кристалізації за різкого охолодження зразків. Тому аналіз структурних змін залежно від довжини блоків проводили за 1-ми сканами (табл. 6).

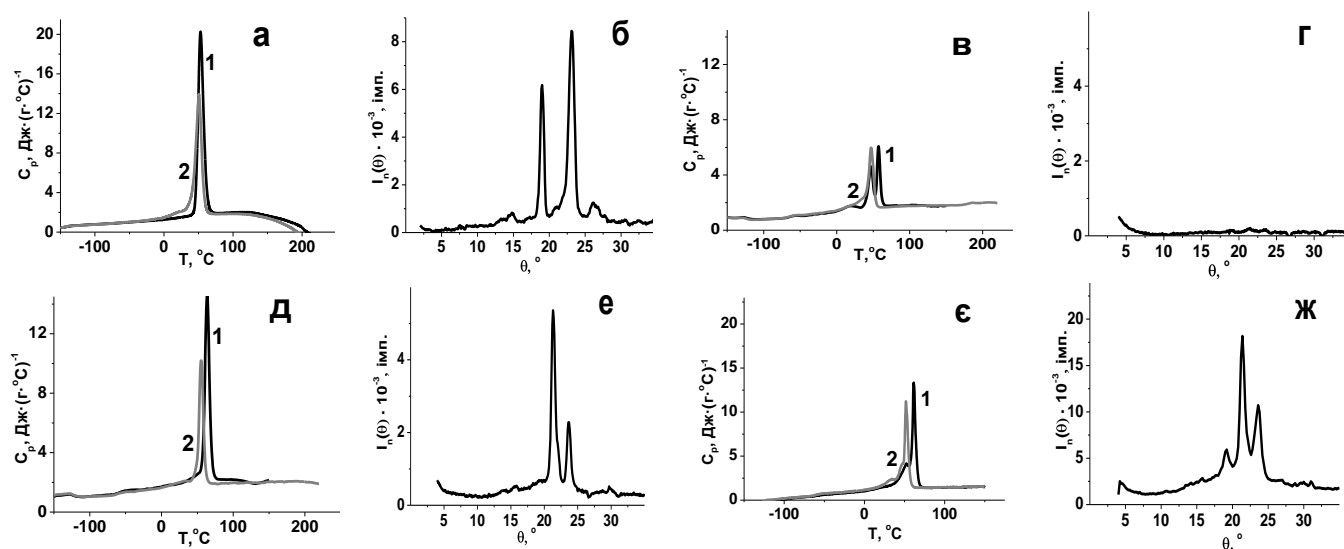


Рис. 9. Приклади ДСК термограм (а, в, д, є), 1-ий –1 і 2-ий –2 скани, та профілів WAXS (б, г, е, ж) для МОПЕГ1 (а, б), ДБК<sub>ПКЛ</sub>1 (в, г), ДБК<sub>ПКЛ</sub>4 (д, е) і ТБК<sub>ПКЛ</sub>2 (є, ж).

Згідно табл. 6, в ряду ДБК<sub>ПКЛ</sub>1-4 за збільшення довжини ПКЛ  $T_{пл}$  його кристалічних областей зростала до майже постійного значення; одночасно істотно підвищувався ступінь кристалічності ( $X_{кр}$ ) даних блоків, досягаючи максимуму для ДБК<sub>ПКЛ</sub>3. Також, в цьому ряду зростає і  $X_{кр}$  блоків МОПЕО, що свідчило про посилення їх несумісності з блоками ПКЛ. Разом з тим,  $X_{кр}$  блоків МОПЕО в ряду ДБК<sub>ПКЛ</sub>1-4 залишались нижчими, ніж у вихідного МОПЕГ1. Навіть у ДБК<sub>ПКЛ</sub>1, в якому суттєво довшим був блок МОПЕО (табл. 5), значення  $X_{кр}$  для обох блоків були однаково низькими. Враховуючи, що швидкість кристалізації ПКЛ є вищою, ніж ПЕО, це означало, що кристалізація блоків ПКЛ відбувалась першою і пригнічувала кристалізацію блоків МОПЕО. Зміна параметрів переходу склування в залежності від довжини ПКЛ знаходилась у відповідності з описаними вище результатами. В ряду ДБК<sub>ПКЛ</sub>5-9  $T_{пл}$  і  $X_{кр}$  для блоків МОПЕО були дещо нижчими, ніж для вихідного МОПЕГ2 (табл. 6), а для блоків ПКЛ вони були дещо вищими або співпоставимими з аналогічними параметрами для чистого ПКЛ ( $T_{пл}=55\div 62$  °С,  $X_{кр}=53\div 59$  %); при цьому за зростання довжини ПКЛ  $X_{кр}$  обох блоків знижувався. Як видно,  $X_{кр}$  блоків МОПЕО різко зростає при збільшенні їх ММ від 2,5 до 4,5 кДа, що свідчило про посилення несумісності даних блоків і менший вплив кристалізації ПКЛ на кристалізацію МОПЕО. Найбільшою відмінністю структури ТБК<sub>ПКЛ</sub> порівняно з ДБК<sub>ПКЛ</sub>5-9 та ПЕГ1 стало різке зниження  $X_{кр}$  блоків ПЕО (табл. 6), хоча саме в зразках ТБК<sub>ПКЛ</sub> довжина і масова частка цих блоків була найбільшою (табл. 5). Отже, кристалізація бічних блоків ПКЛ в триблок-кополімерах, сильно впливала на процес кристалізації центрального блоку. Разом з тим, величини  $X_{кр}$  блоків ПКЛ у ТБК<sub>ПКЛ</sub> і ДБК<sub>ПКЛ</sub>5-9 залишались близькими і мало залежали від їх довжини.

Профілі WAXS для кополімерів знаходились у повній відповідності з даними ДСК (рис. 9). Кристалічна структура МОПЕГ проявлялась на них двома інтенсивними піками при  $\theta=19,0^\circ$  та  $23,1^\circ$  (б). У профілях WAXS серії ДБК<sub>ПКЛ</sub>1-4 (г,

е) перший пік майже зникав, а другий пік з  $\theta=23,1^\circ$  перекривався інтенсивними піками при  $\theta=21,3^\circ$  і  $23,6^\circ$ , які притаманні кристалічним областям ПКЛ. На профілі ДБК<sub>ПКЛ1</sub> (г) обидві групи піків були майже відсутні, що узгоджувалось з низькими значеннями  $X_{кр}$  для обох блоків (табл. 6). Дифрактограми зразків ДБК<sub>ПКЛ5-9</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> (ж) містили два інтенсивні піки кристалічних областей ПКЛ і чіткий пік при  $\theta \sim 19,0 \div 19,3^\circ$ , що вказувало на існування кристалічних областей (МО)ПЕО.

Таблиця 6

**Параметри структурних переходів в (МО)ПЕГ, ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> (1-ші скани)**

Полімер	$T_c, ^\circ C$	$\Delta T_c, ^\circ C$	$\Delta C_p, Дж \cdot (г \cdot K)^{-1}$	Пік	$T_{пл}, ^\circ C$	$\Delta T_{пл}, ^\circ C$	$\Delta H_{пл}, Дж \cdot г^{-1}$	$X_{кр}, \%$
МОПЕГ1	-	-	-	-	53,0	39	194,8	99
МОПЕГ2	-	-	-	-	61,5	49	200,8	100
ПЕГ1	-	-	-	-	64,0	78	171,0	87
ДБК <sub>ПКЛ1</sub>	-63,5	13	0,20	1-ій	18,4	50	6,1	-
				2-ий	47,2	29	27,2	29,2
				3-ій	57,3	34	20,7	28,6
ДБК <sub>ПКЛ2</sub>	-58,5	13	0,28	1-ій	10,2	40	3,0	-
				2-ий	51,0	38	23,6	50,6
				3-ій	62,5	26	63,2	60,2
ДБК <sub>ПКЛ3</sub>	-57,0	18	0,30	1-ій	14,2	35	2,3	-
				2-ий	~ 51	~40	17,0	90,9
				3-ій	63,7	40	89,7	72,0
ДБК <sub>ПКЛ4</sub>	-58,0	12	0,29	1-ій	19,6	48	4,4	-
				2-ий	~51	34	12,3	67,2
				3-ій	64,6	36	82,9	66,5
ДБК <sub>ПКЛ5</sub>	-55,0	10	0,20	1-ій	28,5	65	11,7	-
				2-ий	54,0	40	44,6	95,6
				3-ій	64,0	36	70,9	67,6
ДБК <sub>ПКЛ7</sub>	-55,3	11	0,11	1-ій	30,0	65	25,5	-
				2-ий	57,0	34	38,4	93,7
				3-ій	64,0	37	45,6	47,3
ДБК <sub>ПКЛ9</sub>	-52,5	14	0,17	1-ій	33,4	66	22,2	-
				2-ий	54,4	34	39,6	94,7
				3-ій	62,3	39	61,5	55,3
ТБК <sub>ПКЛ1</sub>	-58,8	10	0,16	1-ій	26,5	66	20,5	-
				2-ий	52,8	36	49,3	65,9
				3-ій	62,5	33	50,0	58,6
ТБК <sub>ПКЛ2</sub>	-58,9	10	0,12	1-ій	27,2	67	25,3	-
				2-ий	52,8	35	41,1	75,1
				3-ій	61,9	36	48,8	49,1

Результати цих досліджень показали термодинамічну несумісність блоків (МО)ПЕО і ПКЛ та мікрофазовий характер структури ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub>, в якій були поєднані аморфні області і кристалічні домени, сформовані окремо кожним блоком.

Амфіфільні блок-кополімери ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> утворювали мономолекулярні

та малі полімолекулярні міцели класичного і “квіткоподібного” типів (рис. 10) у разі поступового додавання води як селективного розчинника для блоків (МО)ПЕО до розчинів кополімерів у 1,4-діоксані, який був гарним розчинником для обох блоків. Початок міцелоутворення супроводжувався помутнінням розчинів (рис. 11).

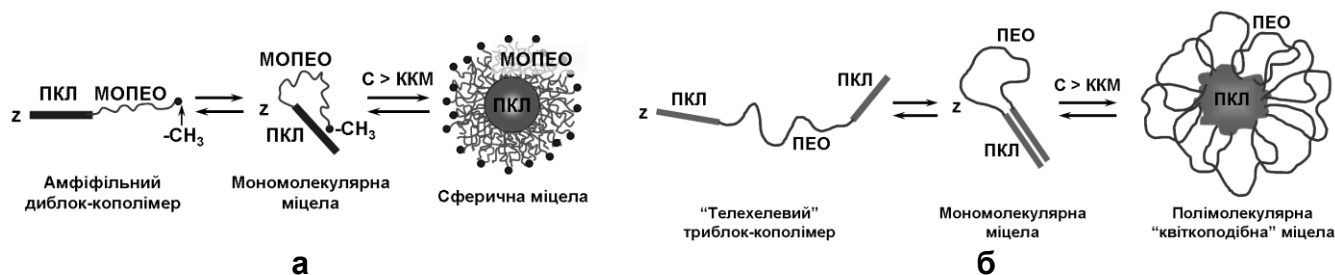


Рис. 10. Схеми процесів міцелоутворення в розчинах ДБК<sub>ПКЛ</sub> (а) і ТБК<sub>ПКЛ</sub> (б).

Оптична густина (мутність) розчинів залежала від довжини як (МО)ПЕО, так і ПКЛ блоків, але в обох рядах ДБК<sub>ПКЛ</sub> вона збільшувалась при подовженні гідрофобного блоку. Вплив довжин блоків на основні параметри міцелоутворення, визначені методом ПС у розчиннику вода/діоксан=70/30 об %, відображають дані табл. 7. В обох рядах ДБК<sub>ПКЛ</sub> значення ККМ зменшувались, а  $-\Delta G^\circ$  зростали зі збільшенням довжини ПКЛ, що вказувало на підвищення стійкості міцел. Найменшу стабільність мали міцели ТБК<sub>ПКЛ</sub>.

Вивчення морфології наноструктур у водно/діоксанових розчинах методом ТЕМ (рис. 12) виявило малі сферичні міцели ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> розміром  $3 \div 14$  нм з помітною “корону”, які були ізольованими та у вигляді ланцюжкових (а) або близьких до сферичних (б) фрактальних агрегатів. Об’єднання міцел в них відбувалось не за рахунок створення спільного “ядра”, а завдяки взаємодії “корон”.

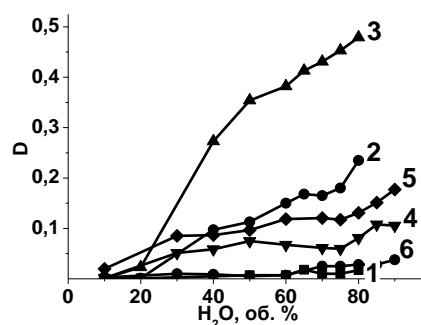


Рис. 11. Залежність мутності від об’ємної частки H<sub>2</sub>O у розчинах вода/діоксан: ДБК<sub>ПКЛ</sub>1 –1, ДБК<sub>ПКЛ</sub>2 –2, ДБК<sub>ПКЛ</sub>3 –3, ДБК<sub>ПКЛ</sub>5 –4, ДБК<sub>ПКЛ</sub>9 –5 та ТБК<sub>ПКЛ</sub>1 –6.

Таблиця 7

**Термодинамічні параметри міцелоутворення ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub>**

Кополімер	ККМ · 10 <sup>5</sup> , моль · дм <sup>-3</sup>	$-\Delta G^\circ$ , кДж · моль <sup>-1</sup>
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 2	0,54	29,75
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 3	0,07	34,85
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 4	0,15	32,90
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 5	0,92	28,44
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 8	0,64	29,33
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 9	0,46	30,14
ТБК <sub>ПКЛ</sub> 1	1,90	26,66

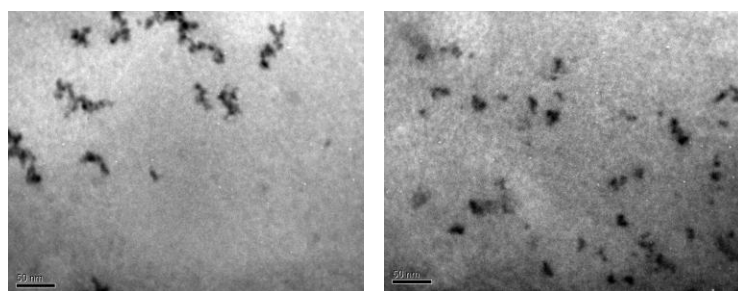


Рис. 12. Міцели ДБК<sub>ПКЛ</sub>9 (а) і ТБК<sub>ПКЛ</sub>1 (б) у сумішах вода/діоксан.  $C_{ДБК/ТБК} = 0,3$  мас %.

З метою подальшого використання міцел ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> як носіїв ліків органічний розчинник видаляли шляхом діалізу водно/діоксанових розчинів проти води. Одразу після діалізу вимірювали розміри міцел у воді методом ДС (табл. 8). В рядах ДБК<sub>ПКЛ</sub> значення  $d_{ср}$  міцел збільшувались зі зростанням довжини ПКЛ, що узгоджувалось з підвищенням стабільності цих міцел.

Розміри мицелярних структур ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> за даними ДС

Кополімер	C, кг·м <sup>-3</sup>	ККМ, кг·м <sup>-3</sup>	d <sub>min</sub> ÷d <sub>max</sub> , нм	d <sub>сер</sub> , нм	d <sub>сер(i)</sub> , нм	d <sub>сер(v)</sub> , нм	X <sub>v</sub> , %	d <sub>сер(n)</sub> , нм
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 2	0,10	0,06	52÷353	140 ± 25	167	123	100	82
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 3	0,10	0,02	59÷377	150 ± 12	182	140	100	89
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 5	0,24	0,18	21÷402	104 ± 38	141	47 356	98,8 1,2	27
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 8	0,24	0,14	21÷484	113 ± 22	150	49 364	98,1 1,9	27
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 9	0,30	0,11	111÷246	163 ± 10	175	160	100	138
ТБК <sub>ПКЛ</sub> 1	0,30	0,30	50÷165	66 ± 21	95	77	100	64

Збільшення довжини блоків МОПЕО, а отже, “корони” міцел за умови співрозмірної довжини блоків ПКЛ (при переході від ДБК<sub>ПКЛ</sub>3 до ДБК<sub>ПКЛ</sub>9) також призводило до зростання середнього діаметру наноструктур. “Квіткоподібні” міцели ТБК<sub>ПКЛ</sub>1, що були найменш стабільними у водно-діоксанових розчинах, мали найменший розмір.

Водні розчини ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> демонстрували (рис. 13) крім первинних міцел та їх ланцюжкових або сферичних фрактальних агрегатів також великі сферичні (а, г, д), еліпсоїдні (б) та “стрижнеподібні” (б, в) мицелярні структури без загального “ядра”, які були продуктами подальшої агрегації малих міцел (е, є).

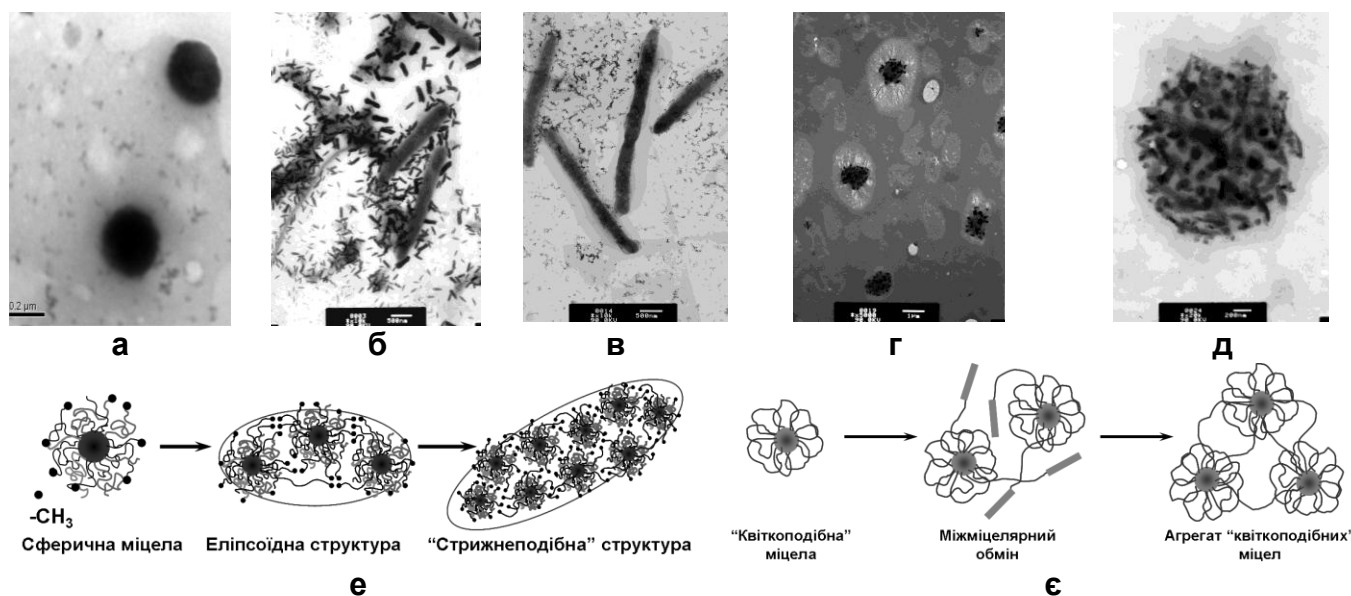


Рис. 13. Мікрофотографії мицелярних агрегатів ДБК<sub>ПКЛ</sub>9 (а-в) і ТБК<sub>ПКЛ</sub>1 (г, д) у воді, одержані через день (а, б, г, д) та 2 тижні (в) після завершення діалізу, при малому (б-г) і великому (а, д) збільшенні, а також схеми утворення цих агрегатів (е, є).

### МИЦЕЛЯРНІ НОСІЇ ЛІКІВ НА ОСНОВІ БЛОК-КОПОЛІМЕРІВ

Функціональні властивості міцел ТБК<sub>ПАА</sub> з комплексним “ядром” і класичних міцел ДБК<sub>ПКЛ</sub> як носіїв ліків вивчали на прикладі двох модельних погано розчинних лікарських субстанцій (рис. 14): синтетичного гормону преднізолону (ПЗ) (а) та синтетичного аналогу вітаміну Е -  $\alpha$ -токоферолацетату ( $\alpha$ -ТОКА) (б). Гомогенне змішування препаратів з міцелами проводили, додаючи малий об’єм їх етанольного розчину до великого об’єму розчинів блок-кополімерів у воді або суміші Н<sub>2</sub>О/ЕтОН.

**Взаємодія ПЗ з мицелами ТБК<sub>ПАА</sub>.** Введення ПЗ у водно/етанольні розчини ТБК<sub>ПАА</sub> 1-3 підвищувало їх мутність в областях малого і великого вмісту EtOH (приклад на рис. 16), що вказувало на взаємодію ПЗ як з “волохатими”, так і “квіткоподібними” мицелами. Крім того, при вмісті EtOH < 20 об % у суміші ПЗ/ТБК<sub>ПАА</sub> були помітні нові “сніжинкоподібні” структури.

Природу взаємодії ПЗ з ТБК<sub>ПАА</sub> досліджували методами FTIR і УФ спектроскопії. Молекули ПЗ містили дві >C=O і три -ОН групи, які були здатні утворювати Н-зв'язки з протоно-донорними та протоно-акцепторними групами ТБК<sub>ПАА</sub>.

У FTIR спектрі суміші ПЗ/ТБК<sub>ПАА</sub> 3 ( $\phi=0,42$  моль<sub>ПЗ</sub>/осн-моль<sub>ТБК</sub>) виявили такі зміни порівняно зі спектрами компонентів: низькочастотний зсув на  $2 \text{ см}^{-1}$  і поява асиметрії смуги  $\nu_{\text{C=O}}$  коливань ПЗ при  $1657 \text{ см}^{-1}$ ; низькочастотний зсув на  $5$  і  $3 \text{ см}^{-1}$  смуг  $\nu_{\text{as(C=C)}}$  та  $\nu_{\text{s(C=C)}}$  коливань ПЗ; високочастотні зсуви на  $2$  і  $22 \text{ см}^{-1}$  смуг  $\nu_{\text{N-H}}$

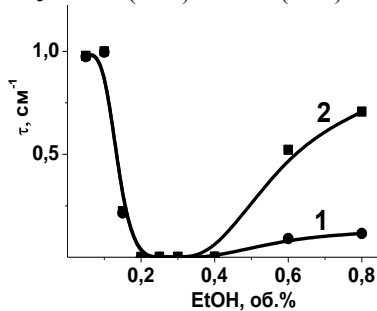


Рис. 16. Мутність суміші ПЗ/ТБК<sub>ПАА</sub> 1-2 при зміні вмісту EtOH. Крива 1 – різниця мутностей суміші і розчину ТБК<sub>ПАА</sub> 1.  $\lambda=490$  нм,  $C_{\text{ТБК}}=0,4 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$ ,  $\phi=0,64$  моль<sub>ПЗ</sub>/осн-моль<sub>ТБК</sub>.

коливань *цис-транс*- і *транс*-мультимерів амідних груп ТБК<sub>ПАА</sub>; низькочастотний зсув на  $9 \text{ см}^{-1}$  смуги  $\nu_{\text{O-H}}$  коливань ПЗ при  $3575 \text{ см}^{-1}$ ; високочастотні зсуви на  $32$  і  $29 \text{ см}^{-1}$  смуг  $\nu_{\text{O-H}}$  коливань ПЗ при  $3464$  і  $3388 \text{ см}^{-1}$ , а також поява нової смуги  $\nu_{\text{O-H}}$  коливань при  $\sim 3290 \text{ см}^{-1}$ . Всі ці зміни свідчили про участь частини >C=O і -ОН груп ПЗ в утворенні Н-зв'язків з амідними групами блоків ПАА і, можливо, атомами кисню блоків ПЕО.

Приоритети у зв'язуванні ПЗ з різними блоками ТБК<sub>ПАА</sub> визначали УФ спектроскопією. В УФ спектрах сумішей ПЗ з ПЕГ ( $M_n=35$  кДа) та ПАА ( $M_v=1,6\cdot 10^3$  кДа) у розчинниках:  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}=70/30$  об % та  $30/70$  об % спостерігали однакову картину, а саме: присутність ПЕГ не змінювала положення ( $\lambda_{\text{max}}=247$  нм) та інтенсивність  $n\rightarrow\pi^*$  переходу в >C=O групах ПЗ, а присутність ПАА знижувала інтенсивність переходу, що вказувало на утворення Н-зв'язків між карбонілами ПЗ і амідними групами ПАА в обох розчинниках. Отже, при додаванні спиртового розчину ПЗ до водних розчинів ТБК<sub>ПАА</sub> ( $C>\text{ККМ}$ , вміст EtOH < 20 об %) відбувалось, очевидно, зв'язування ПЗ з сегментами ПАА в “короні” МММ і ПММ, що викликало гідрофобізацію ділянок зв'язування, подальшу агрегацію мицел і формування “сніжинкоподібних” структур. При змішуванні ПЗ з “квіткоподібними” мицелами ТБК<sub>ПАА</sub> (вміст EtOH > 40 об %) молекули препарату контактували спочатку з “петлями” ПЕО в “короні” мицел, але потім за рахунок більш сильної взаємодії з блоками ПАА могли концентруватись у “ядрі” мицел або на поверхні “ядра”.

Ступень зв'язування ПЗ мицелами ТБК<sub>ПАА</sub> 1-3 ( $X_{\text{ПЗ}}$ ), визначений методом УФ спектроскопії (вміст етанолу 20 об %), різко зростає при збільшенні  $\phi$  у кожній композиції і повільно збільшувався при переході від ТБК<sub>ПАА</sub> 1 до ТБК<sub>ПАА</sub> 3 (табл. 9). Для виявлення механізму інкапсуляції ПЗ та її впливу на розміри і морфологію

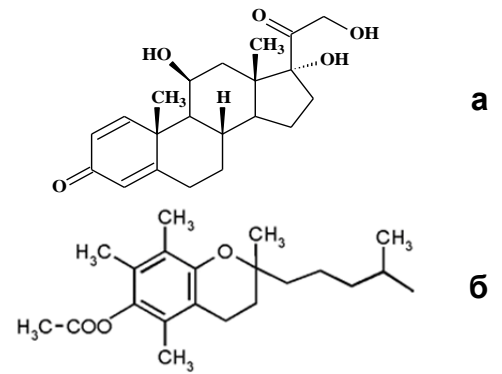


Рис. 15. Структурні формули молекул ПЗ (а) і α-ТОКА (б).

міцел вивчали розчини композицій і чистого ПЗ методом ДС. У більшості розчинів

**Таблиця 9** ПЗ в області  $C_{ПЗ}=0,09\div 0,55$  кг·м<sup>-3</sup> завдяки програмі CONTIN виявили бімодальні криві розподілу за розмірами, що свідчило про існування 2-х типів агрегатів ПЗ з істотно різними розмірами. При  $C_{ПЗ}=0,09$  кг·м<sup>-3</sup> більшість молекул утворювала малі агрегати з  $d_{сер(v)}=14$  нм. При підвищенні  $C_{ПЗ}$  до 0,366 кг·м<sup>-3</sup> розмір малих агрегатів дещо зростав, а їх кількість зменшувалась; зростали також кількість і розмір великих агрегатів. Далі при збільшенні  $C_{ПЗ}$  до 0,55 кг·м<sup>-3</sup> бачили зворотній ефект - зниження розміру малих агрегатів при зростанні їх кількості та зменшення обох параметрів для великих агрегатів. Цей ефект був обумовлений поступовим осіданням найбільших частинок ПЗ, а також існуванням динамічної рівноваги між малими і великими агрегатами у розчині. Дані ДС для композицій ПЗ з міцелами ТБК<sub>ПАА</sub>1 представлені в табл. 10.

Кополімер	$\phi$ , МОЛЬ <sub>ПЗ</sub> ·(ОСН-МОЛЬ <sub>ТБК/ДБК</sub> ) <sup>-1</sup>	X <sub>ПЗ</sub> , мас %
ТБК <sub>ПАА</sub> 1	0,42	8,8
	0,6	48,5
ТБК <sub>ПАА</sub> 2	0,42	8,5
	0,6	55,6
ТБК <sub>ПАА</sub> 3	0,42	17,8
	0,6	56,8
ДБК <sub>ПКЛ</sub> 8	0,1	4,0
	0,4	57,9
	0,6	72,5

Таблиця 9 ПЗ в області  $C_{ПЗ}=0,09\div 0,55$  кг·м<sup>-3</sup> завдяки програмі CONTIN виявили бімодальні криві розподілу за розмірами, що свідчило про існування 2-х типів агрегатів ПЗ з істотно різними розмірами. При  $C_{ПЗ}=0,09$  кг·м<sup>-3</sup> більшість молекул утворювала малі агрегати з  $d_{сер(v)}=14$  нм. При підвищенні  $C_{ПЗ}$  до 0,366 кг·м<sup>-3</sup> розмір малих агрегатів дещо зростав, а їх кількість зменшувалась; зростали також кількість і розмір великих агрегатів. Далі при збільшенні  $C_{ПЗ}$  до 0,55 кг·м<sup>-3</sup> бачили зворотній ефект - зниження розміру малих агрегатів при зростанні їх кількості та зменшення обох параметрів для великих агрегатів.

Цей ефект був обумовлений поступовим осіданням найбільших частинок ПЗ, а також існуванням динамічної рівноваги між малими і великими агрегатами у розчині. Дані ДС для композицій ПЗ з міцелами ТБК<sub>ПАА</sub>1 представлені в табл. 10.

**Таблиця 10**

**Вплив інкапсуляції ПЗ на стан міцел ТБК<sub>ПАА</sub>1<sup>1)</sup>**

Система	$C_{ПЗ}$ , кг·м <sup>-3</sup>	$\phi$ , МОЛЬ·ОСН-МОЛЬ <sup>-1</sup>	$d_{сер}$ , нм	$d_{сер(i)}$ , нм	$X_{(i)}$ <sup>1)</sup> , %	$d_{сер(v)}$ , нм	$X_{(v)}$ <sup>2)</sup> , %	$d_{сер(n)}$ , нм
ПЗ/ТБК <sub>ПАА</sub> 1	0,092	0,065	254	309	80,0	43	29,6	26
				5743	20,0	601	4,7	
	0,183	0,130	163	443	100	39	81,0	25
						567	12,4	
	0,274	0,195	85	30	11,1	16	96,7	12
			496	88,9	670	3,3		
0,366	0,260	232	181	60,2	37	31,4	25	
			5306	39,8	468	1,0		
0,550	0,390	255	198	73,7	40	37,0	26	
			5485	26,3	442	1,8		
					6815	61,2		

<sup>1)</sup> Вміст етанолу 9 об %. <sup>2)</sup> Внесок окремої моди в загальну площу під кривою розподілу.

У розчинах композицій за малих  $C_{ПЗ}$  (за  $\phi=0,065$  і 0,130) були знайдені 3 типи розсіюючих частинок за трьома модами на кривих розподілу за розмірами: ПЗ-вмісні моно- і полімолекулярні міцели ТБК<sub>ПАА</sub> (їм відповідали два менші значення  $d_{сер(v)}$  в табл. 10) та великі агрегати ПЗ (їм відповідали найбільші  $d_{сер(v)}$ , які були співрозмірні аналогічним величинам в розчинах чистого ПЗ). Відносна кількість ( $X_{(v)}$ ) і розміри агрегатів чистого ПЗ зменшувались до нуля зі зростанням  $\phi$  до 0,195, що свідчило про рівноважний механізм інкапсуляції в області  $\phi < 0,195$  та досягнення

переваги цього процесу над самоасоціацією ПЗ при збільшенні вмісту препарату. Отже, при  $\phi=0,195$  процес інкапсуляції ставав головним і призводив до практично повного зв'язування ПЗ міцелами ТБК<sub>ПАА1</sub>. За  $\phi>0,195$  у розчинах композицій розвивалась агрегація заповнених ПЗ міцел, яка посилювалась за участю надлишку препарату. Такий висновок підтвердили TEM дослідження, представлені на рис. 18.

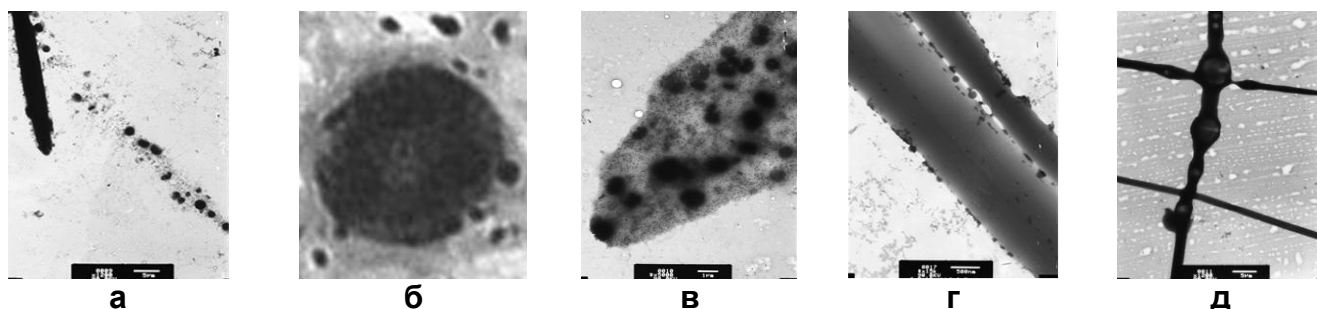


Рис. 18. Великі фрактальні агрегати малих міцел ТБК<sub>ПАА1</sub>, заповнених ПЗ і об'єднаних “коронами”, при малому (а) і великому (б, в) збільшенні; великі кристалоподібні структури з міцелами на поверхні (г) та незвичайні кристалічні структури ПЗ з міцелами ТБК<sub>ПАА1</sub> (д).  $C_{\text{ТБК}}=0,5 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$ ,  $\phi=0,2$  (а-г) та 0,4 (д).

ТЕМ мікрофотографії виявили у розчинах композицій з  $\phi=0,2$  (а-в) малі міцели ТБК<sub>ПАА</sub>, насичені ПЗ (~16÷200 нм), та їх фрактальні агрегати (~470÷2400 нм), утворені завдяки взаємодії “корон” міцел. Завдяки посиленню агрегації міцел за надлишку ПЗ (за  $\phi=0,4$ ) на TEM знімках проявлялись великі кристалоподібні (“сніжинкоподібні”) структури (г) і незвичайні кристали ПЗ (д) з міцелами ТБК<sub>ПАА</sub>.

Кристалізація лікарських речовин в наноконтейнерах є небажаною, оскільки знижує швидкість їх абсорбції в організмі. Кристалічний стан інкапсульованого ПЗ в аморфних матрицях ТБК<sub>ПАА</sub> вивчали методом WAXS. Порівнювали нормовані експериментальні (чорні) та розраховані адитивні (червоні) профілі WAXS для ліофільно висушених сумішей ПЗ/ТБК<sub>ПАА1-3</sub> з  $\phi=0,021$  і 0,42, а також виділених продуктів взаємодії компонентів за вихідного  $\phi=0,42$  (приклади на рис. 19).

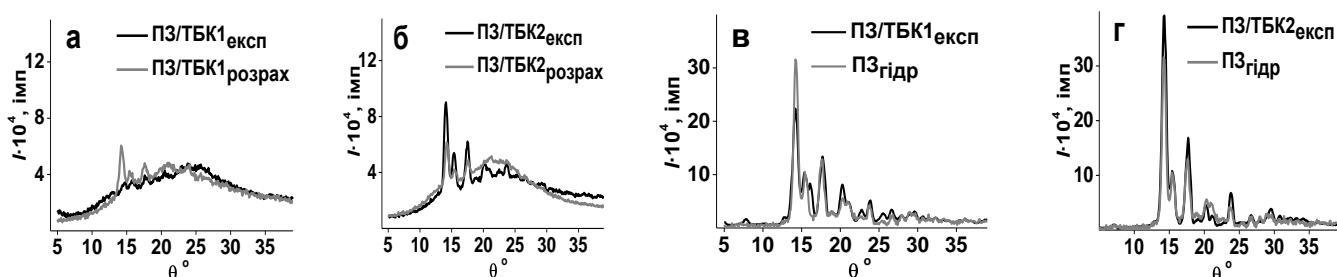


Рис. 19. Експериментальні та розраховані профілі WAXS для сумішей ПЗ з ТБК<sub>ПАА1</sub> (а) і ТБК<sub>ПАА2</sub> (б) за  $\phi=0,021$  (розчинник  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}=80/20$  об %), продуктів їх взаємодії за вихідного  $\phi=0,42$  (в, г) та моногідрату ПЗ (в, г).

Експериментальні профілі WAXS більшості сумішей та продуктів взаємодії ПЗ з міцелами ТБК<sub>ПАА</sub> показували значно більший внесок розсіювання кристалічної фази ПЗ в загальне розсіювання, ніж це прогнозували розраховані профілі (б) або профіль для моногідрату ПЗ (в, г). Це означало, що присутність ТБК<sub>ПАА</sub> взагалі посилювала кристалізацію ПЗ в сумішах і продуктах взаємодії при їх висушуванні. Однак, найважливішим ефектом стало виявлення аморфної структури у висушених композицій ПЗ/ТБК<sub>ПАА1</sub> з  $\phi=0,021$  всупереч очікуваній появі кристалічної фази за

розрахованим адитивним профілем (а). Це свідчило про реальну можливість уникнення кристалізації ПЗ в міцелах ТБК<sub>ПАА</sub> за рахунок підбору найбільш прийнятних параметрів міцел та відносної концентрації препарату.

**Інкапсуляція преднізолону міцелами ДБК<sub>ПКЛ</sub>.** Взаємодію ПЗ з міцелами ДБК<sub>ПКЛ</sub> фіксували спочатку у водно/діоксанових розчинах кополімерів (70/30 об %) за різким їх помутнінням при додаванні ПЗ, а також підвищенням стабільності міцел, про що свідчили більш низькі ККМ і більш високі значення  $-\Delta G^\circ$ .

Природу взаємодії ПЗ з міцелами ДБК<sub>ПКЛ</sub> встановлювали методами УФ і FTIR спектроскопії. Аналіз УФ спектрів ПЗ, ДБК<sub>ПКЛ</sub>2 та суміші ПЗ/ДБК<sub>ПКЛ</sub>2 (за  $\phi=0,25$ ) у розчиннику Н<sub>2</sub>О/діоксан=70/30 об % не виявив змін у положенні та інтенсивності смуги поглинання з  $\lambda_{\max}=247$  нм, що свідчило про відсутність зв'язків  $>C=O$  груп ПЗ з ДБК<sub>ПКЛ</sub>. Разом з тим, у FTIR спектрах суміші ПЗ/ДБК<sub>ПКЛ</sub>2 за  $\phi=0,25$  виявлено такі зміни в області  $\nu_{O-H}$  коливань порівняно зі спектрами компонентів: 1) істотний високочастотний зсув на 33 та 40  $cm^{-1}$  смуг  $\nu_{O-H}$  коливань ПЗ при 3388 і 3464  $cm^{-1}$ , що означало часткове руйнування Н-зв'язків в кристалічній структурі ПЗ; 2) поява нових смуг  $\nu_{O-H}$  коливань при 3284 та 3358  $cm^{-1}$ , що вказувало на участь  $-OH$  груп ПЗ в утворенні Н-зв'язків з атомами кисню блоків МОПЕО в “короні” міцел та можливо також з естерними групами блоків ПКЛ у міцелярному “ядрі”.

Ступень інкапсуляції ПЗ міцелами ДБК<sub>ПКЛ</sub>8, визначений УФ спектроскопією (вміст етанолу 9,5 об %), істотно зростав при збільшенні відносного вмісту ПЗ.

Вплив інкапсуляції ПЗ на стан міцел ДБК<sub>ПКЛ</sub>8 у воді з 9 об % етанолу вивчали методом ДС в області  $\phi=0,08-0,48$  моль<sub>ПЗ</sub>·осн-моль<sub>ДБК</sub><sup>-1</sup> і ТЕМ (за  $\phi=0,24$ ). Криві розподілу за розмірами, одержані на основі об'єму частинок, демонстрували 2 моди, а за найбільшого  $\phi$  навіть 3 моди. Враховуючи, що бімодальний характер мали і криві розподілу за розмірами, одержані за об'ємом частинок в чистих міцелярних дисперсіях ДБК<sub>ПКЛ</sub>8 (табл. 8), а дані ТЕМ показували і в чистих дисперсіях, і в сумішах з препаратом близьку картину: присутність крім малих первинних міцел кополімеру та їх ланцюжкових агрегатів також певної кількості великих сферичних фрактально-організованих міцелярних структур, наявність 2-ох типів частинок в сумішах ПЗ/ДБК<sub>ПКЛ</sub>8 в широкій області зростання  $\phi$  від 0,08 до 0,4 була пояснена поступовим заповненням міцелярних носіїв препаратом в умовах збереження стабільності міцелярної системи та відсутності в ній асоціатів чистого ПЗ. У вказаній області зростання  $\phi$  було відзначено лише тенденцію до зменшення  $d_{\text{сер}(v)}$  для малих міцелярних структур (від 120 до 97 нм) і збільшення  $d_{\text{сер}(v)}$  для великих міцелярних структур (від 391 до 410 нм) при збереженні майже незмінних значень  $X_{(v)}$  для обох видів структур. Суттєві зміни, що відбувались в системі за  $\phi=0,48$ : збільшення майже у 2 рази інтенсивності світлорозсіювання, поява 3-ох мод на кривих розподілу за розмірами і різке зростання  $d_{\text{сер}(v)}$  великих частинок, вказували на насичення міцел ДБК<sub>ПКЛ</sub>8 молекулами ПЗ за  $\phi=0,40$ . Це значення  $\phi$  було у 2 рази вищим, ніж те, що відповідало стану насичення препаратом міцел ТБК<sub>ПАА</sub>1, і вказувало на більшу “ємність” міцел ДБК<sub>ПКЛ</sub>8 по відношенню до ПЗ.

**Інкапсуляція  $\alpha$ -ТОКА міцелами ТБК<sub>ПАА</sub> і ДБК<sub>ПКЛ</sub>.** Дослідження обох систем з погано розчинним препаратом - аналогом вітаміну Е, які були зручними моделями для біологічних випробувань *in vivo*, обмежились визначенням ступеню інкапсуляції

$\alpha$ -ТОКА міцелами блок-кополімерів методом УФ-спектроскопії. Величини  $X_{\alpha\text{-ТОКА}}$  дорівнювали 27,9 і 76,4 мас % для міцел ТБК<sub>ПАА1</sub> і ДБК<sub>ПКЛ5</sub>.

### БІОЛОГІЧНА ДІЯ *IN VIVO* АНАЛОГУ ВІТАМІНУ Е В МІЦЕЛАХ

Випробування *in vivo* біологічної активності  $\alpha$ -ТОКА в міцелах ТБК<sub>ПАА1</sub> і ДБК<sub>ПКЛ5</sub> проводили на білих мишах в лабораторіях НУБіП України. Протягом 3-х місяців 6 груп мишей по 10 у кожній випоювали окремо: чистою водою та водою з  $\alpha$ -ТОКА ( $C_{\alpha\text{-ТОКА}}=0,25 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$ ), системою  $\alpha$ -ТОКА/ДБК<sub>ПКЛ5</sub> ( $C_{\alpha\text{-ТОКА}}=0,01$  і  $0,25 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$ ) і системою  $\alpha$ -ТОКА/ТБК<sub>ПАА1</sub> ( $C_{\alpha\text{-ТОКА}}=0,01$  і  $0,25 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$ ). Оцінювали вигляд мишей та приріст ваги. Далі визначали вагу печінки, селезінки, обох нирок та біохімічні показники сироватки крові, які свідчили про вплив чистого  $\alpha$ -ТОКА і міцелярних систем на процеси метаболізму в організмах мишей та діяльність печінки, підшлункової залози і нирок. Рух препарату в організмі мишей контролювали за вмістом  $\alpha$ -ТОКА в печінці та м'язах. Використання обох систем доставки при всіх  $C_{\alpha\text{-ТОКА}}$  не погіршувало стан мишей, їх активність і виживання (100 %). Тварини, що вживали міцелярні композиції, мали кращий шерстний покрив. Аналіз біохімічних показників крові та маси органів мишей засвідчили безпечність використання обох міцелярних носіїв та кращу біологічну дію композиції  $\alpha$ -ТОКА/ТБК<sub>ПАА1</sub> порівняно з чистим препаратом у перший місяць випробувань. Виявлено накопичення  $\alpha$ -ТОКА в печінці і м'язах мишей при використанні як носіїв, відповідно, міцел ТБК<sub>ПАА1</sub> та ДБК<sub>ПКЛ5</sub> без пошкодження функції печінки.

### ВИСНОВКИ

На основі досліджень процесів синтезу, молекулярних параметрів, фізико-хімічних та функціональних властивостей блок-кополімерів за участю (метокси)поліетиленоксиду, полі( $\epsilon$ -капролактону) і поліакриламід у з різною довжиною блоків розроблено нові міцелярні наноконтейнери для інкапсуляції і доставки погано розчинних і токсичних лікарських субстанцій в живих організмах.

1. В процесі радикальної блок-кополімеризації ПАА з ПЕГ, ініційованої у воді іонами  $\text{Ce}^{\text{IV}}$ , виявлено негативний динамічний та структурний матричні ефекти: зниження швидкості блок-кополімеризації порівняно з гомополімеризацією АА і утворення асиметричних триблок-кополімерів ТБК<sub>ПАА</sub> з суттєво більшою довжиною бічних блоків навіть за рівної концентрації мономеру і ланок ПЕО у реакційній суміші. Причиною цих ефектів є взаємодія зростаючих ланцюгів ПАА з хімічно комплементарними матрицями – блоками ПЕО за рахунок системи Н-зв'язків.

2. Шляхом удосконалення методології аніонної з розкриттям циклу блок-кополімеризації ПКЛ з (МО)ПЕО з використанням станум октоату як ініціатору синтезовано три серії амфифільних диблок- та триблок-кополімерів ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> зі змінною довжиною гідрофільного і гідрофобного блоків.

3. Асиметричні ТБК<sub>ПАА</sub> формували у воді мономолекулярні міцели (індивідуальні ІнтраПК) та полімолекулярні “волохаті” міцели, з відносно малим “ядром”, утвореним Н-зв'язаними ділянками ПЕО і ПАА, та розвинутою “коронаю” з надлишкових (незв'язаних) сегментів ПАА. Стабільність “волохатих” міцел зростала при збільшенні довжини ПЕО і ПАА, а морфологія змінювалась від сферичних до незвичайних “кубічних” або “пластинчастих” структур. Показано руйнування “волохатих” міцел при додаванні етанолу до розчинів ТБК<sub>ПАА</sub> завдяки

руйнуванню Н-зв'язків і гідрофобних взаємодій в міцелярному “ядрі” та утворення нових більш стабільних і великих “квіткоподібних” міцел (при вмісті EtOH > 40 об %) з “ядром” із нерозчинних блоків ПАА і “короною” із “петель” ПЕО.

4. Блочна структура ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> містила аморфні області та мікрокристалічні домени, сформовані окремо блоками (МО)ПЕО і ПКЛ. При малій довжині обох блоків у ДБК<sub>ПКЛ</sub> ступень їх кристалічності був низьким завдяки ефекту вимушеної сумісності і сильного взаємного впливу на процеси кристалізації. У разі подальшого зростання довжини одного чи обох блоків їх несумісність посилювалась, взаємний вплив на процеси кристалізації зменшувався і ступень кристалічності обох блоків зростав. В структурі ТБК<sub>ПКЛ</sub> показано різке зниження  $X_{кр}$  центрального блоку ПЕО за наявності двох бічних блоків ПКЛ.

5. Амфіфільні кополімери ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> утворювали у водно/діоксанових розчинах малі класичні і “квіткоподібні” міцели та їх невеликі фрактальні агрегати ланцюжкової або близької до сферичної форми за рахунок взаємодії “корон”. Стабільність та розміри міцел ДБК<sub>ПКЛ</sub> зростали зі збільшенням довжини і ПКЛ, і МОПЕО блоків, які формували, відповідно, “ядро” і “корону” міцел. Найменші розміри і стабільність у водно/діоксанових розчинах мали “квіткоподібні” міцели ТБК<sub>ПКЛ</sub>. У воді агрегація міцел посилювались і це призводило до виникнення великих фрактальних структур сферичної, еліпсоїдної та “стрижнеподібної” форми.

6. Показано, що специфічні міцели ТБК<sub>ПАА</sub> і класичні міцели ДБК<sub>ПКЛ</sub> активно зв'язували модельний препарат ПЗ за рахунок Н-зв'язків та гідрофобних взаємодій. Інкапсуляція ПЗ міцелами ТБК<sub>ПАА</sub> 1 в області  $\phi < 0,195$  відбувалась за рівноважним механізмом, але за  $\phi = 0,195$  ставала домінуючим процесом і призводила до насичення міцел молекулами препарату. Результатом цього була сильна агрегація малих міцел, заповнених ПЗ, завдяки взаємодії їх “корон” і поява кристалоподібних, а потім і незвичайних кристалічних структур ПЗ за участю міцел. Встановлена можливість уникнення небажаної кристалізації ПЗ у міцелярних носіях на основі ТБК<sub>ПАА</sub> за рахунок варіювання їх будови та вмісту препарату. Інкапсуляція ПЗ міцелами ДБК<sub>ПКЛ</sub> 8 розвивалась як процес послідовного заповнення наноносіїв при збільшенні вмісту препарату і досягала стану насичення міцел за  $\phi = 0,4$ .

7. На основі ТБК<sub>ПАА</sub> і ДБК<sub>ПКЛ</sub> створено нові міцелярні форми ПЗ і аналогу вітаміну Е. Останні при тестуванні *in vivo* на білих мишах довели біосумісність, не токсичність і перспективність обох видів наноносіїв для виконання різних завдань доставки погано розчинних препаратів. Встановлено сильніше утримування  $\alpha$ -ТОКА міцелами ДБК<sub>ПКЛ</sub> в організмах мишей у порівнянні з міцелами ТБК<sub>ПАА</sub>.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Micelles of PAAm-*b*-PEO-*b*-PAAm triblock copolymers and their binding with prednisolon / T. Zheltonozhskaya, S. Partsevskaya, V. Nedashkovskaya, V. Khutoryanskiy, Yu. Gomza, S. Fedorchuk, V. Klepko // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2011. – Vol. 536. – P. 380-391. (Особистий внесок: проведення частини експериментальних досліджень, обговорення результатів, участь у написанні статті).
2. Block copolymers of monomethyl ether of poly(ethylene oxide) and poly( $\epsilon$ -caprolactone): synthesis, bulk structure and interaction with prednisolon / S. Partsevskaya, T. Zheltonozhskaya, V. Khutoryanskiy, N. Permyakova, A. Kolendo //

Mol. Cryst. Liq. Cryst.–2011.–V.536.–P.447-455. (*Особистий внесок*: збір літератури, синтез кополімерів, вивчення їх структури в блоці, процесів міцелювання та інкапсуляції ПЗ, обговорення результатів, участь у написанні статті).

3. Biocompatible and biodegradable MOPEO-*b*-PCL diblock copolymer micelles as nanocontainers for drugs / **S. Partsevskaya**, T. Zheltonozhskaya, N. Permyakova, A. Kolendo // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik.–2011.–V.42, No.2.–P.123-130. (*Особистий внесок*: огляд літератури, отримання кополімерів і дослідження їх будови, структурних особливостей, міцелювання та взаємодії з ПЗ, участь в обробці та обговоренні результатів, написання статті).

4. Міцеллярні наноконтейнери для токсичних лікарських препаратів на основі гетерополімерних систем / Т. Желтоножська, **С. Парцевська**, С. Федорчук, Н. Пермякова, Ю. Гомза, В. Клепко // Доповіді НАН України.–2011.–№6.–С.143-150. (*Особистий внесок*: виконання частини експериментальних досліджень, участь в обробці і аналізі результатів та написанні статті).

5. Micellization and structure of MOPEO-*b*-PCL copolymers and their application as nanocontainers for drugs / **S. Partsevskaya**, T. Zheltonozhskaya, Yu. Gomza, V. Klepko // Macromol. Symp.–2012.–V.317-318, No.1.–P.34-46. (*Особистий внесок*: збір літературних даних, синтез кополімерів, експериментальні дослідження, аналіз результатів, написання статті).

6. Micelles of amphiphilic diblock and triblock copolymers based on poly(ethylene oxide) and poly( $\epsilon$ -caprolactone) and their potential as nanocontainers for drugs / **S. Partsevskaya**, T. Zheltonozhskaya, V. Gorchev, D. Klymchuk // J. Proc. Int. Conf. “Nanomaterials: Applications and Properties”.–2012.–V.1.–01PCN04(1-4). (*Особистий внесок*: огляд літератури, отримання кополімерів, проведення їх досліджень, обговорення результатів, написання статті).

7. Micellar structures of PAAm-*b*-PEO-*b*-PAAm triblock copolymers: formation, morphology and application as drug carriers / T. Zheltonozhskaya, **S. Partsevskaya**, D. Klymchuk // J. Proc. Int. Conf. “Nanomaterials: Applications and Properties”.–2012.–V.1.–01PCN07 (1-4). (*Особистий внесок*: участь у плануванні та проведенні досліджень, обговорення результатів, участь у написанні статті).

8. Micellar nanocontainers based on PAAm-*b*-PEO-*b*-PAAm triblock copolymers for poorly soluble drugs / T. Zheltonozhskaya, **S. Partsevskaya**, S. Fedorchuk, D. Klymchuk, Yu. Gomza, N. Permyakova, L. Kunitskaya // Europ. Polym. J.–2013.–V.49.–P.405-418. (*Особистий внесок*: планування та проведення частини експериментів, участь в обговоренні результатів і написанні статті).

9. Specific interactions and crystallization of drug-loaded micelles in the system: prednisolon/PAAm-*b*-PEO-*b*-PAAm micellar solutions / T. Zheltonozhskaya, **S. Partsevskaya**, D. Klymchuk, V. Gorchev // J. Proc. Int. Conf. “Nanomaterials: Applications and Properties”.–2013.–V.2.–02PCN33 (1-5). (*Особистий внесок*: участь у плануванні і проведенні експериментів, обговоренні результатів і написанні статті).

10. Processes of encapsulation and crystallization of prednisolon in PAAm-*b*-PEO-*b*-PAAm micellar solutions / T. Zheltonozhskaya, **S. Partsevskaya**, V. Gorchev, D. Klymchuk // Mol. Cryst. Liq. Cryst.–2014.–V.590.–P.140-148. (*Особистий внесок*: проведення експериментальних досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).

## АНОТАЦІЯ

**Парцевська С.В. Блок-кополімери на основі поліетиленоксиду, полікапролактону і поліакриламідну та їх міцелярні наноконтейнери.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2016.

Дисертація містить синтез, дослідження структури і міцелоутворення триблок-кополімерів ПАА-*b*-ПЕО-*b*-ПАА (ТБК<sub>ПАА</sub>) з хімічно комплементарними блоками, амфифільних ди- та триблок-кополімерів МОПЕО-*b*-ПКЛ (ДБК<sub>ПКЛ</sub>) і ПКЛ-*b*-ПЕО-*b*-ПКЛ (ТБК<sub>ПКЛ</sub>), а також створення на їх основі міцелярних наносистем погано розчинних лікарських субстанцій. Знайдено негативний динамічний та структурний матричні ефекти при радикальній блок-кополімеризації ПАА з ПЕГ, які викликають асиметричність ТБК<sub>ПАА</sub>. У воді ТБК<sub>ПАА</sub> формують моно- та полімолекулярні (“волохаті”) міцели з комплексним “ядром”. У сумішах вода/етанол (EtOH>40 об %) ТБК<sub>ПАА</sub> утворюють “квіткоподібні” міцели з ПАА-“ядром” і “коронаю” з “петель” ПЕО. Мікрофазна структура ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub>, продуктів аніонної з розкриттям циклу блок-кополімеризації ПКЛ з (МО)ПЕО, містить кристалічні та аморфні області різних блоків. ДБК<sub>ПКЛ</sub> утворюють у сумішах вода/діоксан класичні міцели з ПКЛ-“ядром” та їх агрегати; стабільність міцел росте із подовженням блоків. ТБК<sub>ПКЛ</sub> формують “квіткоподібні” міцели з найменшою стабільністю. Агрегація міцел ДБК<sub>ПКЛ</sub> і ТБК<sub>ПКЛ</sub> у воді зростає і дає великі фрактальні сферичні, еліпсоїдні та “стрижнеподібні” структури. Показано високу ефективність інкапсуляції міцелами ТБК<sub>ПАА</sub> і ДБК<sub>ПКЛ</sub> преднізолону (ПЗ) та  $\alpha$ -токоферолацетату ( $\alpha$ -ТОКА) за рахунок Н-зв’язків та гідروفобних взаємодій. За низького вмісту ПЗ ( $\phi$ ) інкапсуляція міцелами ТБК<sub>ПАА</sub> протікає за рівноважним механізмом, але зі зростанням  $\phi$  вона переважає самоасоціацію молекул ПЗ і призводить до насичення міцел. На основі ТБК<sub>ПАА</sub> і ДБК<sub>ПКЛ</sub> створено нові міцелярні форми ПЗ і  $\alpha$ -ТОКА; останні при тестуванні *in vivo* на білих мишах показали високу активність, повну біосумісність і не токсичність.

**Ключові слова:** блок-кополімери з комплементарними блоками, амфифільні блок-кополімери, структура, міцели, інкапсуляція, лікарська субстанція.

## АННОТАЦІЯ

**Парцевская С.В. Блок-сополимеры на основе полиэтиленоксида, поликапролактона и полиакриламида и их мицелярные наноконтейнеры.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины, Киев, 2016.

Диссертация включает синтез, исследование структуры и мицеллообразования триблок-сополимеров ПАА-*b*-ПЭО-*b*-ПАА (ТБС<sub>ПАА</sub>) с химически комплементарными блоками, амфифильных ди- и триблок-сополимеров МОПЭО-*b*-ПКЛ (ДБС<sub>ПКЛ</sub>) и ПКЛ-*b*-ПЭО-*b*-ПКЛ (ТБС<sub>ПКЛ</sub>), а также создание мицелярных наносистем плохо растворимых лекарств. Найдены отрицательный динамический и структурный матричные эффекты при радикальной блок-сополимеризации ПАА с ПЭГ, которые вызывают асимметричность ТБС<sub>ПАА</sub>. В воде ТБС<sub>ПАА</sub> формируют моно- и полимолекулярные (“волосатые”) мицеллы с комплексным “ядром”. В смесях вода/этанол (EtOH>40 об %) ТБС<sub>ПАА</sub> образуют “цветкообразные” мицеллы с ПАА-

“ядром” и “коронной” из “петель” ПЭО. Микрофазовая структура ДБС<sub>ПКЛ</sub> и ТБС<sub>ПКЛ</sub>, продуктов анионной с раскрытием цикла блок-сополимеризации ПКЛ с (МО)ПЭО, содержит кристаллические и аморфные области различных блоков. ДБС<sub>ПКЛ</sub> образуют в смесях вода/диоксан классические мицеллы с ПКЛ-“ядром” и их агрегаты; стабильность мицелл растет с удлинением блоков. ТБС<sub>ПКЛ</sub> образуют “цветкообразные” мицеллы с наименьшей стабильностью. В воде агрегация мицелл ДБС<sub>ПКЛ</sub> и ТБС<sub>ПКЛ</sub> растет и дает большие фрактальные сферические, эллипсоидные и “стержнеобразные” структуры. Показана высокая инкапсуляция мицеллами ТБС<sub>ПАА</sub> и ДБС<sub>ПКЛ</sub> преднизолона (ПЗ) и  $\alpha$ -токоферолацетата ( $\alpha$ -ТОКА) за счет Н-связей и гидрофобных взаимодействий. На этой основе созданы новые мицеллярные формы ПЗ и  $\alpha$ -ТОКА; последние при тестировании *in vivo* на белых мышах показали высокую активность, полную биосовместимость и не токсичность.

**Ключевые слова:** блок-сополимеры с комплементарными блоками, амфифильные блок-сополимеры, структура, мицеллы, инкапсуляция, лекарство.

### SUMMARY

**Partsevskaya S.V. Block copolymers based on poly(ethylene oxide), polycaprolactone and polyacrylamide and their micellar nanocarriers.** – Manuscript.

Thesis for degree of Candidate of Sciences (Philosophy Doctor) in specialty 02.00.06 – macromolecular chemistry. – National Taras Shevchenko University of Kyiv, MES of Ukraine, Kyiv, 2016.

The thesis includes syntheses, studies of bulk structure and micellization of triblock copolymers PAAm-*b*-PEO-*b*-PAAm (TBC<sub>PAAm</sub>) with chemically complementary blocks, amphiphilic di- and triblock copolymers MOPEO-*b*-PCL (DBC<sub>PCL</sub>) and PCL-*b*-PEO-*b*-PCL (TBC<sub>PCL</sub>) and also creation of micellar nanocarriers for poorly soluble drugs. The negative dynamic and structural template effects were established for radical block copolymerization of PAAm with PEG; they cause asymmetry of TBC<sub>PAAm</sub>. In water TBC<sub>PAAm</sub> form mono- and polymeric (“hairy-type”) micelles with complex “core”. In water/ethanol mixtures (EtOH > 40 v %) TBC<sub>PAAm</sub> form the “flower-like” micelles with PAAm “core” and “corona” from PEO “loops”. The microphase structure of DBC<sub>PCL</sub> and TBC<sub>PCL</sub> (products of anionic ring-opening block copolymerization of PCL with (MO)PEO) contains crystalline and amorphous regions of different blocks. DBC<sub>PCL</sub> form in water/dioxane mixtures classical micelles with PCL “core” and their aggregates; micelle stability grows at the block lengthening. TBC<sub>PCL</sub> forms “flower-like” micelles with the lowest stability. The increase in DBC<sub>PCL</sub> and TBC<sub>PCL</sub> micelle aggregation in water results in formation of large fractal spherical, ellipsoidal and “rod-like” structures. A high encapsulation of poorly soluble prednisolon (PS) and  $\alpha$ -tocopherol acetate ( $\alpha$ -TOCA) by TBC<sub>PAAm</sub> and DBC<sub>PCL</sub> micelles due to H-bonds and hydrophobic interactions was shown. At a low drug content ( $\varphi$ ), the PS encapsulation by TBC<sub>PAAm</sub> micelles occurs by equilibrium mechanism, but with  $\varphi$  growth it prevails over drug self-association and results in the micelle saturation. Based on TBC<sub>PAAm</sub> and DBC<sub>PCL</sub>, novel micellar forms of PS and  $\alpha$ -TOCA were created; the last ones were tested *in vivo* on white mice and showed high efficiency, full biocompatibility and no toxicity.

**Key words:** block copolymers with complementary blocks, amphiphilic block copolymers, structure, micelles, encapsulation, drug.