

УДК 541.64:539.199:547.422

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ НЕСЕЛЕКТИВНОГО ОРГАНИЧЕСКОГО РАСТВОРИТЕЛЯ НА САМООРГАНИЗАЦИЮ АМФИФИЛЬНЫХ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ D,L-ЛАКТИДА И ОКСИДА ЭТИЛЕНА В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

© 2023 г. Е. В. Кузнецова<sup>a,\*</sup>, Е. М. Широкова<sup>a</sup>, Ю. А. Пучкова<sup>a</sup>,  
Е. В. Ястремский<sup>b</sup>, С. Н. Чвалун<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”  
123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1, Россия

<sup>b</sup>Федеральный научно-исследовательский центр “Кристаллография и фотоника” Российской академии наук  
119333 Москва, Ленинский пр., 59, Россия

<sup>c</sup>Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук  
117393 Москва, ул. Профсоюзная, 70, Россия

\*e-mail: kuznetsova.kate992@gmail.com

Поступила в редакцию 21.04.2023 г.

После доработки 09.08.2023 г.

Принята к публикации 10.08.2023 г.

Работа посвящена исследованию самоорганизации биосовместимых амфифильных блок-сополимеров на основе D,L-лактида и оксида этилена с различной длиной гидрофобного поли(D,L-лактидного) блока в водном растворе. Показано, что природа неселективного органического растворителя оказывает существенное влияние на размер, полидисперсность по размерам и форму мицелл на основе блок-сополимера с длинным поли(D,L-лактидным) блоком. Для объяснения полученной зависимости свойств блок-сополимерных мицелл от типа общего органического растворителя (ацетона, тетрагидрофурана, N,N-диметилформамида и ацетонитрила) были оценены различные параметры используемых растворителей, и обнаружена корреляция между коэффициентом Флори–Хаггинса и величиной поверхностного натяжения между гидрофобным блоком и неселективным органическим растворителем и параметрами мицеллярных структур.

DOI: 10.31857/S2308114723700279, EDN: HSGETL

### ВВЕДЕНИЕ

Способность амфифильных блок-сополимеров к самоорганизации в селективном для одного из блоков растворителе в различные надмолекулярные структуры (мицеллы) представляет значительный интерес для исследователей вот уже несколько десятилетий [1–3]. Это связано с тем, что физико-химические свойства таких структур, а именно размер, форму, поверхностный заряд, агрегационную устойчивость и т.д., можно изменять в широком диапазоне, варьируя как условия их получения [4, 5], так и молекулярный состав исходного блок-сополимера (соотношение длины блоков, их химический состав, молекулярную массу блок-сополимера и т.д.) [6–8].

Самоорганизация в водных растворах биосовместимых амфифильных блок-сополимеров на основе лактонов представляет особый интерес, поскольку формируемые ими мицеллярные структуры являются перспективными носителя-

ми в рамках адресной доставки различных биологически-активных веществ [7, 9, 10]. Так, мицеллы на основе блок-сополимеров поли(лактид)–поли(этиленоксид) (ПЛА–ПЭО) могут выступать как в качестве самостоятельных наноконтейнеров для доставки лекарств [7, 8], так и в качестве компонентов в мультифункциональном носителе, состоящем из блок-сополимерных мицелл, поликатиона и липосом [11, 12]. Отметим, что скорость разложения полимерных частиц в организме, биораспределение, способность проникать через физиологические барьеры, цитотоксическое действие и т.п. существенно зависят от их физико-химических параметров [13, 14]. В связи с этим исследование влияния молекулярного состава блок-сополимеров, а также внешних факторов на их самоорганизацию в водных растворах для получения мицелл с регулируемыми свойствами является актуальной задачей.

В воде блок-сополимеры ПЛА–ПЭО, как правило, самоорганизуются в сферические мицеллы,

состоящие из гидрофобного ПЛА ядра, окруженного гидрофильной ПЭО короной. Чаще всего для получения водных дисперсий мицелл ПЛА–ПЭО используют методы непрямого растворения (диализ, наноосаждение и другие): блок-сополимер растворяют в общем (неселективном) органическом растворителе, который впоследствии заменяют на селективный (воду) [15]. Несмотря на то, что природа органического растворителя является одним из ключевых параметров, который влияет на размер и форму мицеллярных структур [16, 17], большинство ранее опубликованных работ по самоорганизации блок-сополимеров ПЛА–ПЭО посвящено изучению взаимосвязи молекулярного состава ПЛА–ПЭО и свойств мицелл на их основе [6, 8, 18].

Влияние типа неселективного органического растворителя на самоорганизацию блок-сополимеров ПЛА–ПЭО исследовали в работах [5, 19, 20]. Так, I.A.V. Rijpers с соавторами показали, что размер и морфология мицеллярных структур на основе  $P(D,L)LA_{45}$ –блок–ПЭГ<sub>22</sub> сополимера существенно зависят от состава органической фазы, а именно от объемного соотношения тетрагидрофурана и диоксана [19]. В работе обнаружено, что растворение  $P(D,L)LA_{45}$ –блок–ПЭГ<sub>22</sub> в смеси ТГФ : диоксан с объемным соотношением 4 : 1 и последующий диализ против дважды дистиллированной воды приводит к получению водной дисперсии стабильных сферических полимером субмикронного размера, тогда как растворение сополимера в смеси с меньшим содержанием ТГФ (объемное соотношение ТГФ : диоксан = 1 : 4) и последующий диализ против воды – к формированию более крупных склонных к агрегации полимером с невоспроизводимыми от эксперимента к эксперименту характеристиками. Авторы полагают, что при увеличении содержания в смеси более полярного растворителя (величина диэлектрической постоянной  $\epsilon$  ТГФ и диоксана составляет 7.6 и 2.3 соответственно) возрастает электростатическое отталкивание между гидрофильными цепями ПЭГ, привитыми на поверхности  $P(D,L)LA$ -ядра, что приводит к формированию полимером меньшего размера, а также предотвращает их агрегацию [19].

В работе [5] наноосаждением получали мицеллы на основе сополимеров  $P(D,L)LA_m$ –блок–ПЭГ<sub>45</sub> и  $P(D,L)LA_m$ –блок–ПЭГ<sub>113</sub> с варьируемой длиной гидрофобного  $P(D,L)LA$  блока  $m$  ( $m = 15–100$  мономерных звеньев) и изучали влияние типа органического растворителя на их гидродинамический диаметр  $D_h$ . Авторы обнаружили, что величина  $D_h$  мицелл на основе сополимеров  $P(D,L)LA_{15}$ –блок–ПЭГ<sub>45</sub> и  $P(D,L)LA_{50}$ –блок–ПЭГ<sub>45</sub>, полученных наноосаждением из ацетона, ТГФ и ацетонитрила, возрастала в ряду ацетон <

< ТГФ < ацетонитрил. В случае сополимера  $P(D,L)LA_{100}$ –блок–ПЭГ<sub>45</sub> с длинным блоком  $P(D,L)LA$  наибольшим размером обладали мицеллы, полученные из ТГФ. При исследовании самоорганизации сополимеров  $P(D,L)LA_m$ –блок–ПЭГ<sub>113</sub> с более длинным гидрофильным ПЭГ блоком авторы обнаружили, что величина  $D_h$  мицелл  $P(D,L)LA_{50}$ –блок–ПЭГ<sub>113</sub> практически не зависит от типа органического растворителя (в рамках экспериментальной погрешности), тогда как значение  $D_h$  мицелл на основе сополимера  $P(D,L)LA_{15}$ –блок–ПЭГ<sub>113</sub> возрастало от 35 до 82 нм в ряду ТГФ < ацетон < ацетонитрил. В свою очередь, величина  $D_h$  мицелл  $P(D,L)LA_{100}$ –блок–ПЭГ<sub>113</sub>, напротив, уменьшалась в ряду ТГФ < ацетон < ацетонитрил. К сожалению, рассуждения о возможных причинах наблюдаемых различий в размерах мицелл в зависимости от типа органического растворителя авторы не приводят.

Влияние природы органического растворителя на самоорганизацию сополимеров  $P(D,L)LA_n$ –блок–ПЭО<sub>113</sub> ( $n = 65–1300$ ) и физико-химические свойства мицеллярных структур на их основе, а именно размер, полидисперсность по размерам и морфологию, исследовали в работе [20]. Водные дисперсии мицелл  $P(D,L)LA_n$ –блок–ПЭО<sub>113</sub> получали диализом из ацетона, ТГФ, 1,4-диоксана, и ДМФА. Методом динамического рассеяния света авторы обнаружили, что величина  $D_h$  и индекс полидисперсности по размерам мицелл  $P(D,L)LA_n$ –блок–ПЭО<sub>113</sub> (независимо от длины блока  $P(D,L)LA$ ) изменяется в ряду ацетон < 1,4-диоксан < ТГФ  $\approx$  ДМФА. Методами просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и крио-просвечивающей электронной микроскопии (крио-ПЭМ) было установлено, что форма мицелл на основе сополимера  $P(D,L)A_{65}$ –блок–ПЭО<sub>113</sub> с коротким блоком  $P(D,L)LA$  остается сферической независимо от природы общего органического растворителя. В случае сополимера  $P(D,L)LA_{1300}$ –блок–ПЭО<sub>113</sub> с длинным блоком  $P(D,L)LA$  мицеллы, полученные диализом из диоксана, также характеризуются сферической морфологией. По данным крио-ПЭМ, в водной дисперсии сополимера  $P(D,L)LA_{1300}$ –блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученной из ТГФ, индивидуальные сферические мицеллы со строением ядро–корона со средним диаметром  $D = 31 \pm 4$  нм сосуществуют с протяженными структурами типа “ожерелье”, состоящими из нескольких мицелл. Наибольшее разнообразие морфологий наблюдало для образца  $P(D,L)LA_{1300}$ –блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученного из ДМФА. Так, авторы обнаружили одиночные сферические частицы с  $D = 100–300$  нм, а также их различные агрегаты (частично слившиеся гантелеподобные частицы, крупные составные мицеллы, сферические агрегаты с  $D \approx 1000$  нм). Разли-

чия в размерах и морфологии частиц  $P(D,L)LA_{1300}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> в зависимости от используемого неселективного растворителя авторы объясняют различной способностью органических растворителей к образованию водородных связей  $\delta_H$  (величина  $\delta_H$  является одной из трех слагаемых параметра растворимости Хансена  $\delta_T$ , который также учитывает вклад дисперсионных сил  $\delta_D$  и полярности  $\delta_P$ ). Значение  $\delta_H$  и соответственно число формируемых водородных связей между цепями блока  $P(D,L)LA$  и молекулами растворителя возрастало в ряду ацетон < 1,4-диоксан < ТГФ < ДМФА, что, по-видимому, приводило к увеличению степени набухания цепей  $P(D,L)LA$  в мицеллярных ядрах. Авторы полагают, что с увеличением количества водородных связей снижается скорость межмолекулярного обмена между формируемыми в процессе диализа частицами, что способствует образованию в системе множества кинетически “замороженных” мицеллярных структур (после диффузии всех молекул растворителя из частиц).

В настоящей работе для изучения влияния природы неселективного органического растворителя на самоорганизацию блок-сополимеров на основе D,L-лактида и оксида этилена синтезировали сополимеры  $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> с различной длиной гидрофобного блока  $P(D,L)LA$ . Водные дисперсии мицелл на основе синтезированных сополимеров  $P(D,L)LA_{66}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> и  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> получали диализом, используя в качестве общего для обоих блоков растворителя ТГФ, ацетон, ДМФА и ацетонитрил. Влияние типа используемого органического растворителя на размер, полидисперсность по размерам и морфологию мицелл  $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> исследовали методами динамического рассеяния света и ПЭМ, полученные закономерности интерпретировали на основании теоретически оцененных величин параметра Флори-Хаггинса для блока  $P(D,L)LA$  и органического растворителя, а также поверхностного натяжения между ними.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Материалы

D,L-лактид (“Corbion”, Нидерланды) предварительно очищали путем перекристаллизации из бутилацетата. Метилловый эфир ПЭО со средней численной молекулярной массой  $M_n = 5000$  (“J&K” Scientific”, США) предварительно высушивали в вакуумном шкафу при 150°C в течение 1 ч. 2-этилгексаноат олова (II) ( $Sn(Oct)_2$ ) и пирен (оба “Sigma Aldrich”, США) использовали без дополнительной очистки. Все используемые в работе органические растворители класса ОСЧ дополнительно не очищали. Водные растворы готовили

с использованием дважды дистиллированной воды, полученной на установке “Millipore Milli-Q” (“Merck KGaA”, Германия).

### Синтез блок-сополимеров

Амфифильные блок-сополимеры поли(D,L-лактид)-блок-поли(этиленоксид) ( $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub>) синтезировали полимеризацией с раскрытием цикла D,L-лактида в присутствии метилового эфира ПЭО ( $M_n = 5000$ ). Степень полимеризации  $n$  гидрофобного блока  $P(D,L)LA$  в сополимерах регулировали путем изменения соотношения D,L-лактида к гидроксильной группе метилового эфира ПЭО в реакционной смеси.  $Sn(Oct)_2$  (0.06 мас. % по отношению к массе D,L-лактида) использовали в качестве катализатора. Полимеризацию проводили в ампуле, запаянной под вакуумом, при температуре 160°C при постоянном перемешивании в течение 24 ч. Продукты растворяли в ТГФ и дважды переосаждали в холодный *n*-гексан, далее высушивали в вакуумном шкафу при 100°C в течение 1 суток для удаления остатков растворителя.

### Определение молекулярно-массовых характеристик сополимеров $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub>

Для подтверждения химического состава синтезированных сополимеров  $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub>, а также определения средней степени полимеризации  $n$  блока  $P(D,L)LA$  использовали метод <sup>1</sup>H ЯМР. Исследования проводили на спектрометре “Bruker WP\_250 SY” (“Bruker”, Германия) при комнатной температуре, рабочей частоте 250 МГц и концентрации раствора блок-сополимера в дейтерированном хлороформе ( $CDCl_3$ ), равной 30 мг/мл.

Типичный спектр <sup>1</sup>H ЯМР сополимера  $P(D,L)LA$ -блок-ПЭО с расшифровкой сигналов приведен на рис. S1 (Дополнительные материалы). Величину  $n$  рассчитывали по соотношению интегральной интенсивности сигнала метильных групп основной цепи блока метилового эфира ПЭО 3.64 м.д. ( $-CH_2$ ) к интегральной интенсивности сигнала метиновых групп основной цепи ПЛА-блока 5.20 м.д. ( $-CH$ ). Среднечисленную молекулярную массу  $M_n$  блока  $P(D,L)LA$  рассчитывали как произведение значения  $n$  и молекулярной массы повторяющегося лактидного звена  $M_0$ , равной 72.

Значения  $M_n$ , среднемассовой молекулярной массы  $M_w$ , а также дисперсности  $D$  синтезированных блок-сополимеров определяли методом гель-проникающей хроматографии. Исследования выполняли на хроматографе “Knauer” (Гер-

**Таблица 1.** Молекулярно-массовые характеристики синтезированных сополимеров П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>

Образец	$f_{\text{ПЭО}}$	$M_n$ ( <sup>1</sup> H ЯМР)	$M_n$ (ГПХ)	$M_w$ (ГПХ)	$\bar{D}$ (ГПХ)
П(D,L)ЛА <sub>66</sub> -блок-ПЭО <sub>113</sub>	0.52	9750	12000	13800	1.1
П(D,L)ЛА <sub>182</sub> -блок-ПЭО <sub>113</sub>	0.28	18 100	28 500	52 200	1.8

Примечание. Для расчета объемной доли гидрофильного блока  $f_{\text{ПЭО}}$  использовали следующие значения плотности  $\rho$ :  $\rho_{\text{ПЛА}} = 1.25 \text{ г/см}^3$  и  $\rho_{\text{ПЭО}} = 1.21 \text{ г/см}^3$ .

мания), оснащенным рефрактометрическим детектором, и колонке “Phenogel” (300 × 7.8 мм) с размером пор частиц  $10^3 \text{ \AA}$ . Калибровку колонки проводили с использованием полистирольных стандартов (“Polymer Laboratories”). В качестве элюента использовали предварительно очищенный ТГФ. Анализ образцов выполняли при 40°C, скорости потока 1 мл/мин и концентрации раствора блок-сополимера в ТГФ 5 мг/мл.

Молекулярно-массовые характеристики синтезированных блок-сополимеров приведены в табл. 1.

#### *Получение П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-б-ПЭО<sub>113</sub> мицелл*

Водные дисперсии мицелл на основе синтезированных сополимеров П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> получали диализом. Навеску блок-сополимера массой 10 мг растворяли в 5 мл органического растворителя. В качестве органического растворителя использовали ацетон, ТГФ, ДМФА и ацетонитрил. Затем полученный раствор помещали в диализный мешок (“SnakeSkin™”, MWCO = 3.5 кДа, диаметр 22 мм) и диализовали при комнатной температуре относительно воды (1 л) в течение недели для полного удаления органического растворителя. Смену воды осуществляли ежедневно. В результате получили водные опалесцирующие дисперсии мицелл с концентрацией 1 мг/мл. Все эксперименты проводили со свежеприготовленными дисперсиями.

#### *Определение критической концентрации мицеллообразования сополимеров П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>*

Критическую концентрацию мицеллообразования сополимеров П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> определяли методом флуоресцентной спектроскопии с пиреном в качестве флуоресцентного зонда по стандартной методике [21]. Готовили серии водных растворов блок-сополимеров с концентрацией от  $10^{-9}$  до  $10^{-5}$  моль/л. Концентрация пирена в исследуемых растворах оставалась постоянной ( $10^{-6}$  моль/л). Перед измерениями растворы выдерживали в темноте в течение 24 ч при комнатной температуре для установления равновесия между мицеллами и пиреном. Спектры воз-

буждения флуоресценции пирена в растворах записывали на спектрофлуориметре “Varian” (“Cary Eclipse”, США) в диапазоне длин волн 300–600 нм, при длине волны эмиссии 392 нм и комнатной температуре.

#### *Определение критической концентрации воды для начала мицеллообразования сополимеров П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>*

Критическую концентрацию воды, необходимую для начала мицеллообразования П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> сополимеров, также определяли методом флуоресцентной спектроскопии с пиреном в качестве флуоресцентного зонда. Для этого готовили серию водно-органических смесей с варьируемым содержанием воды от 5 до 90 об.%, постоянной концентрацией блок-сополимера (1 мг/мл) и пирена ( $10^{-6}$  моль/л). Спектры возбуждения флуоресценции пирена записывали аналогичным образом.

#### *Исследование мицелл на основе сополимеров П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>*

**Динамическое рассеяние света.** Распределение гидродинамических диаметров  $D_h$  мицелл П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> в водных дисперсиях получали с использованием анализатора “Zetasizer Nano ZSP” (“Malvern Instruments Ltd”, США), оснащенного He-Ne лазером с длиной волны 632.8 нм и фотодетектором, расположенным под углом 173°. Для этого 1 мл исследуемой дисперсии помещали в кварцевую кювету с длиной оптического пути 10 мм. Водные дисперсии мицелл перед измерениями не обеспыливали. Измерения проводили при 25°C. Каждое измерение повторяли трижды, время накопления корреляционной функции составляло порядка 2 мин. Распределения  $D_h$  мицелл П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> в дисперсиях рассчитывали из автокорреляционных функций с использованием программного обеспечения “Zetasizer software”.

**Электрофоретическое рассеяние света.** Распределения электрофоретической подвижности мицелл П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> в водных дисперсиях получали методом электрофоретического рассеяния света на анализаторе “Zetasizer Nano

ZSP” (“Malvern Instruments Ltd”, США). Для этого 0.8 мл дисперсии помещали в U-образную капиллярную кювету. Измерения проводили при 25°C. Распределения величин электрокинетического потенциала частиц рассчитывали с помощью уравнения Генри в приближении Смолуховского с использованием программного обеспечения “Zetasizer software”.

**Просвечивающая электронная микроскопия.** Морфологию мицелл  $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> исследовали методом просвечивающей электронной микроскопии с помощью электронного микроскопа “Titan 80–300 TEM/STEM” (“FEI”, США) с ускоряющим напряжением 300 кВ и камерой “VM-Ultrascan” (“Gatan”, США) в качестве детектора в режиме светлого поля. Подложками для образцов служили предварительно очищенные медные сетки, покрытые углеродной пленкой. Сетки очищали, обрабатывая их плазмой (10 с) на установке “Pelco easiGlow” (“Ted Pella”, США). На очищенную решетку наносили 3 мкл водной дисперсии мицелл с концентрацией 0.5 мг/мл, выдерживали 1 мин. Затем решетку промывали 10 мкл дважды дистиллированной воды и наносили 10 мкл 0.5 мас. % раствора ацетата уранила (для усиления контраста), выдерживали 30 с. После каждого этапа избыток раствора удаляли фильтровальной бумагой. Время высушивания образца перед измерениями составляло 30 мин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Размер и морфология мицеллярных структур, образуемых амфифильными блок-сополимерами в воде, определяется как молекулярным составом исходного блок-сополимера, так и условиями его самоорганизации (природой неселективного растворителя, температурой, ионной силой раствора, присутствием добавок и т.д.). Согласно теоретическим и экспериментальным работам, морфология мицелл на основе сополимеров  $P(D,L)LA$ -блок-ПЭО в зависимости от объемной доли гидрофильного блока ПЭО  $f_{ПЭО}$  может варьироваться от сферической ( $f_{ПЭО} > 0.50$ ) к цилиндрической ( $f_{ПЭО} \sim 0.42-0.50$ ) и далее к ламелярной (везикулярной) ( $f_{ПЭО} \sim 0.20-0.42$ ) [22]. В данной работе для изучения влияния природы общего органического растворителя на размер и морфологию  $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> мицелл синтезировали сополимеры  $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> различного состава, а именно  $P(D,L)LA_{66}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> ( $f_{ПЭО} = 0.52$ ) и  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> ( $f_{ПЭО} = 0.28$ ) (табл. 1). На основе синтезированных сополимеров диализом из различных органических растворителей – ацетона, ТГФ, ДМФА и ацетонитрила, получили водные дисперсии мицелл  $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub>, которые исследовали методами динамического рассеяния света (ДРС)

и ПЭМ. Все исследования проводили в области концентраций, превышающих величину ККМ, которая по данным флуоресцентной спектроскопии составила  $(2.5 \pm 0.6) \times 10^{-7}$  и  $(4.0 \pm 1.1) \times 10^{-8}$  М для сополимеров  $P(D,L)LA_{66}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> и  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> соответственно.

### *Исследование водных дисперсий $P(D,L)LA_n$ -б-ПЭО<sub>113</sub> мицелл методом ДРС*

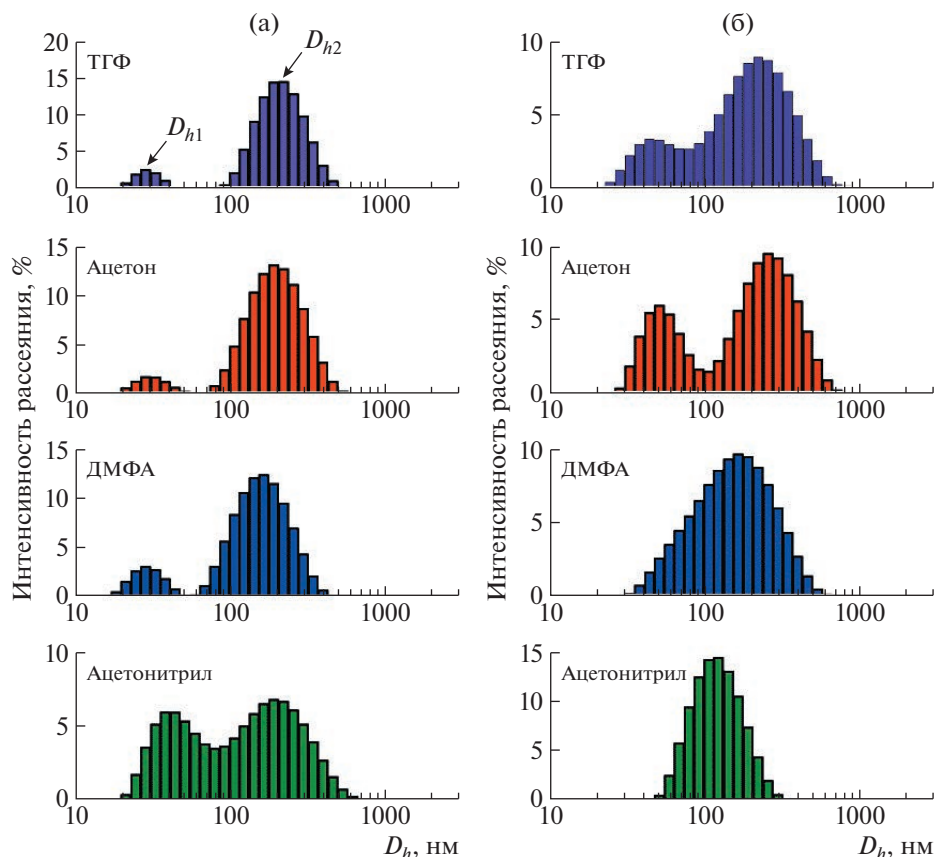
Распределения интенсивности рассеяния света по гидродинамическим диаметрам  $D_h$  мицелл на основе сополимера  $P(D,L)LA_{66}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> ( $f_{ПЭО} = 0.52$ ) с коротким гидрофобным блоком в водных дисперсиях, полученных диализом из ацетона, ТГФ, ДМФА и ацетонитрила, рассчитанные из автокорреляционных функций (Дополнительные материалы, рис. S2a), приведены на рис. 1a. Для всех образцов ДРС распределения носят бимодальный характер. По-видимому, в исследуемых дисперсиях присутствуют как индивидуальные мицеллы типа ядро–корона малого размера ( $D_{h1} < 100$  нм), так и крупные мицеллярные агрегаты ( $D_{h2} > 100$  нм). Однако отметим, что, несмотря на присутствие в дисперсии крупных объектов, рассеяние света малыми частицами детектируется (рис. 1a), поэтому мы полагаем, что доля мицеллярных агрегатов в системе не превышает нескольких массовых процентов [23], тогда как основной фракцией являются именно индивидуальные мицеллы  $P(D,L)LA_{66}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> типа ядро–корона.

Величины  $D_{h1}$ , соответствующие положениям максимумов малой интенсивности на ДРС распределениях ( $C = 5 \times 10^{-5}$  моль/л), приведены в табл. 2. Значения средней относительной полуширины максимумов малой интенсивности ДРС распределений  $\sigma_{ДРС}$ , рассчитанные по формуле

$$\sigma_{ДРС} = (\sigma_{D_n} / D_n) \times 100\%, \quad (1)$$

( $\sigma_{D_n}$  – полуширина распределения на полувысоте максимума) также приведены в табл. 2. По данным ДРС, индивидуальные  $P(D,L)LA_{66}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> мицеллы, полученные из ацетонитрила, характеризуются большим размером и значением  $\sigma_{ДРС}$  по сравнению с мицеллами, полученными из ТГФ, ацетона или ДМФА (табл. 2).

На рис. 1б приведены ДРС распределения для водных дисперсий мицелл на основе сополимера  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> ( $f_{ПЭО} = 0.28$ ) с длинным гидрофобным блоком, рассчитанные из автокорреляционных функций (Дополнительные материалы, рис. S2б). Для образцов, полученных из ацетона и ТГФ, распределения носят бимодальный характер (рис. 1б), что, по-видимому, свидетельствует о сосуществовании в исследуемых дисперсиях основной фракции индивиду-



**Рис. 1.** Распределения интенсивности рассеяния света по гидродинамическим диаметрам  $D_h$  частиц на основе сополимеров П(D,L)ЛА<sub>66</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> (а) и П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> (б) в водных дисперсиях, полученных диализом из различных органических растворителей. Концентрация водных дисперсий  $5 \times 10^{-5}$  моль/л. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

альных мицелл малого размера ( $D_{h1} < 100$  нм) и минорной фракции субмикронных мицеллярных агрегатов (как в случае образцов на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>66</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>). В свою очередь, ДРС распределения для водных дисперсий мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученных из ДМФА и ацетонитрила, характеризуются одним максимумом, положение которого соответствует величине  $D_h > 100$  нм. Мы полагаем, что отсутствие на полученных ДРС распределениях максимума, соответствующего размерам индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> малого размера, может быть связано с большим количеством крупных агрегатов в системе. Величины  $D_{h1}$  и  $\sigma_{ДРС}$  для индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученных из ТГФ и ацетона, представлены в табл. 2.

Электрокинетический потенциал ( $\zeta$ -потенциал) мицелл П(D,L)ЛА<sub>66</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> и П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> оказался отрицательным (табл. 2), что может быть обусловлено делокализацией отрицательных зарядов частично ионизированных

карбоксильных групп цепей блока П(D,L)ЛА на поверхности ядра мицелл [24]. Отметим, что величина  $\zeta$ -потенциала мицелл П(D,L)ЛА<sub>n</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> практически не зависит от природы неселективного органического растворителя (в рамках экспериментальной погрешности).

#### *Исследование водных дисперсий мицелл П(D,L)ЛА<sub>n</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> методом ПЭМ*

При осаждении на подложку водных дисперсий мицелл П(D,L)ЛА<sub>66</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученных диализом из различных органических растворителей, во всех случаях наблюдали основную фракцию индивидуальных сферических мицелл с диаметром  $D$ , не превышающим нескольких десятков нанометров, сосуществующих с незначительным количеством крупных сферических агрегатов ( $D \approx 50$ – $100$  нм) (рис. 2а–2г).

Распределения по  $D$  индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>66</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученные в результате анализа ПЭМ изображений, носят мономо-

**Таблица 2.** Физико-химические характеристики индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>

Общий растворитель	$D_{h1}$ , нм	$\sigma_{ДРС}$	$\zeta$ , мВ	$D$ , нм	$\sigma_{ПЭМ}$	$S_c$	$s_{int}$ , нм <sup>2</sup>	$\delta$
П(D,L)ЛА <sub>66</sub> -блок-ПЭО <sub>113</sub>								
ТГФ	29 ± 1	0.29 ± 0.05	-18 ± 4	20	0.35	0.47	1.90	12.04
Ацетон	31 ± 3	0.32 ± 0.03	-13 ± 5	25	0.42	0.59	1.52	12.05
ДМФА	31 ± 2	0.34 ± 0.03	-16 ± 6	25	0.33	0.49	1.81	12.64
Ацетонитрил	47 ± 2	0.59 ± 0.02	-16 ± 7	21	0.46	0.59	1.52	15.05
П(D,L)ЛА <sub>182</sub> -блок-ПЭО <sub>113</sub>								
ТГФ	52 ± 4	0.49 ± 0.05	-20 ± 5	30	0.22	0.43	3.49	6.55
Ацетон	56 ± 7	0.47 ± 0.06	-21 ± 5	31	0.19	0.44	3.38	6.77
ДМФА	—	—	-12 ± 7	37	0.12	0.52	2.83	8.10
Ацетонитрил	—	—	-21 ± 6	49	0.34	0.70	2.14	10.70

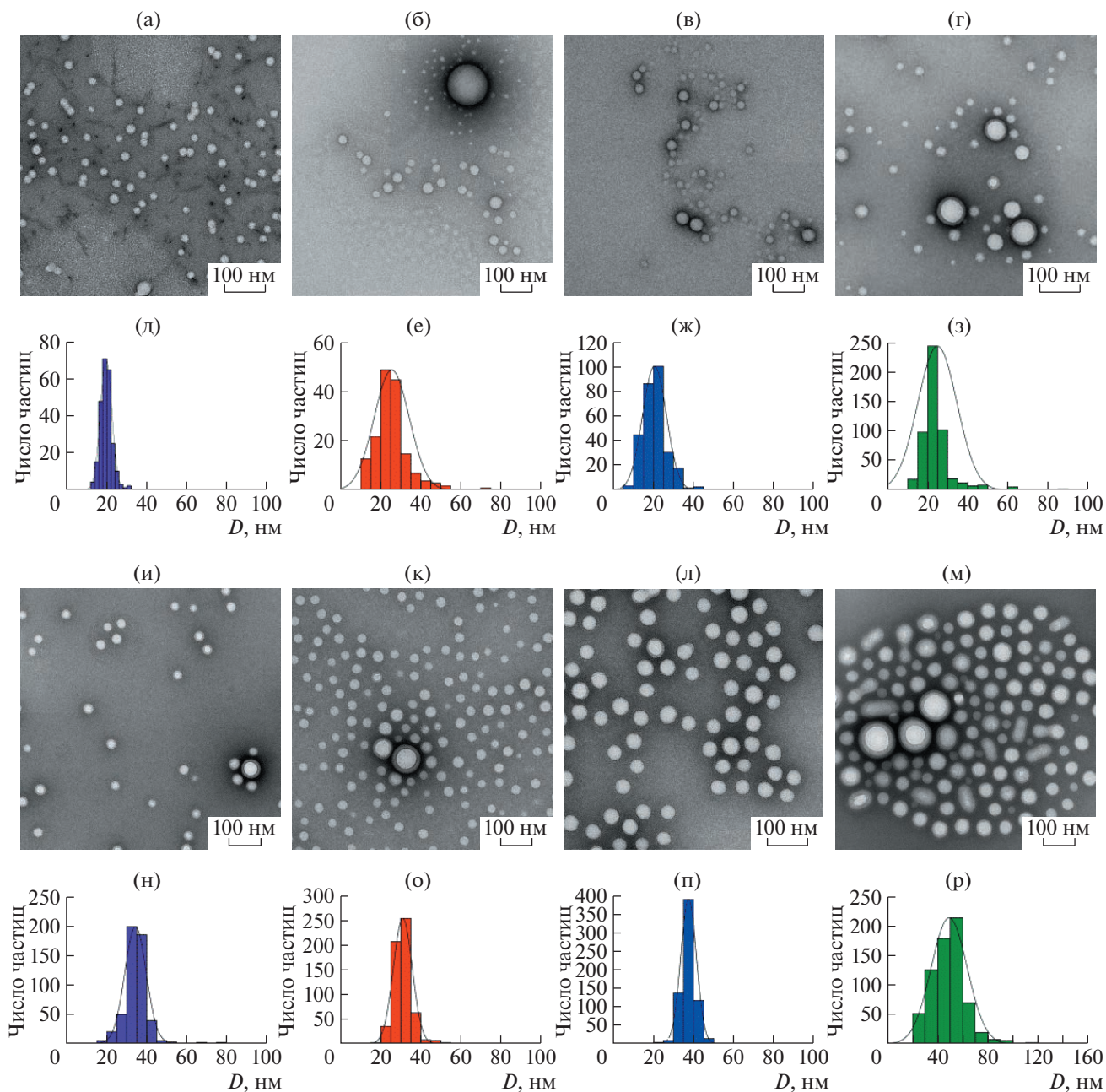
Примечание.  $D_{h1}$  – гидродинамический диаметр индивидуальных блок-сополимерных мицелл (приведены усредненные по трем измерениям значения, соответствующие положению максимума малой интенсивности на распределении интенсивности рассеяния света по  $D_h$ );  $\sigma_{ДРС}$  – средняя относительная полуширина максимума малой интенсивности на ДРС распределении (усредненная по трем измерениям);  $\zeta$  – электрокинетический потенциал блок-сополимерных мицелл;  $D$  – диаметр индивидуальных блок-сополимерных мицелл, полученный из анализа ПЭМ изображений;  $\sigma_{ПЭМ}$  – средняя относительная полуширина ПЭМ распределения по диаметрам  $D$  (нм) мицелл.;  $S_c$  – степень растяжения цепей П(D,L)ЛА в ядре индивидуальных блок-сополимерных мицелл, рассчитанная по данным ПЭМ;  $s_{int}$  – площадь поверхности ядра П(D,L)ЛА, приходящаяся на одну привитую цепь ПЭО, оцененная по данным ПЭМ;  $\delta$  – рассчитанная приведенная плотность привитых цепей ПЭО на поверхности ядра П(D,L)ЛА.

дальный характер (рис. 2д–2з). Величины  $D$  и  $\sigma_{ПЭМ}$  для индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>66</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> приведены в табл. 2. С учетом средней относительной полуширины ПЭМ распределений величина  $D$  индивидуальных мицелл на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>66</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> с коротким гидрофобным блоком не зависит от природы неселективного органического растворителя, что коррелирует с ранее опубликованными данными [20]. Отметим, что значения  $D_{h1}$  мицелл П(D,L)ЛА<sub>66</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>, определенные методом ДРС, превышают значения  $D$ , оцененные методом ПЭМ (табл. 2). Это может быть связано с тем, что при ДРС исследованиях цепи ПЭО в гидрофильной короне мицелл находятся в набухшем состоянии из-за сольватации молекул воды, тогда как при ПЭМ исследованиях цепи ПЭО, напротив, сколлапсированы вследствие удаления растворителя при высушивании образца на подложке [25]. Другое возможное объяснение большей по сравнению с  $D$  величины  $D_h$  – это присутствие в исследуемых водных дисперсиях крупных частиц (агрегатов) (рис. 1а), наличие которых может приводить к смещению значения  $D_h$  индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>66</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> в область больших величин. Полидисперсность по размерам ( $\sigma_{ПЭМ}$ ) индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>66</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> возрастает в ряду ДМФА < ТГФ < ацетон < ацетонитрил (табл. 2).

Репрезентативные ПЭМ изображения индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> показаны на рис. 2и–2м. Видно, что все индиви-

дуальные мицеллы независимо от природы неселективного органического растворителя обладают сферической формой. Полученные при анализе микрофотографий распределения по  $D$  индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> носят мономодальный характер (рис. 2н–2р). В отличие от мицелл на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>66</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> с коротким блоком П(D,L)ЛА величина  $D$  мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> варьируется в зависимости от типа общего органического растворителя и изменяется от 30 до 49 нм в ряду ТГФ ≈ ацетон < ДМФА < ацетонитрил. Наименьшей шириной ПЭМ распределения характеризуются индивидуальные мицеллы П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>, полученные из ДМФА, тогда как наибольшей шириной – мицеллы П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>, полученные из ацетонитрила (табл. 2).

При высаживании на подложку водных дисперсий мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>, полученных из ТГФ или ацетона, помимо основной фракции индивидуальных сферических мицелл с  $D \approx 30$  нм также наблюдали незначительное количество крупных сферических частиц ( $D \approx 50$ –100 нм) (рис. 2и и 2к соответственно). При исследовании методом ПЭМ водной дисперсии на основе П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>, полученной из ДМФА, обнаружили, что сферические индивидуальные мицеллы сосуществуют как с гантелеподобными агрегатами, состоящими из двух-трех частично слившихся частиц (рис. 3а), так и с протяженными агрегатами типа “ожерелье”, длина

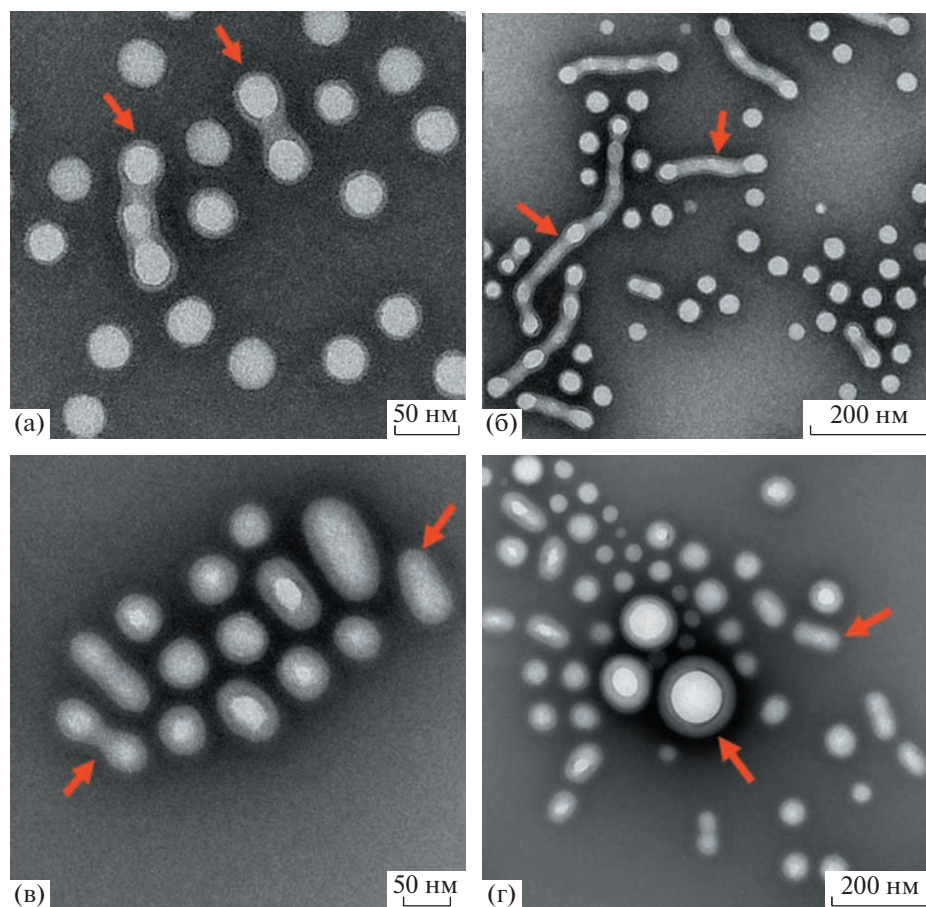


**Рис. 2.** Репрезентативные ПЭМ изображения и соответствующие им распределения индивидуальных мицелл по размерам  $D$  на основе сополимеров П(D,L)ЛА<sub>66</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> (а-з) и П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> (и-р), полученные диализом из общего органического растворителя ТГФ (а, д, и, н), ацетона (б, е, к, о), ДМФА (в, ж, л, п) и ацетонитрила (г, з, м, р).

которых достигает нескольких сотен нанометров (рис. 3б). Анализ гантелеподобных структур показал, что расстояние между частицами ( $2H$ ) в агрегате составляет  $13 \pm 4$  нм (Дополнительные материалы, рис. S3а), тогда как толщина ПЭО короны  $H$  индивидуальной частицы –  $6 \pm 1$  нм (рис. S3б). Отметим, что ранее формирование подобных агрегатов обнаружили методом крио-просвечивающей электронной микроскопии в

работе [20] для водной дисперсии мицелл П(D,L)ЛА<sub>1300</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>, полученной из ТГФ. Мы полагаем, что мицеллярные гантелеподобные структуры и агрегаты типа “ожерелье” могут формироваться на этапе получения водных дисперсий мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> диализом из ДМФА, что впоследствии затрудняет детектирование в них методом ДРС индивидуальных сферических мицелл малых размеров (рис. 1б).





**Рис. 3.** Репрезентативные ПЭМ изображения мицеллярных структур различной морфологии на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученные диализом из ДМФА (а, б) и ацетонитрила (в, г). Стрелками отмечены гантелеподобные структуры (а, в), структуры типа “ожерелья” (б), короткие цилиндрические частицы (в, г) и крупные сферические агрегаты (г).

Наибольшее разнообразие морфологий мицеллярных агрегатов наблюдали при осаждении на подложку дисперсии мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученных из ацетонитрила. Анализ микрофотографий показал, что помимо коротких цилиндрических частиц (рис. 3в, 3г), на подложке встречается незначительное количество как гантелеподобных частиц (рис. 3в), так и крупных сферических агрегатов,  $D$  которых достигает 100–150 нм (рис. 3г). По данным ПЭМ, длина  $L$  цилиндрических частиц составляет  $89 \pm 12$  нм (Дополнительные материалы, рис. S4а), тогда как  $D = 49 \pm 7$  (рис. S4б), что соответствует  $D$  индивидуальных сферических мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученных из ацетонитрила (табл. 2). Для подобных цилиндрических частиц значение эффективного  $D_h$ , рассчитанное по формуле

$$D_h = \sqrt[3]{6 \cdot L^2 \cdot D / \pi}, \quad (2)$$

составляет 81 нм. По-видимому, присутствие в дисперсии подобных цилиндрических частиц с

характеристическим отношением  $(L/D) \sim 1.8$  затрудняет анализ размеров индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> методом ДРС (рис. 1б).

На основании данных ПЭМ для индивидуальных мицелл П(D,L)ЛА<sub>66</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> и П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученных из различных неселективных органических растворителей, оценили величины степени растяжения  $S_c$  цепей П(D,L)ЛА в мицеллярном ядре, площади поверхности  $s_{int}$  ядра П(D,L)ЛА, приходящейся на одну привитую цепь ПЭО, а также приведенную плотность  $\bar{\sigma}$  привитых цепей ПЭО (табл. 2). Для оценки  $S_c$  цепей гидрофобного блока П(D,L)ЛА в ядре использовали формулу [17]

$$S_c = R_c / R_0, \quad (3)$$

в которой  $R_c = D/2$  – радиус ядра П(D,L)ЛА сферической индивидуальной мицеллы (по данным ПЭМ),  $R_0 = b \cdot \sqrt{N}$  – длина цепи П(D,L)ЛА в невозмущенном состоянии ( $b = 2.6$  нм – длина сег-

мента Куна цепи П(D,L)ЛА [26],  $N$  – степень полимеризации блока П(D,L)ЛА.

Величину  $s_{int}$  ядра П(D,L)ЛА, приходящейся на одну привитую цепь ПЭО, определяли по формуле [17]

$$s_{int} = \frac{3V_s N}{fR_c}, \quad (4)$$

где  $f$  – объемная доля П(D,L)ЛА в ядре ( $f = 1$ ),  $V_s = M_0/\rho N_A$  – объем П(D,L)ЛА мономерного звена ( $M_0 = 72$  г/моль – молекулярная масса мономерного звена,  $\rho = 1.25$  г/см<sup>3</sup>,  $N_A$  – число Авогадро).

Значения  $\tilde{\sigma}$  гидрофильной ПЭО-короны на поверхности ядра П(D,L)ЛА оценивали по формуле [17]

$$\tilde{\sigma} = \pi R_g^2 / s_{int}, \quad (5)$$

( $R_g = 2.7$  нм – радиус инерции привитой цепи ПЭО со степенью полимеризации 113 мономерных звеньев [6]).

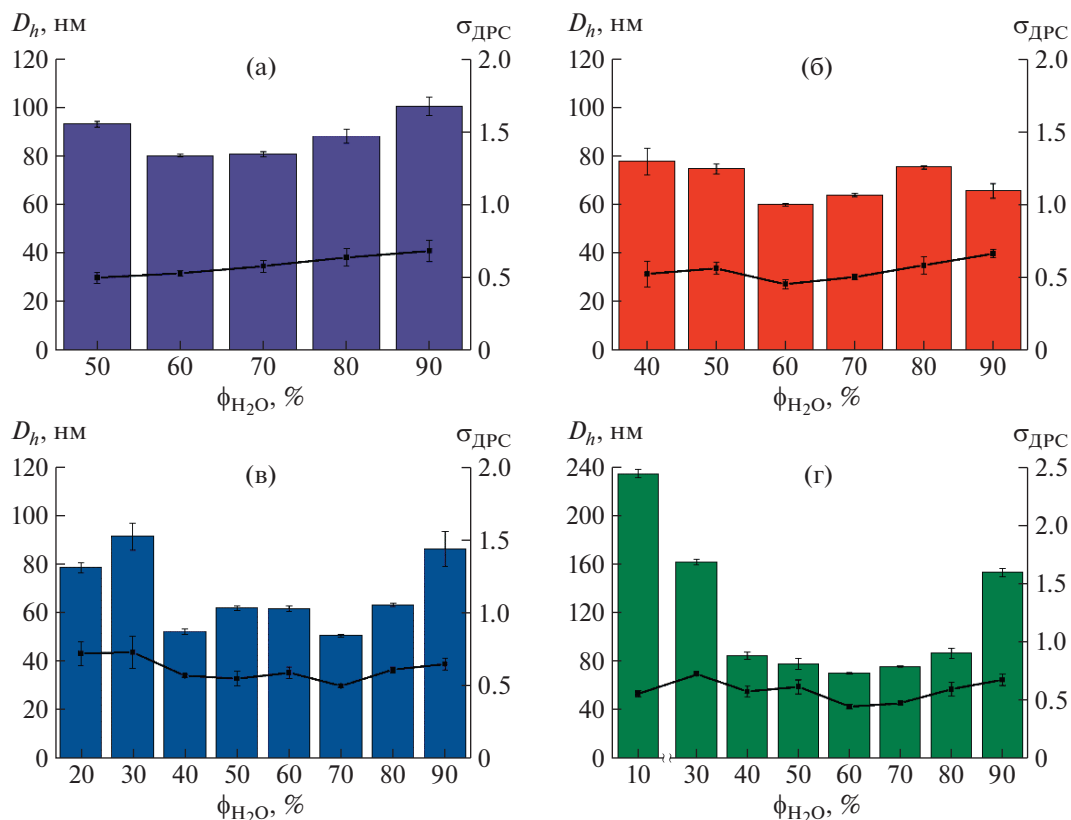
Как следует из табл. 2, в случае индивидуальных мицелл на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>66</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> с коротким гидрофобным блоком тип неселективного органического растворителя слабо влияет на степень растяжения цепей П(D,L)ЛА в ядре, а также на плотность привитых цепей ПЭО гидрофильной короны. Оцененные величины  $\tilde{\sigma}$  цепей ПЭО на поверхности ядра П(D,L)ЛА лежат в диапазоне от 12 до 15, что соответствует режиму перекрывания привитых цепей [27]. В случае индивидуальных мицелл на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> с длинным гидрофобным блоком величины  $S_c$  гидрофобных цепей П(D,L)ЛА в ядре и  $\tilde{\sigma}$  гидрофильных цепей ПЭО в короне изменяются в ряду ТГФ  $\approx$  ацетон < ДМФА < ацетонитрил (табл. 2). По-видимому, большая степень растяжения цепей П(D,L)ЛА в ядре и сила отталкивания цепей ПЭО в короне индивидуальной мицеллы П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, полученной из ДМФА или ацетонитрила, приводят к большей общей свободной энергии мицеллы [16]. Мы полагаем, что наблюдаемые не сферические морфологии в данных случаях формируются вследствие стремления системы минимизировать общую свободную энергию.

*Исследование водно-органических смесей сополимера П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> методом ДРС*

Для исследования изменения величины  $D_h$  П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> мицелл и ширины распределения по их  $D_h$  ( $\sigma_{ДРС}$ ) в процессе диализа проводили модельный эксперимент. Для этого готовили водно-органические смеси сополимера

П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> с варьируемым объемным содержанием воды ( $\phi_{H_2O}$ ) от 5 до 90 об.% (концентрация сополимера оставалась постоянной –  $5.5 \times 10^{-5}$  моль/л) и изучали их методом ДРС. Значения вязкости водно-органических смесей с различным  $\phi_{H_2O}$ , используемые для расчета величин  $D_h$  мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub>, приведены в табл. S1 (Дополнительные материалы). В зависимости от природы используемого неселективного органического растворителя значение  $\phi_{H_2O}$ , при котором наблюдали образование мицеллярных структур, возрастало в ряду ацетонитрил < ДМФА < ацетон < ТГФ (рис. 4). Отметим, что с помощью флуоресцентной спектроскопии образование мицелл наблюдали в более широком диапазоне  $\phi_{H_2O}$ , а именно при  $\phi_{H_2O} \geq 5$  об. % в смесях ацетонитрил–вода и ДМФА–вода,  $\phi_{H_2O} \geq 10$  об. % в смесях ацетон–вода и при  $\phi_{H_2O} \geq 30$  об. % в смесях ТГФ–вода (Дополнительные материалы, рис. S5), что может быть связано с возможностью флуоресцентной спектроскопии детектировать образование частиц крайне малого размера.

В целом величины  $D_h$  и  $\sigma_{ДРС}$  мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> с увеличением содержания осадителя в водно-органических смесях меняются не линейно (рис. 4). Так, в смесях ТГФ–вода с ростом  $\phi_{H_2O}$  от 50 до 70 об.% значение  $D_h$  уменьшается от  $93 \pm 1$  до  $81 \pm 1$  нм, тогда как дальнейшее увеличение  $\phi_{H_2O}$  до 90 об.% приводит к смещению положения основного пика на ДРС-распределении в область больших значений ( $D_h = 101 \pm 4$  нм) (рис. 4а). Кроме того, при  $\phi_{H_2O} = 90$  об. % на ДРС распределении появляется минорный пик, соответствующий частицам с  $D_h \approx 20 - 30$  нм (Дополнительные материалы, рис. S6а). Значение  $\sigma_{ДРС}$  для мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> планомерно возрастает от  $0.50 \pm 0.04$  до  $0.69 \pm 0.07$  с повышением  $\phi_{H_2O}$  от 50 до 90 об. % в смесях ТГФ–вода. Аналогичная тенденция изменения величины  $D_h$  наблюдается в смесях ацетон–вода и ДМФА–вода (рис. 4б и 4в соответственно). Появление пика, соответствующего частицам малых размеров ( $D_h \approx 10-20$  нм), при  $\phi_{H_2O} = 90$  об.% также характерно для смесей ацетон–вода и ДМФА–вода (Дополнительные материалы, рис. S6б и S6в соответственно). Значение  $\sigma_{ДРС}$  для мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> в смесях ацетон–вода уменьшается от  $0.66 \pm 0.02$  до  $0.46 \pm 0.03$  с ростом  $\phi_{H_2O}$  от 20 до 60 об. % и далее возрастает до  $0.67 \pm 0.03$  ( $\phi_{H_2O} = 90$  об. %) (рис. 4б). В смесях ДМФА–вода  $\sigma_{ДРС}$  также снижается от  $0.72 \pm 0.08$  ( $\phi_{H_2O} = 20$  об. %) до  $0.50 \pm 0.01$  ( $\phi_{H_2O} = 70$  об. %) и затем возрастает до  $0.65 \pm 0.04$  ( $\phi_{H_2O} = 90$  об. %)



**Рис. 4.** Зависимости величин гидродинамического диаметра  $D_h$  (обозначены как столбцы) и ширины ДРС-распределения  $\sigma_{\text{ДРС}}$  (обозначены как линии тренда) мицелл на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> от объемного содержания осадителя  $\phi_{\text{H}_2\text{O}}$  в смесях ТГФ-вода (а), ацетон-вода (б), ДМФА-вода (в) и ацетонитрил-вода (г). Концентрация блок-сополимера во всех исследуемых растворах  $5.5 \times 10^{-5}$  моль/л.

(рис. 4в). В смесях ацетонитрил-вода значение  $D_h$  мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> уменьшается от  $235 \pm 4$  до  $71 \pm 1$  нм с повышением содержания осадителя от 10 до 60 об. % и далее возрастает до  $154 \pm 4$  нм ( $\phi_{\text{H}_2\text{O}} = 90$  об. %) (рис. 4г), однако ДРС-распределение остается мономодальным (Дополнительные материалы, рис. S6г). Величина  $\sigma_{\text{ДРС}}$  в смесях ацетонитрил-вода снижается от  $0.56 \pm 0.03$  ( $\phi_{\text{H}_2\text{O}} = 10$  об. %) до  $0.45 \pm 0.02$  ( $\phi_{\text{H}_2\text{O}} = 60$  об. %) и далее увеличивается до  $0.68 \pm 0.05$  ( $\phi_{\text{H}_2\text{O}} = 90$  об. %) (рис. 4г).

В начале процесса микрофазового разделения при малом содержании осадителя в системе цепи П(D,L)ЛА в ядре мицеллы сольватированы молекулами неселективного органического растворителя и находятся в набухшем состоянии. Однако с увеличением  $\phi_{\text{H}_2\text{O}}$  в водно-органической смеси количество сольватированного органического растворителя в гидрофобном ядре П(D,L)ЛА снижается [16], что, по-видимому, приводит к уменьшению степени растяжения цепей П(D,L)ЛА и соответственно к уменьшению  $D_h$  мицеллы. Увеличение размера мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> и появление второго максимума на ДРС распре-

деления при высоком содержании осадителя в системе ( $\phi_{\text{H}_2\text{O}} \geq 80$  об. %) (Дополнительные материалы, рис. S6) может быть обусловлено снижением скорости межмолекулярного обмена между мицеллами и образованием кинетически “замороженных” структур. Отметим также, что наблюдаемые изменения величин  $D_h$  мицелл П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> с ростом  $\phi_{\text{H}_2\text{O}}$  в водно-органических растворах могут быть связаны с изменением значений второго вириального коэффициента исследуемых смесей, которые, к сожалению, в данной работе не определяли, поэтому поведение сополимеров П(D,L)ЛА<sub>n</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> в водно-органических системах требует более детальных исследований.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным ДРС и ПЭМ, параметры мицелл на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>182</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> с длинным гидрофобным блоком зависят от способа их получения, а именно от природы неселективного органического растворителя (в отличие от мицелл на основе сополимера П(D,L)ЛА<sub>66</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> с коротким блоком П(D,L)ЛА). По-

видимому, в водной дисперсии мицеллы  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> представляют собой неравновесные (кинетически “замороженные”) структуры, межмолекулярный обмен между которыми не происходит или происходит крайне медленно (относительно временной шкалы эксперимента) [28], что может быть связано с достаточно высокой температурой стеклования гидрофобного блока  $P(D,L)LA$ , которая в зависимости от молекулярной массы  $P(D,L)LA$  варьируется от 35 до 60°C [29] (т.е. при комнатной температуре цепи  $P(D,L)LA$  могут находиться в застеклованном состоянии).

До начала мицеллообразования цепи сополимера  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> находятся в молекулярно-дисперсном состоянии в неселективном органическом растворителе, являющимся термодинамически “хорошим” как для  $P(D,L)LA$ , так и для ПЭО блока. В процессе диализа общий для обоих блоков органический растворитель постепенно заменяется на воду – растворитель для гидрофильного ПЭО блока и осадитель для гидрофобного блока  $P(D,L)LA$ . Небольшое количество воды в системе инициирует ассоциацию цепей блока  $P(D,L)LA$  друг с другом за счет гидрофобных-гидрофобных взаимодействий. С увеличением содержания осадителя в водно-органической смеси происходит межфазовое разделение, в результате которого образуется мицеллярное ядро, состоящее из набухших в органическом растворителе цепей гидрофобного блока  $P(D,L)LA$ , и гидрофильная корона ПЭО. На данном этапе благодаря присутствию молекул органического растворителя в мицеллярном ядре и соответственно уменьшению температуры стеклования цепей  $P(D,L)LA$  [30], скорость межмолекулярного обмена между мицеллами высока, т.е. мицеллы являются термодинамически равновесными структурами. Дальнейшее увеличение количества осадителя в системе и последующее удаление неселективного растворителя во время диализа приводит к снижению содержания органического растворителя в ядре  $P(D,L)LA$  и соответственно к росту температуры стеклования цепей  $P(D,L)LA$  до температуры эксперимента (комнатной). В результате межмолекулярный обмен между мицеллами замедляется/прекращается, количество блок-сополимерных цепей, входящих в состав одной мицеллы (агрегационное число), не меняется – мицеллы становятся кинетически “замороженными”. Удаление остатков органического растворителя из системы может приводить к небольшому уменьшению размера мицелл вследствие снижения степени растяжения гидрофобных цепей  $P(D,L)LA$  в ядре. Таким образом, размер и форма финальных мицеллярных структур на основе сополимера  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> с длинным гидрофобным блоком определяется скоростью межмолекулярного обмена между ми-

целлами в процессе диализа, которая в свою очередь зависит от природы используемого неселективного растворителя.

На скорость межмолекулярного обмена в непрерывной фазе может влиять вязкость  $\eta$  общего органического растворителя. Предполагается, что из менее вязких растворителей можно получать мицеллы меньшего размера с малой шириной распределения по размерам. Однако данное предположение не подтвердилось ни для исследуемых нами систем, ни в работах [20, 24]. Величины  $\eta$  общих органических растворителей, используемых для получения мицелл  $P(D,L)LA_n$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> в данной работе, приведены в табл. 3.

Как видно, величина  $\eta$  неселективных растворителей изменяется в ряду ацетон  $\approx$  ацетонитрил  $<$  ТГФ  $<$  ДМФА. Несмотря на то, что значения  $\eta$  ацетона и ацетонитрила близки, величины  $D_h$ ,  $D$ , а также  $\sigma_{ДРС}$  и  $\sigma_{ПЭМ}$  индивидуальных мицелл  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub>, полученных диализом из ацетонитрила, существенно выше соответствующих значений мицелл  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub>, полученных из ацетона (табл. 2). Кроме того, в случае образца из ацетонитрила мы наблюдали наибольшее разнообразие морфологий мицеллярных структур (рис. 3в, 3г).

На скорость межмолекулярного обмена между структурами, формируемыми сополимером  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> в процессе самоорганизации, может влиять количество водородных связей, образуемых между молекулами органического растворителя и цепями гидрофобного блока. Так, предполагается, что использование растворителя с большей величиной параметра растворимости Хансена, отражающего вклад образования водородных связей ( $\delta_H$ ), будет приводить к формированию мицелл большего размера с высокой степенью полидисперсности по размерам, а также к образованию несферических морфологий [20]. В данной работе величина  $\delta_H$  для используемых растворителей возрастает в ряду ацетонитрил  $<$  ацетон  $<$  ТГФ  $<$  ДМФА (табл. 3). Однако, как было показано выше, именно при использовании ацетонитрила в качестве общего растворителя мы получили как индивидуальные сферические мицеллы  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> большего размера с широким распределением по размерам (табл. 2), так и разнообразные несферические мицеллярные структуры (рис. 3в, 3г).

Для объяснения полученной зависимости размеров, ширины распределения по размерам и морфологии мицелл на основе сополимера  $P(D,L)LA_{182}$ -блок-ПЭО<sub>113</sub> от природы неселективного органического растворителя мы оценили величину коэффициентов Флори–Хаггинса, характеризующую совместимость блока  $P(D,L)LA$  и ПЭО с тем или иным растворителем ( $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$

**Таблица 3.** Параметры используемых неселективных органических растворителей

Общий растворитель	$\eta$ , сП	$\delta_H$ , (МПа) <sup>0.5</sup>	$\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$	$\chi_{\text{растворитель-ПЭО}}$	$\gamma$ , мН/м	$R_{\text{растворитель-ПЛА}}$	$R_{\text{растворитель-ПЭО}}$
ТГФ	0.46	8.0	0.14	0.21	4.3	7.9	10.2
Ацетон	0.30	7.0	0.13	0.10	4.1	4.4	4.9
ДМФА	0.80	11.3	0.26	0.12	6.0	11.6	7.7
Ацетонитрил	0.34	6.1	0.49	0.38	8.1	17.7	16.0

Примечание.  $\eta$  – вязкость растворителей [31];  $\delta_H$  – параметр растворимости Хансена, характеризующий вклад образования водородных связей [20, 32];  $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$  – оцененная величина коэффициента Флори–Хаггинса для взаимодействия гомополимера П(D,L)ЛА и органического растворителя;  $\chi_{\text{растворитель-ПЭО}}$  – оцененная величина коэффициента Флори–Хаггинса для взаимодействия гомополимера ПЭО и органического растворителя;  $\gamma$  – оцененное значение поверхностного натяжения между гомополимером П(D,L)ЛА и органическим растворителем;  $R_{\text{растворитель-ПЛА}}$  – критерий совместимости гомополимера П(D,L)ЛА и органического растворителя, рассчитанный по формуле (8);  $R_{\text{растворитель-ПЭО}}$  – критерий совместимости гомополимера ПЭО и органического растворителя, рассчитанный по формуле (8).

и  $\chi_{\text{растворитель-ПЭО}}$  соответственно). Значения  $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$  и  $\chi_{\text{растворитель-ПЭО}}$  рассчитывали по приведенной ниже формуле [20], используя параметры растворимости Хансена (Дополнительные материалы, табл. S2):

$$\chi_{\text{растворитель-полимер}} = \left( \frac{V_M}{RT} \right) [(\delta_D^{\text{растворитель}} - \delta_D^{\text{полимер}})^2 + 0.25(\delta_R^{\text{растворитель}} - \delta_R^{\text{полимер}})^2 + 0.25(\delta_H^{\text{растворитель}} - \delta_H^{\text{полимер}})^2], \quad (6)$$

где  $\chi_{\text{растворитель-полимер}}$  – коэффициент Флори–Хаггинса для полимера в неселективном органическом растворителе,  $V_M$  – молярный объем неселективного органического растворителя,  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $T$  – температура ( $T = 298$  К),  $\delta_D$ ,  $\delta_R$  и  $\delta_H$  – вклады дисперсионных сил, полярных взаимодействий и образования водородных связей в растворимость Хансена  $\delta_T$  соответственно.

Оцененные величины  $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$  и  $\chi_{\text{растворитель-ПЭО}}$  приведены в табл. 3. Согласно теории Флори–Хаггинса, при  $\chi_{\text{растворитель-полимер}} < 0.5$  полимер и растворитель хорошо смешиваются друг с другом, однако чем ниже величина  $\chi_{\text{растворитель-полимер}}$ , тем лучше между ними совместимость [33]. Как следует из табл. 3, все оцененные величины  $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$  и  $\chi_{\text{растворитель-ПЭО}}$  не превышают 0.5, что указывает на хорошую совместимость используемых в работе органических растворителей и сополимеров П(D,L)ЛА<sub>*n*</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub>. Ацетонитрил характеризуется большими значениями  $\chi_{\text{ацетонитрил-ПЛА}}$  и  $\chi_{\text{ацетонитрил-ПЭО}}$  по сравнению с другими растворителями, однако сосуществование сферических индивидуальных мицелл и мицеллярных структур не сферической морфологии мы наблюдали и при использовании ДМФА в качестве общего органического растворителя (рис. 3а, 3б).

На основании теоретически рассчитанных величин  $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$  мы оценили значение поверхностного натяжения  $\gamma$  между П(D,L)ЛА и тем или иным органическим растворителем по формуле [17]

$$\gamma = \frac{k_B T}{a^2} \cdot \left( \frac{\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}}{6} \right)^{0.5}, \quad (7)$$

где  $a$  – длина мономерного звена П(D,L)ЛА цепи ( $a = 0.38$  нм [34]),  $k_B$  – константа Больцмана.

Согласно проведенной оценке, величина  $\gamma$  изменяется в ряду ацетонитрил > ДМФА > ацетон  $\approx$  ТГФ (табл. 3). По-видимому, чем ниже поверхностное натяжение между блоком П(D,L)ЛА и органическим растворителем, тем больше молекул растворителя сольватировано цепями П(D,L)ЛА в ядре мицелл, что в свою очередь приводит к их меньшей температуре стеклования [35, 36]. Как отмечалось выше, меньшая величина температуры стеклования цепей П(D,L)ЛА в мицеллярном ядре может обеспечить большую скорость межмолекулярного обмена между мицеллами в процессе диализа и, как следствие, образование мицелл меньшего размера с малым индексом полидисперсности по размерам, что коррелирует с полученными в данной работе результатами.

Для оценки совместимости блоков П(D,L)ЛА и ПЭО в составе сополимеров П(D,L)ЛА<sub>*n*</sub>-блок-ПЭО<sub>113</sub> и используемых неселективных органических растворителей также рассчитали параметр  $R_{\text{растворитель-полимер}}$ , учитывающий разницу в параметрах растворимости Хансена вещества и растворителя [37]:

$$R_{\text{растворитель-полимер}} = 2\sqrt{(\delta_D^{\text{растворитель}} - \delta_D^{\text{полимер}})^2 + (\delta_P^{\text{растворитель}} - \delta_P^{\text{полимер}})^2 + (\delta_H^{\text{растворитель}} - \delta_H^{\text{полимер}})^2}. \quad (8)$$

Анализ литературы показал, что растворитель считается термодинамически “хорошим” для полимера при  $R_{\text{растворитель-полимер}} \leq 8$  (МПа)<sup>0.5</sup> [38]. Как видно из табл. 3, “хорошими” растворителями для цепей гидрофобного блока П(Д,Л)ЛА являются ацетон и ТГФ, что коррелирует с данными флуоресцентной спектроскопии и ДРС, полученными для водно-органических смесей сополимера П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub>. Так, начало самоорганизации цепей П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> в мицеллярные структуры в ТГФ и ацетоне наблюдали при большем количестве добавленного селективного растворителя (воды), чем в случае ацетонитрила и ДМФА (рис. 4; Дополнительные материалы, рис. S6).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе исследовано влияние неселективного органического растворителя на самоорганизацию сополимеров П(Д,Л)ЛА<sub>66-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> ( $f_{\text{ПЭО}} = 0.52$ ) и П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> ( $f_{\text{ПЭО}} = 0.28$ ) и физико-химические свойства мицелл на их основе, получаемые диализом. Методами ДРС и ПЭМ обнаружено, что природа общего органического растворителя оказывает слабое влияние на размер, полидисперсность по размерам и форму индивидуальных мицелл на основе сополимера П(Д,Л)ЛА<sub>66-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> с коротким гидрофобным блоком П(Д,Л)ЛА. Так, по данным ПЭМ, мицеллы П(Д,Л)ЛА<sub>66-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> обладают сферической формой, их диаметр  $D$  составляет 20–25 нм независимо от типа используемого органического растворителя. Согласно проведенной оценке, степень растяжения цепей П(Д,Л)ЛА в ядре мицелл ( $S_c = 0.5-0.6$ ), площадь поверхности ядра П(Д,Л)ЛА, приходящейся на одну привитую цепь ПЭО ( $s_{\text{int}} = 1.5-1.9$  нм<sup>2</sup>) и приведенная плотность короны ПЭО на поверхности мицеллярного ядра ( $\tilde{\sigma} = 12-15$ ) также слабо зависят от природы неселективного органического растворителя.

В отличие от мицелл П(Д,Л)ЛА<sub>66-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub>, тип общего органического растворителя оказывает существенное влияние на параметры мицелл на основе сополимера П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> с длинным гидрофобным блоком. Обнаружено, что  $D$  индивидуальных мицелл П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> изменяется от 30 до 49 нм в ряду ТГФ  $\approx$  ацетон  $<$  ДМФА  $<$  ацетонитрил, причем мицеллы, полученные из ацетонитрила, характеризуются большей полидисперсностью по размерам. Кроме того, при исследовании методом ПЭМ водных дисперсий мицелл П(Д,Л)ЛА<sub>182-</sub>

блок-ПЭО<sub>113</sub>, полученных из ДМФА, обнаружено сосуществование индивидуальных сферических мицелл, их гантелеподобных агрегатов, состоящих из нескольких частично слившихся частиц, а также агрегатов типа “ожерелье”, длина которых превышала несколько сотен нанометров. Наибольшее разнообразие морфологий наблюдали в случае мицелл П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub>, полученных из ацетонитрила: помимо индивидуальных сферических мицелл на подложке обнаружили короткие цилиндрические частицы, гантелеподобные агрегаты, а также крупные сферические агрегаты с  $D \approx 100-150$  нм, существенно превышающим  $D$  индивидуальных мицелл. Для мицелл П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> также оценили величины  $S_c$  и  $\tilde{\sigma}$ . Обнаружено, что  $S_c$  гидрофобных цепей П(Д,Л)ЛА в мицеллярном ядре и  $\tilde{\sigma}$  привитой короны ПЭО на поверхности ядра П(Д,Л)ЛА изменяются от 0.4 до 0.7 и от 6.5 до 10.7 соответственно в ряду ТГФ  $\approx$  ацетон  $<$  ДМФА  $<$  ацетонитрил, что, по-видимому, приводит к образованию не сферических морфологий при использовании ДМФА и ацетонитрила.

Для объяснения влияния природы неселективного органического растворителя на параметры мицелл на основе сополимера П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub> с длинным гидрофобным блоком в работе оценили величину коэффициента Флори-Хаггинса ( $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$ ) для взаимодействия блока П(Д,Л)ЛА и органического растворителя, а также значение поверхностного натяжения  $\gamma$  между ними. Согласно теоретической оценке, все значения  $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$  не превышают 0.5, однако как  $\chi_{\text{растворитель-ПЛА}}$ , так и  $\gamma$  изменяются в ряду ТГФ  $\approx$  ацетон  $<$  ДМФА  $<$  ацетонитрил. По-видимому, вследствие ухудшения термодинамического качества растворителя относительно блока П(Д,Л)ЛА в ряду ТГФ  $\approx$  ацетон  $>$  ДМФА  $>$  ацетонитрил снижается степень сольватации цепей П(Д,Л)ЛА в ядре мицелл, возрастает их температура стеклования, что затрудняет межмолекулярный обмен между мицеллами в процессе диализа. В результате после полного удаления органического растворителя (ДМФА или ацетонитрила) из системы в полученной водной дисперсии сосуществует множество кинетически “замороженных” мицеллярных морфологий. Экспериментально большую совместимость ТГФ и ацетона с гидрофобным блоком П(Д,Л)ЛА подтвердили методами ДРС и флуоресцентной спектроскопии при исследовании водно-органических смесей сополимера П(Д,Л)ЛА<sub>182-блок-ПЭО</sub><sub>113</sub>. Показано, что в смесях ТГФ-вода и ацетон-вода для начала формирования мицеллярных структур

П(Д,Л)ЛА<sub>182</sub>–блок–ПЭО<sub>113</sub> требуется большее количество осадителя, чем в смесях ДМФА–вода и ацетонитрил–вода.

К статье есть дополнительная информация.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 21-73-00071).

Коллектив авторов благодарит Ресурсные Центры “Оптика” и “Нанозонд” Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” за возможность проведения ДРС и ПЭМ исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nagarajan R., Ganesh K. // J. Chem. Phys. 1989. V. 90. P. 5843.
- Mai Y., Eisenberg A. // Chem. Soc. Rev. 2012. V. 41. P. 5969; Jin B., Chen Y., Luo Y., Li X. // Chinese J. Chem. 2022. V. 41. P. 93; Choicair A., Eisenberg A. // Eur. Phys. J. E. 2003. V. 10. P. 37.
- Phan H., Minut R.I., McCrorie P., Vasey C., Larder R.R., Krumins E., Marlow M., Rahman R., Alexander C., Taresco V., Pearce A.K. // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2019. V. 57. P. 1801.
- Razuvaeva E.V., Kulebyakina A.I., Streltsov D.R., Bakirov A.V., Kamyshinsky R.A., Kuznetsov N.M., Chvalun S.N., Shtykova E.V. // Langmuir. 2018. V. 34. P. 15470.
- Kadina Y.A., Razuvaeva E.V., Streltsov D.R., Sedush N.G., Shtykova E.V., Kulebyakina A.I., Puchkov A.A., Volkov D.S., Nazarov A.A., Chvalun S.N. // Molecules. 2021. V. 26. P. 602.
- Desyatskova A.M., Kuznetsova E.V., Puchkova Y.A., Yastremsky E.V., Bakirov A.V., Dmitryakov P.V., Buzin A.I., Chvalun S.N. // Mendeleev Commun. 2023. V. 33. P. 86.
- Sedush N.G., Kadina Y.A., Razuvaeva E.V., Puchkov A.A., Shirokova E.M., Gomzyak V.I., Kalinin K.T., Kulebyakina A.I., Chvalun S.N. // Nanobiotechnol. Rep. 2021. V. 16. P. 421.
- Ali I., Kareem F., Rahim S., Perveen S., Ahmed S., Shah M.R., Malik M.I. // React. Funct. Polym. 2020. V. 150. P. 104553.
- Efimova A.A., Sybachin A.V., Chvalun S.N., Kulebyakina A.I., Kozlova E.V., Yaroslavov A.A. // Polymer Science B. 2015. V. 57. № 2. P. 140.
- Efimova A.A., Chvalun S.N., Kulebyakina A.I., Kozlova E.V., Yaroslavov A.A. // Polymer Science A. 2016. V. 58. № 2. P. 172.
- Alexis F., Pridgen E., Molnar L.K., Farokhzad O.C. // Mol. Pharm. 2008. V. 5. P. 505.
- Lin Z., Xi L., Chen S., Tao J., Wang Y., Chen X., Li P., Wang Z., Zheng Y. // Acta Pharm. Sin. B. 2021. V. 11. P. 1047.
- Crucho C.I.C., Barros M.T. // Mater. Sci. Eng. C. 2017. V. 80. P. 771.
- Yu Y., Zhang L., Eisenberg A. // Macromolecules. 1998. V. 31. P. 1144.
- Bhargava P., Zheng J.X., Li P., Quirk R.P., Harris F.W., Cheng S.Z.D. // Macromolecules. 2006. V. 39. P. 4880.
- Riley T., Stolnik S., Heald C.R., Xiong C.D., Garnett M.C., Illum L., Davis S.S., Purkiss S.C., Barlow R.J., Gellert P.R. // Langmuir. 2001. V. 17. P. 3168.
- Pijpers I.A.B., Meng F., van Hest J.C.M., Abdelmohsen L.K.E.A. // Polym. Chem. 2020. V. 11. P. 275.
- Simonutti R., Bertani D., Marotta R., Ferrario S., Manzoni D., Mauri M., Gregori M., Orlando A., Masserini M. // Polymer. 2021. V. 218. P. 123511.
- Astafieva I., Zhong X.F., Eisenberg A. // Macromolecules. 1993. V. 26. P. 7339.
- Ahmed F., Discher D.E. // J. Control. Release. 2004. 96. P. 37.
- Tomaszewska E., Soliwoda K., Kadziola K., Tkacz-Szczesna B., Celichowski G., Cichomski M., Szmaja W., Grobelny J. J. Nanomater. 2013. V. 2013. P. 1.
- de Oliveira A.M., Jäger E., Jäger A., Stepánek P., Giacomeli F.C. // Colloids Surf. A. 2013. V. 436. P. 1092.
- Kuznetsova E.V., Kuznetsov N.M., Kalinin K.T., Lebedev-Stepanov P.V., Novikov A.A., Chvalun S.N. // Colloid J. 2022. V. 84. P. 704.
- Glova A.D., Falkovich S.G., Dmitrienko D.I., Lyulin A.V., Larin S.V., Nazarychev V.M., Karttunen M., Lyulin S.V. // Macromolecules. 2018. V. 51. P. 552.
- Zheng J.X., Xiong H., Chen W.Y., Lee K., Van Horn R.M., Quirk R.P., Lotz B., Thomas E.L., Shi A.-C., Cheng S.Z.D. // Macromolecules. 2006. V. 39. P. 641.
- Nagarajan R. // J. Colloid Interface Sci. 2015. V. 449. P. 416.
- Baker G.L., Vogel E.B., Smith III M.R. // Polym. Rev. 2008. V. 48. P. 64.
- Witschi C., Doelker E. // Eur. J. Pharmac. Biopharmac. 1997. V. 43. P. 215.
- Properties of solvents used in organic chemistry. <http://murov.info/orgsolvents.htm> (accessed on April 20, 2023).
- Subrahmanyam R., Gurikov P., Dieringer P., Sun M., Smirnova I. // Gels. 2015. V. 1. P. 291.
- Ovejero G., Pérez P., Romero M.D., Guzmán I., Díez E. // Eur. Polym. J. 2007. V. 43. P. 1444.
- Glova A.D., Melnikova S.D., Mercurieva A.A., Larin S.V., Lyulin S.V. // Polymers. 2019. V. 11. P. 2056.
- Garfield L.J., Petrie S.E. // J. Phys. Chem. 1964. V. 68. P. 1750.
- Chow T.S. // Macromolecules. 1980. V. 13. P. 362.
- Hansen solubility parameters. A user's handbook. Second ed. /Ed. by C.M. Hansen. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis, 2007.
- Venkatram S., Kim C., Chandrasekaran A., Ramprasad R. // J. Chem. Inf. Model. 2019. V. 59. P. 4188.