

Контролируемый синтез и свойства растворов сополимеров метакриловых эфиров и аммоний-содержащего метакриламида

Controlled synthesis and solution properties of copolymers of methacrylic esters and ammonium-containing methacrylamide

A.C. СИМАГИН, О.А. КАЗАНЦЕВ, Д.М. КАМОРИН, Н.С. КАМОРИНА, В.Д. КАВТРОВА

A.S. SIMAGIN, O.A. KAZANTSEV, D.M. KAMORIN, N.S. KAMORINA, V.D. KAVTROVA

Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева, г. Нижний Новгород, Россия

Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev, Nizhny Novgorod, Russia

alexandrsm11@gmail.com

Методом радикальной полимеризации с обратимой передачей цепи по механизму «присоединение-фрагментация» с высокими выходами и в контролируемом режиме получены сополимеры на основе олиго(этиленгликоль)метакрилата, додецилметакрилата и катионного мономера N-метакрилоиламинопропил-N,N-диметил-N-пропиламмоний бромида. Показано влияние состава полученных полимеров на растворимость в воде и органических растворителях, распределение в системе вода-октанол и межфазное натяжение на границе «вода-масло». Обнаружено наличие термочувствительных свойств для полимеров в воде, а также исследована их агрегация в водных средах.

Ключевые слова: олиго(этиленгликоль)метакрилат, алкилметакрилат, диалкиламиноалкилметакриламид, радикальная полимеризация, амфифильные полимеры, термочувствительные полимеры, полимерные мицеллы

Copolymers based on oligo(ethylene glycol) methacrylate, dodecyl methacrylate, and the cationic monomer N-methacryloylaminopropyl-N,N-dimethyl-N-propylammonium bromide have been obtained by reversible addition-fragmentation chain-transfer polymerization in high yields and in a controlled mode. The influence of the composition of the obtained polymers on the solubility in water and organic solvents, distribution in the water-octanol system, and interfacial tension at the water-oil interface is shown. The presence of thermoresponsive properties for polymers in water was found, and their aggregation in aqueous media was also studied.

Keywords: oligo(ethylene glycol) methacrylate, alkyl methacrylate, dialkylaminoalkyl methacrylamide, radical polymerization, amphiphilic polymers, thermosensitive polymers, polymer micelles

DOI: 10.35164/0554-2901-2023-7-8-31-36

Введение

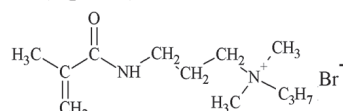
Важным направлением научного поиска является разработка методов адресной доставки и контролируемого выделения в организме гидрофобных, плохо растворимых в водных средах лекарственных веществ с помощью полимерных носителей [1, 2]. Для контролируемой доставки различных лекарств к больным органам предложены и интенсивно исследуются самые различные типы полимеров – наногели, нанокапсулы, мицеллы, дендримеры и др. [3] Одним из наиболее перспективных вариантов считается использование в роли наноконтейнеров мицелл амфифильных полимеров, в гидрофобном ядре которых удерживаются плохо растворимые в воде лекарственные вещества, высвобождаемые затем за счет диффузии или разрушения мицелл под внешним воздействием [4]. Существуют широкие возможности регулирования состава и свойств используемых для этой цели полимеров, что потенциально дает возможность разработать полимерные наноконтейнеры с заданными свойствами для доставки конкретного лекарственного вещества с учетом его структуры и свойств [5].

Введение катионных аммониевых звеньев в амфифильные стимулчувствительные полимеры способно усилить удерживание ряда лекарственных веществ полимерным средством доставки. Важным является также проявление аммонийсодержащими полимерами сильных антибактериальных свойств [6, 7]. Сообщается и об успешном использовании таких высокомолекулярных соединений в качестве средств доставки лекарственных веществ и генетического материала в клетки [8–11]. К примеру, благодаря высокой антимикробной активности [12] катионные молекулярные щетки на основе 3-диметиламиноэтилметакрилата предложены для получения экологически безвредных наноантибиотиков [6].

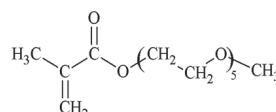
В связи с этим важной задачей является получение полимеров, обладающих требуемой для доставки лекарственных веществ

склонностью к агрегации и образованию мицеллярных структур по типу «ядро-оболочка», содержащих во внешней части гидрофильные биосовместимые фрагменты, гидрофобную внутреннюю область, а также катионные звенья, придающие средству доставки собственную биологическую активность и наделяющие его дополнительным механизмом удерживания лекарственных веществ в мицелле.

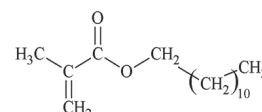
В качестве мономеров для получения аммонийсодержащих полимерных средств доставки лекарственных веществ в данной работе предложены N-метакрилоиламинопропил-N,N-диметил-N-пропиламмоний бромид (МАППБ), макромономер метокси-олиго(этиленгликоль)метакрилат (МОЭГМ) со средним числом этиленгликольных звеньев в заместителе – пять, а также додецилметакрилат (ДДМ) (рис. 1).



N-метакрилоиламинопропил-N,N-диметил-N-пропиламмоний бромид (МАППБ)



Метоксиолиго(этиленгликоль)метакрилат (МОЭГМ)



Додецилметакрилат (ДДМ)

Рис. 1. Структура мономеров.

Катионный мономер МАППБ может быть получен на основе N-[3-(диметиламино)пропил]метакриламида (ДМАПМА), широко используемого для получения термо- и pH-чувствительных полимеров, в том числе для доставки лекарств и генетического материала [13, 14]. Аминосодержащий ДМАПМА активен в ради-

кальной сополимеризации с метакриловыми эфирами [15], имеет достаточную гидролитическую стабильность [16], выпускается промышленностью, а также способен превращаться в четвертичное аммониевое соединение (ЧАС) путем алкилирования третичной аминной группы алкилгалогенидами. Ранее были получены сополимеры алкил- и олигоэтиленгликоль-содержащих метакриловых эфиров и ДМАПМА с термо- и pH-чувствительными свойствами и критической концентрацией мицеллообразования (ККМ) в области нескольких мг/л [15].

Использование в качестве сомономера МОЭГМ обусловлено тем, что полиэтиленгликолевые заместители в звене данного мономера формируют гидрофильные оболочки в составе мицеллярных наноконтейнеров для доставки лекарственных веществ, обеспечивая средствам доставки хорошую биосовместимость и биоразлагаемость [17]. Амфифильные (со)полимеры МОЭГМ, помимо биосовместимости, имеют низкую токсичность, подвержены биодеструкции, а термочувствительные свойства сополимеров МОЭГМ могут дополнительно повысить эффективность действия таких полимеров при доставке лекарственных веществ в организме, в связи с чем многие исследователи отдают предпочтение таким макромономерам [18].

Сополимеры МОЭГМ с высшими алкилметакрилатами со случайным распределением гидрофобных звеньев вдоль макромолекулярной цепи способны образовывать в водных растворах мицеллярные структуры с гидрофобным ядром, содержащим алкильные фрагменты, и гидрофильной полиэтиленгликолевой оболочкой [19–21]. Такие сополимеры имеют очень низкие ККМ, а также способны эффективно сольбилизовать гидрофобные соединения в водных средах. Поэтому для придания полимерам требуемых гидрофильно-гидрофобных свойств в качестве гидрофобного мономера был выбран ДДМ.

Для синтеза сополимеров на основе олиго(этиленгликоль)метакрилатов применяются как метод традиционной свободнорадикальной полимеризации [15], так и методы контролируемого синтеза [22, 23]. Однако на эффективность использования полимеров в качестве средств доставки существенное влияние оказывает молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение, а также композиционная неоднородность мономерного состава сополимеров. Предпочтительным является получение полимеров с узким молекулярно-массовым распределением и высокой однородностью состава, что обеспечивают методы контролируемой полимеризации. Одним из наиболее часто используемых методов для контролируемого синтеза полимеров на основе (мет)акриловых эфиров и амидов является радикальная полимеризация с обратимой передачей цепи по механизму «присоединение-фрагментация» (ОПЦ-полимеризация) [24]. Задачей исследования стало установление условий ОПЦ-полимеризации предложенных мономеров, обеспечивающих протекание процесса в контролируемом режиме при использовании в качестве ОПЦ-агента 4-циано-4-(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил пентановой кислоты. Структурная формула тройного сополимера, получаемого в ходе ОПЦ-полимеризации с указанным агентом передачи цепи, представлена на рис. 2.

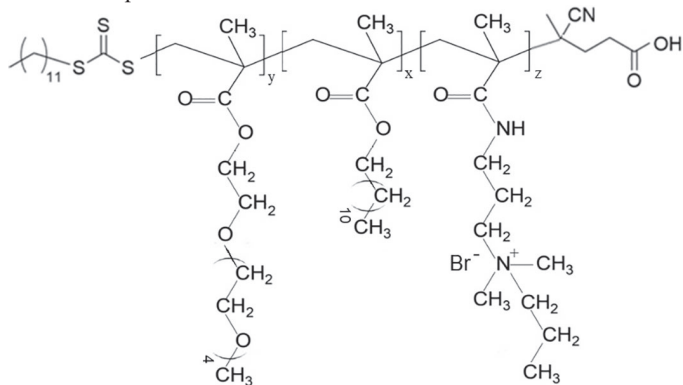


Рис. 2. Структура терполимеров.

Материалы и методы исследования

Катионный метакриловый мономер МАППБ был получен в реакторе с мешалкой путем алкилирования ДМАПМА (99,0% масс.,

Sigma Aldrich) бромистым пропилом (х.ч.) в диметилформамиде (ДМФА, ч.д.а.) при 60°C в течение 5 часов. Определенная методом газовой хроматографии конверсия ДМАПМА составила 85,2%. Продукт высаждали в этилацетате. Структура МАППБ подтверждена ¹H ЯМР спектроскопией. Характерные сигналы ¹H ЯМР-спектра ДМАПМА, кватернизированного бромистым пропилом (растворитель CDCl₃), δ м.д.: т. 7,86, J = 8 (1 H, =NH), м. 5,28–5,31 (2H, =CH₂ винильной группы), м. 3,61–3,69 (2 H, -NH-CH₂-CH₂-), м. 3,30–3,45 (4 H, -(CH₂)₂-N-(CH₃)₂), с. 3,23 (6 H, -(CH₂)₂-N-(CH₃)₂), м. 2,05–2,15 (2 H, -NH-CH₂-CH₂-), м. 1,90–1,95 (3 H, CH₂=C-CH₃), м. 1,68–1,80 (2 H, -CH₂-CH₃), т. 0,96, J = 8 (3 H, -CH₂-CH₃).

В работе использован коммерческий макромономер МОЭГМ со средним числом этиленгликолевых звеньев в заместителе, равным пяти (средняя M_n 300, Sigma Aldrich). Перед использованием из макромономера удаляли ингибиторы полимеризации пропусканием через активированный оксид алюминия. Додецилметакрилат был получен этерификацией метакриловой кислоты лауриновым спиртом (1:1,02 мольн.) в круглодонном реакторе с обратным холодильником и ловушкой Дина–Старка (для удаления уходящей в составе азеотропа с растворителем воды) при температуре 120–125°C в толуоле (40% масс. растворителя) в присутствии п-толуолсульфокислоты (2,0% масс.) в качестве катализатора, а также ингибитора радикальной полимеризации (гидрохинон, 0,1% масс.). После удаления толуола продукт выделяли вакуумной перегонкой (T_{кип} = 120°C при 400 Па).

Используемая в качестве ОПЦ-агента 4-циано-4-(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил пентановая кислота была синтезирована по методике [25]. На первой стадии в смеси органических растворителей взаимодействием третбутоксид калия, лаурилмеркаптана, йода и сероуглерода получали бис(додецилсульфанилтиокарбонил)дисульфид. На второй стадии путем взаимодействия полученного полупродукта с 4,4'-азобис(4-цианпентановой кислотой) получали целевое соединение. Продукт перекристаллизовывали из гептана, промывали дистиллированной водой и сушили под вакуумом. Согласно жидкостной хроматографии с использованием стандарта, чистота ОПЦ-агента составила 96,5% масс.

Получение гомополимера МОЭГМ и сополимера МОЭГМ и МАППБ проводили в реакторе с обратным холодильником, мешалкой и продувкой смеси азотом в ДМФА при температуре 70°C при суммарной концентрации мономеров 30% масс. В качестве инициатора использовался 2,2'-азобисизобутиронитрил. ОПЦ-полимеризацию для получения терполимеров МОЭГМ-ЛМА-МАППБ проводили в тех же условиях в присутствии 4-циано-4-(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил пентановой кислоты в качестве передатчика цепи. После синтеза реакционные смеси диализовали против воды или этанола. Полимер высаждали в холодный гексан из раствора в толуоле.

В ходе полимеризации хроматографически определяли текущие концентрации мономеров и по их расходу вычисляли конверсии. Содержание метакриловых эфиров в реакционных смесях устанавливали методом газовой хроматографии на приборе «Хромос ГХ-1000» (Россия, г. Дзержинск) с использованием капиллярной колонки VB-1 (0,32 мм × 30 м). Спектры ¹H ЯМР получены при 25°C в дейтерированном хлороформе на спектрометре AgilentDD2 400 при резонансной частоте 400 МГц.

Молекулярно-массовые характеристики полимеров определяли методом эксклюзионной хроматографии с использованием прибора «Хромос ЖК-301» (Россия, г. Дзержинск) с рефрактометрическим детектором Waters 410. Молекулярные массы гомополимера МОЭГМ и сополимера МОЭГМ-МАППБ определяли с использованием эксклюзионной колонки PolySep Linear (Phenomenex, США) с использованием воды в качестве мобильной фазы и полиэтиленгликолевых стандартов. Молекулярно-массовые характеристики терполимеров получены с использованием двух эксклюзионных колонок Phenogel 10⁴ Å и 10³ Å (Phenomenex, США). Использованы полистирольные стандарты; элюент – тетрагидрофуран.

Для оценки растворимости полимеров при 25°C в воде и органических растворителях использовали концентрацию полимеров 1% масс. [26]. Распределение полимеров в системе «вода–масло» оце-

нивали при температуре 25°C. Полимеры в количестве 0,5% масс. растворяли в воде, затем добавляли без перемешивания равный объем органической фазы – н-октанола. Содержание полимеров в воде и октаноле определяли методом эксклюзионной хроматографии.

Межфазное натяжение для полимеров на границе раздела водной фазы и толуола определяли сталагмометрическим методом [27] при 25°C и различных концентрациях полимеров. Измерение межфазного натяжения проводилось с использованием капилляра из нержавеющей стали диаметром 0,7 мм.

Температуры фазовых переходов (ТФП) полимеров при различных концентрациях в воде и водно-солевых растворах (0,1 М NaCl) определяли турбидиметрическим методом. В качестве ТФП принимали максимум первой производной s-образной зависимости светопропускания от температуры [28]. Турбидиметрическое определение ТФП полимеров проводили на фотокolorиметре КФК-2МП при 540 нм и скорости нагрева 0,3°C/мин.

Критическую концентрацию мицеллообразования полимеров в воде определяли методом пиреновой пробы по изменению соотношения интенсивностей полос эмиссии пирена в зависимости от концентрации полимера в растворе с помощью спектрофлуориметра RF-6000 – Shimadzu (Япония) [15].

Для оценки емкости мицелл к водному раствору полимера (0,1% масс.) добавляли навеску пирена, затем раствор обрабатывали в ультразвуковой ванне (Ultrasound Cleaner T-020ST, частота 40 кГц, мощность 120 Вт) для загрузки пирена в мицеллы. После озвучивания нерастворившийся маркер удаляли фильтрованием. Содержание пирена в растворе определяли спектрофотометрически (Shimadzu UV-1800) на полосе поглощения 334 нм в ацетонитриле.

Для определения размера полимерных частиц в растворах была использована установка фотонной корреляционной спектроскопии Photocor Complex (Россия). Длина волны лазера анализатора составляла 654 нм, угол рассеяния света составлял 90°, температура проведения анализа 25°C.

Полученные результаты

Первой задачей исследования являлось установление пригодности ОПЦ-полимеризации для синтеза в контролируемом режиме метакриловых полимеров в присутствии мономера с заряженной группой – МАППБ. В качестве растворителя для проведения синтезов был выбран ДМФА, способный растворять как мономерную ЧАС, так и гидрофобный ДДМ, а также продукт синтеза. Используемый в качестве ОПЦ-агента тритиокарбонат выбран в связи со своей высокой эффективностью в контролируемом синтезе виниловых полимеров, в том числе на основе метакриловых эфиров и амидов [29].

Для получения объектов сравнения были синтезированы в условиях свободнорадикальной полимеризации гомополимер МОЭГМ (полиМОЭГМ), являвшегося основным мономерным звеном в составе терполимеров, а также его сополимер с МАППБ (полиМОЭГМ-МАППБ, табл. 1, №№1, 2). Полимеры получены с высокими выходами (90,4 и 96,5% соответственно) и относительно узким (2,0 и 2,1 единицы) молекулярно-массовым распределением, характеризуемыми отношением среднечисленной M_n и среднечисленной M_w молекулярных масс.

Таблица 1. Условия полимеризации и характеристики полученных продуктов.

№	$[\text{МОЭГМ}]_0: [\text{ДДМ}]_0: [\text{МАППБ}]_0$	$[\Sigma\text{M}]_0: [\text{ОПЦ}]_0: [\text{I}]_0$	K^3 , %	$M_{\text{теор}}^4$	M_n	M_w/M_n
1	100:0:0	100:0:1	90,4	–	27600	2,0
2	80:0:20		96,5	–	30500	2,1
3	63:31:5	50:4:1	52,3	1860	3400	1,2
4	60:30:10		56,5	2010	2900	1,3
5	53:27:20		70,9	2530	–	–

¹ Начальное молярное соотношение мономеров в реакционной смеси;

² Соотношение начальных количеств мономеров $[\Sigma\text{M}]_0$;

ОПЦ-агента $[\text{ОПЦ}]_0$ и инициатора $[\text{I}]_0$;

³ Конверсия мономеров, % мольн.;

⁴ Теоретическая молекулярная масса.

Тройные сополимеры МОЭГМ-ДДМ-МАППБ (полиМОЭГМ-ДДМ-МАППБ) были получены при соотношении начальных молярных концентраций МОЭГМ и ДДМ $[\text{МОЭГМ}]_0: [\text{ДДМ}]_0$, равном 2:1, для обеспечения требуемых гидрофильно-гидрофобных свойств, обеспечивающих проявление полимерами термочувствительности и выраженной агрегационной активности в воде. Доля катионного мономера варьировалась в пределах от 5 до 20% мольн. Для терполимеров были достигнуты значения полидисперсности молекулярной массы M_w/M_n 1,3 и менее, что указывает на протекание полимеризации в контролируемом режиме. Значения конверсий оказались несколько ниже (52–70%), чем для синтезов в условиях традиционной свободно-радикальной полимеризации (90–96%), однако их можно считать приемлемыми для синтеза в условиях ОПЦ-полимеризации. Рассчитанные с учетом конверсии по начальному молярному соотношению мономеров, ОПЦ-агента и инициатора значения теоретической молекулярной массы ($M_{\text{теор}}$) оказались близки к установленным экспериментальным значениям. Экспериментальные относительные молекулярные массы получены методом эксклюзионной хроматографии с использованием стандартов другой химической природы (полистирол), с чем может быть связана некоторая разница между расчетными и экспериментальными данными [30]. Состав и структура полученных полимеров подтверждены с помощью спектроскопий ¹H ЯМР. Пример спектра для тройного сополимера представлен на рис. 3.

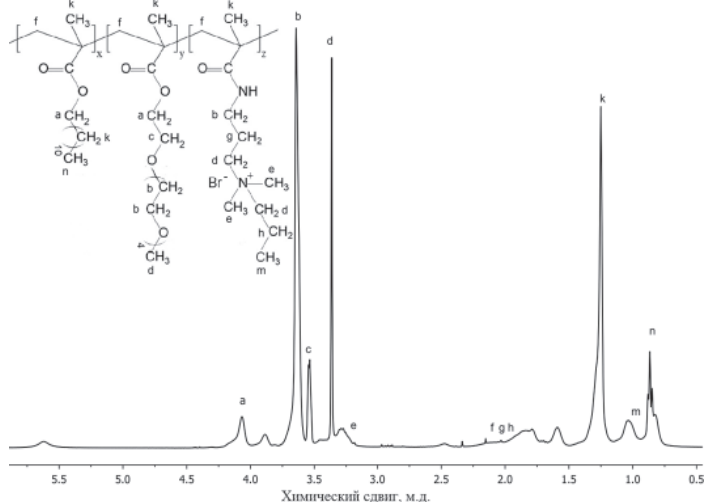


Рис. 3. Спектр ¹H ЯМР для полиМОЭГМ-ДДМ-МАППБ (табл. 1, № 5).

Оценка кинетики полимеризации показала, что в условиях контролируемого синтеза начальное содержание катионного мономера МАППБ не оказывает влияния на скорости расходования сомономеров, и установленные экспериментально зависимости конверсии от времени синтеза для терполимеров описываются одной общей прямой (рис. 4а). Молекулярные массы полимеров также увеличиваются в ходе синтеза по близкой к линейной зависимости от конверсии, что также указывает на протекание полимеризации в системах МОЭГМ-ДДМ-МАППБ в контролируемом режиме в присутствии ОПЦ-агента (рис. 4б).

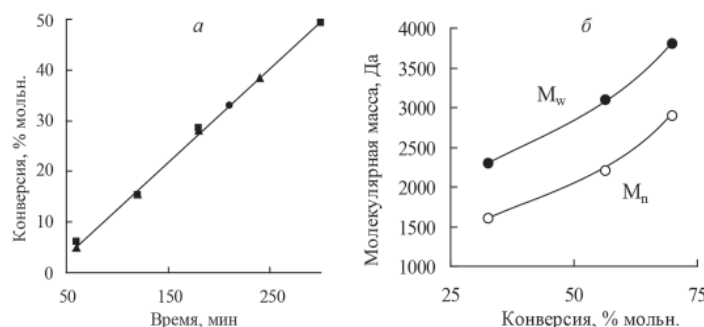


Рис. 4. Зависимость общей конверсии мономеров от времени для терполимеров №№3 (▲), 4 (●), 5 (■) – (а); зависимости средних молекулярных масс от конверсии для терполимера №4 – (б).

Для полученного катионного мономера МАППБ и синтезированных полимеров была определена растворимость в широком кругу органических растворителей и воде при температуре 25°C.

В таблице 2 представлены использованные растворители в порядке увеличения их диэлектрической проницаемости ϵ . Мономер МАППБ хорошо растворим в более полярных растворителях со значением диэлектрической проницаемости выше 10 единиц и в хлороформе ($\epsilon = 4,8$). Гомополимер МОЭГМ оказался нерастворимым только в самом гидрофобном из использованных растворителей – в гексане ($\epsilon = 1,9$), а сополимер МОЭГМ с МАППБ нерастворим, помимо гексана, также в циклогексане ($\epsilon = 2,0$). Для терполимеров МОЭГМ-ДДМ-МАППБ изменение содержания катионных звеньев не оказало качественного влияния на растворимость, и все три полимера нерастворимы лишь всё в тех же гексане и циклогексане.

Таблица 2. Растворимость МАППБ и полученных полимеров в различных растворителях.

Растворитель	МАППБ	поли-МОЭГМ	поли-МОЭГМ-МАППБ	поли-МОЭГМ-ДДМ-МАППБ
Гексан	–	–	–	–
Циклогексан	–	+	–	–
Толуол	–	+	+	+
Хлороформ	+	+	+	+
Этилацетат	–	+	+	+
ТГФ	–	+	+	+
Октанол	+	+	+	+
ИПС	+	+	н/д	+
Ацетон	+	+	+	+
Этанол	+	+	н/д	+
ДМФА	+	+	н/д	+
Ацетонитрил	+	+	+	+
Вода	+	+	+	+

Несмотря на выявленную амфифильность исследуемых полимеров, растворимых в широком кругу растворителей, оценка влияния доли звеньев МАППБ в составе терполимеров на их распределение в системе октанол–вода показала, что тройные полимеры, вне зависимости от мономерного состава, полностью (в пределах точности эксперимента) переходят в воду. Следует отметить, что в процессе распределения в отсутствие внешнего перемешивания наблюдалось диспергирование октанола в водной фазе, выражавшееся в нарастании опалесценции в нижнем водном слое. Хроматографическая оценка содержания октанола в воде показала, что увеличение доли МАППБ приводит к существенному снижению эмульгирующего эффекта: доля октанола в воде для полимера с 20% мольн. катионного мономера составила 0,7% масс., для полимера с 10% звеньев МАППБ – 2,0% масс., а для полимера с самым низким содержанием звеньев ЧАС (5%) – 4,9% масс.

В связи с выявленными особенностями поведения полимеров в двухфазных системах были проведены работы по оценке влияния составов полимеров на их поверхностно-активные свойства на границе раздела фаз толуол–вода. Было показано, что все исследуемые полимеры обладают высокой межфазной активностью и значительно снижают натяжение на границе раздела фаз вода–масло. Однако если для гомополимера МОЭГМ вид изотермы межфазного натяжения представлял собой обычную для поверхностно-активных веществ кривую с резким падением натяжения в области низких концентраций и выходом на область «плато» при больших содержаниях, то для полимеров со звеньями ЧАС в системах толуол–вода были получены зависимости с экстремумами, положение и величины которых были плохо воспроизводимы в параллельных опытах. Причиной таких результатов могут являться особенности поведения, свойственные полиэлектролитам, при которых исследования концентрационных свойств могут быть осложнены зависимостью диссоциации ионных групп от концентрации [31]. Данная проблема часто решается добавлением соли. Это повышает поверхностную активность катионных полимеров [31], подавляя диссоциацию ионных групп.

На рис. 5 представлены изотермы межфазного натяжения исследуемых полимеров в двухфазных системах толуол – 0,1 М водный раствор хлорида натрия. Было обнаружено, что положение и вид

кривой не изменились для гомополимера МОЭГМ по сравнению с дистиллированной водой, однако для полимеров со звеньями ЧАС изотермы приобрели типичную форму, а значения натяжения в области «плато» в среднем снизились на 4–8 мН/м. Хотя введение звеньев катионного мономера в полимер на основе МОЭГМ приводит к увеличению значений межфазного натяжения (рис. 5а), прямой зависимости поверхностно-активных свойств для терполимеров от доли звеньев МАППБ выявить не удалось, что может быть связано с большим набором факторов, оказывающих влияние на свойства полимеров в таких многокомпонентных как по количеству сомономеров, так и по числу соединений, системах.

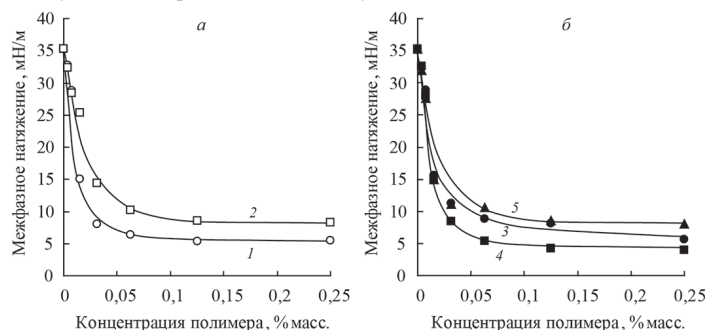


Рис. 5. Изотермы межфазного натяжения для полимеров в системах толуол – вода (0,1 М NaCl) для полимеров: полиМОЭГМ (1), полиМОЭГМ-МАППБ (2), терполимер с 5 (3), 10 (4) и 20 (5) % звеньев МАППБ.

Полимеры на основе МОЭГМ могут проявлять термочувствительные свойства в водных растворах и иметь НКТР, зависящую от количества этиленгликолевых звеньев в заместителе [32]. Для полученного полиМОЭГМ значение НКТР в дистиллированной воде было найдено в области 64°C, что соответствует литературным данным [32]. Введение 20% звеньев катионного МАППБ обеспечило сополимеру растворимость в воде во всем исследуемом интервале температур. При этом в водном растворе с добавлением электролита (0,1 М NaCl) обнаружены критические температуры, и сополимер демонстрирует термочувствительные свойства по типу НКТР. В водно-солевых растворах была исследована растворимость в зависимости от температуры и для тройных сополимеров.

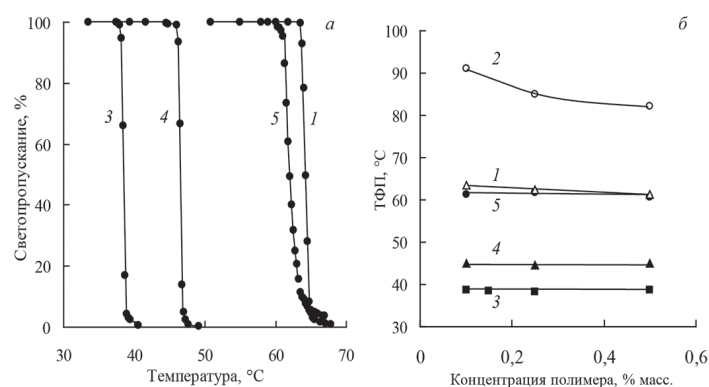


Рис. 6. Зависимости светопропускания водных (0,1 М NaCl) растворов полимеров (0,5% масс.) от температуры (а) и полученные в этих условиях фазовые диаграммы (б): полиМОЭГМ (1), полиМОЭГМ-МАППБ (2), терполимер с 5 (3), 10 (4) и 20 (5) % звеньев МАППБ.

На рис. 6а представлены примеры кривых светопропускания растворов полимеров (0,1 М NaCl) от температуры. Можно видеть, что все представленные полимеры имеют резкие фазовые переходы. Следующим достоинством полученных полимеров является отсутствие влияния их концентрации в исследованном диапазоне на значения ТФП, что можно наблюдать на фазовых диаграммах (рис. 6б). Показано, что за счет изменения мономерного состава полимеров можно управлять значениями НКТР в широком интервале температур: увеличение доли МАППБ приводит к росту критической температуры, а введение звеньев ДДМ сужает температурную область растворимости полимера. Тройной полимер с 20% звеньев катионного мономера имеет состав, в котором гидрофобный эффект звеньев ДДМ полностью компенсируется полярностью звеньев МАППБ, и полимер имеет значение НКТР 61°C, близкое к характерному для гомополимера МОЭГМ. Полученные

результаты указывают на возможность получения терполимеров с различным содержанием и соотношением звеньев ДДМ и МАППБ, имеющих НКТР вблизи физиологических температур (36°C).

Для полученных полимеров были определены ККМ и емкость мицелл по отношению к низкомолекулярному гидрофобному соединению, моделирующему лекарственное вещество, – пирену, а также гидродинамические радиусы R_h в воде и водно-солевых растворах при концентрациях выше ККМ (табл. 3).

Значения ККМ полученных полимеров найдены в области концентраций, характерной для метакриловых полимеров с олигоэтиленгликолевыми заместителями [15, 33]. Существенное влияние на емкость мицелл оказывает мономерный состав полимеров. Если для гомополимера МОЭГМ и его сополимера с МАППБ емкость составляет 1–2 мг пирена на грамм полимера, то в случае тройных полимеров с алкильными группами ДДМ емкость на порядок больше (до 30 мг/г). Увеличение содержания звеньев катионного МАППБ до 20% мольн. приводит к некоторому снижению емкости мицелл полимера.

Таблица 3. Агрегационные характеристики полимеров.

№	[МОЭГМ] ₀ : [ДДМ] ₀ : [МАППБ] ₀	ККМ, мг/л	Ёмкость, мг/г	R_h , нм	
				дист. вода	0,1 М NaCl
1	100:0:0	2,1	1,8	5,8	5,8
2	80:0:20	3,3	0,8	2,0	5,0
3	63:31:5	2,5	25,1	2,0	5,0
4	60:30:10	0,4	29,6	3,2	4,3
5	53:27:20	5,6	13,1	1,7	3,7

Обнаружено влияние ионной силы водного раствора на гидродинамические размеры мицелл полимеров, содержащих звенья ЧАС (табл. 3). Переход от дистиллированной воды к 0,1 М раствору хлорида натрия приводит к увеличению R_h на десятки процентов, что связано с увеличением числа агрегации и гидрофобности полимеров при снижении степени диссоциации ионных групп в солевых растворах [31]. Для гомополимера МОЭГМ, не имеющего ионных фрагментов, эффект ионной силы раствора на гидродинамический радиус мицелл отсутствовал.

Заклучение

В ходе проведенных исследований показано, что метод радикальной полимеризации с обратимой передачей цепи по механизму «присоединение-фрагментация» позволяет получать в контролируемом режиме с высокими выходами тройные сополимеры на основе олиго(этиленгликоль)метакрилата, додецилметакрилата и катионного мономера N-метакрилоиламинопропил-N,N-диметил-N-пропиламмоний бромида. Показано, что молекулярная масса полимеров увеличивается с конверсией, а полидисперсность молекулярной массы находится в приемлемом для продукта ОПЦ-полимеризации диапазоне значений вне зависимости от мономерного состава реакционных смесей в исследованной области начальных соотношений мономеров. Наличие в составе реакционной смеси акрилового мономера с катионной группой не оказывает заметного влияния на скорость полимеризации и степень контроля молекулярной массы.

Установлено, что терполимеры МОЭГМ-ДДМ-МАППБ растворимы в широком круге растворителей, а в системах «вода-масло» локализуются в полярной среде. Введение в состав полимеров на основе МОЭГМ звеньев ДДМ и МАППБ не оказывает существенного влияния на высокие поверхностно-активные свойства полимеров. При этом увеличение доли катионных звеньев в составе терполимеров существенно препятствует проявлению ими эмульгирующих свойств.

Полученные полимеры проявляют термочувствительные свойства в водных растворах и демонстрируют наличие нижней критической температуры растворения (в области температур от 35 до 90°C). Показано влияние состава сополимеров на значения температур фазовых переходов: к увеличению значений критических температур приводит уменьшение доли звеньев ДДМ и увеличение содержания звеньев МАППБ.

Полученные полимеры имеют ККМ в области концентраций нескольких мг/л, а также способны удерживать в гидрофобном ядре

мицелл малополярные низкомолекулярные вещества. При этом введение звеньев высшего алкилметакрилата ДДМ существенным образом увеличивает емкость мицелл полимеров по отношению к модельному веществу (до нескольких десятков мг на грамм полимера).

Таким образом, по результатам работы можно сделать вывод, что тройные сополимеры ОЭГМ-ДДМ-МАППБ имеют большие перспективы для использования в качестве средств доставки лекарственных соединений в организме человека, а также для решения других задач, в которых требования к полимерам заключаются в наличии заряженных групп, стимулчувствительных свойств, а также высокой агрегационной и поверхностной активности.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-10220, <https://rscf.ru/project/22-73-10220/>.

Литература

- Sung Y.K., Kim S.W. Recent advances in polymeric drug delivery systems // *Biomater. Res.* – 2020. – V. 24. – Article number 12. DOI: 10.1186/s40824-020-00190-7.
- Salari N., Faraji F., Torghabeh F.M., et al. Polymer-based drug delivery systems for anticancer drugs: A systematic review // *Cancer Treatment and Research Communications.* – 2022. – V. 32. – 100605. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100605.
- Venditti I. Morphologies and functionalities of polymeric nanocarriers as chemical tools for drug delivery: A review // *Journal of King Saud University – Science.* – 2019. – V. 31. – I. 3. – P. 398–411. DOI: 10.1016/j.jksus.2017.10.004.
- Ghezzi M., Pescina S., Padula C., et al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions // *Journal of Controlled Release.* – 2021. – V. 332. – P. 312–336. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.02.031.
- Srivastava A., Yadav T., Sharma S., et al. Polymers in Drug Delivery // *J. Biosciences and Medicines.* – 2016. – V. 4. – I. 1. – P. 69–84. DOI: 10.4236/jbm.2016.41009.
- Zheng W., Anzaldúa M., Arora A., et al. Environmentally Benign Nanoantibiotics with a Built-in Deactivation Switch Responsive to Natural Habitats // *Biomacromolecules.* – 2020. – V. 21. – I. 6. – P. 2187–2198. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00163.
- Senkum H., Gramlich W.M. Cationic Bottlebrush Polymers from Quaternary Ammonium Macromonomers by Grafting-Through Ring-Opening Metathesis Polymerization // *Macromol. Chem. Phys.* – 2020. – V. 221. – I. 5. – 1900476. DOI: 10.1002/macp.201900476.
- Pan Y., Wang X., Yin Z. Synthesis and evaluation of cationic polymeric micelles as carriers of lumbrokinase for targeted thrombolysis // *Asian J. Pharm. Sci.* – 2019. – V. 14. – I. 2. – P. 144–153. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.03.004.
- Dalal R.J., Kumar R., Ohnsorget M., et al. Cationic Bottlebrush Polymers Outperform Linear Polycation Analogues for pDNA Delivery and Gene Expression // *ACS Macro Lett.* – 2021. – V. 10. – I. 7. – P. 886–893. DOI: 10.1021/acsmacrolett.1c00335.
- Dey D., Maiti C., Maiti S., Dhara D. Interaction between calf thymus DNA and cationic bottle-brush copolymers: equilibrium and stopped-flow kinetic studies // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2015. – V. 17. – I. 4. – P. 2366–2377. DOI: 10.1039/C4CP03309D.
- Modra K., Dai S., Zhang H., et al. Polycation-mediated gene delivery: Challenges and considerations for the process of plasmid DNA transfection // *Eng. Life Sci.* – 2015. – V. 15. – P. 489–498. DOI: 10.1002/elsc.201400043.
- Jiao Y., Niu L.-N., Ma S., et al. Quaternary ammonium-based biomedical materials: State-of-the-art, toxicological aspects and antimicrobial resistance // *Progress in Polymer Science.* – 2017. – V. 71. – P. 53–90. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2017.03.001.
- J., Huang Y., Zong S., Jiang J. Preparation and Drug Release Properties of a Thermo Sensitive GA Hydrogel // *Polymers.* – 2021. – V. 13. – N. 1. – P. 119. DOI: 10.3390/polym13010119.
- Mishra R.K., Ray A.R. Synthesis and Characterization of Poly{N-[3-(dimethylamino)propyl]methacrylamide-co-itaconic acid} Hydrogels for Drug Delivery // *Journal of Applied Polymer Science.* – 2011. – V. 119. – P. 3199–3206.
- Каморин Д.М., Ширшин К.В., Симагин А.С., Каврова В.Д., Сак Ю.В., Тимченко Е.А. Растворные свойства амфифильных amino- и олигоэтиленгликольсодержащих метакриловых сополимеров // *Пластические массы.* – 2021. – №11–12. – С. 40–42. DOI: 10.35164/0554-2901-2021-11-12-40-42.

16. Shahrabadi Z., Oveissi F., Farajikhan S., et al. Electrical Response of Poly(N-[3-(dimethylamino)Propyl] Methacrylamide) to CO₂ at a Long Exposure Period // *ACS Omega*. – 2022. – V. 7. – I. 26. – P. 22232–22243. DOI: 10.1021/acsomega.2c00914.
17. Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U.S. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2010. – V. 49. – I. 36. – P. 6288–6308. DOI: 10.1002/anie.200902672.
18. Lutz J.-F., Akdemir O., Hoth A. Point by point comparison of two thermosensitive polymers exhibiting a similar LCST: is the age of poly (NIPAM) over? // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – V. 128. – N. 40. – P. 13046–13047. DOI: 10.1021/ja065324n.
19. Terashima T., Sugita T., Fukae K., Sawamoto M. Synthesis and Single-Chain Folding of Amphiphilic Random Copolymers in Water // *Macromolecules*. – 2014. – V. 47. – I. 2. – P. 589–600. DOI: 10.1021/ma402355v.
20. Terashima T., Sugita T., Sawamoto M. Single-chain crosslinked star polymers via intramolecular crosslinking of self-folding amphiphilic copolymers in water // *Polymer Journal*. – 2015. – V. 47. – P. 667–677. DOI: 10.1038/pj.2015.54.
21. Hirai Y., Terashima T., Takenaka M., Sawamoto M. Precision Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolymers into Uniform and Self-Sorting Nanocompartments in Water // *Macromolecules*. – 2016. – V. 49. – I. 14. – P. 5084–5091. DOI: 10.1021/acs.macromol.6b01085.
22. Hattori G., Hirai Y., Sawamoto M., Terashima T. Self-assembly of PEG/dodecyl-graft amphiphilic copolymers in water: consequences of the monomer sequence and chain flexibility on uniform micelles // *Polym. Chem.* – 2017. – V. 8. – I. 46. – P. 7248–7259. DOI: 10.1039/C7PY01719G.
23. López Á.M., Tirado-Guizar A., Licea-Claverie A. et al. Thermo and pH-Responsive Poly(DEGMA-co-OEGMA)-b-Poly(DEAEM) Synthesized by RAFT Polymerization and Its Self-Assembly Study // *Macromol. Res.* – 2022. – V. 30. – P. 917–929. DOI: 10.1007/s13233-022-0093-x.
24. Semsarilar M., Abetz V. Polymerizations by RAFT: Developments of the Technique and Its Application in the Synthesis of Tailored (Co)polymers // *Macromol. Chem. Phys.* – 2021. – V. 222. – I. 1. – P. 2000311. DOI: 10.1002/macp.202000311.
25. Synthesis of trithiocarbonate raft agents and intermediates thereof: WO/2005/113493 / Farnham W.B.; E.I. du Pont de Nemours and Company; опублик. 01.12.2005.
26. Wesslén B., Wesslén K.B. Preparation and properties of some water-soluble, comb-shaped, amphiphilic polymers // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 1989. – V. 27. – P. 3915–3926. DOI: 10.1002/pola.1989.080271204.
27. Wilkinson M.C. Extended use of, and comments on, the drop-weight (drop-volume) technique for the determination of surface and interfacial tensions / Wilkinson M.C. // *J. Colloid Interface Sci.* – 1972. – V. 40. – P. 14–26.
28. Kuckling D., Doering A., Krahel F., Arndt K.-F. Stimuli-Responsive Polymer Systems // *Polymer Science: A Comprehensive Reference*. – 2012. – V. 8. – P. 377–442. DOI: 10.1016/B978-0-444-53349-4.00214-4.
29. Perrier S. 50th Anniversary Perspective: RAFT Polymerization—A User Guide // *Macromolecules*. – 2017. – V. 50. – I. 19. – P. 7433–7447. DOI: 10.1021/acs.macromol.7b00767.
30. Horgan A., Saunders B., Vincent B., Heenan R.K. Poly(butyl methacrylate-g-methoxypoly(ethylene glycol)) and poly(methyl methacrylate-g-methoxypoly(ethylene glycol)) graft copolymers: preparation and aqueous solution properties // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2003. – V. 262. – P. 548–559. DOI: 10.1016/S0021-9797(03)00239-X.
31. Laschewsky A. Molecular Concepts, Self-Organisation and Properties of Polysoaps // In: *Polysoaps/Stabilizers/Nitrogen-15 NMR. Advances in Polymer Science*. – 1995. – V. 124. – P. 1–86. DOI: 10.1007/BFb0025228.
32. Lutz J.-F. Polymerization of Oligo(Ethylene Glycol) (Meth)Acrylates: Toward New Generations of Smart Biocompatible Materials // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 2008. – V. 46. – P. 3459–3470. DOI: 10.1002/pola.22706.
33. Hibino M., Tanaka K., Ouchi M., Terashima T. Amphiphilic Random-Block Copolymer Micelles in Water: Precise and Dynamic Self-Assembly Controlled by Random Copolymer Association // *Macromolecules*. – 2022. – V. 55. – P. 178–189. DOI: 10.1021/acs.macromol.1c02186.