



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Υπερδιακλαδισμένα Τυχαία Αμφίφιλα Συμπολυμερή
H-[P(DMAEMA-co-BzMA)]: Σύνθεση, Χαρακτηρισμός,
Αυτο-οργάνωση σε Υδατικά Διαλύματα και
Εγκλωβισμός Φαρμάκου**

ΓΚΙΝΟΣΑΤΗ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

ΑΘΗΝΑ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2025

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπερδιακλαδισμένα Τυχαία Αμφίφιλα Συμπολυμερή Η-[P(DMAEMA-co-BzMA)]: Σύνθεση, Χαρακτηρισμός, Αυτο-οργάνωση σε Υδατικά Διαλύματα και Εγκλωβισμός Φαρμάκου.

ΓΚΙΝΟΣΑΤΗ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΑΜ.:7111142300001

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Αστέριος Πίσπας, Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ερμόλαος Ιατρού, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ

Μαρίνος Πιτσικάλης, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ

Αστέριος Πίσπας, Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 17/2/2025

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αμφίφιλα υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή, έχουν προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον λόγω της ικανότητας αυτο-οργάνωσής τους σε υδατικά διαλύματα καθώς και των μοναδικών ιδιοτήτων τους που τα καθιστούν κατάλληλα ως νανοφορείς. Χάρη στη ιδιαίτερη δομή τους και τα πολλαπλά σημεία σύνδεσης, τα πολυμερή αυτά, έχουν την δυνατότητα να εγκλωβίζουν μικρά μόρια, όπως οργανικές χρωστικές και φάρμακα.

Στην παρούσα μελέτη, αναφέρεται η σύνθεση αμφίφιλων υπερδιακλαδισμένων τυχαίων (στατιστικών) συμπολυμερών πολυ(μεθακρυλικού εστέρα της διμεθυλοαμινοαιθανόλης) -co- πολυ(μεθακρυλικού βενζυλεστέρα) ([H-P(DMAEMA-co-BzMA)]) με δύο διαφορετικές αναλογίες DMEMA:BzMA, χρησιμοποιώντας την τεχνική πολυμερισμού RAFT. Η επιλογή των μονομερών πραγματοποιήθηκε με στόχο την χρήση ενός πολυηλεκτρολύτη αποκρινόμενου στο pH και τη θερμοκρασία (DMAEMA) και ενός υδρόφοβου συστατικού (BzMA) ώστε να επιτευχθεί η αμφιφιλικότητα και να μελετηθούν οι επιδράσεις της αρχιτεκτονικής και των συνθηκών του διαλύματος στη συμπεριφορά των συμπολυμερών. Ο μοριακός χαρακτηρισμός πραγματοποιήθηκε μέσω χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγεθών (SEC) και φασματοσκοπικών τεχνικών (¹H-NMR και FT-IR). Η συμπεριφορά αυτο-οργάνωσης των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών σε υδατικά μέσα, συναρτήσκει με μεταβολές του pH, της θερμοκρασίας και της ιοντικής ισχύος, μελετήθηκε μέσω δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS), ηλεκτροφορητικής σκέδασης φωτός (ELS) και φασματοσκοπίας φθορισμού (FS).

Τέλος, εξετάστηκε η ικανότητα των δύο συμπολυμερών να εγκλωβίσουν κουρκουμίνη (CUR), ένα υδρόφοβο, πολυφαινολικό φάρμακο με αποδεδειγμένες αντιφλεγμονώδεις και φθορίζουσες ιδιότητες. Ο εγκλωβισμός αξιολογήθηκε μέσω τεχνικών DLS, UV-Vis, FT-IR και FS, διερευνώντας την αλλαγή της υδροδυναμικής ακτίνας των μικτών νανοσωματιδίων συμπολυμερούς-CUR και τις ιδιότητες εκπομπής φθορισμού τους.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Σύνθεση και χαρακτηρισμός πολυμερών

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Αμφίφιλα υπερδιακλαδισμένα τυχαία συμπολυμερή, πολυμερισμός RAFT, αυτο-οργάνωση, σκέδαση φωτός, εγκλωβισμός, κουρκουμίνη

ABSTRACT

Amphiphilic hyperbranched copolymers have attracted significant interest due to their ability to self-assemble in aqueous solutions and their unique properties, making them suitable as nanocarriers. Their distinctive structure and multiple binding sites allow these polymers to encapsulate small molecules, such as organic dyes and drugs.

In this study, we report the synthesis of amphiphilic hyperbranched random (statistical) copolymers of the poly(dimethylaminoethyl methacrylate)-co-poly(benzyl methacrylate) [H-P(DMAEMA-co-BzMA)] type with two different DMAEMA:BzMA ratios, using the RAFT polymerization technique. The selection of monomers aimed to combine a pH- and temperature-responsive polyelectrolyte (DMAEMA) with a hydrophobic component (BzMA) to achieve amphiphilicity and to investigate the effects of architecture and solution conditions on the copolymers' behavior. Molecular characterization was performed using size exclusion chromatography (SEC) and spectroscopic techniques (¹H-NMR and FT-IR). The self-assembly behavior of the hyperbranched copolymers in aqueous media, as a function of pH, temperature, and ionic strength, was studied using dynamic light scattering (DLS), electrophoretic light scattering (ELS), and fluorescence spectroscopy (FS).

Finally, the ability of the two copolymers to encapsulate curcumin (CUR), a hydrophobic polyphenolic drug with proven anti-inflammatory and fluorescent properties, was investigated. Encapsulation was evaluated using DLS, UV-Vis, FT-IR, and FS, focusing on the changes in the hydrodynamic radius of the mixed copolymer-CUR nanoparticles and their fluorescence emission properties.

SUBJECT AREA: Polymer synthesis, characterization, self-assembly

KEYWORDS: amphiphilic hyperbranched random copolymers, RAFT polymerization, self-assembly, light scattering, encapsulation, curcumin

Αφιερωμένο στην Οικογένειά μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα ερευνητική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, στο πλαίσιο της απόκτησης μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στην Επιστήμη Πολυμερών. Θα ήθελα να εκφράσω την ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη μου προς τον επιβλέποντά μου, Δρ. Αστέριο Πίσπα, Διευθυντή Ερευνών του Ινστιτούτου Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, για την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθειά του καθ'όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Ερμόλαο Ιατρού, τον Δρ. Μαρίνο Πιτσικάλη, Καθηγητές του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Επιστήμη Πολυμερών και Εφαρμογές της στη Βιομηχανία» για τις γνώσεις που αποκόμισα κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους υποψήφιους διδάκτορες Δημήτρη Βαγενά και Αντζέλικα Γεράρδου για την αμέριστη υποστήριξή τους και τις πολύτιμες συμβουλές τους καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής μου εργασίας. Παράλληλα, ευχαριστώ όλους τους ερευνητές και τα μέλη του Ινστιτούτου Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών για την ηθική υποστήριξη και το φιλικό κλίμα συνεργασίας που συνέβαλαν καθοριστικά στην ολοκλήρωση της ερευνητικής μου προσπάθειας.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου προς την οικογένειά μου και τα αγαπημένα μου πρόσωπα για την αδιάκοπη στήριξη, την εμπιστοσύνη και τη συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	18
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	18
1.1 Αμφίφιλα συμπολυμερή.....	18
1.1.1 Τυχαία συμπολυμερή.....	19
1.1.2 Υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή.....	20
1.1.3 Αυτο-οργάνωση αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών.....	22
1.1.4 Παρασκευή υδατικών διαλυμάτων αμφίφιλων συμπολυμερών.....	23
1.2 Πολυηλεκτρολύτες.....	24
1.2.1 Αμφίφιλα συμπολυμερή με συστάδες πολυηλεκτρολύτη.....	26
1.3 Αποκρίσιμα πολυμερή.....	27
1.3.1 pH-Αποκρινόμενα πολυμερή.....	28
1.3.2 Θερμοαποκρινόμενα πολυμερή.....	29
1.3.3 Επίδραση ιοντικής ισχύος.....	30
1.4 Εγκλωβισμός υδρόφοβων ενώσεων σε πολυμερικά νανοσωματίδια.....	31
1.4.1 Κουρκουμίνη.....	31
1.5 Πολυμερισμός Αντιστρεπτής Προσθήκης-Μεταφοράς Αλυσίδας με Απόσπαση (RAFT Polymerization).....	32
1.6 Σκοπός της Παρούσας Εργασίας.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	38
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ	38
2.1 Χρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών (SEC).....	38
2.2 Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού(NMR).....	40
2.3 Φασματοσκοπία υπερύθρου (IR).....	43
2.4 Φασματοσκοπία Φθορισμού (FS).....	45
2.5 Φασματοσκοπία Απορρόφησης Υπεριώδους - Ορατού (UV-Vis Spectroscopy).....	47
2.6 Σκέδαση Φωτός (LS).....	49
2.6.1 Δυναμική Σκέδαση Φωτός (DLS).....	50
2.6.2 Ηλεκτροφορητική σκέδαση φωτός (ELS) – ζ-δυναμικό.....	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	55
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	55

3.1 Υλικά και Αντιδραστήρια	55
3.2 Σύνθεση υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA).....	55
3.3 Αυτο-οργάνωση των HP(DMAEMA-co-BzMA) σε υδατικά διαλύματα	56
3.4 Μελέτη επίδρασης του pH	57
3.5 Μελέτη επίδρασης της θερμοκρασίας	57
3.6 Μελέτη Ιοντικής Ισχύος.....	57
3.6 Εγκλωβισμός κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των HP(DMAEMA-co-BzMA) συμπολυμερών.....	57
3.7 Μελέτη αλληλεπίδρασης πολυμερών – FBS	58
3.8 Μέθοδοι Χαρακτηρισμού	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	62
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	62
4.1 Σύνθεση αμφίφιλων τυχαίων υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA)	62
4.2 Μοριακός χαρακτηρισμός συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA)].....	63
4.3 Μελέτη αυτο-οργάνωσης των συμπολυμερών σε υδατικά διαλύματα.....	67
4.4 Εγκλωβισμός κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των P(DMAEMA-co-BzMA) συμπολυμερών	76
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	90
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ.....	91
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	92
ΑΝΑΦΟΡΕΣ	93

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 4.1: Συνθετική πορεία για την παρασκευή των HP(DMAEMA-co-BzMA)	63
Σχήμα 4.2: Φάσματα ¹ H-NMR των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 (πράσινο) και HB2 (μπλε) (Ο διαλύτης είναι η δευτεριώμενη ακετόνη ((CD ₃) ₂ CO), ενώ τα γράμματα υποδεικνύουν τα αντίστοιχα υδρογόνα στη χημική δομή).	64
Σχήμα 4.3: Χρωματογραφήματα SEC για τα υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή HB1 και HB2.....	65
Σχήμα 4.4: Φάσματα FT-IR των συμπολυμερών HB1 και HB2.	66
Σχήμα 4.5: Προσδιορισμός της κρίσιμης συγκέντρωσης συσσωμάτωσης (CAC) για το HB1 (α) και το HB2 (β) σε pH 7.....	69
Σχήμα 4.6: Κατανομές μεγέθους από την ανάλυση DLS για τα διαλύματα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2 σε (α) pH 3, (β) pH 7 και (γ) pH 10.72	
Σχήμα 4.7: Καμπύλες κατανομής μεγεθών για τα διαλύματα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2 συναρτήσει θερμοκρασία	74
Σχήμα 4.8: Διαγράμματα εξάρτησης της I και της R _h από την επίδραση της ιοντικής ισχύος για τα συμπολυμερή (α) HB1 και (β) HB2 (συγκέντρωση πολυμερούς 10 ⁻³ g/mL, σε pH = 7 και θερμοκρασία 25 °C).....	76
Σχήμα 4.9: Φάσμα FTIR της κourκουμίνης (α) και φάσματα FTIR του συμπολυμερούς HB1 μετά τον εγκλωβισμό κourκουμίνης με μέγιστο ποσοστό εγκλωβισμού 10% w/w (άνω φάσμα) και του συμπολυμερούς HB1 πριν τον εγκλωβισμό κourκουμίνης (κάτω φάσμα) (β).....	79
Σχήμα 4.10: Φάσματα UV-Vis για τα μικτά συσσωματώματα πολυμερούς/ κourκουμίνης HB1 (α) και HB2 (β) με μέγιστο ποσοστό εγκλωβισμού 10% w/w και 20% w/w.....	81
Σχήμα 4.11: Καμπύλη αναφοράς κourκουμίνης σε ακετόνη.....	82
Σχήμα 4.12: Μετρήσεις DLS για τη μελέτη σταθερότητας για τα μικτά νανοσωματίδια πολυμερούς/ κourκουμίνης των συμπολυμερών HB1 (α) και (β) και HB2 (γ) και (δ) με μέγιστο ποσοστό κourκουμίνης 10% w/w και 20% w/w.	85
Σχήμα 4.13: Συγκριτικές κατανομές μεγεθών των συμπολυμερών HB1 και HB2 με εγκλωβισμένη κourκουμίνη σε ποσοστά 10% w/w (α,β) και 20% w/w (γ,δ) σε διαφορετικά μέσα.	87
Σχήμα 4.14: Φάσμα φθορισμού της κourκουμίνης σε ακετόνη (α) και των συσσωματωμάτων HB1 με 10%w/w και 20%w/w ποσοστό εγκλωβισμού κourκουμίνης (β), καθώς και των συσσωματωμάτων HB2 με 10%w/w και 20%w/w ποσοστό εγκλωβισμού κourκουμίνης (γ).....	89

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Αναπαράσταση συμπολυμερών με διαφορετικές αρχιτεκτονικές.	19
Εικόνα 1.2: Υποκατηγορίες δενδρικών πολυμερών.....	21
Εικόνα 1.3: Σχηματική αναπαράσταση ενός κατιοντικού και ενός ανιοντικού πολυηλεκτρολύτη	25
Εικόνα 1.4: Σχηματική αναπαράσταση των διαγραμμάτων φάσης των πολυμερών, για πολυμερή που εμφανίζουν LCST (a) και UCST (b).	29
Εικόνα 1.5: Δομικά χαρακτηριστικά των thiocarbonylthio CTAs και το ενδιάμεσο προϊόν που σχηματίζεται κατά την προσθήκη ριζών.	33
Εικόνα 1.6: Μηχανισμός πολυμερισμού RAFT.....	35
Εικόνα 2.1: Σχηματική αναπαράσταση του διαχωρισμού ενός πολυμερικού διαλύματος με χρήση της χρωματογραφίας SEC	39
Εικόνα 2.2: Σχηματική αναπαράσταση οργανολογίας της SEC/GPC.	40
Εικόνα 2.3: Αναπαράσταση φασματομέτρου NMR.....	42
Εικόνα 2.4: Σχηματική αναπαράσταση ενός φασματομέτρου FT-IR.....	45
Εικόνα 2.5: Σχηματική αναπαράσταση των διαδικασιών της διέγερσης, δονητικής επαναφοράς και αποδιέγερσης.....	46
Εικόνα 2.6: Σχηματική αναπαράσταση της πειραματικής διάταξης φασματοσκοπίας φθορισμού.....	47
Εικόνα 2.7: Απλοποιημένη σχηματική απεικόνιση ενός φασματοφωτόμετρου UV-Vis. .	49
Εικόνα 2.8:Σχηματική αναπαράσταση πειραματικής διάταξης DLS.	52
Εικόνα 2.9: Απεικόνιση της κατανομής των ιόντων του διαλύματος γύρω από ένα φορτισμένο σωματίδιο.	53

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Συμπολυμερή HP(DMAEMA-co-BzMA) που συντέθηκαν και ποσότητες αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν.....	56
Πίνακας 2: Μοριακά χαρακτηριστικά συμπολυμερώνHP(DMAEMA-co-BzMA).....	65
Πίνακας 3: Τιμές CAC των συμπολυμερών HB1 και HB2.	69
Πίνακας 4:Τιμές μετρήσεων I_1/I_3 των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών P(DMAEMA-co-BzMA) σε διαφορετικές τιμές pHγια συγκέντρωση πολυμερούς 10^{-3} g/mL.....	69
Πίνακας 5: Αποτελέσματα DLS των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2 σε υδατικά μέσα.....	74
Πίνακας 6: Δεδομένα DLS πριν και μετά τον εγκλωβισμό κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2.	77
Πίνακας 7: Μετρήσεις ζ-δυναμικού των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών P(DMAEMA-co-BzMA) μετά τον εγκλωβισμό κουρκουμίνης σε pH 7 και θερμοκρασία 25 °C.....	78
Πίνακας 8: Ποσοστά εγκλωβισμού κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των HP(DMAEMA-co-BzMA).....	82

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα ερευνητική εργασία εστιάζει στη σύνθεση και τον χαρακτηρισμό καινοτόμων αμφίφιλων τυχαίων υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών, καθώς και στη μελέτη της αυτο-οργάνωσής τους σε υδατικά διαλύματα και της ικανότητάς τους να εγκλωβίζουν υδρόφοβες ουσίες στις νανοδομές τους.

Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται βασικές πληροφορίες σχετικά με τα αμφίφιλα, υπερδιακλαδισμένα και αποκρινόμενα συμπολυμερή και τις ιδιότητες αυτο-οργάνωσής τους σε υδατικά διαλύματα. Επιπλέον, περιγράφεται λεπτομερώς η τεχνική πολυμερισμού RAFT που χρησιμοποιήθηκε στη σύνθεση, ενώ παράλληλα διατυπώνεται ο σκοπός της παρούσας μελέτης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφονται οι βασικές αρχές λειτουργίας των τεχνικών και των οργάνων που εφαρμόστηκαν για τον χαρακτηρισμό των παρασκευασθέντων συμπολυμερών. Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύεται λεπτομερώς η πειραματική διαδικασία, περιλαμβάνοντας τη σύνθεση, τον χαρακτηρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων των συμπολυμερών.

Το τέταρτο κεφάλαιο περιλαμβάνει την παρουσίαση και συζήτηση των αποτελεσμάτων, συνοδευόμενη από σχετικά διαγράμματα, σχήματα, εικόνες και πίνακες, καθώς και την ανάλυση και ερμηνεία τους. Στο τελευταίο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα συνολικά συμπεράσματα που προέκυψαν από τα πειράματα και την ανάλυση των δεδομένων.

Όλα τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν στο Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

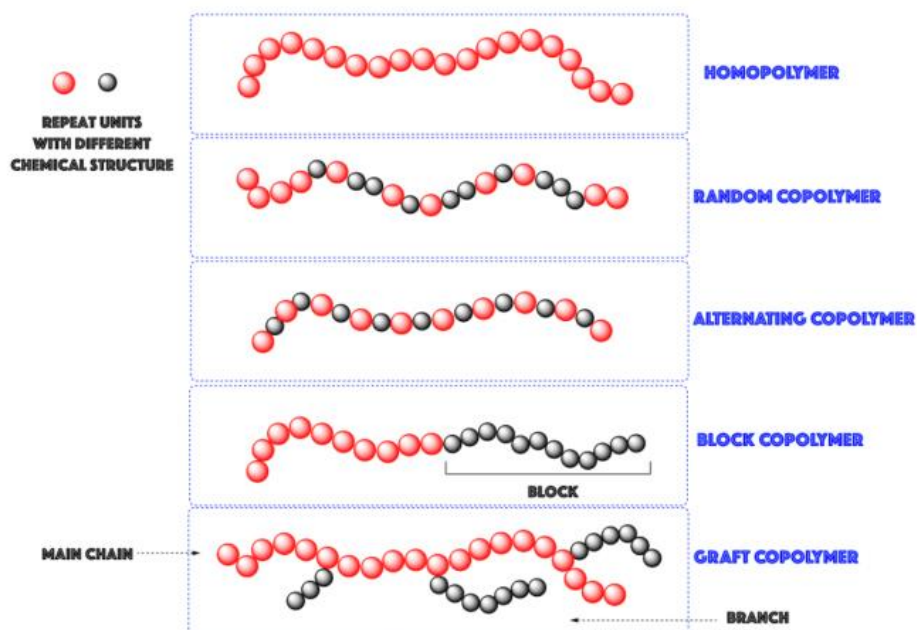
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αμφίφιλα συμπολυμερή

Τα πολυμερή, είναι μεγάλα μόρια που αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες δομικές μονάδες (μονομερή), συνδεδεμένες μέσω ομοιοπολικών δεσμών. Τα πολυμερή διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με την σύσταση και την δομή τους. Μια κύρια κατηγοριοποίηση αφορά τα ομοπολυμερή (homopolymers), τα οποία αποτελούνται από ένα μόνο είδος μονομερούς, και τα συμπολυμερή (copolymers), τα οποία περιέχουν δύο ή περισσότερα διαφορετικά είδη μονομερών. Τα συμπολυμερή, ανάλογα με τη διεύθυνση των δομικών τους μονάδων κατά μήκος της αλυσίδας, μπορούν να διακριθούν σε διάφορες κατηγορίες, όπως τα τυχαία (random ή statistical), τα εναλλασσόμενα (alternating), τα κατά συστάδες (block), και τα εμβολιασμένα (graft) συμπολυμερή.

Μία ιδιαίτερη κατηγορία συμπολυμερών, τα αμφίφιλα συμπολυμερή, έχουν σημαντικό ρόλο στην επιστήμη των πολυμερών. Τα αμφίφιλα συμπολυμερή αποτελούνται από μονομερή που διαλύονται σε διαφορετικούς διαλύτες, όπως τα υδρόφιλα και τα υδρόφοβα, στην περίπτωση που ο διαλύτης είναι το νερό. Η πιο ενδιαφέρουσα ιδιότητα των αμφίφιλων συμπολυμερών είναι η ικανότητά τους να αυτο-οργανώνονται σε νανοδομές όταν διαλυθούν σε έναν εκλεκτικό διαλύτη, δηλαδή σε έναν διαλύτη που είναι καλός για μόνο ένα από τα μονομερή ή πολυμερή συστατικά τους [1]. Η τάση των διαφορετικών τμημάτων των αμφίφιλων πολυμερών να συγκεντρώνονται σε συγκεκριμένα μέρη της αλυσίδας, οδηγεί στην δημιουργία δομών οι οποίες είναι εξαιρετικά χρήσιμες για πολλές εφαρμογές, όπως ο εγκλωβισμός φαρμάκων (drug encapsulation), η γονιδιακή μεταφορά/έκφραση (gene transfection) και η βιοαπεικόνιση (bioimaging) [2].



Εικόνα 1.1: Αναπαράσταση συμπολυμερών με διαφορετικές αρχιτεκτονικές [2].

1.1.1 Τυχαία συμπολυμερή

Τα τυχαία ή στατιστικά συμπολυμερή αποτελούν μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα κατηγορία πολυμερών, καθώς παρουσιάζουν μοναδικές ιδιότητες που τα διαφοροποιούν από τα αντίστοιχα ομοπολυμερή. Σε αυτά, τα διάφορα επαναλαμβανόμενα δομικά στοιχεία κατανέμονται τυχαία κατά μήκος της πολυμερικής αλυσίδας. Το γεγονός αυτό τους προσδίδει καινούρια ξεχωριστά χαρακτηριστικά, καθώς οι ιδιότητές τους προκύπτουν από τον συνδυασμό των χαρακτηριστικών των συστατικών μονομερών.

Όταν τα αμφίφιλα συμπολυμερή έχουν τυχαία κατανεμημένες υδρόφοβες και υδρόφιλες ομάδες κατά μήκος της πολυμερικής αλυσίδας, μπορούν να αυτοοργανώνονται σε εκλεκτικούς διαλύτες σχηματίζοντας νανοδομές, όπως μικκύλια [3]. Αυτές οι νανοδομές είναι πιο δυναμικές και ευέλικτες σε σύγκριση με τα μικκύλια που σχηματίζονται από άλλα συμπολυμερή, λόγω των ασθενών αλληλεπιδράσεων που μπορούν να επηρεάσουν τα τυχαία συμπολυμερή. Επιπλέον, τα τυχαία συμπολυμερή, μπορούν να συντεθούν απλά και γρήγορα με τον συμπολυμερισμό δύο διαφορετικών μονομερών σε ένα μόνο στάδιο, σε αντίθεση με τα συσταδικά συμπολυμερή συντίθενται με πολυμερισμό μέσω πολλών σταδίων. Το γεγονός αυτό, καθιστά τα τυχαία αμφίφιλα συμπολυμερή ελκυστικά, τόσο για την έρευνα όσο και για την βιομηχανία [4].

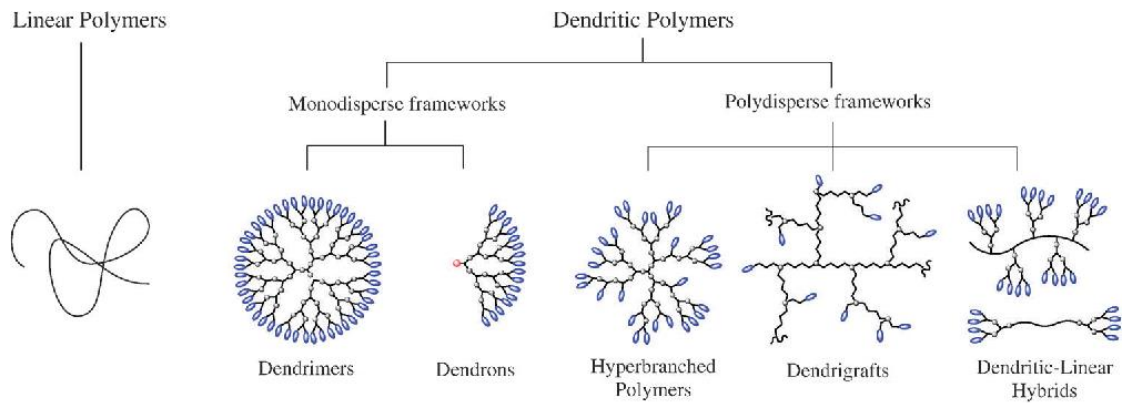
1.1.2 Υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή

Υπάρχουν τρεις βασικές κατηγορίες πολυμερών οι οποίες διακρίνονται σύμφωνα με την μακρομοριακή αρχιτεκτονική: τα γραμμικά (linear), τα διακλαδισμένα (branched), και τα δικτυωμένα ή διασταυρωμένα (cross-linked) πολυμερή. Στα διακλαδισμένα πολυμερή ανήκει μια σημαντική υποκατηγορία, τα δενδριτικά πολυμερή. Αυτά τα μακρομόρια παρουσιάζουν έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς εξετάζονται η σύνθεση, οι ιδιότητές τους και οι πιθανές εφαρμογές τους. Τα δενδριτικά πολυμερή έχουν τρισδιάστατη δομή με επαναλαμβανόμενες μονάδες διακλάδωσης και τα νανοσωματίδια τα οποία σχηματίζουν παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον [5], [6], [7].

Τα πολυμερή αυτά, μπορούν να χωριστούν σε υπερδιακλαδισμένα πολυμερή (random hyperbranched), δενδριτικά εμβολιασμένα πολυμερή (dendrigrfts), δενδριτικούς κλάδους (dendrons), και δενδριμερή πολυμερή (dendrimers).

Τα δενδριμερή πολυμερή και οι δενδριτικοί κλάδοι χαρακτηρίζονται από καλά καθορισμένες (περιοδικές) και ελεγχόμενες δομές, καθώς ο βαθμός διακλάδωσής τους μπορεί να ρυθμιστεί. Αντίθετα, τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή έχουν τυχαίες διακλαδώσεις, γεγονός που τα διακρίνει από τα δύο πρώτα. Ωστόσο, η σύνθεση των δενδριμερών και των δενδριτικών κλάδων είναι σύνθετη, απαιτώντας πολλά στάδια σύνθεσης/επεξεργασίας.

Για αυτόν τον λόγο, τα τελευταία χρόνια, η έρευνα έχει στραφεί προς τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή ως μια πιο απλή και πρακτική εναλλακτική λύση. Τα πολυμερή αυτά προσφέρουν παρόμοια πλεονεκτήματα, αλλά η παραγωγή τους είναι συνήθως εφικτή σε ένα μόνο στάδιο. Επιπλέον, λόγω του μεγάλου αριθμού διακλαδώσεων στη δομή τους, έχουν πιο πυκνή/διαφορετική κατανομή μονομερικών στοιχείων στο χώρο σε σχέση με τα γραμμικά ενώ διαθέτουν πολυάριθμες λειτουργικές τελικές (και ενδομοριακές) ομάδες, οι οποίες επιτρέπουν πολλαπλές τροποποιήσεις. Αυτή η δυνατότητα τροποποίησης διευρύνει τις ιδιότητές τους και ενισχύει την καταλληλότητά τους για διάφορες εφαρμογές [8], [9].



Εικόνα 1.2: Υποκατηγορίες δενδριτικών πολυμερών [10].

Η τρισδιάστατη δομή των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών, προσφέρει πλεονεκτήματα σε σχέση με τα κλασσικά γραμμικά πολυμερή. Η έρευνα γύρω από τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή έχει επεκταθεί ραγδαία, εστιάζοντας στη σύνθεση, την αυτο-οργάνωση και τις διάφορες εφαρμογές τους. Χαρακτηριστικά, όπως το χαμηλό ιξώδες, η υψηλή διαλυτότητα και η πυκνότητα λειτουργικών τελικών/ενδομοριακών ομάδων, τα καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμα για τη μεταφορά φαρμάκων, τη μηχανική ιστών και τον σχεδιασμό προηγμένων υλικών. Συγκριτικά με τα γραμμικά πολυμερή, τα υπερδιακλαδισμένα εμφανίζουν χαμηλότερη μοριακή περιπλοκή, υψηλότερη δραστικότητα και αυξημένη ικανότητα εγκλωβισμού υδρόφιλων και υδρόφοβων μορίων, λόγω της ακανόνιστης, σφαιρικής (globular) αρχιτεκτονικής τους. Επιπλέον, η αυτο-οργάνωσή τους ενισχύει τη δυνατότητα σχηματισμού σταθερών δομών, γεγονός που τα καθιστά ιδανικά για στοχευμένη μεταφορά φαρμάκων και άλλες βιοϊατρικές εφαρμογές [11], [12].

Συγκεκριμένα, τα αμφίφιλα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή διαθέτουν διακλαδισμένη δομή με πολλαπλά σημεία δέσμευσης, επιτρέποντας τον αποτελεσματικό εγκλωβισμό μικρών μορίων [13]. Επιπλέον, τα αποκρινόμενα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή μπορούν να ανταποκριθούν σε περιβαλλοντικές μεταβολές, όπως το pH και η θερμοκρασία, υποβάλλοντας σημαντικές αλλαγές στο σχήμα, τον όγκο ή την κατάσταση φάσης τους [14].

Ο βαθμός διακλάδωσης, είναι ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών, που ορίζεται από την αναλογία των δενδριτικών, τελικών και γραμμικών μονάδων στη δομή τους. Οι διαδικασίες παρασκευής αυτών των πολυμερών σε ένα στάδιο οδηγούν σε μη ελεγχόμενη στατιστική ανάπτυξη, με αποτέλεσμα οι δομές που προκύπτουν να μην είναι τέλειες και να εμφανίζουν δείκτη πολυδιασποράς μεγαλύτερο της μονάδας. Σε αντίθεση με τα δενδριμερή, ο έλεγχος του μοριακού βάρους στα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή είναι πιο δύσκολος.

Η στατιστική φύση των αντιδράσεων σύζευξης, η στερεοχημική παρεμπόδιση των αναπτυσσόμενων αλυσίδων και η δραστικότητα των λειτουργικών ομάδων οδηγούν

στην ανάπτυξη δύο ειδών μονάδων στη δομή του μακρομορίου: των δενδριτικών και των γραμμικών. Οι γραμμικές μονάδες, γνωστές και ως «ελαττώματα» (defects), φέρουν μια δραστική ομάδα B που δεν έχει αντιδράσει περαιτέρω, ενώ οι τελικές μονάδες έχουν δύο ομάδες B. Αντίθετα, τα δενδριτικά τμήματα αποτελούνται από μονομερή που έχουν αντιδράσει πλήρως και δεν διαθέτουν δραστικές ομάδες.

Ο βαθμός διακλάδωσης για ένα τέλειο δενδριμερές ισούται με 1, ενώ για ένα γραμμικό πολυμερές είναι 0. Δύο ορισμοί έχουν προταθεί για τον μέσο βαθμό διακλάδωσης. Ο πρώτος βασίζεται στον λόγο του αθροίσματος των δενδριτικών (D) και τελικών (T) τμημάτων προς το συνολικό αριθμό όλων των τμημάτων της δομής, ενώ ο δεύτερος, που θεωρείται πιο ακριβής για μακρομόρια με χαμηλό μοριακό βάρος, δεν περιλαμβάνει τις τελικές μονάδες και επικεντρώνεται στις δενδριτικές και γραμμικές μονάδες [15], [16].

Πρώτος ορισμός:
$$(DB) = \frac{D + T}{D + T + L}$$

Δεύτερος ορισμός:
$$DB = \frac{2D}{2D + L} \text{ , αφού } D_{\text{max}} = D + (1/2)L$$

1.1.3 Αυτο-οργάνωση αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η αυτο-οργάνωση των αμφίφιλων συμπολυμερών σε νανοδομές λαμβάνει χώρα όταν αυτά εισέρχονται σε έναν εκλεκτικό διαλύτη, δηλαδή σε ένα περιβάλλον όπου ο διαλύτης είναι κατάλληλος μόνο για ένα από τα μονομερή ή πολυμερή τους συστατικά. Η αλυσίδα ενός τυχαίου αμφίφιλου συμπολυμερούς περιέχει υδρόφοβα και υδρόφιλα τμήματα όταν ο διαλύτης είναι το νερό. Τα υδρόφοβα τμήματα, αποτελούν τον πυρήνα, ενώ τα υδρόφιλα τμήματα, τα οποία είναι διαλυτά, περιβάλλουν τον πυρήνα και σχηματίζουν την «κορώνα». Αυτή η διάταξη σταθεροποιεί τανανοσωματίδια (nanoparticles) και αποτρέπει την καθίζηση των συσσωματωμάτων. Η δομή που προκύπτει είναι γνωστή ως μικκύλιο [3], [17], [18].

Ένα από τα πιο αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά των μικκυλίων που σχηματίζονται από αμφίφιλα συμπολυμερή είναι η ικανότητά τους να ενσωματώνουν υδρόφοβα μόρια σε υδατικό περιβάλλον. Ο υδρόφοβος πυρήνας τους παρέχει ένα κατάλληλο μικροπεριβάλλον για την ένταξη υδρόφοβων μορίων, είτε αυτά είναι μικρά είτε μεγαλύτερης μάζας.

Σε υδατικό διάλυμα, τα τυχαία γραμμικά συμπολυμερή συνήθως αυτο-οργανώνονται μέσω ενδομοριακής αλλαγής της διαμόρφωσης της πολυμερικής αλυσίδας, μια

διαδικασία γνωστή ως ενδομοριακή αναδίπλωση (intramolecular self-folding). Αυτή οδηγεί στο σχηματισμό μονομοριακών μικκυλίων (unimer micelles). Η αναλογία μεταξύ υδρόφοβων και υδρόφιλων τμημάτων, καθώς και το μήκος της πολυμερικής αλυσίδας (βαθμός πολυμερισμού, DP), παίζουν καθοριστικό ρόλο στον τρόπο αυτο-οργάνωσης [3], [19].

Όταν το υδρόφοβο ποσοστό είναι σημαντικά μικρότερο από το υδρόφιλο, οι πολυμερικές αλυσίδες υποβάλλονται σε ενδομοριακή αναδίπλωση και σχηματίζουν μονομοριακά μικκύλια με υδρόφοβους πυρήνες. Αυτό συμβαίνει επειδή οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, λόγω της περιορισμένης παρουσίας υδρόφοβων τμημάτων, δεν μπορούν να υπερिशύσουν των δεσμών υδρογόνου με το νερό. Αντίθετα, όταν αυξάνεται το υδρόφοβο ποσοστό, τα τυχαία συμπολυμερή τείνουν να αυτο-οργανώνονται διαμοριακά, σχηματίζοντας συσσωματώματα πολλαπλών αλυσίδων (multichain aggregates) [3], [19].

Κάθε τυχαίο συμπολυμερές χαρακτηρίζεται από ένα όριοβαθμού πολυμερισμού, που εξαρτάται από τη σύστασή του και ορίζεται ως DP_{th} (composition-dependent threshold degree of polymerization). Όταν το DP είναι μικρότερο από το DP_{th} , η αυτο-οργάνωση πραγματοποιείται διαμοριακά, με το μέγεθος των σχηματιζόμενων συσσωματωμάτων να αυξάνεται καθώς αυξάνεται το υδρόφοβο ποσοστό. Αντίθετα, οι πολυμερικές αλυσίδες με DP μεγαλύτερο από το DP_{th} τείνουν να υποβάλλονται σε ενδομοριακή αναδίπλωση [3], [19].

Τα υπερδιακλαδισμένα αμφίφιλα συμπολυμερή παρουσιάζουν ενδιαφέρον στον τρόπο αυτο-οργάνωσής τους, καθώς διαθέτουν μια μοναδική, ακανόνιστη δομή με υψηλή πυκνότητα λειτουργικών τελικών/ενδομοριακών ομάδων, η οποία τα καθιστά ιδανικά για αυτο-οργάνωση σε ποικίλες νανοδομές. Παρά την τυχαία διακλάδωση και τη φαινομενική δυσκολία στην αυτο-οργάνωση σε δομές, τα υπερδιακλαδισμένα αμφίφιλα συμπολυμερή, μπορούν να σχηματίσουν δομές-όπως κυστίδια ή συσσωματώματα-πιο σταθερές από αυτές που σχηματίζουν τα γραμμικά αμφίφιλα συμπολυμερή ή τα πολυμερή μικρού μοριακού βάρους. Αυτές οι δομές εμφανίζουν ελεγχόμενες ιδιότητες και λειτουργίες, επιτρέποντας τον εγκλωβισμό και διαλυτοποίηση μορίων διαφορετικής πολικότητας, καθιστώντας τα ιδιαίτερα ενδιαφέροντα για βιολογικές και βιοϊατρικές εφαρμογές, ενώ έχουν αναφερθεί πολυάριθμες περίτεχνες δομές με ποικίλες μορφολογίες και λειτουργικότητες [12], [14], [20].

1.1.4 Παρασκευή υδατικών διαλυμάτων αμφίφιλων συμπολυμερών

Η αυτο-οργάνωση των αμφίφιλων συμπολυμερών αποτελεί μια αποδοτική μέθοδο για τη δημιουργία νανοδομών με ποικιλία μορφολογιών. Παρόλο που η πλειονότητα των ερευνών επικεντρώνεται στα συμπολυμερή κατά συστάδες, λόγω της δυνατότητας ελέγχου της διαμόρφωσής τους μέσω παραμέτρων όπως το μοριακό

βάρος, το μήκος και η χημική σύνθεση των συστάδων, τα τυχαία συμπολυμερή σπάνια αξιοποιούνται λόγω της αδυναμίας ελέγχου των χαρακτηριστικών τους.

Η διαδικασία σχηματισμού μικκυλίων στα αμφίφιλα συμπολυμερή κατά συστάδες γίνεται σε εκλεκτικούς διαλύτες, όταν η συγκέντρωση ξεπεράσει την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση (critical micelle concentration, CMC). Σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτή, οι πολυμερικές αλυσίδες βρίσκονται σε μορφή μοριακά διαλυμένων μεμονωμένων αλυσίδων (unimer chains), ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις συνυπάρχουν με πολυμοριακά μικκύλια σε θερμοδυναμική ισορροπία. Στην περίπτωση των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών όπου συνήθως δεν σχηματίζονται καθορισμένα μικκύλια, αντί για την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση γίνεται λόγος για την κρίσιμη συγκέντρωση συσσωμάτωσης (critical aggregation concentration, CAC) [21].

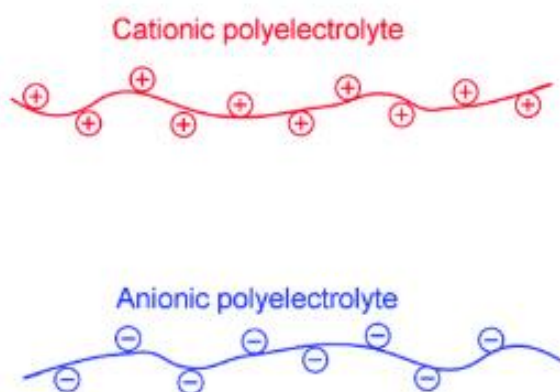
Η προετοιμασία μικκυλιακών διαλυμάτων επιτυγχάνεται κυρίως με τρεις τρόπους. Ο πρώτος τρόπος περιλαμβάνει τη διάλυση του συμπολυμερούς σε έναν εκλεκτικό διαλύτη για μία από τις συστάδες, υπό ανάδευση ή θέρμανση, μέχρι την επίτευξη ισορροπίας. Στη δεύτερη μέθοδο, το συμπολυμερές διαλύεται σε κοινό διαλύτη για τις δύο συστάδες και στη συνέχεια προστίθεται σε υδατικό μέσο, ενώ ο οργανικός διαλύτης απομακρύνεται μέσω εξάτμισης, οδηγώντας στη δημιουργία αυτοοργανωμένων δομών. Η τρίτη μέθοδος περιλαμβάνει τη διάλυση του συμπολυμερούς σε κοινό οργανικό διαλύτη, την εξάτμιση του διαλύτη και το σχηματισμό λεπτού υμενίου και την τελική επαναδιάλυση των σχηματισμένων δομών στο υμένιο σε υδατικό μέσο, με ή χωρίς θέρμανση ή υπερήχηση.

Για τα τυχαία αμφίφιλα συμπολυμερή, οι μέθοδοι αυτο-οργάνωσης είναι παρόμοιες, με την απευθείας διάλυση σε υδατικά ή οργανικά μέσα να αποτελεί τη βασική προσέγγιση λόγω της αλληλουχίας μονομερικών μονάδων στο μόριο. Όταν η ασυμβατότητα είναι έντονη, οι διαδικασίες διάλυσης και εξάτμισης του διαλύτη, όπως στις δύο τελευταίες μεθόδους, χρησιμοποιούνται πιο συχνά για την επίτευξη της απαιτούμενης οργάνωσης [22].

1.2 Πολυηλεκτρολύτες

Οι πολυηλεκτρολύτες είναι πολυμερικά μακρομόρια με μεγάλο αριθμό ιοντικών ομάδων, οι οποίες όταν βρίσκονται σε υδατικά διαλύματα, είναι ιονισμένες. Όταν οι ομάδες δίστανται σε υδατικό διάλυμα, δημιουργείται ένα αντισταθμιστικό ιόν αντίθετου φορτίου για κάθε ομάδα [23]. Οι πολυηλεκτρολύτες διαχωρίζονται σε ισχυρούς και ασθενείς, με βάση το βαθμό διάστασης των ιοντικών ομάδων. Στους ισχυρούς πολυηλεκτρολύτες, οι ιοντιζόμενες ομάδες δίστανται πλήρως στο νερό,

ενώ στους ασθενείς δίστανται πλήρως μόνο κατά την εξουδετέρωση, δηλαδή με μεταβολή του pH του διαλύματος. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς πολυηλεκτρολύτες δεν είναι πλήρως φορτισμένοι σε διάλυμα, και το συνολικό τους φορτίο επηρεάζεται από παράγοντες όπως το pH, η συγκέντρωση αντισταθμιστικών ιόντων και η ιοντική ισχύς του διαλύματος [24].



Εικόνα 1.3: Σχηματική αναπαράσταση ενός κατιοντικού και ενός ανιοντικού πολυηλεκτρολύτη [25]

Η διαμόρφωση της πολυμερικής αλυσίδας παίζει καθοριστικό ρόλο στη συμπεριφορά των πολυηλεκτρολυτών. Οι φορτισμένες αλυσίδες τείνουν να υιοθετούν πιο εκτεταμένες διαμορφώσεις λόγω των ηλεκτροστατικών απώσεων μεταξύ των φορτισμένων τμημάτων τους. Αν η ιοντική ισχύς του διαλύματος αυξηθεί, για παράδειγμα μέσω της προσθήκης άλατος, παρατηρείται προάσπιση των φορτίων και εξασθένιση των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων. Αυτό οδηγεί τις αλυσίδες σε λιγότερο εκτεταμένες διαμορφώσεις, παρόμοιες με αυτές των ουδέτερων πολυμερών. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως φαινόμενο του πολυηλεκτρολύτη "polyelectrolyte effect".

Οι πολυηλεκτρολύτες ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με τη σύνθεση και τη συμπεριφορά τους. Υπάρχουν φυσικοί πολυηλεκτρολύτες, όπως το DNA, και χημικά συντεθειμένοι, καθώς και πολυοξέα, πολυβάσεις και πολυαμφολύτες, ανάλογα με την ηλεκτροχημική συμπεριφορά τους. Τα πολυοξέα, για παράδειγμα, περιλαμβάνουν ομάδες όπως $-\text{COOH}$, οι οποίες κατά τη διάσπαση τους αποδίδουν αρνητικά φορτισμένα πολυανιόντα και πρωτόνια (H^+). Αντίθετα, οι πολυβάσεις περιλαμβάνουν ομάδες όπως $-\text{NH}_2$, που σχηματίζουν πολυκατιόντα με την πρόσληψη πρωτονίων.

Οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, κυρίως Coulomb, επηρεάζουν έντονα τις ιδιότητες των πολυηλεκτρολυτών, αλλά σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, οι δεσμοί υδρογόνου και η δημιουργία διπόλων. Αυτές οι δυνάμεις επηρεάζουν τη σταθερότητα των σχηματιζόμενων συσσωματωμάτων,

καθώς και τη συμπεριφορά τους στο διάλυμα, όπως την καταβύθιση. Η ελεγχόμενη διάσταση των ιοντικών ομάδων, π.χ., μέσω μεταβολής του pH ή συμπολυμερισμού ιοντικών και μη ιοντικών μονομερών, επιτρέπει την προσαρμογή της πυκνότητας φορτίου και κατ' επέκταση των ιδιοτήτων του συστήματος [26].

Η διαλυτότητα στο νερό, η βιοσυμβατότητα, ο πολικός χαρακτήρας και η αποκρισιμότητα στο pH, καθώς και η τάση τους να σχηματίζουν σύμπλοκα με αντίθετα φορτισμένους πολυηλεκτρολύτες, δημιουργούν ευρεία γκάμα δομών και έχουν οδηγήσει σε ποικίλες πρακτικές εφαρμογές. Οι πολυηλεκτρολύτες, χρησιμοποιούνται στη δημιουργία μεμβρανών, την κατασκευή βιοσυμβατών εμφυτευμάτων και ως "έξυπνα" υλικά για την ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμακευτικών ουσιών. Αυτή η μοναδική συνδυαστική φύση των πολυηλεκτρολυτών τους καθιστά επιστημονικά και τεχνολογικά κρίσιμους, προάγοντας την έρευνα για νέες εφαρμογές και βελτιστοποίηση των ιδιοτήτων τους [27], [28].

1.2.1 Αμφίφιλα συμπολυμερή με συστάδες πολυηλεκτρολύτη

Τα αμφίφιλα συμπολυμερή που περιέχουν συστάδες πολυηλεκτρολυτών αποτελούν αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος, καθώς συνδυάζουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των πολυηλεκτρολυτών, των αμφίφιλων συμπολυμερών και των επιφανειοδραστικών ουσιών. Οι μοναδικές και ασυνήθιστες ιδιότητές τους επιτρέπουν την εφαρμογή τους σε πληθώρα τεχνολογικών και βιολογικών διεργασιών. Οι ιδιότητες αυτές προκύπτουν από τη δυνατότητα αυτο-οργάνωσης που επιδεικνύουν σε υδατικά διαλύματα, με τις συνθήκες όπως το pH, η θερμοκρασία και η ιοντική ισχύς να παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δομή και τη συμπεριφορά τους [29].

Αυτή η αυτο-οργάνωση οδηγεί στη δημιουργία μικκυλιακών δομών, με υδρόφοβο πυρήνα και πολυηλεκτρολυτική κορώνα. Οι ιδιότητές τους εξαρτώνται από τον βαθμό διάστασης των φορτισμένων ομάδων, την πολική αλληλεπίδραση, καθώς και τις συγκεντρώσεις άλατος στο διάλυμα. Οι μικκυλιακές δομές με υψηλή συγκέντρωση αλυσίδων μοιάζουν με τις λεγόμενες "σφαιρικές πολυηλεκτρολυτικές βούρτσες" και παρέχουν ένα ιδανικό πεδίο για τη μελέτη πολυηλεκτρολυτικών ιδιοτήτων [30].

Επιπλέον, με την αύξηση του μήκους της υδρόφοβης συστάδας, τα πολυμερή αυτά μπορούν να σχηματίσουν και άλλες δομές πέρα από μικκύλια. Η συνύπαρξη αυτών των δομών σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης αναδεικνύει την ευελιξία αυτών των συστημάτων και διευρύνει τις δυνατότητες εφαρμογής τους [24], [31].

1.3 Αποκρίσιμα πολυμερή

Τα τελευταία χρόνια, οι εξελίξεις στην επιστήμη των πολυμερών έχουν επικεντρωθεί στην ανάπτυξη υλικών που μπορούν να αντιδρούν σε εξωτερικά ερεθίσματα, όπως μεταβολές στο pH, τη θερμοκρασία ή την ιονική ισχύ. Αυτά τα πολυμερή λέγονται αποκρίσιμα και έχουν τη δυνατότητα να σχηματίζουν πολύπλοκες δομές, όπως μικκύλια διαφόρων μορφών, κυστίδια (vesicles), σύμπλοκα πολυηλεκτρολυτών και άλλες νανοδομές. Η αυξανόμενη σημασία τους έγκειται στις πολλαπλές εφαρμογές που βρίσκουν στην βιοϊατρική αλλά και σε άλλους τομείς όπως η βιομηχανία χρωμάτων, καλλυντικών και ο καθαρισμός νερού [32], [33].

Τα πολυμερή που αποκρίνονται σε εξωτερικά ερεθίσματα χαρακτηρίζονται από τη δυνατότητά τους να υφίστανται άμεσες και μεγάλες φυσικές ή χημικές αλλαγές σε απόκριση μικρών μεταβολών στις περιβαλλοντικές συνθήκες [34]. Αυτά τα υλικά συχνά περιγράφονται και ως «έξυπνα» [35] ή «περιβαλλοντικά ευαίσθητα/αποκρίσιμα» [36] και έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν ένα ερέθισμα, να εκτιμούν το μέγεθός του και να τροποποιούν τη διαμόρφωση της αλυσίδας τους αναλόγως.

Τα εξωτερικά ερεθίσματα που ενεργοποιούν αυτές τις αλλαγές ταξινομούνται σε δύο βασικές κατηγορίες: χημικά και φυσικά. Τα χημικά ερεθίσματα, όπως το pH, η ιονική ισχύς και διάφοροι χημικοί παράγοντες, επηρεάζουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολυμερικών αλυσίδων ή μεταξύ των αλυσίδων και του διαλύτη. Από την άλλη, τα φυσικά ερεθίσματα, όπως η θερμοκρασία, τα ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία, καθώς και η μηχανική τάση, επηρεάζουν τους θερμοδυναμικούς παράγοντες (ενθαλπία και εντροπία), μεταβάλλοντας έτσι τις μοριακές αλληλεπιδράσεις [37], [38].

Αυτές οι ιδιότητες καθιστούν τα αποκρίσιμα πολυμερή εξαιρετικά χρήσιμα σε διάφορες εφαρμογές. Ειδικότερα, χρησιμοποιούνται ευρέως στη μεταφορά φαρμάκων, τη βιοτεχνολογία και τη χρωματογραφία, λόγω της δυνατότητάς τους να αλλάζουν διαλυτότητα, διαμόρφωση ή υδροφιλικότητα υπό την επίδραση συγκεκριμένων ερεθισμάτων [39], [40], [41]. Μερικά πολυμερικά συστήματα είναι ικανά να αντιδρούν ταυτόχρονα σε περισσότερα από ένα ερεθίσματα, ενώ άλλα απαιτούν τη συνδυασμένη επιβολή δύο ερεθισμάτων για να ενεργοποιηθεί η απόκρισή τους, χαρακτηριστικό που τα καθιστά «διπλοαποκρινόμενα» [42].

Τέλος, μια νέα κατηγορία ερεθισμάτων, τα βιοχημικά, περιλαμβάνει την απόκριση σε αντιγόνα, ένζυμα και άλλους βιοχημικούς παράγοντες, διευρύνοντας περαιτέρω τις δυνατότητες των αποκρίσιμων πολυμερών σε προηγμένες βιολογικές και βιοϊατρικές εφαρμογές [43].

1.3.1 pH-Αποκρινόμενα πολυμερή

Τα pH-αποκρινόμενα πολυμερή αποτελούν μια κατηγορία έξυπνων υλικών που αλλάζουν τη δομή και τις φυσικοχημικές ιδιότητές τους, όπως η επιφανειακή τάση, η διαλυτότητα και η χωροδιάταξη, ως απόκριση σε μεταβολές του pH στο περιβάλλον τους [44]. Αυτά τα πολυμερή περιέχουν ιονιζόμενες ομάδες που μπορούν να δώσουν ή να δεχτούν πρωτόνια, με τον βαθμό ιονισμού τους να μεταβάλλεται γύρω από μια χαρακτηριστική τιμή pH, γνωστή ως pK_a . Αυτό οδηγεί σε αλλαγές στο συνολικό φορτίο των πολυμερικών αλυσίδων, προκαλώντας μεταβολές στον υδροδυναμικό όγκο τους και μεταβάσεις από συρρικνωμένες σε εκτεταμένες διαμορφώσεις αλυσίδας [45].

Η δομή αυτών των πολυμερών μπορεί να είναι γραμμική, διακλαδισμένη ή να σχηματίζει δίκτυα, με την απόκρισή τους να επηρεάζεται από το περιβάλλον και τη δομή τους. Ειδικότερα, η μεταβολή του pH σε ομοπολυμερή μπορεί να προκαλέσει αποπρωτονίωση, κροκκίδωση, σχηματισμό μικκυλίων ή άλλες αλλαγές φάσης. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες pH-αποκρινόμενων πολυμερών: τα ασθενή πολυοξέα, όπως το πολυακρυλικό οξύ (PAA) και το πολυμεθακρυλικό οξύ (PMMA), και οι ασθενείς πολυβάσεις, όπως η πολυ(4-βινυλοπυριδίνη) και ο πολυ(μεθακρυλικός εστέρας της διμεθυλοαμινοαιθανόλης) (PDMAEMA). Τα πολυοξέα είναι ουδέτερα σε χαμηλό pH και ιονίζονται σε υψηλό pH, ενώ οι πολυβάσεις είναι πρωτονιωμένες σε χαμηλό pH και ουδέτερες σε υψηλό [46], [47].

Συγκεκριμένα για το PDMAEMA, η ευαισθησία του στο pH αποδίδεται στην πρωτονίωση των τριτοταγών αμινομάδων του σε χαμηλό pH και την αποπρωτονίωσή τους σε υψηλό pH, οι οποίες προκαλούν μεταβολή μεταξύ υδρόφιλων και υδρόφοβων φάσεων του πολυμερούς [42].

Τα pH-αποκρινόμενα πολυμερή βρίσκουν εφαρμογές σε τομείς όπως η μεταφορά φαρμάκων, η γονιδιακή θεραπεία, οι αισθητήρες και οι μεμβράνες. Η στοχευμένη χρήση τους σε βιοϊατρικές εφαρμογές, όπως η διάγνωση και η θεραπεία του καρκίνου, βασίζεται στη δυνατότητα των πολυμερών να προσαρμόζονται σε διαφορετικά φυσιολογικά μικροπεριβάλλοντα, αξιοποιώντας τις μεταβολές διαλυτότητας ή όγκου που προκαλούνται από αλλαγές του pH [48]. Επιπλέον, η ρύθμιση του κρίσιμου pH, όπου παρατηρούνται αντιστρεπτές αλλαγές διαμόρφωσης, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την αποτελεσματική χρήση τους. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με επιλογή κατάλληλων πολυοξέων και πολυβάσεων είτε με τροποποιήσεις στις πολυμερικές αλυσίδες, όπως η ενσωμάτωση υδρόφοβων τμημάτων [49].

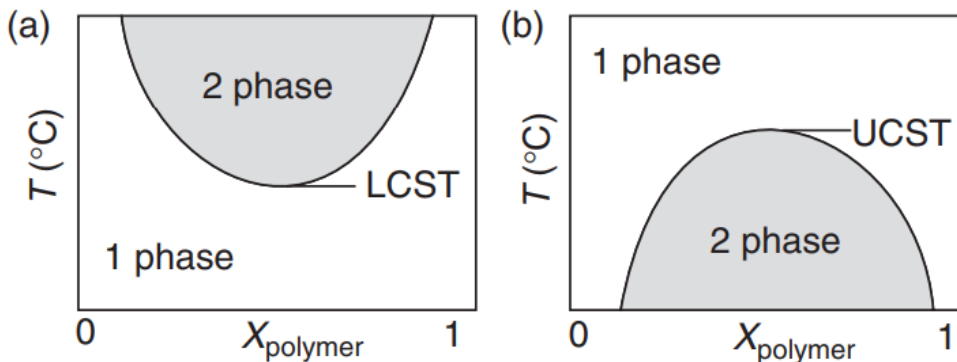
Τα pH-αποκρινόμενα πολυμερή προσφέρουν μοναδικές δυνατότητες προσαρμογής σε μεταβαλλόμενες συνθήκες, καθιστώντας τα ιδανικά για καινοτόμες επιστημονικές και τεχνολογικές εφαρμογές.

1.3.2 Θερμοαποκρινόμενα πολυμερή

Τα θερμοαποκρινόμενα πολυμερή παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της ικανότητάς τους να αλλάζουν φυσικοχημικές ιδιότητες ως απόκριση στη θερμοκρασία, καθιστώντας τα χρήσιμα σε πολλές εφαρμογές, όπως η μεταφορά φαρμάκων και οι αισθητήρες. Ένα βασικό χαρακτηριστικό τους είναι η κρίσιμη θερμοκρασία διαλύματος (Critical Solution Temperature, CST), που διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: χαμηλότερη (LCST) και ανώτερη (UCST) [50].

Τα πολυμερή με LCST παραμένουν διαλυτά στο νερό σε χαμηλές θερμοκρασίες, αλλά χάνουν τη διαλυτότητά τους όταν η θερμοκρασία υπερβεί την LCST, οδηγώντας σε διαχωρισμό φάσεων. Η συμπεριφορά αυτή εξηγείται από την αύξηση των υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων και τη μείωση των δεσμών υδρογόνου μεταξύ πολυμερούς και νερού [51]. Το PNIPAAm (poly(N-isopropylacrylamide)), για παράδειγμα, έχει LCST στους 32°C, καθιστώντας το κατάλληλο για βιοϊατρικές εφαρμογές, καθώς η θερμοκρασία αυτή είναι κοντά στη φυσιολογική θερμοκρασία του ανθρώπινου σώματος [52].

Αντίθετα, στα πολυμερή με UCST, η διαλυτότητα είναι υψηλή σε αυξημένες θερμοκρασίες και μειώνεται καθώς η θερμοκρασία μειώνεται. Η αλλαγή της θερμοκρασίας επηρεάζει τις διαμοριακές δυνάμεις, με την εντροπία του νερού να παίζει καθοριστικό ρόλο: η αύξηση της θερμοκρασίας προκαλεί απελευθέρωση μορίων νερού, αυξάνοντας την εντροπία και προάγοντας τον διαχωρισμό φάσεων [53].



Εικόνα 1.4: Σχηματική αναπαράσταση των διαγραμμάτων φάσης των πολυμερών, για πολυμερή που εμφανίζουν LCST (a) και UCST (b)[50].

Η ρύθμιση της LCST αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την αξιοποίηση αυτών των πολυμερών. Αυτό επιτυγχάνεται με την εισαγωγή υδρόφιλων ή υδρόφοβων τμημάτων στις πολυμερικές αλυσίδες. Για παράδειγμα, η προσθήκη υδρόφιλων μονομερών αυξάνει την LCST, ενώ η εισαγωγή υδρόφοβων συστατικών την μειώνει. Αυτή η τροποποίηση επιτρέπει τη ρύθμιση της LCST κοντά στη θερμοκρασία του σώματος, γεγονός που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για εφαρμογές όπως τα υδροπηκτώματα ή τα μικκύλια μεταφοράς φαρμάκων [52], [53].

Η θερμοαποκρινόμενη συμπεριφορά έχει αξιοποιηθεί στη σχεδίαση πολυμερικών συστημάτων που αλλάζουν αμφιφιλικότητα ανάλογα με τη θερμοκρασία. Τα πολυμερή αυτά σχηματίζουν μικκύλια με θερμοαποκρινόμενους πυρήνες ή κορώνες, προσφέροντας δυνατότητες για ελεγχόμενη μεταφορά και απελευθέρωση φαρμάκων. Ένα παράδειγμα είναι τα συμπολυμερή με βάση το DMAEMA, τα οποία έχουν εφαρμοστεί σε συστήματα που εμφανίζουν αντιστρεπτό φαινόμενο θόλωσης και ανάκτησης της διαύγειας του διαλύματος σε επαναλαμβανόμενους κύκλους θέρμανσης-ψύξης [54].

1.3.3 Επίδραση ιοντικής ισχύος

Η ιοντική ισχύς επηρεάζει σημαντικά τη συμπεριφορά πολυμερών με ιοντικές ομάδες σε υδατικά διαλύματα, προκαλώντας μεταβολές σε βασικές ιδιότητές τους, όπως η διαλυτότητα, το μέγεθος των μικκυλίων και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολυμερών. Οι πολυβάσεις, που περιέχουν βασικές ιοντικές ομάδες στις πολυμερικές αλυσίδες τους, σε χαμηλή ιοντική ισχύ, οι απωθητικές δυνάμεις μεταξύ φορτισμένων ομάδων διατηρούν τις αλυσίδες εκτεταμένες, ενώ η αυξημένη ιοντική ισχύς μειώνει την αποτελεσματική ηλεκτροστατική απώθηση καθώς τα φορτία θωρακίζονται (ionic shielding), προκαλώντας συστολή της αλυσίδας.

Παράλληλα, η προσθήκη αλάτων μειώνει τη διαλυτότητα των πολυμερών λόγω του ανταγωνισμού για μόρια νερού, οδηγώντας σε συσσωμάτωση ή καταβύθιση [55].

Η παρουσία αλάτων επηρεάζει τη δομή ενυδάτωσης γύρω από τις πολυμερικές αλυσίδες, οδηγώντας σε μείωση της θερμοκρασίας διαχωρισμού φάσεων, φαινόμενο που περιγράφεται με τη σειρά Hofmeister. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται από τον ανταγωνισμό μεταξύ πολυμερών και ιόντων αλάτων για τα μόρια νερού, απαραίτητα για την επιδιαιλύτως τους. Σε υψηλές συγκεντρώσεις αλάτων, η διαλυτότητα μειώνεται δραματικά λόγω του περιορισμένου διαθέσιμου νερού, προκαλώντας συσσωματώματα πολυμερών και τελικά την καταβύθισή τους (φαινόμενο εξαλάτωσης) [56].

Η ιοντική ισχύς παίζει κρίσιμο ρόλο στην τοποθέτηση και σταθεροποίηση των πολυμερών σε βιολογικές και βιοϊατρικές εφαρμογές, όπου οι ιδιότητές τους πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά με βάση τις περιβαλλοντικές συνθήκες και την παρουσία αλάτων [41].

1.4 Εγκλωβισμός υδρόφοβων ενώσεων σε πολυμερικά νανοσωματίδια [12], [22], [57]

Μια από τις πιο χαρακτηριστικές ιδιότητες των αμφίφιλων συμπολυμερών είναι η ικανότητά τους να εγκλωβίζουν υδρόφοβες ουσίες μέσα στα νανοσωματίδια που σχηματίζονται κατά την αυτο-οργάνωσή τους σε υδατικά διαλύματα. Αυτή η δυνατότητα, σε συνδυασμό με εγγενείς ιδιότητες όπως η βιοσυμβατότητα, η βιοαποικοδομησιμότητα και η ευαισθησία σε εξωτερικά ερεθίσματα όπως το pH και η θερμοκρασία, καθιστά τα αμφίφιλα συμπολυμερή ιδιαίτερα ελκυστικά για χρήση ως φαρμακευτικούς νανοφορείς.

Ειδικότερα τα υπερδιακλαδισμένα αμφίφιλα συμπολυμερή, χάρη στην τρισδιάστατη, σφαιρική αρχιτεκτονική τους, παρέχουν αυξημένη ικανότητα εγκλωβισμού μορίων, καθώς εμφανίζουν πολλαπλές θέσεις δέσμευσης, επιτρέποντας τον αποτελεσματικό εγκλωβισμό υδρόφοβων μορίων, όπως φαρμακευτικές ουσίες και οργανικές χρωστικές. Η αποδοτικότητα του εγκλωβισμού επηρεάζεται από παράγοντες όπως το μοριακό βάρος, ο βαθμός διακλάδωσης, η πυκνότητα του κελύφους και η διαφορά πολικότητας μεταξύ του πυρήνα και του κελύφους.

Η μεταφορά υδρόφοβων φαρμάκων είναι δυνατή με τον εγκλωβισμό τους στον υδρόφοβο πυρήνα και των υδρόφοβων νανοπεριοχών των μικκυλίων ή των υπερδιακλαδισμένων δομών που σχηματίζονται από τα πολυμερή. Οι υδρόφιλες περιοχές σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου με το υδατικό περιβάλλον, δημιουργώντας προστατευτικές κορώνες γύρω από τον πυρήνα. Αυτές οι κορώνες προστατεύουν τα εγκλωβισμένα μόρια από φαινόμενα όπως η υδρόλυση ή η αποικοδόμηση μέσω ενζύμων. Επιπλέον, η αποκρινόμενη συμπεριφορά τους επιτρέπει ελεγχόμενη απελευθέρωση των φαρμάκων σε συγκεκριμένα περιβάλλοντα, όπως το όξινο μικροπεριβάλλον των όγκων, ή με αλλαγές θερμοκρασίας των ιστών.

Δύο είναι οι κύριες τεχνικές για την ενσωμάτωση υδρόφοβων ουσιών στα πολυμερικά μικκύλια. Η πρώτη περιλαμβάνει την άμεση διάλυση τόσο του συμπολυμερούς όσο και της υδρόφοβης ουσίας στο υδατικό διάλυμα και εφαρμόζεται σε συμπολυμερή μέτριας υδροφοβικότητας. Η δεύτερη μέθοδος, γνωστή ως διαπίδυση σε νερό, χρησιμοποιείται όταν τα πολυμερή δεν διαλύονται εύκολα στο νερό. Σε αυτή την περίπτωση, απαιτείται η χρήση ενός οργανικού διαλύτη που διαλύει τόσο το πολυμερές όσο και την υδρόφοβη ουσία, πριν από την εισαγωγή τους στο υδατικό περιβάλλον.

1.4.1 Κουρκουμίνη [58-60]

Η κουρκουμίνη είναι μια υδρόφοβη πολυφαινολική ένωση που αποτελεί το κύριο κουρκουμινοειδές του φυτού *Curcuma longa*, από το οποίο προέρχεται ο

κουρκουμάς. Πρόκειται για μια φυσική χρωστική ουσία με έντονο πορτοκαλοκίτρινο χρώμα, η οποία χρησιμοποιείται ως συστατικό σε φυτικά συμπληρώματα, καλλυντικά, τρόφιμα και φάρμακα. Παράλληλα, η κουρκουμίνη διαθέτει πληθώρα βιολογικών και φαρμακευτικών ιδιοτήτων, όπως αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιβακτηριακή, αντιική, αντιμυκητιακή και αντικαρκινική δράση. Οι δράσεις της εστιάζουν σε πολλαπλούς μοριακούς και κυτταρικούς στόχους, καθιστώντας την κατάλληλη για τη θεραπεία ασθενειών όπως ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα, νευρολογικές και αυτοάνοσες παθήσεις.

Ωστόσο, η θεραπευτική εφαρμογή της κουρκουμίνης περιορίζεται λόγω της χαμηλής υδατοδιαλυτότητας, της περιορισμένης απορροφητικότητας από το έντερο, του μικρού βιολογικού χρόνου ημιζωής και της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς της. Για την αντιμετώπιση αυτών των περιορισμών νανοτεχνολογικές προσεγγίσεις, όπως ο εγκλωβισμός της σε πολυμερικούς νανοφορείς, παρέχουν πολλά υποσχόμενες λύσεις. Τα νανοσωματίδια αυτά προστατεύουν την κουρκουμίνη από υδρόλυση και ενζυματική αποικοδόμηση, ενώ επιτρέπουν τη σταθερότερη και πιο αποτελεσματική μεταφορά της.

Επιπλέον, λόγω της μη τοξικής φύσης της και της φωτοσταθερότητάς της, η κουρκουμίνη χρησιμοποιείται στη βιοαπεικόνιση ως φθορίζουσα βαφή. Η ενθυλάκωση της σε νανοφορείς επιτρέπει την ανάπτυξη αποδοτικότερων και πιο ελεγχόμενων συστημάτων, που βελτιώνουν τη θεραπευτική της χρήση και επιτρέπουν εφαρμογές στη διάγνωση και τη θεραπεία, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα μείωση των παρενεργειών.

1.5 Πολυμερισμός Αντιστρεπτής Προσθήκης-Μεταφοράς Αλυσίδας με Απόσπαση (RAFT Polymerization) [61-64]

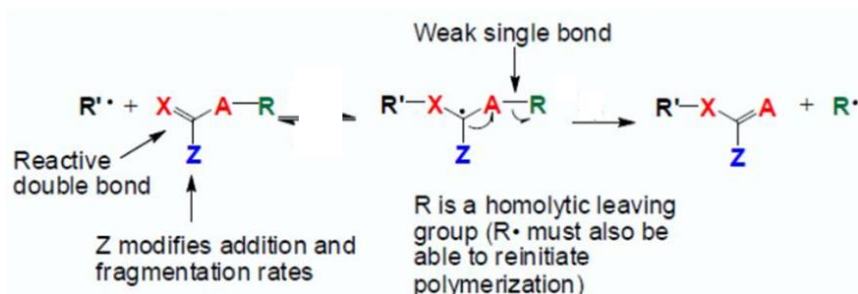
Ο πολυμερισμός αντιστρεπτής προσθήκης-μεταφοράς αλυσίδας με απόσπαση (Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer, RAFT) αποτελεί έναν μηχανισμό ζωντανού/ελεγχόμενου ριζικού πολυμερισμού (Controlled Radical Polymerization, CRP), ο οποίος διακρίνεται για την ικανότητά του να μιμείται τα χαρακτηριστικά του ζωντανού πολυμερισμού, ενώ παράλληλα αξιοποιεί την ευελιξία των διεργασιών του ριζικού πολυμερισμού. Εισήχθη στη βιβλιογραφία το 1998 και από τότε έχει καθιερωθεί ως μία από τις πλέον διαδεδομένες τεχνικές για τη σύνθεση καλά καθορισμένων συμπολυμερών και πολύπλοκων πολυμερικών αρχιτεκτονικών.

Η τεχνική RAFT επιτρέπει τη σύνθεση πολυμερών και συμπολυμερών με καθορισμένη αρχιτεκτονική, όπως κατά συστάδες, εμβολιασμένα, διακλαδισμένα και αστεροειδή, με δυνατότητα πρόβλεψης του μοριακού βάρους και στενές κατανομές μοριακών βαρών καθώς επίσης διατηρούνται οι ακραίες ομάδες των αλυσίδων. Επιπλέον, παρέχει τη δυνατότητα συνεχούς ανάπτυξης της αλυσίδας, γεγονός που

την καθιστά ιδανική για την παραγωγή υδατοδιαλυτών, εμβολιασμένων και αστεροειδών πολυμερών, τα οποία βρίσκουν εφαρμογή, μεταξύ άλλων, στη στοχευμένη χορήγηση διαγνωστικών και θεραπευτικών μέσων.

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα του πολυμερισμού RAFT είναι η δυνατότητα διεξαγωγής του σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, χρησιμοποιώντας ως διαλύτη νερό, χωρίς την ανάγκη για προστατευτικές ομάδες. Η απλότητα και η χαμηλή απαίτηση σε συνθήκες διεξαγωγής του πολυμερισμού τον καθιστούν λιγότερο απαιτητικό σε σχέση με άλλες τεχνικές πολυμερισμού, όπως ο ανιοντικός πολυμερισμός. Η ενσωμάτωση λειτουργικών μονομερών και η επιλογή του κατάλληλου μέσου μεταφοράς αλυσίδας (Chain Transfer Agent, CTA) δίνουν τη δυνατότητα τροποποίησης των πλευρικών ή ακραίων ομάδων μετά τον πολυμερισμό, επιτρέποντας την προσαρμογή των χαρακτηριστικών του τελικού προϊόντος σε συγκεκριμένες ανάγκες.

Η τεχνική RAFT συνδυάζει την προσαρμοστικότητα και την αξιοπιστία της διαδικασίας ριζικού πολυμερισμού, ενώ τα τελευταία χρόνια έχει καθιερωθεί ως μία από τις κύριες μεθόδους για τη σύνθεση πολυμερών με προηγμένα χαρακτηριστικά. Χάρη στις πολλαπλές δυνατότητες που προσφέρει, αποτελεί πλέον ένα πολύτιμο εργαλείο στη συνθετική οργανική χημεία και στις εφαρμογές των πολυμερών σε βιολογικές και φαρμακευτικές εφαρμογές.



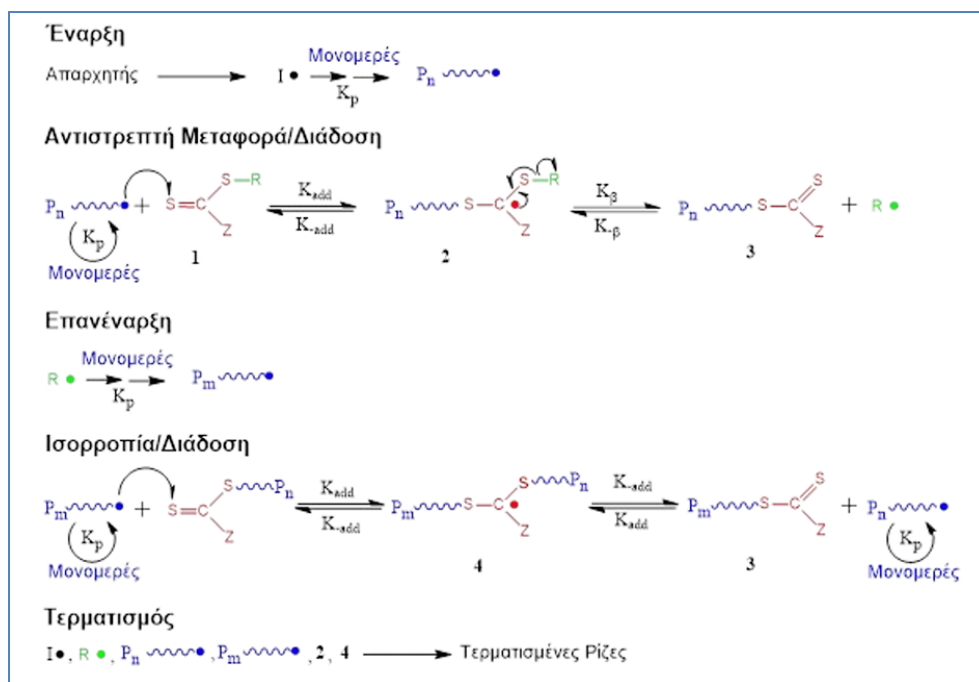
Εικόνα 1.5: Δομικά χαρακτηριστικά των thiocarbonylthio CTAs και το ενδιάμεσο προϊόν που σχηματίζεται κατά την προσθήκη ριζών.

Ο πολυμερισμός RAFT (Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer) είναι μια τεχνική ελεγχόμενου ριζικού πολυμερισμού που βασίζεται στην αντιστρεπτή μεταφορά αλυσίδας μέσω της χρήσης ενός αντιδραστήριου μεταφοράς αλυσίδας (chain transfer agent, CTA). Η διαδικασία περιλαμβάνει μια σειρά αντιδράσεων που διέπονται από μηχανισμούς προσθήκης και απόσπασης, εξασφαλίζοντας έτσι στενές κατανομές μοριακών βαρών στα παραγόμενα πολυμερή. Ο πολυμερισμός RAFT μπορεί να ξεκινήσει με τη χρήση παραδοσιακών ριζικών απαρχητών, όπως αζωενώσεις, υπεροξειδία, οξειδοαναγωγικά συστήματα, φωτοαπαρχητές ή ακόμα και ακτινοβολία-γ. Οι απαρχητές αυτοί παράγουν ελεύθερες ρίζες (I^{\bullet}), οι οποίες αντιδρούν αρχικά με το μονομερές σχηματίζοντας ολιγομερικές διαδιδόμενες

αλυσίδες (P_n^\bullet). Η υψηλή σχετική συγκέντρωση του μονομερούς σε σχέση με το CTA ευνοεί την αλληλεπίδραση της ρίζας με το μονομερές πριν από την αντίδραση με το CTA. Ωστόσο, σε συστήματα με χαμηλή συγκέντρωση μονομερούς ή υψηλή ενεργότητα των CTAs, η προσθήκη της ρίζας στο CTA μπορεί να προηγηθεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συγκέντρωση του απαρχητή είναι μικρότερη από αυτή του CTA, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι περισσότερες αλυσίδες ξεκινούν από θραύσματα CTA (R^\bullet), μειώνοντας έτσι τις ανεπιθύμητες αλυσίδες που ξεκινούν από τον απαρχητή.

Ο μηχανισμός RAFT περιλαμβάνει τα εξής βήματα: πρώτον, την έναρξη, όπου η πρόδρομη ρίζα (I^\bullet) αντιδρά με το μονομερές σχηματίζοντας μια διαδιδόμενη ολιγομερική αλυσίδα (P_n^\bullet). Στη συνέχεια, η P_n^\bullet αντιδρά με το CTA σχηματίζοντας μια ενδιάμεση ρίζα. Η ενδιάμεση ρίζα αποσπάται, σχηματίζοντας ένα νέο είδος ρίζας (R^\bullet) και μια πολυμερική ένωση με ακραία thiocarbonylthio ομάδα. Τα θραύσματα R^\bullet συνεχίζουν να προσθέτουν μονομερικές μονάδες, δημιουργώντας νέες διαδιδόμενες αλυσίδες (P_m^\bullet). Το στάδιο αυτό, λέγεται στάδιο της προ-ισορροπίας (pre-equilibrium) και είναι κρίσιμο για τη διαδικασία καθώς καθορίζει τον χρόνο που απαιτείται για να προστεθούν μονομερικές μονάδες σε όλα τα θραύσματα R^\bullet και να σχηματιστούν νέες διαδιδόμενες αλυσίδες. Περιλαμβάνει τέσσερις σταθερές k_{add} , k_{-add} , k_β και $k_{-β}$.

Η ταχεία ισορροπία που ακολουθεί μεταξύ ενεργών διαδιδόμενων ριζών (P_n^\bullet , P_m^\bullet) και αδρανών πολυμερικών ενώσεων (CTA) εξασφαλίζει ίσες πιθανότητες ανάπτυξης για όλες τις αλυσίδες, γεγονός που οδηγεί στην παραγωγή πολυμερών με στενές κατανομές μοριακού βάρους. Η συνεχής παραγωγή ριζών από τον απαρχητή είναι απαραίτητη για την αντικατάσταση ριζών που χάνουν τη δραστηρότητά τους λόγω τερματισμού, ενώ παράλληλα διατηρεί τον ρυθμό του πολυμερισμού σε σταθερά επίπεδα. Παρότι η παραγωγή ριζών καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να οδηγήσει σε διμοριακό τερματισμό, αυτός ελέγχεται μέσω του μηχανισμού RAFT. Ο τερματισμός μπορεί να συμβεί μέσω διμοριακού συνδυασμού ή δυσαναλογίας. Στην πρώτη περίπτωση, οι μισές νεκρές αλυσίδες προέρχονται από τον απαρχητή, ενώ στη δεύτερη, όλες οι νεκρές αλυσίδες προέρχονται από αυτόν.



Εικόνα 1.6: Μηχανισμός πολυμερισμού RAFT

Η επιλογή του κατάλληλου CTA αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την αποτελεσματικότητα του πολυμερισμού RAFT. Η συγκέντρωση του CTA πρέπει να είναι αρκετά υψηλότερη από εκείνη του απαρχητή ώστε να εξασφαλίζεται η σωστή λειτουργία του μηχανισμού. Η αποτελεσματικότητα του CTA εξαρτάται από τις ιδιότητες της αποχωρούσας ομάδας (R) και της ομάδας Z, η οποία επηρεάζει τη σταθερότητα των ενδιάμεσων ριζών και την ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση του διπλού δεσμού θείου-άνθρακα (C=S). Για να επιτευχθεί ένας επιτυχής RAFT πολυμερισμός, ισχύουν οι εξής προϋποθέσεις:

- CTA, τόσο στην αρχική του μορφή όσο και στα άκρα των πολυμερών, πρέπει να περιέχει έναν ενεργό διπλό δεσμό C=S για να διατηρείται υψηλή η σταθερά προσθήκης (k_{add}).
- Οι ενδιάμεσες ρίζες πρέπει να αποσπώνται εύκολα (υψηλή k_{β}) χάρη στον ασθενή δεσμό θείου-R (S-R) και να μην παράγουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.
- Η μετατροπή των ενδιάμεσων ριζών σε προϊόντα πρέπει να είναι ευνοϊκή ($k_{\beta} \geq k_{add}$).
- Οι αποσπώμενες ρίζες ($R\bullet$) πρέπει να είναι ικανές να επανεκκινούν αποτελεσματικά τον πολυμερισμό ($k_i > k_p$).

Ο πολυμερισμός RAFT εξασφαλίζει τον έλεγχο στη σύνθεση πολυμερών μέσω ελεύθερων ριζών, καθιστώντας τη συμβατή με ένα ευρύ φάσμα μονομερών. Τα βινυλικά μονομερή διακρίνονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τη δραστηρότητά τους. Τα περισσότερο δραστικά μονομερή (More Activated Monomers - MAMs) περιλαμβάνουν ενώσεις με βινυλική ομάδα συζευγμένη με διπλό δεσμό, όπως το βουταδιένιο, με αρωματικό δακτύλιο, όπως το στυρένιο, με καρβονυλική ομάδα,

όπως τα (μεθ)ακρυλικά, ή με νιτρίλιο, όπως το ακρυλονιτρίλιο. Αντίθετα, τα λιγότερο δραστικά μονομερή (Less Activated Monomers - LAMs) διαθέτουν διπλό δεσμό σε γειτονία με μονήρη ζεύγη ηλεκτρονίων από άτομα όπως το οξυγόνο, το άζωτο, το θείο ή το αλογόνο, καθώς και με κορεσμένους άνθρακες, όπως στη Ν-βινυλοπυρρολιδόνη και τα 1-αλκένια. Εξαιρέσεις εμφανίζονται σε μονομερή των οποίων οι λειτουργικές πλευρικές ομάδες, όπως οι πρωτοταγείς και οι δευτεροταγείς αμίνες, δύνανται να αντιδράσουν με την ομάδα thiocarbonylthio του CTA, απαιτώντας ειδικές πειραματικές συνθήκες, όπως η πρωτονίωση της αμινομάδας.

Ο έλεγχος του πολυμερισμού επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης ενός κατάλληλου CTA, ο οποίος κατευθύνει τις ενεργές ρίζες. Ο ιδανικός πολυμερισμός RAFT χαρακτηρίζεται από την εκκίνηση όλων των πολυμερικών αλυσίδων από τα θραύσματα R• του CTA, με τον βαθμό πολυμερισμού να εξαρτάται από την αναλογία μονομερούς προς CTA και όχι από τη συγκέντρωση του απαρχητή. Οι δύο κύριες πηγές πολυμερικών αλυσίδων είναι τα θραύσματα του απαρχητή και η αποχωρούσα ομάδα του CTA. Η επιλογή του κατάλληλου CTA αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τον έλεγχο του μοριακού βάρους και πρέπει να συνοδεύεται από υψηλή συγκέντρωσή του σε σχέση με τον απαρχητή.

Το θεωρητικό μέσο μοριακό βάρος κατ' αριθμό μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση:

$$M_{n,th} = \frac{[M]_0 M_{MWP} \rho}{[CTA]_0 + 2f[I]_0(1 - e^{-k_d t})} + CTA_{MW}$$

Όπου $[M]_0$ είναι η αρχική συγκέντρωση του μονομερούς, M_{MWP} το μοριακό βάρος του μονομερούς, ρ η μετατροπή του μονομερούς, $[CTA]_0$ η αρχική συγκέντρωση του παράγοντα μεταφοράς αλυσίδας (CTA), f η αποδοτικότητα του απαρχητή, $[I]_0$ η αρχική συγκέντρωση του απαρχητή, k_d η σταθερά ρυθμού διάσπασης του απαρχητή και CTA_{MW} το μοριακό βάρος του παράγοντα μεταφοράς αλυσίδας.

Σε έναν καλά σχεδιασμένο πολυμερισμό RAFT, όπου η συγκέντρωση του CTA είναι σημαντικά υψηλότερη από αυτήν του απαρχητή, οι αλυσίδες που προέρχονται από τον απαρχητή αντιστοιχούν σε λιγότερο από το 5% του συνόλου. Ως εκ τούτου, οι συνεισφορές αυτών των αλυσίδων θεωρούνται αμελητέες και παραλείπονται, επιτρέποντας στην εξίσωση να απλοποιηθεί στη νέα της μορφή:

$$M_{n,th} = \frac{[M]_0 M_{MWP}}{[CTA]_0} + CTA_{MW}$$

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η σχέση μεταξύ του μοριακού βάρους και της μετατροπής του μονομερούς να είναι γραμμική, γεγονός που εξασφαλίζει την επίτευξη καλά καθορισμένων μοριακών βαρών με χαμηλές τιμές κατανομής μοριακού βάρους.

1.6 Σκοπός της Παρούσας Εργασίας

Σκοπός της εργασίας, είναι η σύνθεση καινοτόμων υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών πολυ(μεθακρυλικού εστέρα της διμεθυλοαμινοαιθανόλης)-co-πολυ(μεθακρυλικού βενζυλεστέρα),HP(DMAEMA-co-BzMA), μέσω πολυμερισμού αντιστρεπτής-προσθήκης μεταφοράς αλυσίδας με απόσπαση (RAFT). Τα πολυμερή συντέθηκαν σε δύο διαφορετικές αναλογίες των μονομερών DMAEMA : BzMA, όπου η μία αναλογία στοχεύθηκε σε 80% DMAEMA : 20% BzMA (HB1), και η άλλη σε 60% DMAEMA : 40% BzMA (HB2), με τη χρήση διμεθακρυλικής αιθυλενογλυκόλης (EGDMA) ως παράγοντα διακλάδωσης. Το DMAEMA χρησιμοποιήθηκε ως η διπλοαποκρινόμενη υδρόφιλη συνιστώσα των συμπολυμερών, ενώ ο μεθακρυλικός βενζυλεστέρας χρησιμοποιήθηκε για να προσδώσει τον αμφιφιλικό χαρακτήρα των συμπολυμερών λόγω της υδρόφοβης φύσης του. Ερευνήθηκε η συμπεριφορά αυτο-οργάνωσης των συμπολυμερών σε υδατικά μέσα συναρτήσει της απόκρισής τους σε διάφορα φυσικοχημικά ερεθίσματα, όπως το pH, η θερμοκρασία και η ιοντική ισχύς, μέσω τεχνικών σκέδασης φωτός και φασματοσκοπίας φθορισμού. Τέλος, δοκιμάστηκε η ικανότητα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών να εγκλωβίζουν κουρκουμίνη - μια υδρόφοβη φαινολική ένωση γνωστή για τις αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές της ιδιότητες όπως προαναφέρθηκε, καθώς και για τη χαμηλή της τοξικότητα. Εξετάστηκε η σταθερότητα των νανοφορέων που περιείχαν το φάρμακο και αξιολογήθηκαν τα χαρακτηριστικά φθορισμού τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

2.1 Χρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών (SEC)[65-68]

Η Χρωματογραφία Αποκλεισμού Μεγεθών (Size Exclusion Chromatography, SEC) ή Χρωματογραφία Διάχυσης μέσω Πηκτής (Gel Permeation Chromatography, GPC) αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών των πολυμερών, κυρίως του μοριακού βάρους και της κατανομής μοριακών βαρών. Η μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως σε εργαστηριακές και βιομηχανικές εφαρμογές. Η SEC βασίζεται στη διαχωριστική ικανότητα στηλών που περιέχουν πορώδες υλικό και διαχωρίζουν τα μόρια βάσει του μεγέθους τους. Αυτός ο μηχανισμός επιτρέπει τον προσδιορισμό του υδροδυναμικού όγκου, δηλαδή της περιοχής που καταλαμβάνει το μόριο σε έναν συγκεκριμένο διαλύτη, καθιστώντας τη μέθοδο μοναδική και ιδανική για τον χαρακτηρισμό σύνθετων δειγμάτων.

Το βασικό χαρακτηριστικό της SEC είναι η χρήση στήλης γεμάτης με στερεά πορώδη σωματίδια μικρής διαμέτρου, τα οποία λειτουργούν ως μέσο διαχωρισμού. Όταν το διάλυμα του πολυμερούς διέρχεται από τη στήλη, τα μόρια διαφορετικών μεγεθών συμπεριφέρονται διαφορετικά. Τα μικρότερα μόρια έχουν τη δυνατότητα να διεισδύουν βαθύτερα στους πόρους του πληρωτικού υλικού, με αποτέλεσμα να καθυστερούν την έξοδό τους από τη στήλη. Αντίθετα, τα μεγαλύτερα μόρια, που λόγω του μεγάλου υδροδυναμικού τους όγκου δεν μπορούν να εισχωρήσουν στους μικρούς πόρους, κινούνται γρηγορότερα και εκκλούνται πρώτα. Αυτή η διαδικασία διαχωρισμού είναι πλήρως εξαρτώμενη από το μέγεθος των μορίων και όχι από το μοριακό βάρος άμεσα, αν και τα δύο συσχετίζονται.

Όταν τα μόρια εξέρχονται από τη χρωματογραφική στήλη, κατευθύνονται προς τον αναλυτή, ο οποίος μετρά τη συγκέντρωση του πολυμερούς ως συνάρτηση του χρόνου ή του όγκου έκλουσης (V_e). Ο όγκος έκλουσης υπολογίζεται μέσω δύο βασικών εξισώσεων, ανάλογα με το μέγεθος των μορίων.

Για μόρια πολύ μεγάλου μεγέθους, τα οποία δεν μπορούν να διεισδύσουν στους πόρους του πληρωτικού υλικού της στήλης, ισχύει η εξίσωση:

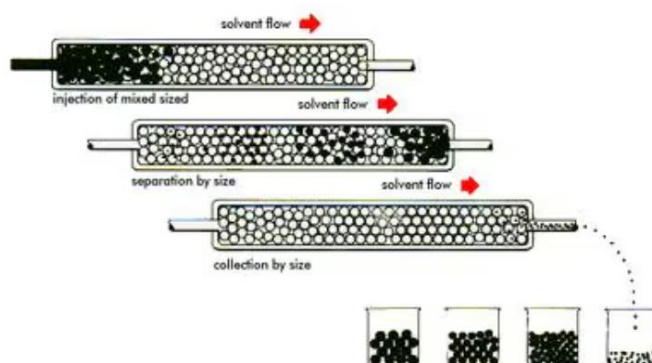
$$V_e = V_o$$

όπου V_o είναι ο αποκλειόμενος όγκος, δηλαδή ο συνολικός όγκος που καταλαμβάνουν τα διακενά ανάμεσα στα σφαιρικά σωματίδια της στήλης.

Αντίθετα, για μικρότερα μόρια που εισχωρούν στους πόρους του πληρωτικού υλικού, ο όγκος έκλουσης υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$V_e = V_o + k_{SEC} V_i$$

όπου V_i είναι ο συνολικός όγκος των πόρων, και k_{SEC} είναι ο συντελεστής κατανομής που εκφράζει τον τρόπο με τον οποίο το δείγμα κατανέμεται μεταξύ του εσωτερικού των πόρων και του εξωτερικού χώρου (δηλαδή του όγκου των διακενών ανάμεσα στα σωματίδια).



Εικόνα 2.1: Σχηματική αναπαράσταση του διαχωρισμού ενός πολυμερικού διαλύματος με χρήση της χρωματογραφίας SEC [68]

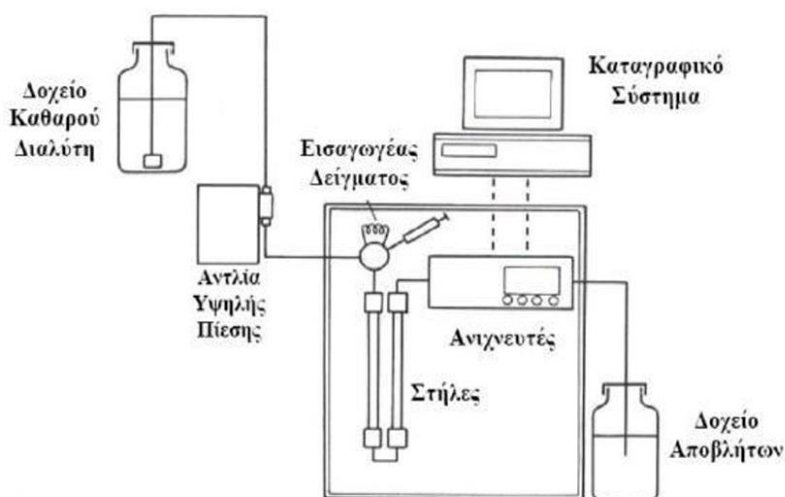
Το πληρωτικό υλικό της στήλης μπορεί να είναι είτε οργανικό είτε ανόργανο. Στα οργανικά υλικά περιλαμβάνονται πολυμερή όπως το πολυστυρένιο, το οποίο έχει δικτυωθεί με διβινυλοβενζόλιο για να δημιουργήσει σταθερή πορώδη δομή. Στα ανόργανα υλικά ανήκει το πορώδες γυαλί. Παρόλο που και τα δύο είδη υλικών είναι αποτελεσματικά, προτιμάται συνήθως το οργανικό πληρωτικό υλικό, καθώς οι δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις που παρατηρούνται στα ανόργανα υλικά μπορεί να αλλοιώσουν την ακρίβεια των μετρήσεων.

Η SEC είναι μια σχετική μέθοδος προσδιορισμού του μοριακού βάρους, που σημαίνει ότι απαιτείται βαθμονόμηση της στήλης για τη μετατροπή των δεδομένων κατακράτησης σε κατανομή μοριακών βαρών. Η βαθμονόμηση γίνεται μέσω προτύπων μονοδιάσπαρτων πολυμερών γνωστού μοριακού βάρους, τα οποία έχουν χαρακτηριστεί προηγουμένως με απόλυτες τεχνικές, όπως η στατική σκέδαση φωτός. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τη μέτρηση του χρόνου κατακράτησης των προτύπων υπό τις ίδιες συνθήκες ανάλυσης, και τη δημιουργία καμπύλης συσχέτισης μεταξύ του χρόνου κατακράτησης και του μοριακού βάρους. Στη συνέχεια, η ίδια καμπύλη χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών του υπό εξέταση δείγματος.

Η SEC μπορεί να συνδυαστεί με διάφορους τύπους ανιχνευτών για την καταγραφή των χαρακτηριστικών των μορίων που εκλούνται από τη στήλη. Ανιχνευτές όπως οι φασματοφωτομετρικοί UV-VIS, ανιχνευτές σκέδασης φωτός (light scattering) ή

ανιχνευτές ιξωδομετρίας παρέχουν περαιτέρω πληροφορίες για τα μοριακά χαρακτηριστικά, βελτιώνοντας την ακρίβεια και την πληρότητα των δεδομένων. Ο κατάλληλος ανιχνευτής επιλέγεται ανάλογα με τις απαιτήσεις της ανάλυσης και τη φύση του δείγματος.

Η SEC προσφέρει μια σειρά πλεονεκτημάτων, όπως η ταχύτητα και η ευκολία εκτέλεσης, η δυνατότητα ανάλυσης της κατανομής μοριακών βαρών, αλλά και η εξαιρετική επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων. Παρόλα αυτά, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Ένας από αυτούς είναι η εξάρτηση των αποτελεσμάτων από την ποιότητα των προτύπων βαθμονόμησης. Η αγορά διαθέτει περιορισμένο αριθμό προτύπων με στενή κατανομή μοριακού βάρους, γεγονός που καθιστά την ακρίβεια της βαθμονόμησης κρίσιμη. Επιπλέον, η χημική σύσταση, η μορφολογία και η αρχιτεκτονική των πολυμερών επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά του υδροδυναμικού όγκου, δημιουργώντας πιθανές αποκλίσεις στα αποτελέσματα.



Εικόνα 2.2: Σχηματική αναπαράσταση οργάνωσης της SEC/GPC.

2.2 Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού(NMR) [64], [69], [70]

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) αποτελεί μία από τις πιο αποτελεσματικές τεχνικές για τον προσδιορισμό της δομής χημικών ενώσεων. Η τεχνική αυτή παρέχει ποιοτικές και ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τη σύσταση των δομικών μονάδων και τη στερεοχημική διαμόρφωση των μορίων, ενώ χρησιμοποιείται εκτενώς σε συνδυασμό

με άλλες φασματοσκοπικές και αναλυτικές μεθόδους για την κατανόηση πολύπλοκων οργανικών δομών.

Η αρχή λειτουργίας της NMR βασίζεται στην απορρόφηση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων (4–900 MHz) από μαγνητικά ενεργούς πυρήνες, οι οποίοι διαθέτουν ιδιότητες αυτοστροφορμής (spin) και μαγνητικής ροπής. Σε αντίθεση με άλλες φασματοσκοπίες, όπου η απορρόφηση αφορά ηλεκτρόνια, στο φάσμα NMR συμμετέχουν οι πυρήνες ατόμων. Οι πυρήνες που είναι μαγνητικά ενεργοί περιλαμβάνουν αυτούς με περιττό αριθμό πρωτονίων ή νετρονίων, όπως οι ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F και ^{31}P , με τους πυρήνες του υδρογόνου (^1H) και του άνθρακα (^{13}C) να κατέχουν κυρίαρχη θέση στη μελέτη οργανικών ενώσεων.

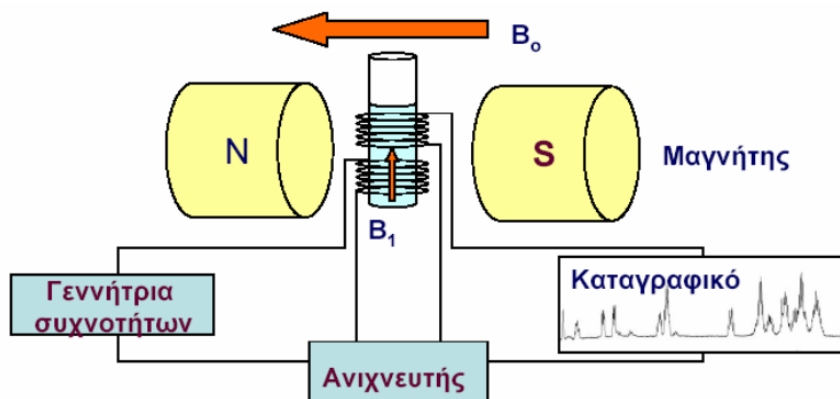
Η τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε διαλύματα όσο και σε στερεή κατάσταση, επιτρέποντας τη μελέτη αδιάλυτων υλικών. Η ευαισθησία της μεθόδου βασίζεται στην αναλογία μεταξύ της έντασης του φάσματος και του αριθμού των πυρήνων που εκπέμπουν το σήμα, ενώ για τη λήψη ενός φάσματος απαιτείται μόνο ένα μικρό και αναλλοίωτο δείγμα.

Η ανάπτυξη παλμικών τεχνικών και η χρήση μετασχηματισμού Fourier, σε συνδυασμό με τη NMR δύο διαστάσεων (2D-NMR), έχει επεκτείνει τις δυνατότητες της τεχνικής, επιτρέποντας τη λήψη φασμάτων υψηλής ανάλυσης και τη μελέτη σύνθετων συστημάτων, όπως πολυμερή. Στον τομέα αυτό, η NMR προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τη σύσταση, τη στερεοχημική απεικόνιση (τακτικότητα), τη γεωμετρική ισομέρεια και την κίνηση μακρομορίων. Ένα από τα πιο διαδεδομένα πεδία εφαρμογής της είναι ο προσδιορισμός της σύστασης συμπολυμερών, χάρη στην αναλογικότητα μεταξύ του σήματος και του αριθμού των συμμετεχόντων πυρήνων.

Επιστημονικά θεμέλια για τη NMR έθεσε ο W. Pauli το 1924, με την πρόταση ότι ορισμένοι πυρήνες διαθέτουν ιδιότητες spin, ενώ η μαγνητική ροπή τους οδηγεί στο διαχωρισμό των ενεργειακών επιπέδων υπό την επίδραση μαγνητικού πεδίου. Η διαμαγνητική θωράκιση (chemical shielding), που οφείλεται στο ηλεκτρονιακό νέφος γύρω από τον πυρήνα, διαφοροποιεί τη συχνότητα συντονισμού κάθε πυρήνα, προσφέροντας πλούσιες πληροφορίες για τη χημική τους δομή.

Η οργανολογία ενός απλού φασματομέτρου NMR αποτελείται από τέσσερα βασικά μέρη, τα οποία συνεργάζονται για την παραγωγή και καταγραφή του φάσματος. Ο σταθερός μαγνήτης, εξοπλισμένος με έναν ευαίσθητο ελεγκτή, δημιουργεί ένα μαγνητικό πεδίο υψηλής ακρίβειας. Μια γεννήτρια ραδιοσυχνοτήτων (RF Transmitter) εκπέμπει ακτινοβολία σε συγκεκριμένη, σταθερή συχνότητα, η οποία αλληλεπιδρά με τους πυρήνες του δείγματος. Παράλληλα, ο ανιχνευτής (Detector) καταγράφει την απορρόφηση της ενέργειας RF από το δείγμα, επιτρέποντας την ανάλυση των χαρακτηριστικών του. Επιπλέον, ένας καταγραφέας ή υπολογιστής χρησιμοποιείται για την αποτύπωση του γραφήματος των ευρημάτων του ανιχνευτή σε σχέση με το

εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Η σχηματική περιγραφή της δομής ενός φασματομέτρου NMR φαίνεται στην Εικόνα 2.3.



Εικόνα 2.3: Αναπαράσταση φασματομέτρου NMR.

Το φάσμα πρωτονίου (^1H NMR) χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη πολυμερών, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τα διαφορετικά είδη πρωτονίων στο δείγμα. Αποτελείται από μια σειρά φασματικών γραμμών, οι οποίες αντιστοιχούν σε διαφορετικά πρωτόνια και το περιβάλλον τους. Από το φάσμα μπορούν να εξαχθούν τρεις βασικές πληροφορίες:

- Χημική μετατόπιση: Η θέση της φασματικής γραμμής, η οποία χαρακτηρίζει το είδος του πυρήνα και το μοριακό του περιβάλλον. Η χημική μετατόπιση ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της συχνότητας συντονισμού ενός πυρήνα και μιας πρότυπης ουσίας αναφοράς. Για τα φάσματα πρωτονίου, η πρότυπη ουσία είναι το τετραμεθυλοσιλάνιο (TMS), που περιέχει δώδεκα ισοδύναμα και ισχυρά προστασπισμένα πρωτόνια. Οι σχέσεις για τον υπολογισμό της χημικής μετατόπισης είναι:

1. $\delta = (B_\alpha - B_\delta) / B_\alpha \times 10^6$ ppm

2. $\delta = (V_\alpha - V_\delta) / V_\alpha \times 10^6$ ppm

όπου B_α και B_δ τα πεδία συντονισμού της πρότυπης ουσίας και του δείγματος αντίστοιχα, ενώ V_α και V_δ οι αντίστοιχες συχνότητες.

- Εμβαδόν φασματικής γραμμής: Η περιοχή κάτω από κάθε φασματική γραμμή είναι ανάλογη με τον αριθμό των πυρήνων που αντιστοιχούν στη γραμμή αυτή. Αυτό το χαρακτηριστικό χρησιμοποιείται για ποσοτική ανάλυση, επιτρέποντας την εκτίμηση της σύστασης συμπολυμερών μέσω της αναλογίας των φασματικών γραμμών.
- Εύρος φασματικής γραμμής: Το πλάτος της γραμμής συνδέεται με το μοριακό περιβάλλον του πρωτονίου.

Η ύπαρξη ηλεκτρονίων γύρω από έναν πυρήνα δημιουργεί τοπικά μαγνητικά πεδία που προασπίζουν τον πυρήνα, με αποτέλεσμα να "αισθάνεται" ένα πεδίο $B_{\text{eff}}=B_0(1-\sigma)$, όπου B_0 το εφαρμοζόμενο πεδίο και σ η σταθερά προάσπισης. Η προάσπιση αυτή επηρεάζει τη συχνότητα συντονισμού, με τους πιο προασπισμένους πυρήνες να συντονίζονται σε υψηλότερα μαγνητικά πεδία, αλλά χαμηλότερες συχνότητες.

Ο συντονισμός ενός πυρήνα εξαρτάται επίσης από τον αριθμό των γειτονικών ισοδύναμων πυρήνων και το spin τους. Ο αριθμός των φασματικών γραμμών υπολογίζεται από τον τύπο $(2n_x I_x + 1)$, όπου n_x ο αριθμός των γειτονικών πυρήνων και I_x το spin. Για πυρήνες με $I=1/2$, όπως το ^1H και το ^{13}C , η σχέση απλοποιείται σε $n_x + 1$. Οι σχετικές εντάσεις των γραμμών προκύπτουν από τους συντελεστές του αναπτύγματος $(1+x)^n$. Για παράδειγμα, ένας πυρήνας που διασχιζεται από δύο γειτονικούς δίνει τριπλή κορυφή με αναλογίες έντασης 1:2:1.

2.3 Φασματοσκοπία υπέρυθρου (IR) [71–73]

Η φασματοσκοπία υπέρυθρου (Infrared Spectroscopy, IR) είναι μια μέθοδος που ανήκει στην κατηγορία της δονητικής φασματοσκοπίας και μελετά την αλληλεπίδραση της υπέρυθρης ακτινοβολίας με την ύλη. Το φάσμα υπέρυθρου προσφέρει πληροφορίες για την ικανότητα ενός υλικού να απορροφά ή να ανακλά υπέρυθρη ακτινοβολία, λόγω του συντονισμού με τις φυσικές δονητικές συχνότητες των χημικών δεσμών/ομάδων σε αυτό. Αυτή η τεχνική αποκαλύπτει τη χημική σύνθεση και τη δομή των μορίων, δίνοντας τη δυνατότητα γρήγορης και εύκολης ταυτοποίησης των χαρακτηριστικών ομάδων σε ένα μόριο. Χαρακτηρίζεται από την ελάχιστη απαιτούμενη ποσότητα δείγματος και την ταχύτητα της διαδικασίας, γεγονός που την καθιστά πολύτιμη και πρακτική στην ανάλυση άγνωστων δειγμάτων. Επιπλέον, η φασματοσκοπία IR προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τις δονητικές καταστάσεις των μορίων, δεδομένου ότι η ενέργεια που απαιτείται για τις δονητικές μεταβάσεις αντιστοιχεί στην περιοχή του υπέρυθρου φάσματος.

Η υπέρυθρη περιοχή του φάσματος εκτείνεται από 14000 cm^{-1} μέχρι 10 cm^{-1} και χωρίζεται σε τρεις βασικές υποπεριοχές: την εγγύς ($14000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$), τη μέση ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) και την άπω ($400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$). Το φάσμα της υπέρυθρης ακτινοβολίας είναι αποτέλεσμα της απορρόφησης από τους χημικούς δεσμούς του υλικού, οι οποίοι απορροφούν ακτινοβολία σε συγκεκριμένες ενέργειες. Κάθε υλικό, λόγω της μοναδικής σύνθεσης των ατόμων του, παράγει ένα διακριτό φάσμα υπέρυθρου, επιτρέποντας την ποιοτική ανάλυση του δείγματος και την αναγνώριση των χαρακτηριστικών ομάδων του.

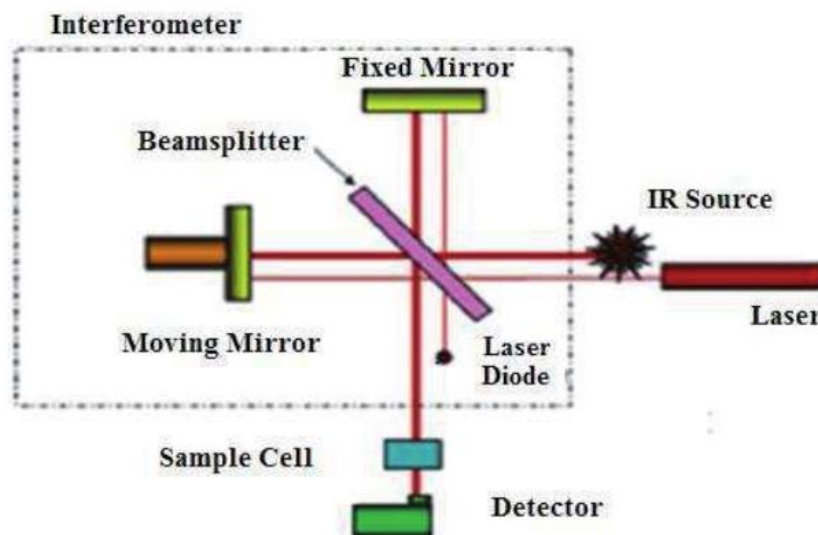
Όταν το υλικό εκτίθεται στην υπέρυθρη ακτινοβολία, κάποια από τα μόρια που την απορροφούν διεγείρονται, αυξάνοντας την ενέργεια δόνησης και περιστροφής τους. Για να απορροφηθεί ενέργεια από τα μόρια, η συχνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας πρέπει να συμπίπτει με τη συχνότητα δόνησης των ατόμων του

δεσμού. Οι συχνότητες αυτές εξαρτώνται από τις μάζες των ατόμων, το είδος του δεσμού και το σχήμα του μορίου. Επιπλέον, τα συμμετρικά μόρια δεν απορροφούν υπέρυθη ακτινοβολία, ενώ η απορρόφηση συμβαίνει μόνο όταν μεταβάλλεται η διπολική ροπή του μορίου κατά τη διάρκεια της δόνησης. Η ένταση της απορρόφησης εξαρτάται από το μέγεθος αυτής της μεταβολής.

Οι δονήσεις που συμβαίνουν στο IR φάσμα διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τις δονήσεις τάσης και τις δονήσεις κάμψης. Οι δονήσεις τάσης αφορούν την αύξηση και μείωση της απόστασης μεταξύ δύο ατόμων κατά μήκος του δεσμού, ενώ οι δονήσεις κάμψης αφορούν την αλλαγή γωνίας μεταξύ των δεσμών του μορίου.

Οι δονήσεις τάσης διακρίνονται σε συμμετρικές και ασύμμετρες, ενώ οι δονήσεις κάμψης σε παραμορφώσεις, αιωρήσεις και συστροφές. Οι δονήσεις κάμψης διακρίνονται στους εξής τέσσερις τύπους: δονήσεις σείσης (wagging vibrations), δονήσεις αιώρησης (rocking vibrations), δονήσεις συστροφής (twisting vibrations), δονήσεις ψαλιδιού ή παραμόρφωσης (scissoring or deformation vibrations). Στην συνηθισμένη φασματοσκοπία υπέρυθρου, η πολυχρωματική ακτινοβολία από την πηγή αναλύεται με τη βοήθεια μονοχρωμάτων και ανιχνεύεται σε συχνότητες $\nu + \Delta\nu$, όπου το $\Delta\nu$ καθορίζεται από το εύρος των σχισμών του φωτόμετρου. Στην φασματοσκοπία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR), χρησιμοποιείται το συμβολόμετρο Michelson.

Το κεντρικό στοιχείο της διάταξης FT-IR (όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.4) είναι το συμβολόμετρο Michelson (Michelson Interferometer). Το συμβολόμετρο περιλαμβάνει έναν διαχωριστή δέσμης (beam splitter), έναν σταθερό καθρέφτη και έναν κινητό καθρέφτη, οι οποίοι συνεργάζονται για την ακριβή μετάδοση και επεξεργασία του σήματος. Ο διαχωριστής δέσμης είναι κατασκευασμένος από ένα υλικό που επιτρέπει τη μετάδοση της μισής ακτινοβολίας και ανακλά την υπόλοιπη. Όταν η ακτινοβολία από την πηγή προσκρούει στο διαχωριστή δέσμης, αυτός την κατευθύνει σε δύο ακτίνες. Η μία ακτίνα περνά από τον διαχωριστή δέσμης και φτάνει στον σταθερό καθρέφτη, ενώ η άλλη ανακλάται από τον διαχωριστή δέσμης και πηγαίνει στον κινητό καθρέφτη. Όταν οι ακτίνες ανακλώνται από τους καθρέφτες, επιστρέφουν στον διαχωριστή δέσμης και συνδυάζονται ξανά, δημιουργώντας μια διαφορά πορείας, χ , που καθορίζεται από τη μετατόπιση του κινητού καθρέφτη. Στη συνέχεια, η μισή από την ανακλώμενη ακτινοβολία περνά ξανά στο διαχωριστή δέσμης, ενώ η υπόλοιπη ανακλάται, με αποτέλεσμα να φτάνει μία ακτίνα στον ανιχνευτή και μία άλλη να επιστρέφει στην πηγή. Το σήμα που καταγράφει ο ανιχνευτής εξαρτάται από την απόσταση χ , και το φάσμα λαμβάνεται συνήθως στη μορφή $\%T = f(\lambda)$ με τη χρήση του μετασχηματισμού Fourier, ενώ τα δεδομένα καταγράφονται σε υπολογιστή.



Εικόνα 2.4: Σχηματική αναπαράσταση ενός φασματομέτρου FT-IR

2.4 Φασματοσκοπία Φθορισμού (FS) [24], [74]

Ο φθορισμός αποτελεί φαινόμενο εκπομπής ακτινοβολίας από διεγερμένα μόρια, όταν αυτά επιστρέφουν στη θεμελιώδη ενεργειακή τους κατάσταση. Συγκεκριμένα, ένα μόριο στη θεμελιώδη κατάσταση, απορροφώντας ακτινοβολία κατάλληλης συχνότητας, μεταπίπτει σε υψηλότερη ενεργειακή στάθμη. Η διέγερση διαρκεί για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, καθώς το μόριο αποβάλλει την απορροφημένη ενέργεια είτε ως θερμότητα είτε ως ακτινοβολία. Η διαδικασία εκπομπής ακτινοβολίας, γνωστή ως φωταύγεια, ορίζεται ως φθορισμός όταν συμβαίνει μέσα σε χρονικό διάστημα της τάξης των 10^{-9} έως 10^{-6} δευτερολέπτων.

Η φασματοσκοπία φθορισμού (Fluorescence Spectroscopy, FS) είναι μια εξαιρετικά ευαίσθητη και εκλεκτική τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση συστατικών πολύπλοκων δομών. Ο φθορισμός βασίζεται σε μια διαδικασία τριών σταδίων που λαμβάνει χώρα σε μόρια που ονομάζονται χρωμοφόρα φθορισμού (fluorophores) ή φθορίζουσες χρωστικές (fluorescent dyes). Τα μόρια αυτά, σχεδιασμένα ειδικά για να εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές ή να αποκρίνονται σε συγκεκριμένα ερεθίσματα, επιτρέπουν την υψηλή ακρίβεια της μεθόδου.

Η διαδικασία του φθορισμού περιγράφεται από το διάγραμμα Jablonski, το οποίο απεικονίζει τα βασικά στάδια ηλεκτρονιακής διέγερσης και επιστροφής στη θεμελιώδη κατάσταση. Τα τρία στάδια της διαδικασίας είναι:

1. Διέγερση

Το μόριο που βρίσκεται στη θεμελιώδη ηλεκτρονιακή κατάσταση (S_0) απορροφά ένα φωτόνιο με ενέργεια $h\nu_{ex}$, το οποίο παρέχεται από εξωτερική πηγή, όπως λέιζερ ή λάμπα πυρακτώσεως. Η απορρόφηση αυτή προκαλεί τη μετάβαση ενός ηλεκτρονίου

από τη θεμελιώδη κατάσταση στο υψηλότερο ενεργειακά δονητικό επίπεδο της πρώτης διεγερμένης ηλεκτρονιακής κατάστασης (S_1') (Εικόνα 2.5). Κάθε ηλεκτρονιακή κατάσταση χωρίζεται σε δονητικά επίπεδα, με τη μετάβαση να πραγματοποιείται συνήθως στο ανώτατο δονητικό επίπεδο.

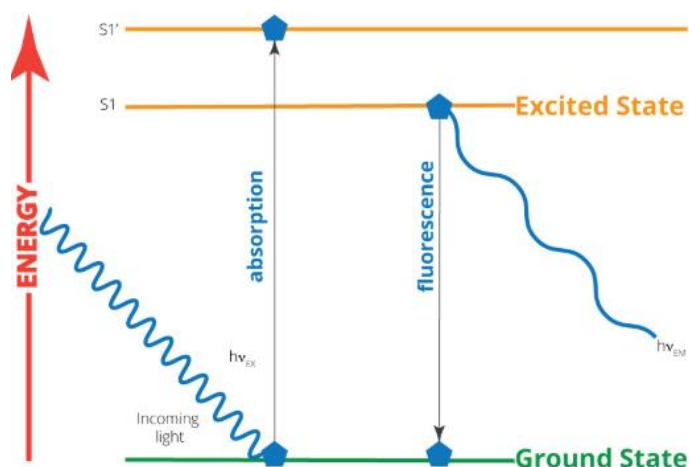
2. Διάρκεια ζωής της διεγερμένης κατάστασης

Η διεγερμένη κατάσταση διατηρείται για πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, της τάξης των 1-10 νανοδευτερολέπτων. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, το μόριο υφίσταται απώλεια ενέργειας μέσω δονητικής επαναφοράς, δηλαδή μεταπίπτει από το υψηλότερο στο χαμηλότερο δονητικό επίπεδο της διεγερμένης κατάστασης (S_1). Αυτή η απώλεια ενέργειας προκύπτει από αλληλεπιδράσεις με το περιβάλλον, όπως συγκρούσεις και αλλαγές στη διαμόρφωση του μορίου.

3. Εκπομπή φθορισμού

Το μόριο αποδιεγείρεται και επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση (S_0) εκπέμποντας ακτινοβολία με ενέργεια $h\nu_{em}$. Λόγω της ενέργειας που χάνεται κατά τη διάρκεια της διεγερμένης κατάστασης, η εκπεμπόμενη ακτινοβολία έχει μικρότερη ενέργεια και, συνεπώς, μεγαλύτερο μήκος κύματος από το απορροφούμενο φωτόνιο. Η διαφορά μεταξύ του μήκους κύματος απορρόφησης και εκπομπής ονομάζεται μετατόπιση Stokes.

Η μετατόπιση Stokes είναι καθοριστικής σημασίας για την ευαισθησία των τεχνικών φθορισμού, καθώς επιτρέπει την απομόνωση της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας από αυτή της διέγερσης. Εφόσον το μόριο δεν υποστεί μη αναστρέψιμη φθορά κατά τη διέγερση (photo bleaching), μπορεί να διεγείρεται και να εκπέμπει επανειλημμένα. Αυτό το χαρακτηριστικό επιτρέπει την ανίχνευση πολλαπλών φωτονίων από ένα μόνο μόριο, γεγονός που αποτελεί τη βάση για την υψηλή ευαισθησία των τεχνικών φθορισμού.

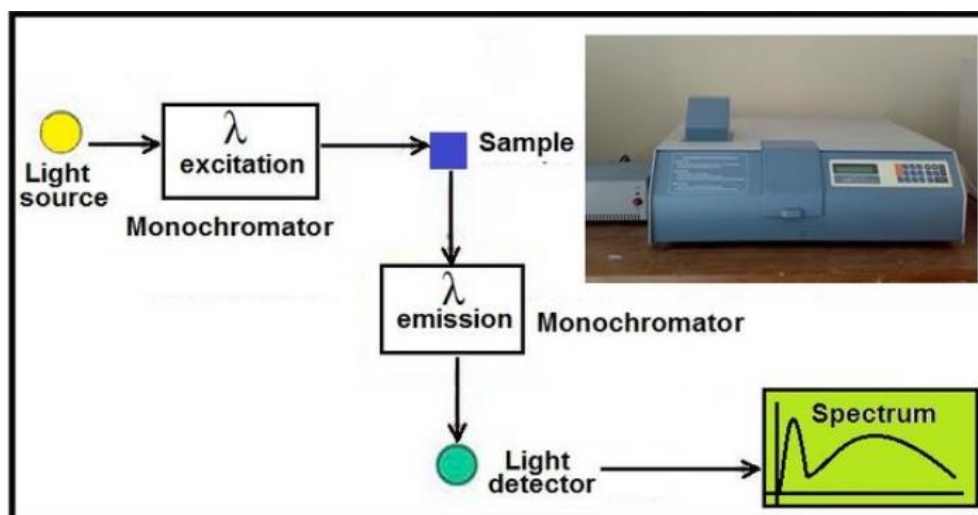


Εικόνα 2.5: Σχηματική αναπαράσταση των διαδικασιών της διέγερσης, δονητικής επαναφοράς και αποδιέγερσης.

Η φασματοσκοπία φθορισμού βασίζεται σε μια πειραματική διάταξη που περιλαμβάνει διάφορα βασικά εξαρτήματα για την παραγωγή, απομόνωση και ανίχνευση ακτινοβολίας (Εικόνα 2.6). Η πηγή ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται συνήθως είναι μια λυχνία ξένου, η οποία παράγει ακτινοβολία στην περιοχή των 250-700 nm, καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα για τη διέγερση διαφόρων δειγμάτων. Η ακτινοβολία αυτή αναλύεται σε έναν μονοχρωμάτορα διέγερσης, όπου μέσω ενός διπλού φράγματος περίθλασης επιλέγεται το επιθυμητό μήκος κύματος, δημιουργώντας μονοχρωματική ακτινοβολία. Η μονοχρωματική ακτινοβολία κατευθύνεται στην κυψελίδα που περιέχει το δείγμα.

Η εκπεμπόμενη ακτινοβολία από το δείγμα ανιχνεύεται υπό γωνία 90° σε σχέση με την ακτινοβολία διέγερσης, προκειμένου να αποφεύγεται η ανίχνευση παρασιτικής ακτινοβολίας. Στη συνέχεια, η ακτινοβολία εκπομπής περνά από έναν δεύτερο μονοχρωμάτορα, ο οποίος διαθέτει μονό φράγμα περίθλασης για την επιλογή του επιθυμητού μήκους κύματος εκπομπής. Η ακτινοβολία καταγράφεται από έναν φωτοπολλαπλασιαστή, ο οποίος μετατρέπει την ένταση της ακτινοβολίας σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο επεξεργάζεται και αναλύεται από έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή.

Για τη ρύθμιση της ευαισθησίας και της διακριτικής ικανότητας της διάταξης, στις εισόδους και εξόδους των μονοχρωματόρων υπάρχουν σχισμές μεταβλητού εύρους.



Εικόνα 2.6: Σχηματική αναπαράσταση της πειραματικής διάταξης φασματοσκοπίας φθορισμού [72].

2.5 Φασματοσκοπία Απορρόφησης Υπεριώδους - Ορατού (UV-Vis Spectroscopy) [73], [74]

Η φασματοσκοπία απορρόφησης στο ορατό και το υπεριώδες (UV-Vis spectroscopy) αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές αναλυτικές τεχνικές της χημείας, καθώς μελετάει

τις ιδιότητες ενός υλικού, βασιζόμενη στην αλληλεπίδρασή του με την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Όταν η ακτινοβολία προσπίπτει σε μια ουσία, απορροφάται από τα άτομα ή τα μόρια, προκαλώντας διεγέρσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις, δονήσεις ή περιστροφές. Στη συνέχεια, τα άτομα και τα μόρια επιστρέφουν στην αρχική τους κατάσταση, απελευθερώνοντας την απορροφηθείσα ενέργεια.

Η απορρόφηση της ακτινοβολίας σε συνάρτηση με το μήκος κύματος ή τη συχνότητά της καταγράφεται ως φάσμα απορρόφησης, το οποίο είναι γραμμικό για άτομα και εμφανίζεται ως ζώνες "bands" για μόρια. Η ακτινοβολία στην υπεριώδη περιοχή, με ενέργεια της τάξης των 100 kcal/mol, προκαλεί ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις, συνοδευόμενες από αλλαγές στη δόνηση και την περιστροφή. Επειδή ο διαχωρισμός των ηλεκτρονιακών μεταπτώσεων μεταξύ δονητικών και περιστροφικών είναι δύσκολος, παρατηρούνται ευρείες κορυφές στο φάσμα. Στο υπεριώδες διακρίνονται δύο περιοχές: το εγγύς υπεριώδες (400–190 nm) και το άπω υπεριώδες (190–100 nm). Ωστόσο, η ανάλυση περιορίζεται συνήθως στο εγγύς υπεριώδες, διότι η απορρόφηση από το υλικό των οπτικών εξαρτημάτων (π.χ. διοξείδιο του πυριτίου) και το ατμοσφαιρικό οξυγόνο παρεμποδίζουν τις μετρήσεις στο άπω υπεριώδες.

Η ενέργεια των ηλεκτρονιακών μεταπτώσεων υπολογίζεται από τη σχέση:

$$E = E_1 - E_2 = h \cdot \nu = h \cdot (c/\lambda)$$

όπου E είναι η ενέργεια, h η σταθερά του Planck, ν η συχνότητα της ακτινοβολίας, c η ταχύτητα του φωτός και λ το μήκος κύματος.

Η ποσοτική μέτρηση της απορρόφησης βασίζεται στον νόμο Beer-Lambert, ο οποίος συνδέει την απορρόφηση της ακτινοβολίας με τη συγκέντρωση της ουσίας και τη διαδρομή της ακτινοβολίας μέσω του δείγματος. Σύμφωνα με τον νόμο:

$$I = I_0 e^{-\alpha C l}$$

όπου I είναι η ένταση της ακτινοβολίας μετά τη διέλευση από το διάλυμα, I_0 η αρχική ένταση της ακτινοβολίας, α ο συντελεστής απορρόφησης, C η συγκέντρωση του διαλύματος και l η διαδρομή της ακτινοβολίας μέσα στο διάλυμα. Με λογαριθμικό μετασχηματισμό, η σχέση γίνεται:

$$\log(I/I_0) = -\epsilon C l$$

όπου ϵ είναι ο μοριακός συντελεστής απορρόφησης. Η απορρόφηση, A , ορίζεται ως:

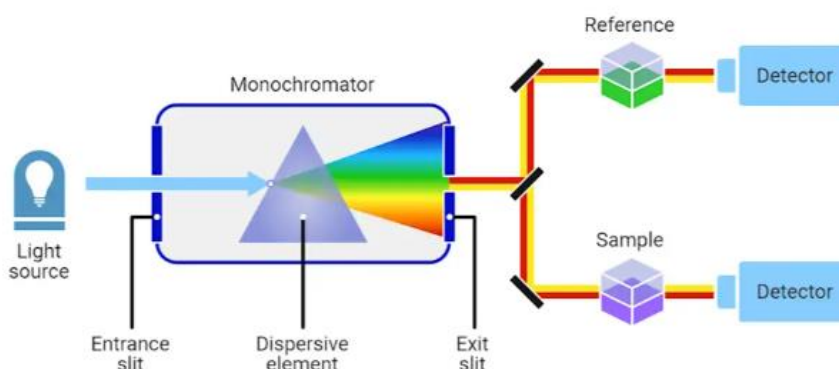
$$A = \epsilon C l$$

και σχετίζεται με τη διαπερατότητα T (η οποία εκφράζει τον λόγο I/I_0) μέσω της σχέσης:

$$A = -\log T$$

Η φασματοσκοπία UV-Vis χρησιμοποιείται εκτενώς για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό ουσιών. Η μέγιστη απορρόφηση ακτινοβολίας εμφανίζεται στο μήκος κύματος λ_{\max} , το οποίο είναι χαρακτηριστικό για κάθε ουσία και παρέχει πληροφορίες για τη δομή της. Η απορρόφηση της ακτινοβολίας προκαλεί διεγέρσεις ηλεκτρονίων σθένους από τη θεμελιώδη στη διεγερμένη κατάσταση. Οι κύριοι τύποι μεταπτώσεων περιλαμβάνουν π, σ, και n ηλεκτρόνια, καθώς και μεταπτώσεις d ηλεκτρονίων στα μεταλλικά ιόντα ή μεταφορές φορτίου.

Η καταγραφή του φάσματος απορρόφησης γίνεται με τη χρήση φασματοφωτόμετρου UV-Vis, το οποίο μετρά την ένταση της ακτινοβολίας που διέρχεται από το δείγμα συγκριτικά με το τυφλό διάλυμα. Η σχέση μεταξύ απορρόφησης και συγκέντρωσης καθορίζεται μέσω καμπύλης αναφοράς, ενώ η γραφική απεικόνιση της απορρόφησης ως συνάρτηση του μήκους κύματος παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την ταυτοποίηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της ουσίας.



Εικόνα 2.7: Απλοποιημένη σχηματική απεικόνιση ενός φασματοφωτόμετρου UV-Vis.

2.6 Σκέδαση Φωτός (LS)

Η σκέδαση του φωτός αποτελεί μια από τις σημαντικότερες πειραματικές τεχνικές για τη μελέτη και τον χαρακτηρισμό πολυμερικών διαλυμάτων, καθώς παρέχει κρίσιμες πληροφορίες για τις στατικές και θερμοδυναμικές ιδιότητες των μακρομορίων. Η θεωρία της σκέδασης από σωματίδια, των οποίων το μέγεθος είναι πολύ μικρότερο από το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, θεμελιώθηκε από τον Rayleigh το 1871, ενώ η πρώτη εφαρμογή της τεχνικής αυτής έγινε από τον Faraday και τον Tyndall κατά τον 19ο αιώνα, μελετώντας κολλοειδείς διασπορές χρυσού.

Όταν μια δέσμη ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας προσπίπτει στα μόρια μιας ουσίας, το ηλεκτρικό πεδίο του κύματος αλληλεπιδρά με τα φορτία των μορίων, μεταβάλλοντας τη χωρική τους κατανομή. Αυτή η μεταβολή εξαρτάται από την πολωσιμότητα του μορίου, η οποία αντικατοπτρίζει τη δυνατότητα του μορίου να ανταποκρίνεται στο εξωτερικό πεδίο. Τα μόρια, μέσω αυτής της διαδικασίας, συμπεριφέρονται ως ταλαντούμενα ηλεκτρικά δίπολα, επανεκπέμποντας την προσπίπτουσα ακτινοβολία προς όλες τις κατευθύνσεις. Η επανεκπεμπόμενη ακτινοβολία έχει την ίδια συχνότητα με την αρχική δέσμη, ενώ η ένταση της σκέδασης εξαρτάται από παράγοντες όπως το μήκος κύματος του φωτός, το μέγεθος και το σχήμα των σκεδαστών, καθώς και τη γωνία παρατήρησης.

Στην περίπτωση πολυμερικών διαλυμάτων, η ένταση της σκέδασης είναι σαφώς μεγαλύτερη σε σύγκριση με διαλύματα μικρότερων μορίων. Αυτό καθιστά τη τεχνική σκέδασης φωτός (Light Scattering Technique) ιδιαίτερα πολύτιμη για τη μελέτη πολυμερών. Μέσω αυτής, μπορούν να προσδιοριστούν βασικές φυσικές ιδιότητες, όπως το απόλυτο μοριακό βάρος κατά βάρος (M_w), η γυροσκοπική ακτίνα (R_g), μέσω στατικής σκέδασης φωτός (Static Light Scattering, SLS), η υδροδυναμική ακτίνα (R_h), μέσω δυναμικής σκέδασης φωτός (Dynamic Light Scattering, DLS).

Η τεχνική της σκέδασης φωτός είναι μη καταστρεπτική, ταχύτατη και απόλυτη, καθώς δεν απαιτεί βαθμονόμηση. Παρ' όλα αυτά, η επιτυχής εφαρμογή της προϋποθέτει τη χρήση αραιών διαλυμάτων που δεν περιέχουν σωματίδια σκόνης, καθώς αυτά μπορούν να λειτουργήσουν ως κέντρα σκέδασης, αλλοιώνοντας τα αποτελέσματα.

2.6.1 Δυναμική Σκέδαση Φωτός (DLS) [64], [75]

Η τεχνική της δυναμικής σκέδασης φωτός (Dynamic Light Scattering, DLS), βασίζεται στη συνεχή μεταβολή της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας λόγω της κίνησης Brown των νανοσωματιδίων σε ένα διάλυμα. Η κίνηση Brown είναι μια τυχαία, ζιγκ-ζαγκ κίνηση που προκύπτει από τη συνεχή σύγκρουση των μορίων του διαλύτη με τα σωματίδια. Τα μόρια του διαλύτη κινούνται τυχαία γύρω από το σωματίδιο, ενώ οι ταχύτητές τους κατανέμονται σύμφωνα με τον νόμο Maxwell-Boltzman. Η δύναμη που ασκείται στο σωματίδιο είναι ανάλογη της συχνότητας των συγκρούσεων και της ταχύτητας των μορίων. Αυτή η συνεχής μεταβολή οδηγεί στην χαρακτηριστική κίνηση ζιγκ-ζαγκ του σωματιδίου.

Η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας αποτελεί το αποτέλεσμα ενισχυτικών και καταστρεπτικών αλληλεπιδράσεων της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας από κάθε σωματίδιο μέσα στο διάλυμα. Επειδή τα σωματίδια κινούνται λόγω της κίνησης Brown, οι αλληλεπιδράσεις μεταβάλλονται, προκαλώντας χρονικές διακυμάνσεις στην ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Η χρονική αυτή μεταβολή περιγράφεται από τη συνάρτηση αυτοσυσχέτισης:

$$G_{(2)}(t) = \langle I_{(0)} \cdot I_{(t)} \rangle = A + B \cdot e^{-\Gamma t} = A + B \cdot e^{-Dq^2 t}$$

όπου:

A και B: πειραματικές σταθερές,

Γ: ταχύτητα απόσβεσης της συνάρτησης,

D: μεταφορικός συντελεστής διάχυσης,

q: διάνυσμα σκέδασης, με: $q = \sin(4\pi n_0 / \lambda) \cdot (\theta / 2)$

Σε αυτή τη σχέση, n_0 είναι ο δείκτης διάθλασης του δείγματος, λ το μήκος κύματος της ακτινοβολίας λείζερ, και θ η γωνία σκέδασης.

Ο μεταφορικός συντελεστής διάχυσης, D, είναι αντιστρόφως ανάλογος της υδροδυναμικής ακτίνας R_h του νανοσωματιδίου και υπολογίζεται από τη σχέση:

$$D = kT / 6\pi\eta R_h$$

όπου:

k: σταθερά Boltzmann,

T: απόλυτη θερμοκρασία,

η : ιξώδες του διαλύματος.

Μετρώντας και αναλύοντας τις μεταβολές της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, είναι δυνατός ο υπολογισμός της υδροδυναμικής ακτίνας R_h των νανοσωματιδίων. Ο υπολογισμός γίνεται μέσω ειδικών μαθηματικών αλγορίθμων, όπως η μέθοδος των αθροισμάτων και η τεχνική κανονικοποίησης του προγράμματος CONTIN.

Στη μέθοδο των αθροισμάτων, η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης περιγράφεται με ένα πολυώνυμο 2ης ή 3ης τάξης. Από τους συντελεστές του πολυωνύμου υπολογίζονται ο μεταφορικός συντελεστής διάχυσης (1ος cumulant) και η πολυδιασπορά μεγέθους (2ος cumulant). Στην ανάλυση μέσω CONTIN, η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης οδηγεί σε ένα εύρος πιθανών λύσεων, από τις οποίες επιλέγονται οι πιο απλές και πιθανές. Η τελική ανάλυση προσδιορίζει την κατανομή των μεγεθών των σωματιδίων.

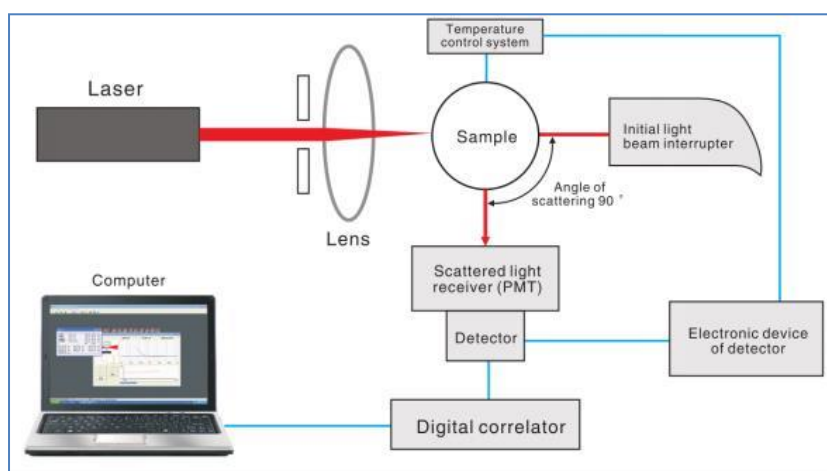
Ένα τυπικό σύστημα δυναμικής σκέδασης φωτός περιλαμβάνει:

Πηγή φωτός: Λείζερ που εκπέμπει μονοχρωματική ακτινοβολία υψηλής έντασης.

Ανιχνευτή: Φωτοπολλαπλασιαστής ευαίσθητος στο μήκος κύματος της ακτινοβολίας, τοποθετημένος σε γωνιόμετρο.

Συσχετιστή φωτονίων: Συσκευή ανάλυσης της χρονικής αλληλουχίας φωτονίων που ανιχνεύονται.

Υπολογιστή: Σύστημα συλλογής και ανάλυσης δεδομένων, που διαχειρίζεται τη θερμοκρασία, την κίνηση του γωνιομέτρου, και άλλες παραμέτρους του οργάνου.



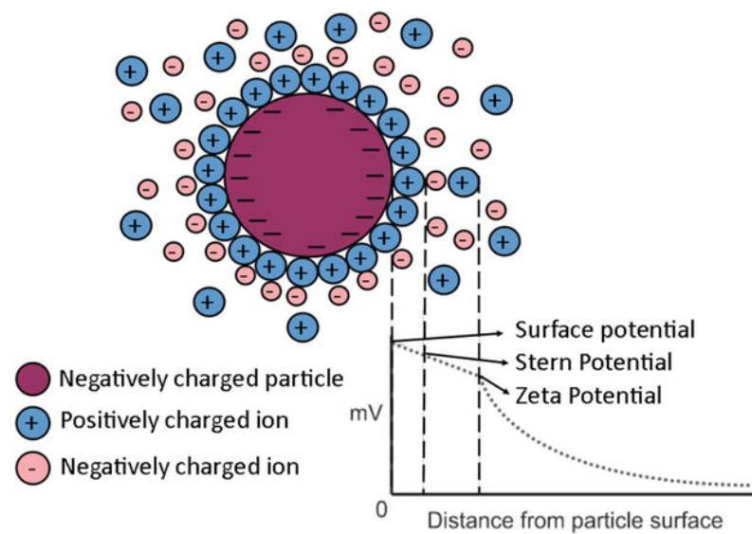
Εικόνα 2.8 :Σχηματική αναπαράσταση πειραματικής διάταξης DLS.

2.6.2 Ηλεκτροφορητική σκέδαση φωτός (ELS) – ζ-δυναμικό [76], [77]

Το ζ-δυναμικό είναι μια κρίσιμη παράμετρος που χαρακτηρίζει τη συμπεριφορά των κολλοειδών συστημάτων. Η παρουσία καθαρού φορτίου στην επιφάνεια των σωματιδίων επηρεάζει την κατανομή των ιόντων γύρω από αυτά, οδηγώντας στον σχηματισμό μιας ηλεκτρικής διπλής στοιβάδας στην περιοχή της διεπιφάνειας σωματιδίου-υγρού. Αυτή η διπλή στοιβάδα αποτελείται από δύο περιοχές: την εσωτερική περιοχή Stern, όπου τα ιόντα είναι δεσμευμένα ισχυρά στην επιφάνεια του σωματιδίου, και την εξωτερική διάχυτη περιοχή Gouy-Charman, όπου η κατανομή των ιόντων καθορίζεται από την ισορροπία ηλεκτροστατικών δυνάμεων και τυχαίας θερμικής κίνησης. Η κατανομή των ιόντων σε αυτές τις περιοχές δημιουργεί ένα ηλεκτρικό δυναμικό που φθίνει σταδιακά καθώς απομακρυνόμαστε από την επιφάνεια του σωματιδίου.

Όταν ένα φορτισμένο σωματίδιο βρεθεί μέσα σε ηλεκτρικό πεδίο, κινείται προς το ηλεκτρόδιο αντίθετης πολικότητας, παρασύροντας μαζί του τα κοντινά αντισταθμιστικά ιόντα της εσωτερικής περιοχής Stern, ενώ τα υπόλοιπα ιόντα της διάχυτης στοιβάδας κινούνται σχετικά προς αυτό. Η ζώνη που περιλαμβάνει το σωματίδιο και τα δεσμευμένα ιόντα Stern οριοθετείται από το επίπεδο διάτμησης ή επίπεδο ολίσθησης, το οποίο διαχωρίζει τα κινητά από τα ακίνητα ιόντα. Το ζ-δυναμικό, που αντιπροσωπεύει το ηλεκτρικό δυναμικό στο εξωτερικό του επιπέδου ολίσθησης, αποτελεί βασικό δείκτη του επιφανειακού φορτίου και της σταθερότητας

του κολλοειδούς συστήματος. Το ζ-δυναμικό, το οποίο είναι το ηλεκτρικό δυναμικό στο επίπεδο ολίσθησης, μετρά την ένταση του καθαρού φορτίου και είναι ένας βασικός δείκτης για τη σταθερότητα του κολλοειδούς συστήματος.



Εικόνα 2.9: Απεικόνιση της κατανομής των ιόντων του διαλύματος γύρω από ένα φορτισμένο σωματίδιο.

Η μέτρηση του ζ-δυναμικού μέσω της ηλεκτροφορητικής σκέδασης φωτός (ELS), περιλαμβάνει:

- Εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου: Ένα διάλυμα κολλοειδούς τοποθετείται σε τριχοειδή κυψελίδα με ηλεκτρόδια στα άκρα.
- Χρήση laser: Μία δέσμη μονοχρωματικού φωτός (laser) προσπίπτει στο διάλυμα, και η σκέδαση της ακτινοβολίας ανιχνεύεται.
- Ανίχνευση Doppler: Καταγράφεται η μετατόπιση της συχνότητας της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, η οποία αυξάνεται με την αύξηση της ταχύτητας κίνησης των φορτισμένων σωματιδίων στο πεδίο (φαινόμενο Doppler).

Η ταχύτητα των σωματιδίων συνδέεται με την ηλεκτροφορητική κινητικότητα (U_e), η οποία σχετίζεται άμεσα με το ζ-δυναμικό μέσω της εξίσωσης Smoluchowski:

$$\zeta = \frac{\eta}{\epsilon} \cdot U_e$$

Όπου: ζ είναι το ζ-δυναμικό, η το ιξώδες του διαλύτη, ϵ η διηλεκτρική σταθερά του μέσου και U_e η ηλεκτροφορητική κινητικότητα των σωματιδίων, που εκφράζεται ως:

$$U_e = \frac{u}{V/L}$$

Όπου: u είναι η ταχύτητα του σωματιδίου, V η εφαρμοζόμενη τάση, και L η απόσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων.

Η εξίσωση αυτή συσχετίζει τη φυσική κίνηση των φορτισμένων σωματιδίων υπό την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου με τα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται.

Όταν όλα τα μεγέθη που περιγράφονται στις σχέσεις αυτές είναι γνωστά, γίνεται δυνατός ο άμεσος υπολογισμός του ζ-δυναμικού των σωματιδίων.

Το ζ-δυναμικό εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους, όπως:

- pH του διαλύματος: Το pH επηρεάζει το φορτίο της επιφάνειας, οδηγώντας σε αυξομειώσεις του ζ-δυναμικού.
- Ιοντική ισχύς: Η παρουσία αλάτων μεταβάλλει την κατανομή των ιόντων στην ηλεκτρική διπλή στοιβάδα.
- Τύπος ιόντων: Τα ιόντα με υψηλό φορτίο ή ειδικές αλληλεπιδράσεις με την επιφάνεια μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές αλλαγές στο ζ-δυναμικό.

Το ζ-δυναμικό είναι κρίσιμο για την πρόβλεψη της σταθερότητας των κολλοειδών συστημάτων. Σε υψηλό ζ-δυναμικό (π.χ. $> +30$ mV ή < -30 mV), τα σωματίδια απωθούνται έντονα λόγω ηλεκτροστατικών δυνάμεων, εμποδίζοντας τη συσσωμάτωση. Το σύστημα είναι σταθερό. Σε χαμηλό ζ-δυναμικό (κοντά στο 0), οι απωστικές δυνάμεις μειώνονται, και τα σωματίδια μπορούν να πλησιάσουν και να συσσωματωθούν. Το σύστημα επομένως θεωρείται ασταθές αν και μπορεί να υπάρχουν στερικές αλληλεπιδράσεις που να αποτρέπουν τη συσσωμάτωση των σωματιδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Υλικά και Αντιδραστήρια

Μονομερή: Μεθακρυλικός εστέρας της διμεθυλοαμινοαιθανόλης (2-(N,N-Dimethylamino)ethyl methacrylate, DMAEMA), μεθακρυλικός βενζυλεστέρας (Benzylmethacrylate, BzMA) (SigmaAldrich).

Μέσο μεταφοράς αλυσίδας (CTA): 4-κυανο-4-(φαινυλοκαρβονυλοθειο) πεντανοϊκό οξύ (4-cyano-4-(phenylcarbonothioylthio) pentanoic acid, CPAD) (Sigma Aldrich)

Παράγοντας διακλάδωσης (CL): διμεθακρυλική αιθυλενογλυκόλη (ethylene glycol dimethacrylate, EGDM) (Merck)

Απαρχητής: Αζωδιισοβουτυρονιτρίλιο (azobisisobutyronitrile, AIBN) (SigmaAldrich)

Ρητίνη: απομάκρυνσης σταθεροποιητών μονομερών 311332 (SigmaAldrich)

Κουρκουμίνη: (Curcumin), κετονική μορφή (Merck)

Εμβρυικός Ορός Βοοειδούς /FetalBovineSerum (FBS) (SigmaAldrich)

Διαλύτες: Τετραϋδροφουράνιο (tetrahydrofuran, THF), κανονικό εξάνιο (n-hexane), 1-4-Διοξάνιο (1,4-dioxane), δευτεριωμένη ακετόνη (deuterated acetone, (CD₃)₂CO)), ακετόνη (acetone, CH₃COCH₃) (Sigma Aldrich)

Πυρένιο (Merck)

3.2 Σύνθεση υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA)

Οι συνθέσεις των τυχαίων συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA), έγιναν με τη χρήση της τεχνικής ριζικού πολυμερισμού αντιστρεπτής προσθήκης-μεταφοράς αλυσίδας με απόσπαση (RAFT). Συνολικά παρασκευάστηκαν δύο τυχαία συμπολυμερή με διαφορετικές αναλογίες μεταξύ των μονομερών. Τα συμπολυμερή HP(DMAEMA-co-BzMA) (HB1 και HB2) που συντέθηκαν, φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 1:

Πίνακας 1: Συμπολυμερή HP(DMAEMA-co-BzMA) που συντέθηκαν και ποσότητες αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν

Συμπολυμερές	%DMAEMA %BzMA	DMAEMA	BzMA	EGDM (CL)	CTA/CL
HB1	83 17	2,4g (15,2mmol)	0,6 g (3,4mmol),	0,143g (0,72mmol)	1/1,2
HB2	60 40	1,8g (11,5mmol)	1,2g (6,8mmol)	0,143g (0,72mmol)	1/1,2

Η διαδικασία σύνθεσης περιγράφεται ενδεικτικά παρακάτω:

Σε μια σφαιρική φιάλη χωρητικότητας 50 mL, εξοπλισμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν τα μονομερή DMAEMA, BzMA και EGDMA στις κατάλληλες αναλογίες, αφού καθαρίστηκαν από τους παραμποδιστές τους οποίους περιείχαν, διαπερνώντας τα από στήλη πληρωμένη με τη κατάλληλη ρητίνη. Στη συνέχεια, προστέθηκαν επίσης στη φιάλη CPAD (0,168 g /0,6mmol), AIBN(0,049g /0,3mmol) και 1,4-διοξάνιο (σε συνολικό όγκο 10 mL). Ο μοριακός λόγος CPAD προς AIBN ρυθμίστηκε σε 2:1, στοχεύοντας σε μοριακό βάρος 5.000 g/mol.

Το μείγμα ομογενοποιήθηκε υπό ανάδευση αφού η φιάλη σφραγίστηκε με λαστιχένιο πώμα και στη συνέχεια απασερώθηκε με ροή αζώτου μέσω συρίγγων για 20 λεπτά. Έπειτα, το μείγμα θερμάνθηκε σε ελαιόλουτρο στους 70 °C με συνεχή ανάδευση για 24 ώρες, επιτρέποντας την έναρξη και εξέλιξη του πολυμερισμού.

Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η φιάλη ψύχθηκε στους -20 °C για 20 λεπτά και στη συνέχεια εκτέθηκε στον αέρα για να τερματιστεί η αντίδραση. Το μείγμα καταβυθίστηκε σε περίσσεια n-εξανίου για την απομάκρυνση των μη αντιδρασάντων μονομερών και άλλων παραπροϊόντων. Το παραγόμενο υπερδιακλαδισμένο συμπολυμερές συλλέχθηκε και αποξηράνθηκε σε κενό για την απόκτηση του τελικού προϊόντος.

3.3 Αυτο-οργάνωση των HP(DMAEMA-co-BzMA) σε υδατικά διαλύματα

Τα αρχικά διαλύματα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών παρασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας την τεχνική συνδιαλύτη (cosolvent). Συγκεκριμένα, τα συμπολυμερή διαλύθηκαν σε ακετόνη και το διάλυμα προστέθηκε γρήγορα σε νερό υπό ανάδευση με τη χρήση σύριγγας. Το μίγμα στη συνέχεια θερμάνθηκε πάνω από το σημείο ζέσεως του οργανικού διαλύτη (~ 65 °C), διευκολύνοντας τη σταδιακή εξάτμιση της οργανικής φάσης και καταλήγοντας στη δημιουργία νανοσωματιδίων στο υδατικό μέσο. Τα αρχικά διαλύματα προετοιμάστηκαν για τα δύο συμπολυμερή (HB1 και HB2), σε σταθερή συγκέντρωση πολυμερούς 10^{-3} g/mL και pH 7. Τα

διαλύματα αυτά αφέθηκαν να έρθουν σε ισορροπία κατά τη διάρκεια της νύχτας πριν από την περαιτέρω ανάλυση.

3.4 Μελέτη επίδρασης του pH

Για να διερευνηθούν οι πιθανές επιδράσεις του pH στη συμπεριφορά αυτο-οργάνωσης των συμπολυμερών, τα υδατικά διαλύματα προετοιμάστηκαν σε τιμές pH 3 και 10. Τα επιθυμητά επίπεδα pH επιτεύχθηκαν με προσεκτική ρύθμιση των διαλυμάτων με τη χρήση διαλύματος 0.1 M HCl για όξινες συνθήκες και 0.1 M NaOH για βασικές συνθήκες. Τα διαλύματα διηθήθηκαν μέσω υδρόφιλων φίλτρων PVDF με μέγεθος πόρων 0.45 μm πριν από τη διεξαγωγή μετρήσεων δυναμικής σκέδασης φωτός.

3.5 Μελέτη επίδρασης της θερμοκρασίας

Η διερεύνηση της επίδρασης της θερμοκρασίας στις ιδιότητες των συμπολυμερών πραγματοποιήθηκε μέσω μετρήσεων δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS) υπό γωνία 90°, με συγκέντρωση διαλύματος 10^{-3} g/mL και σε pH 7. Η θερμοκρασία αυξανόταν σταδιακά από 25°C έως 55°C με βήματα των 5°C.

3.6 Μελέτη Ιοντικής Ισχύος

Οι πολυηλεκτρολύτες με ιοντικές ομάδες συχνά παρουσιάζουν ευαισθησία στην ιοντική ισχύ, επηρεάζοντας ιδιότητες όπως το μέγεθος των νανοσωματιδίων και τη διαλυτότητα. Για να διερευνηθεί αυτή η επίδραση, προστέθηκε σταδιακά υδατικό διάλυμα NaCl 1 M στα υδατικά διαλύματα των συμπολυμερών ώστε να επιτευχθούν τελικές συγκεντρώσεις άλατος 0.1 M, 0.33 M και 0.5 M. Αυτές οι τροποποιήσεις της ιοντικής ισχύος παρακολούθηθηκαν για αλλαγές στην ένταση σκέδασης και την υδροδυναμική ακτίνα (R_h) μέσω μετρήσεων δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS), που πραγματοποιήθηκαν υπό γωνία 90°.

3.6 Εγκλωβισμός κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των HP(DMAEMA-co-BzMA) συμπολυμερών

Η διαδικασία για τον εγκλωβισμό της κουρκουμίνης στα μικκύλια των αμφίφιλων συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA), ακολουθεί παρόμοια προσέγγιση με εκείνη για την παρασκευή των υδατικών διαλυμάτων των συμπολυμερών. Αρχικά, παρασκευάστηκαν δύο ξεχωριστά διαλύματα: το πρώτο περιείχε το συμπολυμερές διαλυμένο σε ακετόνη, και το δεύτερο την κουρκουμίνη επίσης διαλυμένη σε ακετόνη.

Τα διαλύματα αφέθηκαν να ηρεμήσουν, ώστε να επιτευχθεί πλήρης μοριακή διάλυση του πολυμερούς και του φαρμάκου.

Στη συνέχεια, τα δύο διαλύματα αναμείχθηκαν σε διαφορετικές αναλογίες και έγινε η ένεση τους με υψηλή ταχύτητα σε υδατικό διάλυμα υπό έντονη ανάδευση. Μετά την ανάδευση και την επίτευξη ισορροπίας στο διάλυμα, εφαρμόστηκε θέρμανση για την εξάτμιση της ακετόνης.

Οι ποσότητες καθορίστηκαν με βάση:

Το ποσοστό βάρους (% κ.β.) του πολυμερούς.

Το επιθυμητό ποσοστό εγκλωβισμού της κουρκουμίνης στα νανοσωματίδια.

Τα νανοσωματίδια που περιείχαν κουρκουμίνη χαρακτηρίστηκαν μέσω φασματοσκοπίας FTIR και μετρήσεων δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS) υπό γωνία 90°, για να εξακριβωθεί ο σχηματισμός τους, το μέγεθος και η σταθερότητά τους. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν την ημέρα της παρασκευής και κάθε δύο ημέρες για διάστημα έως 12 ημερών. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε φασματοσκοπία UV-Vis για τον προσδιορισμό της μέγιστης απορρόφησης των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών που περιείχαν κουρκουμίνη. Τέλος, κατασκευάστηκε πρότυπη καμπύλη αναφοράς για την κουρκουμίνη, μετρώντας την απορρόφηση διαλυμάτων σε $\lambda_{\max}=420$ nm για εννέα διαφορετικές συγκεντρώσεις κουρκουμίνης σε ακετόνη με φασματοσκοπία UV-Vis. Με βάση την πρότυπη καμπύλη και την απορρόφηση κάθε δείγματος, υπολογίστηκε το πραγματικό ποσοστό κουρκουμίνης που εγκλωβίστηκε στα πολυμερικά συσσωματώματα μετά από προσθήκη των υδατικών διαλυμάτων των μικτών νανοσωματιδίων πολυμερούς-κουρκουμίνης σε ακετόνη.

3.7 Μελέτη αλληλεπίδρασης πολυμερών – FBS

Για τη διερεύνηση πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών και των πρωτεϊνών του αίματος, τα συμπολυμερή αναμείχθηκαν με FBS (εμβρυϊκός ορός βοοειδών). Συγκεκριμένα, υδατικά διαλύματα συμπολυμερών αναμείχθηκαν με διάλυμα FBS:WFI (ενέσιμο νερό) παρασκευασμένου σε αναλογία 1:1 v/v (50% v/v FBS–50% v/v WFI). Η αναλογία όγκων διαλύματος συμπολυμερούς και διαλύματος FBS/WFI ήταν επίσης 1:1 v/v. Μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS) πραγματοποιήθηκαν μία ώρα μετά την προετοιμασία των δειγμάτων και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά που προέκυψαν για το καθαρό FBS. Πριν από την ανάλυση, όλα τα δείγματα πέρασαν από υδρόφιλα φίλτρα PVDF με μέγεθος πόρων 0,45 μm.

3.8 Μέθοδοι Χαρακτηρισμού

Χρωματογραφία Αποκλεισμού Μεγεθών

Τα μοριακά βάρη και οι κατανομές μοριακών βαρών των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγεθών. Η διάταξη περιελάμβανε μια ισοκρατική αντλία Waters 1515, ένα σύνολο τριών στηλών διαχωρισμού μικτής σύστασης μ-Styragel (με εύρος πόρων 10^2 – 10^6 Å) και έναν ανιχνευτή δείκτη διάθλασης Waters 2414 που διατηρούνταν στους 40 °C, με την επεξεργασία των δεδομένων να πραγματοποιείται μέσω του λογισμικού Breeze. Ως κινητή φάση χρησιμοποιήθηκε τετραϋδροφουράνιο (THF) που περιείχε 5% v/v τριαιθυλαμίνη, με ρυθμό ροής 1,0 mL/min στους 30 °C. Το σύστημα βαθμονομήθηκε με πρότυπα πολυστυρενίου γραμμικής μορφής, τα οποία διαθέτουν στενές κατανομές μοριακού βάρους και βάρη-μέσου μοριακού βάρους που κυμαίνονται από 1.200 έως 920.000 g/mol.

Φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$

Η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) πραγματοποιήθηκε με φασματόμετρο Varian 300 που λειτουργεί στα 300 MHz. Η απεικόνιση των φασμάτων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό VNMR (2.2C, Varian, Palo Alto, CA, USA), ενώ για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό MestReNova (version 6.0.2, Mestrelab Solutions, Bajor, Spain). Τα δείγματα προετοιμάστηκαν σε δευτεριωμένη ακετόνη- d_6 , με συγκέντρωση πολυμερούς περίπου 10 mg/mL. Οι χημικές μετατοπίσεις αναφέρθηκαν σε ppm, με το τετραμεθυλοσιλάνιο (TMS) να χρησιμοποιείται ως ουσία αναφοράς.

Φασματοσκοπία ATR-FTIR

Οι μετρήσεις στην περιοχή του εγγύς υπερώθρου (550 – 4000 cm^{-1}) πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση ενός φασματομέτρου μετασχηματισμού Fourier Bruker Equinox 55 (Bruker Optics GmbH, Billerica, MA, USA), εξοπλισμένο με διαμάντι ATR μονής αντανάκλασης (Dura-Samp1IR II, SensIR Technologies, Danbury, CT, USA). Κάθε φάσμα αποκτήθηκε από τον μέσο όρο 30 σαρώσεων με ανάλυση 2 cm^{-1} . Τα πολυμερή μετρήθηκαν σε στερεή μορφή χρησιμοποιώντας πρέσα, ενώ τα νανοσωματίδια που περιείχαν κουρκουμίνη, ήταν αρχικά σε υγρή μορφή, τοποθετήθηκαν ως σταγόνα στην επιφάνεια του διαμαντιού και μετρήθηκαν αφού απομακρύνθηκε το νερό μέσω εξάτμισης με μικρή ροή αζώτου.

Δυναμική Σκέδαση Φωτός

Οι μετρήσεις δυναμικής σκέδαση φωτός πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το όργανο ALV/CGS-3 Compact Goniometer System (ALV GmbH, Germany), εξοπλισμένο με λέιζερ He-Ne/JDS Uniphase ισχύος 22mW, που λειτουργεί στα 632.8

nm, συνδεδεμένο με έναν ψηφιακό συσχετιστή 288 καναλιών ALV-5000/EPP multi-tau. Το σύστημα διέθετε επίσης μια ηλεκτρονική μονάδα σκέδασης φωτός ALV/LSE-5003 για ακριβή έλεγχο του γωνιόμετρου και ένα υδατόλουτρο Polyscience 9102 για τη ρύθμιση της θερμοκρασίας της κυψελίδας. Όλα τα δείγματα διηθήθηκαν μέσω υδρόφιλων φίλτρων PVDF με μέγεθος πόρων 0,45 μm πριν από την ανάλυση. Η ένταση του σκέδασης φωτός και οι συναρτήσεις αυτοσυσχέτισης καταγράφηκαν σε σταθερή γωνία 90°, με μέσο όρο τριών μετρήσεων ανά δείγμα. Τα δεδομένα επεξεργάστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των αθροισμάτων (cumulants) και τον αλγόριθμο CONTIN, ο οποίος βασίζεται στη σχέση Stokes–Einstein για τον υπολογισμό της υδροδυναμικής ακτίνας (R_h) και της κατανομής μεγεθών. Οι μετρήσεις σε διάφορες θερμοκρασίες περιλάμβαναν περίοδο εξισορρόπησης 15 λεπτών μεταξύ των αλλαγών θερμοκρασίας, επαρκή για τη σταθεροποίησή της.

Φασματοσκοπία Φθορισμού (FS)

Η φασματοσκοπία φθορισμού (FS) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της κρίσιμης συγκέντρωσης συσσωμάτωσης (CAC) των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών και για τη μελέτη της συμπεριφοράς των νανοσωματιδίων που είχαν εγκλωβίσει κουρκουμίνη. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας φθορισμόμετρο NanoLog (Horiba Jobin Yvon, Kyoto, Japan) εξοπλισμένο με πηγή διόδου λείζερ NanoLED (440 nm, εύρος παλμού 100 ps) και ανιχνευτή UV TBX-PMT series (250–850 nm). Τα διαλύματα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών προετοιμάστηκαν με διαδοχική αραίωση του αρχικού διαλύματος ώστε να επιτευχθεί ένα εύρος συγκεντρώσεων 10^{-3} – 10^{-8} g/mL. Προστέθηκε διάλυμα πυρενίου σε ακετόνη (1 μL/mL, συγκέντρωση πυρενίου 3×10^{-7} M) σε κάθε διάλυμα και ύστερα τα διαλύματα αφέθηκαν σε ηρεμία για 24 ώρες ώστε να επιτραπεί ο εγκλεισμός του πυρενίου στις υδρόφοβες περιοχές των συσσωματωμάτων των πολυμερών και η εξάτμιση της ακετόνης. Τα φάσματα φθορισμού καταγράφηκαν με μήκος κύματος διέγερσης 335 nm, και τα φάσματα εκπομπής συλλέχθηκαν στην περιοχή 355–640 nm. Η υδροφοβικότητα του περιβάλλοντος του πυρενίου εκτιμήθηκε από τον λόγο I_1/I_3 , ο οποίος αντιπροσωπεύει τον λόγο των εντάσεων της πρώτης και τρίτης κορυφής στα φάσματα φθορισμού του πυρενίου. Για τα νανοσωματίδια με κουρκουμίνη, χρησιμοποιήθηκε το ίδιο όργανο με μήκος κύματος διέγερσης 430 nm για την κουρκουμίνη και τα φάσματα εκπομπής καταγράφηκαν στην περιοχή 450–735 nm.

Φασματοσκοπία UV-Vis

Η φασματοσκοπία UV-Vis πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας φασματόμετρο Perkin-Elmer Lambda 19 (Waltham, MA, USA). Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε κυψελίδες από χαλαζία.

Ηλεκτροφορητική Σκέδαση Φωτός (ζ-Δυναμικό)

Οι μετρήσεις ζ-δυναμικού πραγματοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί το επιφανειακό φορτίο των πολυμερικών σωματιδίων σε διάλυμα. Τα πειράματα διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το όργανο Nano Zeta Sizer (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) εξοπλισμένο με λέιζερ He-Ne ισχύος 4 mW που λειτουργεί σε μήκος κύματος 633 nm και μετρά τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία σε γωνία 173°. Οι τιμές ζ-δυναμικού προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας το φαινόμενο Doppler με λέιζερ (LDV) και αναλύθηκαν μέσω της εξίσωσης Smoluchowski. Κάθε αναφερόμενη τιμή ζ-δυναμικού αντιπροσωπεύει το μέσο όρο 50 μετρήσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

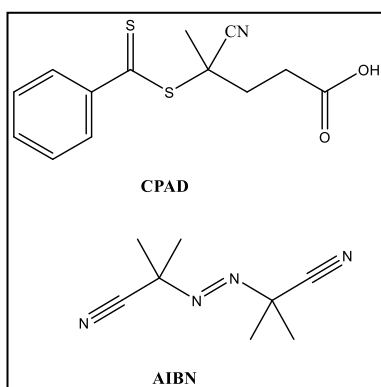
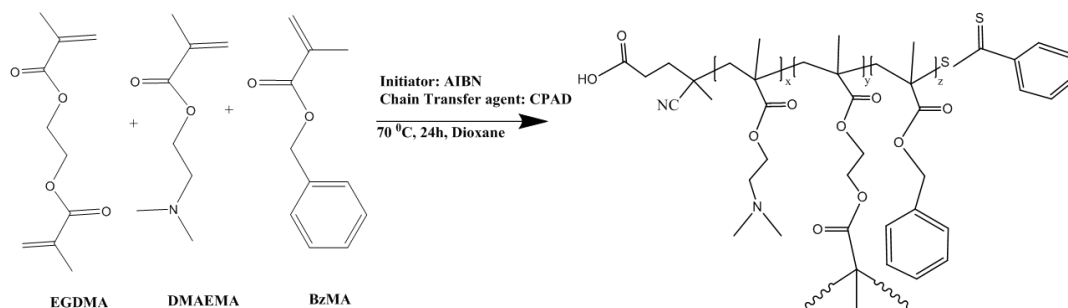
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη σύνθεση, καθώς και τον μοριακό και φυσικοχημικό χαρακτηρισμό των τυχαίων υπερδιακλαδισμένων αμφίφιλων συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA). Επιπλέον, αναλύονται τα δεδομένα από τη μελέτη της αυτο-οργάνωσής τους σε υδατικά διαλύματα συναρτήσει του pH, της θερμοκρασίας και της ιοντικής ισχύος, καθώς και τα αποτελέσματα των πειραμάτων εγκλωβισμού κourκουμίνης στις νανοδομές που σχηματίζουν σε αυτά τα διαλύματα.

Για τον μοριακό χαρακτηρισμό των συμπολυμερών χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές όπως η χρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών (SEC), η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου ($^1\text{H-NMR}$) και η φασματοσκοπία υπερύθρου (FT-IR). Η αυτο-οργάνωση σε υδατικά διαλύματα, καθώς και η ικανότητα εγκλωβισμού κourκουμίνης, εξετάστηκαν μέσω φασματοσκοπίας φθορισμού (FS), δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS), ηλεκτροφορητικής σκέδασης φωτός (ELS) και φασματοσκοπίας ορατού-υπεριώδους (UV-Vis).

4.1 Σύνθεση αμφίφιλων τυχαίων υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA)

Με τη χρήση της τεχνικής πολυμερισμού RAFT, συντέθηκαν δύο υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή P(DMAEMA-co-BzMA) με διαφορετική σύσταση. Σε όλα τα πειράματα, ο λόγος EGDMA/CTA που ουσιαστικά καθορίζει το ποσοστό διακλαδώσεων διατηρήθηκε σταθερός στο 1,2. Ως απαρχητής χρησιμοποιήθηκε το AIBN. Τα P(DMAEMA-co-BzMA) συντέθηκαν σε διάστημα 24 ωρών με την αντίδραση πολυμερισμού να λαμβάνει χώρα στους 70 °C (Σχήμα 4.1). Ως CTA παράγοντας επιλέχθηκε το CPAD, λόγω της αποτελεσματικότητάς του στον RAFT πολυμερισμό μεθακρυλικών μονομερών [78], ενώ το EGDMA χρησιμοποιήθηκε ως παράγοντας διακλάδωσης. Η χημική δομή των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών αναλύθηκε με φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$ και φασματοσκοπία FT-IR.



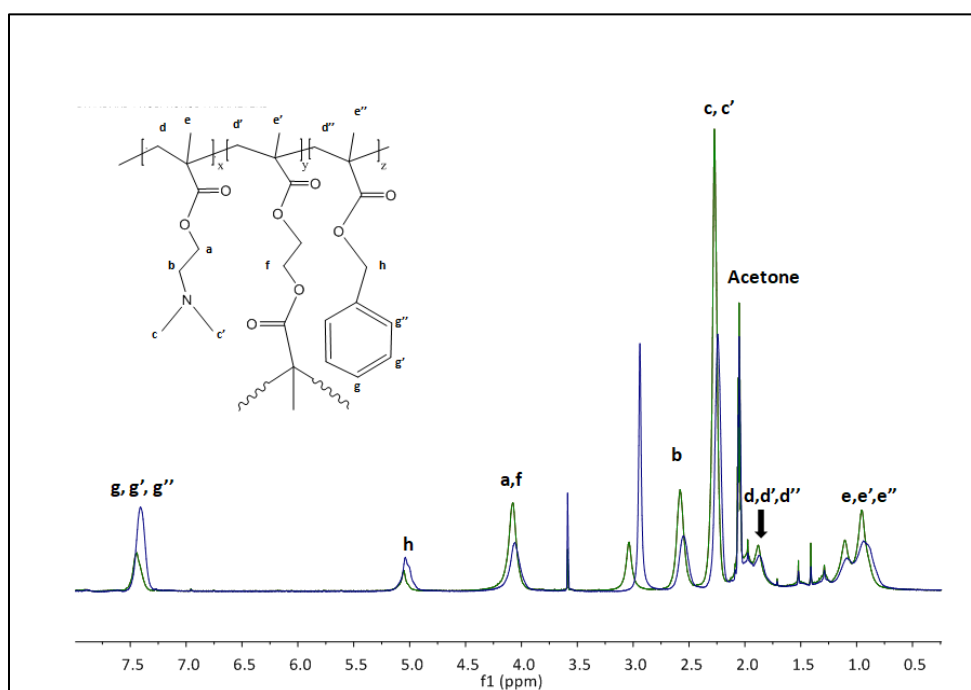
Σχήμα 4.1: Συνθετική πορεία για την παρασκευή των HP(DMAEMA-co-BzMA)

4.2 Μοριακός χαρακτηρισμός συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA)]

Ανάλυση $^1\text{H-NMR}$

Η χημική δομή και σύσταση των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA) προσδιορίστηκαν με φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$. Οι κορυφές παρουσίασαν διαφορές στην ένταση και το πλάτος σε κάθε φάσμα, οι οποίες καθορίστηκαν από τη σύσταση των συμπολυμερών, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.2. Η επιτυχής σύνθεση επιβεβαιώνεται από χαρακτηριστικές κορυφές, όπως αυτές των ομάδων $-\text{CH}_3-$ που αντιστοιχούν στην αμινομάδα του τμήματος DMAEMA (κορυφές c, c') και εμφανίζονται στα 2,27 ppm, καθώς και των ομάδων $-\text{CH}-$ του αρωματικού δακτυλίου (κορυφές g, g', g'') που εμφανίζονται στα 7,44 ppm και αποδεικνύουν την παρουσία τμημάτων μεθακρυλικού βενζυλεστέρα. Οι ίδιες χαρακτηριστικές κορυφές επιλέχθηκαν για τον υπολογισμό της σύστασης των συμπολυμερών. Για τον υπολογισμό, το εμβαδόν κάθε κορυφής διαιρέθηκε με τον αριθμό των υδρογόνων που αντιστοιχούν σε αυτήν, και στη συνέχεια το αποτέλεσμα πολλαπλασιάστηκε με το μοριακό βάρος της αντίστοιχης μονομερικής μονάδας. Η κατά βάρος σύσταση (%wt) των τυχαίων συμπολυμερών υπολογίστηκε διαιρώντας το παραπάνω αποτέλεσμα με το άθροισμά του για τις δύο κορυφές.

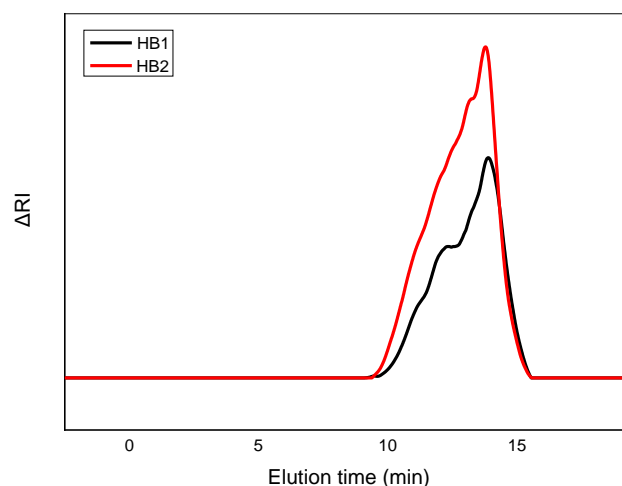
Οι υπολογισθείσες τιμές της σύστασης όλων των συμπολυμερών παρουσιάζουν ικανοποιητική συμφωνία με τις στοιχειομετρικά επιλεγμένες τιμές (Πίνακας 2). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι δεν είναι εφικτός ο ακριβής υπολογισμός της σύστασης του BzMA λόγω της αλληλοεπικάλυψης των ομάδων -CH- στον αρωματικό δακτύλιο του CTA (CPAD) στα 7,44 ppm, αλλά αυτή η συνεισφορά θεωρείται μικρή.



Σχήμα 4.2: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 (πράσινο) και HB2 (μπλε) (Ο διαλύτης είναι η δευτεριωμένη ακετόνη ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), ενώ τα γράμματα υποδεικνύουν τα αντίστοιχα υδρογόνα στη χημική δομή).

Ανάλυση SEC

Στο Σχήμα 4.3 παρουσιάζονται τα χρωματογραφήματα για τα συμπολυμερή P(DMAEMA-co-BzMA). Τα μοριακά βάρη (M_w) κάθε συμπολυμερούς ήταν 23.300 g/mol και 29.500 g/mol, με δείκτες πολυδιασποράς (Đ) 3,37 και 3,38 αντίστοιχα (Πίνακας 2). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα μοριακά βάρη που προκύπτουν από την ανάλυση SEC είναι προσεγγιστικές τιμές, καθώς τα υπερδιακλαδισμένα μεθακρυλικά συμπολυμερή έχουν διαφορετικές υδροδυναμικές ιδιότητες σε σύγκριση με τα πρότυπα γραμμικά πολυμερή που χρησιμοποιούνται για την βαθμονόμηση. Ακόμα, λόγω της υπερδιακλαδισμένης και στατιστικής φύσης των συμπολυμερών, καθώς και της εγγενούς συνθετικής ετερογένειάς τους και του γεγονότος ότι τα δύο μονομερή έχουν διαφορετικούς δείκτες διάθλασης, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η πραγματική μοριακή μάζα με ακρίβεια — μπορεί να εκτιμηθεί μόνο η κατανομή μεγέθους των συμπολυμερών.



Σχήμα 4.3: Χρωματογραφήματα SEC για τα υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή HB1 και HB2.

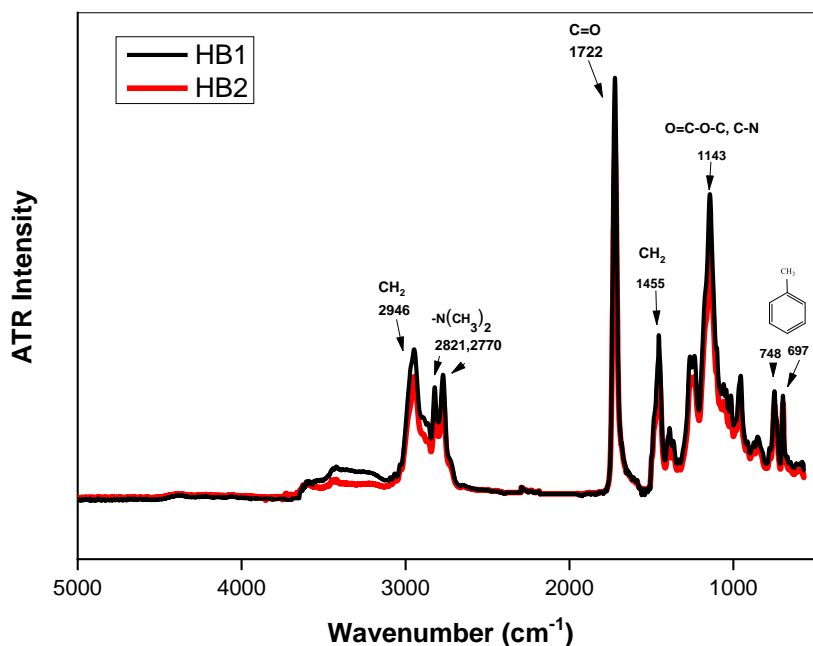
Πίνακας 2: Μοριακά χαρακτηριστικά συμπολυμερών HP(DMAEMA-co-BzMA)

Συμπολυμερές	$M_w(\text{g/mol})^{[a]}$	$M_w/M_n^{[a]}$	%wt DMAEMA ^[β]	%wt BzMA ^[β]
HB1	23,300	3.37	83	17
HB2	29,500	3.38	60	40

^[a] Προσδιορίστηκε μέσω SEC, ^[β] Προσδιορίστηκε μέσω ¹H-NMR

Ανάλυση ATR-FTIR

Χρησιμοποιήθηκε επίσης φασματοσκοπία FTIR, για την ποιοτική ταυτοποίηση της χημικής δομής των συμπολυμερών μέσω της εξέτασης των δονητικών κορυφών που σχετίζονται με τις χημικές ομάδες που υπάρχουν στα υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή.



Σχήμα 4.4: Φάσματα FT-IR των συμπολυμερών HB1 και HB2.

Το Σχήμα 4.4 παρουσιάζονται τα φάσματα FT-IR των συμπολυμερών HB1 και HB2. Η κορυφή που παρατηρείται στα 2946 cm^{-1} αντιστοιχεί στις δονήσεις έκτασης των δεσμών C-H των ομάδων $-\text{CH}_2$ από τα μονομερή DMAEMA και BzMA. Οι κορυφές στα 2821 cm^{-1} και 2770 cm^{-1} αποδίδονται στις δονήσεις του δεσμού της αμινομάδας ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) του DMAEMA. Η έντονη κορυφή στα 1722 cm^{-1} αντιστοιχεί στις δονήσεις έκτασης των C=O (εστερικές ομάδες) και των δύο μονομερών. Η κορυφή στα 1455 cm^{-1} αντιστοιχεί στις ασύμμετρες δονήσεις έκτασης των δεσμών C-H στις ομάδες $-\text{CH}_2$ και των δύο μονομερών DMAEMA και BzMA. Η κορυφή στα 1143 cm^{-1} σχετίζεται με τις δονήσεις των δεσμών O=C-O στα DMAEMA και BzMA, αν και η βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι περιλαμβάνει επίσης δονήσεις έκτασης των δεσμών C-N από τις διμεθυλαμινομάδες στο DMAEMA. Αυτή η επικάλυψη των κορυφών δυσχεραίνει τη διάκριση μεταξύ αυτών των χημικών ομάδων. Τέλος, οι κορυφές στα 748 cm^{-1} και 697 cm^{-1} αποδίδονται σε μονο-υποκατεστημένους βενζολικούς δακτυλίους του BzMA. Τα φάσματα FT-IR που καταγράφηκαν συμφωνούν ποιοτικά με την αναμενόμενη χημική δομή των παρασκευασθέντων συμπολυμερών.

4.3 Μελέτη αυτο-οργάνωσης των συμπολυμερών σε υδατικά διαλύματα

Η αυτο-οργάνωση των αμφίφιλων υπερδιακλαδισμένων τυχαίων συμπολυμερών σε υδατικά διαλύματα, πραγματοποιήθηκε με τη διάλυση του πολυμερούς σε μικρή ποσότητα ακετόνης, η οποία λειτουργεί ως καλός διαλύτης και για τα δύο μονομερή. Στη συνέχεια, το διάλυμα προστέθηκε με μεγάλη ταχύτητα σε νερό που βρισκόταν υπό έντονη ανάδευση. Το διάλυμα αναδεύτηκε έντονα για 5-6 λεπτά, επιτρέποντας στο σύστημα να έρθει σε ισορροπία, ενώ η ακετόνη εξατμίστηκε με θέρμανση.

Μελέτες σχετικά με την αυτο-οργάνωση των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας διάφορες φυσικοχημικές τεχνικές. Στο πλαίσιο αυτό, ερευνήθηκαν οι ιδιότητες συσσωμάτωσης των συμπολυμερών για τον προσδιορισμό της κρίσιμης συγκέντρωσης συσσωμάτωσης (CAC), η οποία αντιπροσωπεύει το όριο συγκέντρωσης όπου οι πολυμερικές αλυσίδες αρχίζουν να σχηματίζουν συσσωματώματα. Ως μέθοδος χαρακτηρισμού χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία φθορισμού, με χρήση πυρενίου, ενός υδρόφοβου φθορίζοντος ανιχνευτή γνωστού για την ευαισθησία του στην πολικότητα του περιβάλλοντος. Το πυρένιο τείνει να εντοπίζεται σε υδρόφοβες περιοχές πολυμερικών συσσωματωμάτων, καθιστώντας το αποτελεσματικό εργαλείο για την εξέταση της αυτο-οργάνωσης αμφιφιλικών πολυμερικών συστημάτων σε διαλύματα.

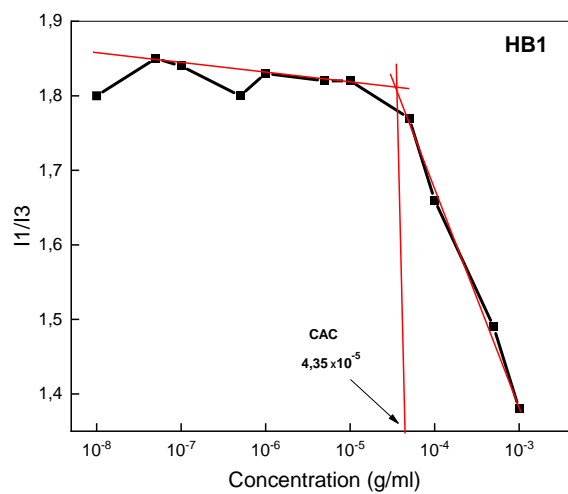
Για τον προσδιορισμό της CAC, μετρήθηκε ο λόγος έντασης μεταξύ της πρώτης (I_1) και της τρίτης (I_3) κορυφής του φάσματος εκπομπής φθορισμού του πυρενίου, σε ένα εύρος συγκεντρώσεων πολυμερούς (10^{-8} έως 10^{-3} g/mL). Ο λόγος I_1/I_3 λειτουργεί ως δείκτης της τοπικής πολικότητας. Χαμηλότερες τιμές υποδεικνύουν ένα υδρόφοβο μικροπεριβάλλον, ενώ υψηλότερες τιμές υποδεικνύουν ένα περισσότερο υδρόφιλο σύστημα. Οι τιμές που προέκυψαν για τα υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή σε διάφορες τιμές pH, σε συγκέντρωση πολυμερούς 10^{-3} g/mL, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Διαλύματα των συμπολυμερών παρασκευάστηκαν σε διαφορετικές συγκεντρώσεις και πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις φθορισμού για τον καθορισμό του σημείου όπου αρχίζει η συσσωμάτωση. Η ανάλυση περιελάμβανε την απεικόνιση του λόγου I_1/I_3 ως συνάρτηση της συγκέντρωσης του πολυμερούς. Η CAC προσδιορίστηκε στο σημείο τομής των νοητών ευθειών, για τα δύο τμήματα του διαγράμματος μεταξύ πλατών χαμηλής συγκέντρωσης και αποτομής μεταβολής συγκέντρωσης στην απεικόνιση των δεδομένων. Η απότομη αλλαγή στον λόγο I_1/I_3 υποδήλωνε τον σχηματισμό συσσωματωμάτων πολυμερών.

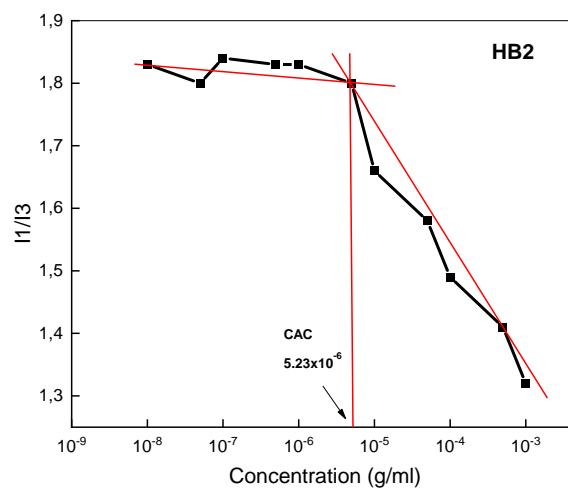
Το Σχήμα 4.5 απεικονίζει τα δεδομένα του λόγου I_1/I_3 σε σχέση με τη συγκέντρωση των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών, από τα φάσματα φθορισμού του πυρενίου, στο αρχικό pH (\sim pH 7). Και στις δύο περιπτώσεις, παρατηρείται ένα σαφές

πλατώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις, υποδεικνύοντας την απουσία συσσωματωμάτων, ενώ με την αύξηση της συγκέντρωσης αρχίζει να παρατηρείται ο σχηματισμός συσσωματωμάτων. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.5, η χημική σύνθεση των συμπολυμερών επηρεάζει την CAC, με το συμπολυμερές HB2 να παρουσιάζει χαμηλότερη CAC, ένα εύλογο αποτέλεσμα λόγω της υψηλότερης περιεκτικότητας του υδρόφοβου BzMA και της χαμηλότερης περιεκτικότητας του υδρόφιλου DMAEMA στο συγκεκριμένο συμπολυμερές.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι τα τμήματα DMAEMA υφίστανται μερική αποπρωτονίωση στο pH 7, που τα οδηγεί σε μια σχετικά υδρόφιλη κατάσταση.



(α)



(β)

Σχήμα 4.5: Προσδιορισμός της κρίσιμης συγκέντρωσης συσσωμάτωσης (CAC) για το HB1 (α) και το HB2 (β) σε pH 7.

Πίνακας 3: Τιμές CAC των συμπολυμερών HB1 και HB2.

Συμπολυμερές	CAC (g/mL)
HB1	$4,35 \times 10^{-5}$
HB2	$5,23 \times 10^{-6}$

Πίνακας 4: Τιμές μετρήσεων I_1/I_3 των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών P(DMAEMA-co-BzMA) σε διαφορετικές τιμές pH για συγκέντρωση πολυμερούς 10^{-3} g/mL.

Συμπολυμερές	pH	I_1/I_3
HB1	3	1.66
	7	1.38
	10	1.34
HB2	3	1.44
	7	1.32
	10	-(α)

(α) Ο λόγος I_1/I_3 για το συμπολυμερές HB2 σε pH 10 δεν ήταν δυνατόν να μετρηθεί λόγω του σχηματισμού ιζήματος στο διάλυμα. Αυτό πιθανώς οφείλεται στις ισχυρές υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μονομερικών μονάδων BzMA και του πυρενίου.

Τα αποτελέσματα του Πίνακα 4, υποδεικνύουν ότι τα συμπολυμερή με υψηλότερη περιεκτικότητα σε DMAEMA παρουσιάζουν αύξηση του λόγου I_1/I_3 με την μείωση του pH. Αυτή η συμπεριφορά είναι αναμενόμενη, καθώς η ολική πρωτονίωση των αμινομάδων του DMAEMA στην αλυσίδα του συμπολυμερούς σε pH=3 δημιουργεί ένα πιο έντονα υδρόφιλο μικροπεριβάλλον.

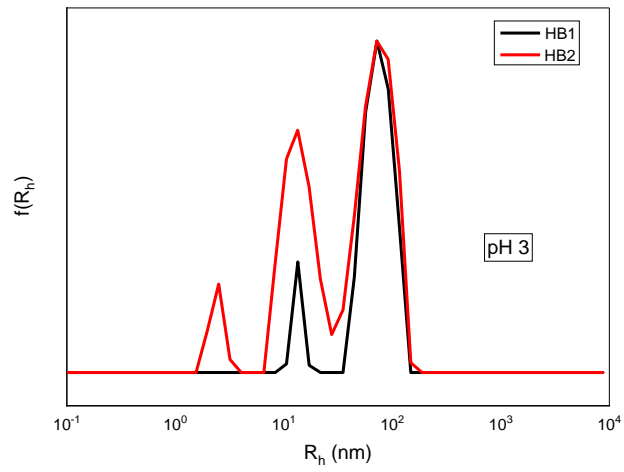
Η ανάλυση μέσω δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS) διεξήχθη για να διερευνηθεί η συμπεριφορά αυτο-οργάνωσης των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών P(DMAEMA-co-BzMA), με έμφαση στον προσδιορισμό της υδροδυναμικής ακτίνας (R_h) και του δείκτη πολυδιασποράς μεγέθους (PDI) των σχηματιζόμενων συσσωματωμάτων. Η ένταση της σκέδασης του φωτός στις μετρήσεις DLS, η οποία μετράται ταυτόχρονα με την συνάρτηση αυτοσυσχέτισης, σχετίζεται άμεσα με τη μάζα των σχηματιζόμενων νανοσωματιδίων, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τις καταστάσεις συσσωμάτωσης των συμπολυμερών υπό διάφορες συνθήκες. Συγκεκριμένα, αναλύθηκαν οι αλλαγές στο pH και στη θερμοκρασία για να παρατηρηθεί η επίδρασή τους στην αυτο-οργάνωση των συμπολυμερών. Οι μετρήσεις έγιναν σε συγκέντρωση της τάξης των 1×10^{-3} g/mL. Το πρωτόκολλο παρασκευής διαλυμάτων περιγράφεται στο υποκεφάλαιο 3.8.

Οι κατανομές μεγέθους των συσσωματωμάτων για τα υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή HB1 και HB2 σε τρεις διαφορετικές τιμές pH απεικονίζονται στο Σχήμα 4.6. Για το συμπολυμερές HB1, παρατηρούνται δύο πληθυσμοί με διακριτά μεγέθη.

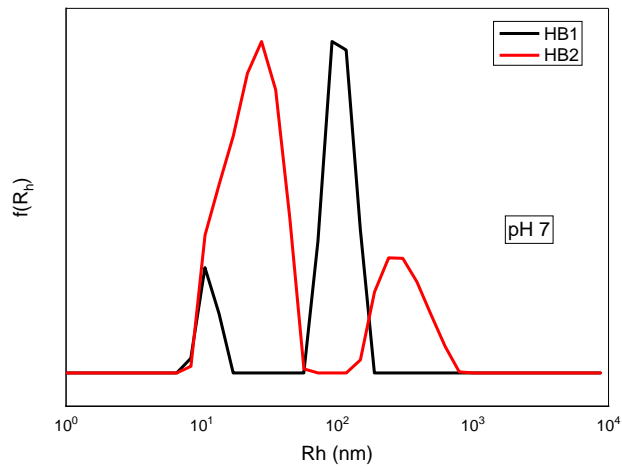
Αυτό πιθανότατα σχετίζεται με τη εγγενή μοριακή μάζα και την ετερογένεια ως προς τη σύσταση και τη δομή των συμπολυμερών, όπως μπορεί επίσης να διαπιστωθεί από την ανάλυση SEC (Σχήμα 4.3). Η ετερογένεια στη μάζα των μακρομοριακών αλυσίδων, στη σύσταση των μονομερών και στον τρόπο διακλάδωσης αυτών των αμφίφιλων συμπολυμερών πιθανότατα οδηγεί στο σχηματισμό διαφορετικών συσσωματωμάτων με ποικίλα δομικά χαρακτηριστικά σε υδατικά διαλύματα, τα οποία μπορεί να παρατηρηθούν σε διαφορετικά pH. Σε ουδέτερο pH, οι αμινομάδες του PDMAEMA είναι μερικώς πρωτονιωμένες. Καθώς το pH μειώνεται, αυτές οι αμινομάδες πρωτονιώνονται πλήρως. Κατά συνέπεια, δημιουργούνται απωστικές δυνάμεις ανάμεσα στις πολυμερικές αλυσίδες, που μερικώς διασπών τα συσσωματώματα, οδηγώντας σε μείωση της μάζας και του μεγέθους των υπερμοριακών δομών που σχηματίζονται στο διάλυμα. Αντίθετα, σε pH 10, οι αμινομάδες του DMAEMA αποπρωτονιώνονται, προσδίδοντας στο σύστημα πιο υδρόφοβο χαρακτήρα. Οι αλυσίδες συγκεντρώνονται περισσότερο, οδηγώντας στο σχηματισμό μεγαλύτερων συσσωματωμάτων και κατ' επέκταση σε αύξηση της υδροδυναμικής ακτίνας.

Για το συμπολυμερές HB2, παρατηρούνται επίσης δύο πληθυσμοί σε ουδέτερο pH, αλλά με αξιοσημείωτες διαφορές. Ο κύριος πληθυσμός παρουσιάζει ευρύτερη κατανομή μεγέθους και μικρότερη υδροδυναμική ακτίνα σε σύγκριση με το HB1, ενώ ο δευτερεύων πληθυσμός φαίνεται να αποτελείται από μεγαλύτερα συσσωματώματα. Αυτή η συμπεριφορά πιθανώς οφείλεται στη σύσταση του HB2, το οποίο περιέχει μεγαλύτερη αναλογία BzMA. Η υδρόφοβη φύση του BzMA τείνει να προκαλεί συσσωμάτωση, οδηγώντας σε ευρύ φάσμα μεγεθών σωματιδίων στο διάλυμα και στο σχηματισμό μεγαλύτερων συσσωματωμάτων. Σε pH=3, τα μεγάλα συσσωματώματα διασπώνται λόγω της πρωτονίωσης των αμινομάδων DMAEMA, ενώ παρατηρείται επίσης η παρουσία μεμονωμένων πολυμερικών αλυσίδων ($R_h \sim 3$ nm), εξαιτίας της αυξημένης υδροφιλικότητας του συστήματος.

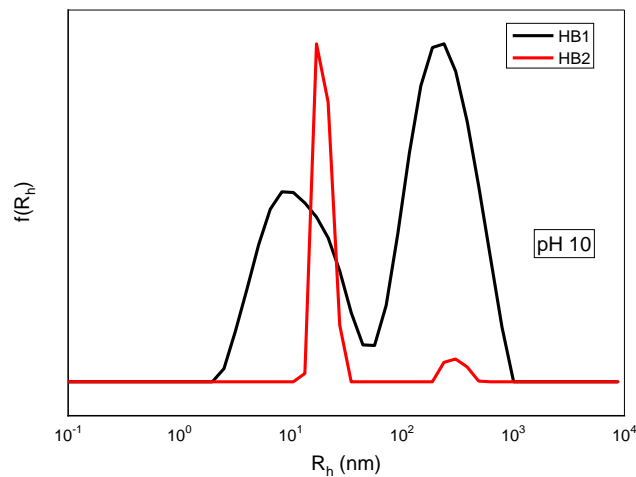
Σε pH=10, παρατηρείται μείωση της υδροδυναμικής ακτίνας του HB2, κάτι που μπορεί αρχικά να φαίνεται μη αναμενόμενο. Ωστόσο, η ταυτόχρονη σημαντική αύξηση της έντασης σκέδασης υποδεικνύει την παρουσία εξαιρετικά συμπαγών συσσωματωμάτων. Αυτό αναμένεται λόγω της αποπρωτονίωσης του DMAEMA σε συνδυασμό με την υδρόφοβη φύση του BzMA.



(α)



(β)



(γ)

Σχήμα 4.6: Κατανομές μεγέθους από την ανάλυση DLS για τα διαλύματα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2 σε (α) pH 3, (β) pH 7 και (γ) pH 10.

Λόγω της θερμοευαίσθητης/θερμοαποκρινόμενης φύσης του PDMAEMA, το οποίο παρουσιάζει χαμηλότερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης (LCST) στο νερό μεταξύ 40°C και 50°C, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις DLS σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για να διερευνηθεί η επίδρασή της στην αυτο-οργάνωση των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε pH 7 και σε εύρος θερμοκρασιών από 25°C έως 55°C, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.7.

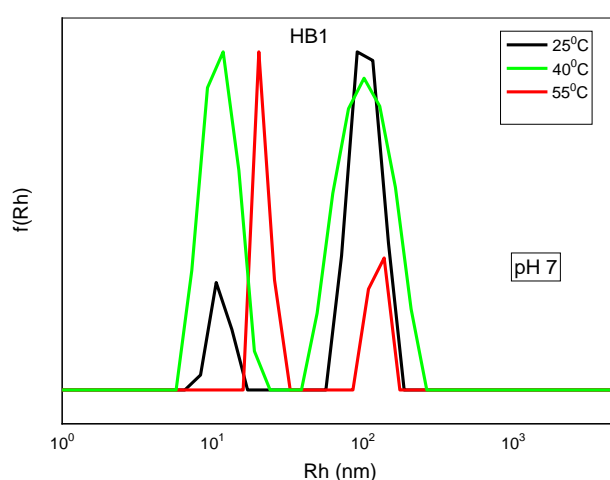
Παρατηρείται ότι στο συμπολυμερές HB1, στους 40°C, που είναι κοντά στη θερμοκρασία του ανθρώπινου σώματος, η υδροδυναμική ακτίνα των πληθυσμών δεν έχει αλλάξει σε σύγκριση με αυτή στους 25°C. Ωστόσο, ο πληθυσμός με τη μικρότερη ακτίνα έχει αυξηθεί. Καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται στους 55°C, ο κύριος πληθυσμός μετατοπίζεται προς τα αριστερά. Αυτή η μετατόπιση οφείλεται στο γεγονός ότι το DMAEMA μεταβαίνει σε υδρόφοβη κατάσταση σε θερμοκρασίες πάνω από την LCST, προκαλώντας συσσωμάτωση στο σύστημα. Αυτή η συμπεριφορά αποδίδεται σε θερμοκρασιακά επαγόμενες αλλαγές στους διαμοριακούς δεσμούς, που οδηγούν στη διάσπαση των δεσμών υδρογόνου μεταξύ του νερού και των μονομερικών μονάδων DMAEMA, αυξάνοντας έτσι την υδροφοβικότητα του πολυμερούς.

Στο HB2, δεν παρατηρείται σημαντική μετατόπιση των πληθυσμών προς μικρότερη ακτίνα. Αντίθετα, σχηματίζονται μεγαλύτερα συσσωματώματα. Αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη περιεκτικότητα υδρόφοβου BzMA και στη μικρότερη συγκέντρωση θερμοαποκρινόμενου DMAEMA.

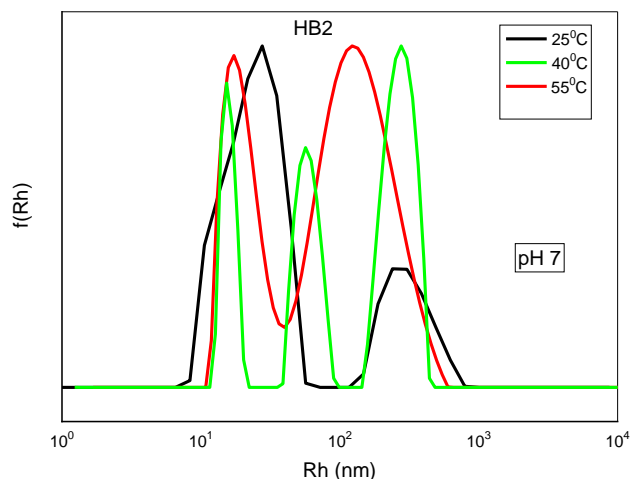
Μια σύνοψη των μετρήσεων για τη συμπεριφορά αυτο-οργάνωσης των συμπολυμερών HB1 και HB2 σε υδατικό διάλυμα υπό διαφορετικά pH και θερμοκρασίες παρέχεται στον Πίνακα 2. Για τα δύο συμπολυμερή, παρατηρούνται μικρότερα σωματίδια σε pH 3, όπου οι αμινομάδες του DMAEMA είναι πλήρως πρωτονιωμένες, συνοδευόμενα από χαμηλή ένταση στο HB2. Στους 55°C, παρατηρείται σημαντική αύξηση της έντασης σε σύγκριση με τους 25°C σε pH 7, αν και αυτή η αλλαγή δεν συνοδεύεται από αύξηση της ακτίνας των σωματιδίων. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι τα συσσωματώματα γίνονται πιο συμπαγή στους 55°C.

Πραγματοποιήθηκαν επίσης μετρήσεις ζ-δυναμικού (ζ-potential, ζ_p) για την αξιολόγηση του επιφανειακού φορτίου και της κολλοειδούς σταθερότητας των συσσωματωμάτων των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών. Όπως αναμενόταν, θετικές τιμές ζ-δυναμικού καταγράφηκαν σε pH 3 και pH 7, κάτι που αποδίδεται στην πλήρη και μερική πρωτονίωση των αμινομάδων DMAEMA, αντίστοιχα. Σε όξινες συνθήκες (pH 3) το PDMAEMA είναι πρωτονιωμένο και βρίσκεται σε κατιονική μορφή, το οποίο συμφωνεί με τις θετικές τιμές ζ-δυναμικού που παρατηρήθηκαν και για τα δύο συμπολυμερή HB1 και HB2, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

Αντίθετα, σε pH 10, όπου πραγματοποιείται πλήρης αποπρωτονίωση των αμινομάδων, καταγράφηκαν αρνητικές τιμές ζ-δυναμικού. Αυτό το αρνητικό φορτίο πιθανόν οφείλεται στην παρουσία καρβοξυλικών ομάδων (-COOH) που προέρχονται από τα θραύσματα του αντιδραστηρίου μεταφοράς αλυσίδας που συνδέονται με τα μακρομόρια. Αυτές οι καρβοξυλικές ομάδες εκτίθενται στην επιφάνεια των σωματιδίων λόγω της τυχαίας δομής του συμπολυμερούς και αποπρωτονιώνονται σε αλκαλικό pH, σχηματίζοντας αρνητικά φορτισμένες ομάδες COO⁻. Επιπλέον, η προσρόφηση ιόντων OH⁻ στην επιφάνεια των σωματιδίων μπορεί να συμβάλλει περαιτέρω στο αρνητικό ζ-δυναμικό των σωματιδίων που παρατηρείται σε pH 10.



(α)



(β)

Σχήμα 4.7: Καμπύλες κατανομής μεγεθών για τα διαλύματα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2 συναρτήσει θερμοκρασία

Πίνακας 5: Αποτελέσματα DLS των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2 σε υδατικά μέσα.

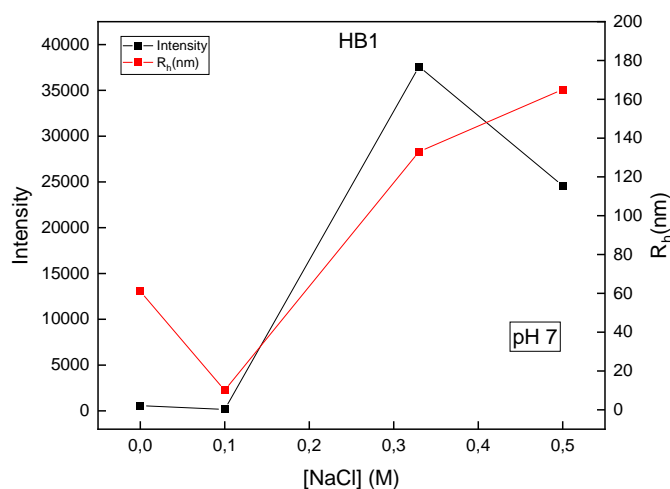
Συμπολυμερές	T (°C)	pH	Intensity (Kcps)	R _h (nm)	PDI	ζ _p (mV)
HB1	25	3	479	13/74	0.39	+62.6
		7	554	11/104	0.51	+32.7
		10	322	11/240	0.51	-37.1
	40	7	515	11/102	0.49	-
	55	7	5760	20/125	0.32	-
HB2	25	3	173	2/14/72	0.49	+68.5
		7	6720	23/301	0.43	+40.5
		10	5270	20/300	0.14	-47.0
	40	7	21580	16/58/267	0.49	-
	55	7	20226	17/123	0.49	-

Διεξήχθησαν επίσης μετρήσεις DLS για την αξιολόγηση της επίδρασης της ιοντικής ισχύος στην αυτο-οργάνωση των συμπολυμερών. Για το συμπολυμερές HB1 σε pH 7, παρατηρείται σημαντική αύξηση της έντασης σκεδάσεως, συνοδευόμενη από αύξηση της υδροδυναμικής ακτίνας με τις δύο πρώτες προσθήκες άλατος, δηλαδή έως και συγκέντρωση NaCl 0,33 M. Αυτό το αποτέλεσμα είναι αναμενόμενο, καθώς τα ιόντα του άλατος θωρακίζουν τα φορτία των μερικώς πρωτονιωμένων ομάδων DMAEMA, διευκολύνοντας τη συσσωμάτωση των αλυσίδων του συμπολυμερούς. Ωστόσο, με την τελική προσθήκη άλατος στα 0,5 M, καταγράφηκε μείωση της έντασης σκεδάσεως και αύξηση της υδροδυναμικής ακτίνας. Αυτό το φαινόμενο

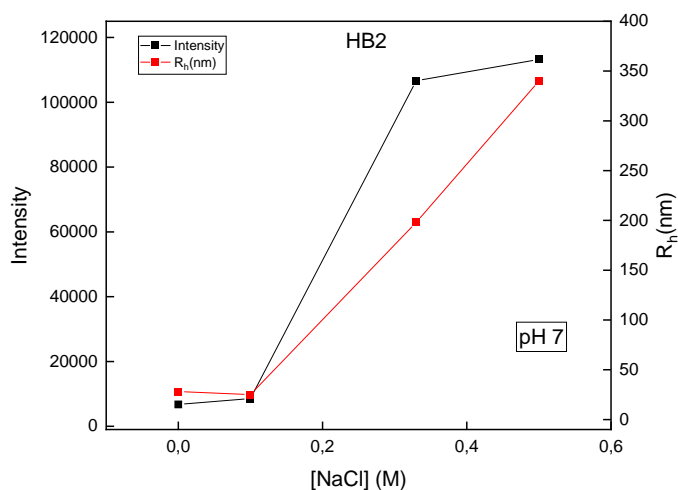
πιθανώς οφείλεται σε έντονες ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πολυμερικών αλυσίδων σε υψηλότερες συγκεντρώσεις άλατος, οι οποίες προκαλούν δομική χαλάρωση του συστήματος, οδηγώντας σε μείωση της μάζας των συσσωματωμάτων καθώς τα μόρια του διαλύτη διεισδύουν στα συσσωματώματα (swelling).

Για το συμπολυμερές HB2, παρατηρείται ακόμη πιο έντονη αύξηση τόσο στην ένταση σκέδασης όσο και στην υδροδυναμική ακτίνα. Αυτό το αποτέλεσμα είναι αναμενόμενο, δεδομένου του υψηλότερου ποσοστού του υδρόφοβου συστατικού στο HB2 σε σύγκριση με το HB1, το οποίο ευνοεί τη συσσωμάτωση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.8.

Το ίδιο πείραμα διεξήχθη σε pH 3, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην ένταση σκέδασης ή την υδροδυναμική ακτίνα. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι οι αμινομάδες του DMAEMA είναι πλήρως πρωτονιωμένες σε pH 3, οδηγώντας σε ισχυρές απωθητικές δυνάμεις μεταξύ των φορτίων, οι οποίες εμποδίζουν τη συσσωμάτωση των σωματιδίων με την προσθήκη άλατος.



(α)



(β)

Σχήμα 4.8: Διαγράμματα εξάρτησης της I και της R_h από την επίδραση της ιοντικής ισχύος για τα συμπολυμερή (a) HB1 και (b) HB2 (συγκέντρωση πολυμερούς 10^{-3} g/mL, σε pH = 7 και θερμοκρασία 25 °C).

4.4 Εγκλωβισμός κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των P(DMAEMA-co-BzMA) συμπολυμερών

Η κουρκουμίνη (CUR), ένα πρότυπο υδρόφοβο φάρμακο, χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η ικανότητα μεταφοράς φαρμάκου των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών P(DMAEMA-co-BzMA) με τις δύο διαφορετικές συστάσεις. Τα μικτά νανοσωματίδια συμπολυμερούς/φαρμάκου αναλύθηκαν με μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός, ηλεκτροφορετικής σκέδασης και τεχνικές φασματοσκοπίας, όπως φασματοσκοπία φθορισμού (FS), UV-Vis και FT-IR. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η απόδοση εγκλωβισμού κουρκουμίνης των συμπολυμερών.

Για τα υπερδιακλαδισμένα συμπολυμερή HB1 και HB2, παρασκευάστηκαν διαλύματα με διαφορετικά ποσοστά θεωρητικού εγκλωβισμού κουρκουμίνης που υπολογίστηκαν με βάση τα κατά βάρος ποσοστά των συμπολυμερών και το ποσοστό κατά βάρος της κουρκουμίνης που επιλέχθηκε να εγκλωβιστεί. Παρασκευάστηκαν δείγματα με μέγιστο ποσοστό εγκλωβισμού 10% και 20% w/w και για τα δύο συμπολυμερή. Η τελική συγκέντρωση των διαλυμάτων συμπολυμερούς ορίστηκε σε 1×10^{-3} g/mL μετά την εξάτμιση του διαλύτη. Το πρωτόκολλο εγκλωβισμού περιγράφεται στο κεφάλαιο 3.6. Τα δείγματα παρατηρήθηκαν στους 25°C και υπό γωνία 90° χρησιμοποιώντας DLS για τη μελέτη των αλλαγών στην κατανομή μεγέθους μετά τον εγκλωβισμό της CUR. Η UV-Vis φασματοσκοπία επιβεβαίωσε τον επιτυχή εγκλωβισμό της κουρκουμίνης στα πολυμερικά συσσωματώματα, με σήματα απορρόφησης που αντιστοιχούν στην CUR και υποδεικνύουν τον εγκλωβισμό. Αξίζει

να σημειωθεί ότι η επιτυχία του εγκλωβισμού παρατηρήθηκε και οπτικά, καθώς τα διαλύματα των πολυμερών με κουρκουμίνη παρουσίασαν σκούρο πορτοκαλί χρώμα χωρίς καθίζηση, ένδειξη σχηματισμού σταθερών μικτών νανοσωματιδίων πολυμερούς-κουρκουμίνης. Τα αποτελέσματα DLS για τα νανοσωματίδια συμπολυμερών P(DMAEMA-co-BzMA), πριν και μετά τον εγκλωβισμό της CUR, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Δεδομένα DLS πριν και μετά τον εγκλωβισμό κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών HB1 και HB2.

Συμπολυμερές	% CUR	Intensity χωρίς/με CUR	R _h (nm) χωρίς/με CUR	PDI χωρίς/με CUR
HB1	10%	554/6160	11 και 104/ 15 και 75	0,52/0,43
	20%	554/15968	11 και 104/ 21 και 160	0,52/0,45
HB2	10%	6720/6960	23 και 301/ 12 και 65	0,43/0,48
	20%	6720/4730	23 και 301/ 12 και 85	0,43/0,42

Και στα δύο συμπολυμερή, ο εγκλωβισμός της κουρκουμίνης προκαλεί ορατές αλλαγές στην αυτο-οργάνωσή τους. Για το συμπολυμερές HB1, παρατηρείται σημαντική αύξηση της έντασης και κατά συνέπεια της μάζας των νανοσωματιδίων τόσο για τα συστήματα 10% w/w όσο και 20% w/w θεωρητικού εγκλωβισμού κουρκουμίνης, υποδεικνύοντας τον σχηματισμό μικτών σωματιδίων πολυμερούς-κουρκουμίνης. Αντίθετα, στο συμπολυμερές HB2 δεν παρατηρείται σημαντική αλλαγή στην ένταση μεταξύ της κατάστασης πριν και μετά τον εγκλωβισμό για οποιαδήποτε συγκέντρωση κουρκουμίνης (10% ή 20% w/w). Ωστόσο, παρατηρείται μείωση της υδροδυναμικής ακτίνας μετά τον εγκλωβισμό της κουρκουμίνης. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να επηρεάζεται από τη σύνθεση του πολυμερούς, καθώς το HB2 περιέχει υψηλότερο ποσοστό του υδρόφοβου συστατικού BzMA σε σύγκριση με το HB1. Επομένως, ο σχηματισμός μικρότερων σωματιδίων μετά την προσθήκη της υδρόφοβης κουρκουμίνης μπορεί να αποδοθεί σε ενισχυμένες υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις εντός των μικτών νανοσωματιδίων.

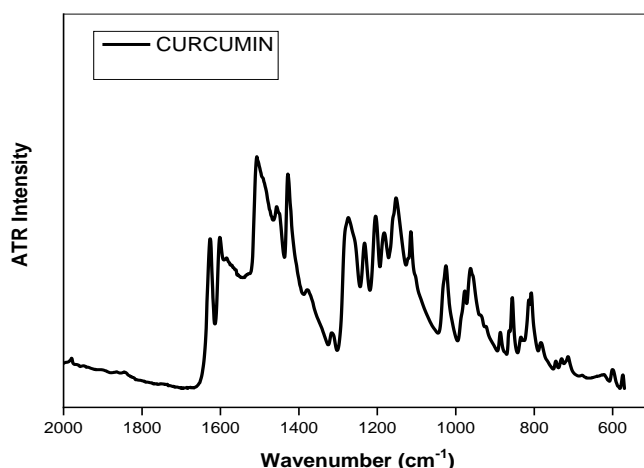
Μετρήθηκε επίσης το ζ-δυναμικό των κολλοειδών διαλυμάτων πολυμερούς/κουρκουμίνης, μέσω της τεχνικής ELS. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων υποδεικνύουν ότι τα μικτά νανοσωματίδια πολυμερούς/κουρκουμίνης παρουσιάζουν μια μικρή, αλλά όχι σημαντική αύξηση στις τιμές του ζ-δυναμικού τους σε pH 7 σε σύγκριση με αυτά των συμπολυμερών πριν από τον εγκλωβισμό της κουρκουμίνης. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναμενόμενα καθώς σε όλες τις

περιπτώσεις οι τιμές του ζ-δυναμικού φορτίου ήταν θετικές λόγω του ότι η κουρκουμίνη είναι εγκλωβισμένη κυρίως στον υδρόφοβο πυρήνα και η τεχνική ELS ανιχνεύει το φορτίο στην επιφάνεια του σωματίδιου. Τα αποτελέσματα του ζ-δυναμικού φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

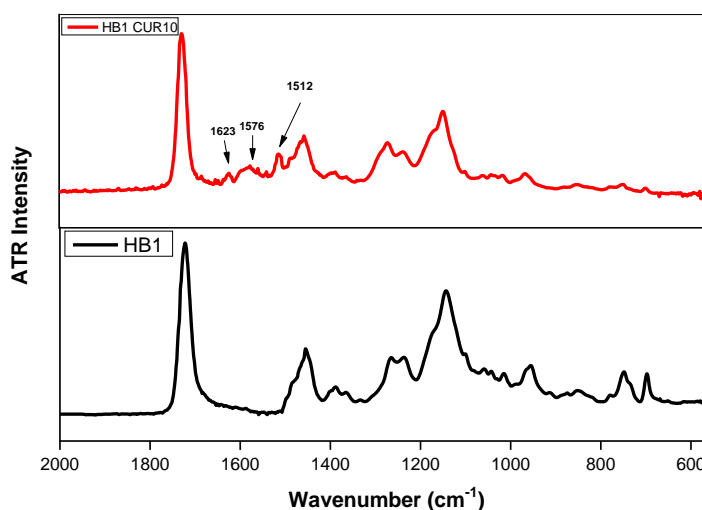
Πίνακας 7: Μετρήσεις ζ-δυναμικού των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών P(DMAEMA-co-BzMA) μετά τον εγκλωβισμό κουρκουμίνης σε pH 7 και θερμοκρασία 25 °C.

ΔΕΙΓΜΑ	ζp (mV)
HB1 CUR10	+38
HB1 CUR20	+35
HB2 CUR10	+47
HB2 CUR20	+46

Για περαιτέρω επιβεβαίωση του εγκλωβισμού της κουρκουμίνης στα πολυμερικά συσσωματώματα, αλλά και για την μελέτη των αλληλεπιδράσεων πολυμερούς/φαρμάκου, μελετήθηκαν τα φάσματα FTIR των συμπολυμερών πριν και μετά τον εγκλωβισμό της κουρκουμίνης. Τα συγκριτικά φάσματα ATR-FTIR των πολυμερών καθώς και των μεικτών συσσωματωμάτων με την κουρκουμίνη φαίνονται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 4.9).



(α)



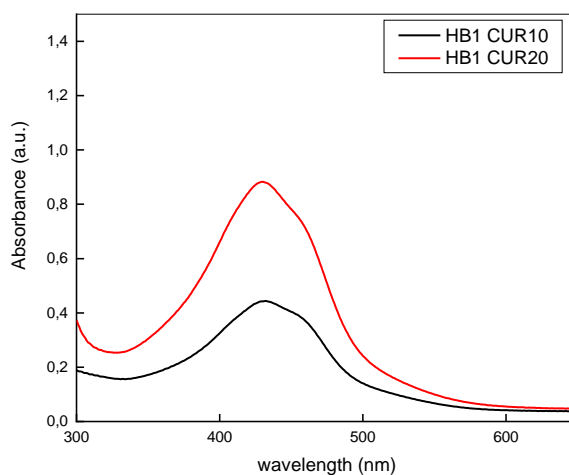
(β)

Σχήμα 4.9: Φάσμα FTIR της κουρκουμίνης (α) και φάσματα FTIR του συμπολυμερούς HB1 μετά τον εγκλωβισμό κουρκουμίνης με μέγιστο ποσοστό εγκλωβισμού 10% w/w (άνω φάσμα) και του συμπολυμερούς HB1 πριν τον εγκλωβισμό κουρκουμίνης (κάτω φάσμα) (β).

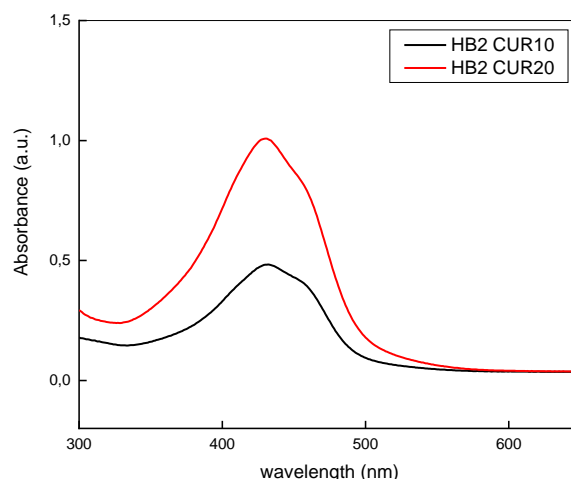
Μετά τον εγκλωβισμό της κουρκουμίνης, εμφανίζονται τρεις επιπλέον κορυφές. Η κορυφή στα 1623 cm^{-1} μπορεί να αποδοθεί στη δόνηση τάσης του δεσμού C=O της καρβονυλικής ομάδας του μορίου της κουρκουμίνης. Η κορυφή στα 1512 cm^{-1} σχετίζεται με τις δονήσεις τάσης δεσμού C=C στους χαρακτηριστικούς αρωματικούς δακτυλίους της κουρκουμίνης. Η κορυφή στα 1576 cm^{-1} μπορεί να αντιστοιχεί σε δονήσεις τάσης δεσμών C=C των αλκενίων ή να προκύπτει από αλληλεπιδράσεις μεταξύ της κουρκουμίνης και των πολυμερών, όπως συντονισμό ή δεσμούς υδρογόνου, που τροποποιούν τα χαρακτηριστικά των δεσμών C=C ή C=O.

Επιπλέον, παρατηρείται μια μετατόπιση στην κορυφή που αποδίδεται στις δονήσεις τάσης δεσμών C-N του DMAEMA, μεταξύ του φάσματος του καθαρού συμπολυμερούς και αυτού των νανοσωματιδίων με κουρκουμίνη, από τα 1143 cm^{-1} στα 1148 cm^{-1} . Παρομοίως, η κορυφή που πιθανώς αντιστοιχεί στις δονήσεις κάμψης C-H εκτός επιπέδου συμμετρίας στις αρωματικές ομάδες, μετατοπίζεται από τα 954 cm^{-1} στα 966 cm^{-1} . Αυτές οι αλλαγές υποδεικνύουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της κουρκουμίνης και του συμπολυμερούς, όπως ο σχηματισμός δεσμών υδρογόνου μεταξύ των υδροξυλικών ομάδων της κουρκουμίνης και της αμινομάδας του DMAEMA. Τα φάσματα FTIR επιβεβαιώνουν ότι η κουρκουμίνη έχει εγκλωβιστεί με επιτυχία στα συσσωματώματα του συμπολυμερούς.

Η φασματοσκοπία υπεριώδους - ορατού (UV-Vis), είναι ένας επιπλέον τρόπος να επαληθευτεί ποιοτικά ο επιτυχής εγκλωβισμός της κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των πολυμερών. Οι μετρήσεις UV-Vis πραγματοποιήθηκαν σε ίδια αραιώση σε νερό για όλα τα δείγματα. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η κουρκουμίνη απορροφά στα 420 nm [79], ενώ το πολυμερές δεν εμφανίζει απορρόφηση σε αυτή την περιοχή. Παρακάτω παρουσιάζονται τα UV-Vis φάσματα για τα συμπολυμερή HB1 και HB2 με κουρκουμίνη σε μέγιστα ποσοστά εγκλωβισμού 10 και 20% w/w (Σχήμα 4.10).



(α)

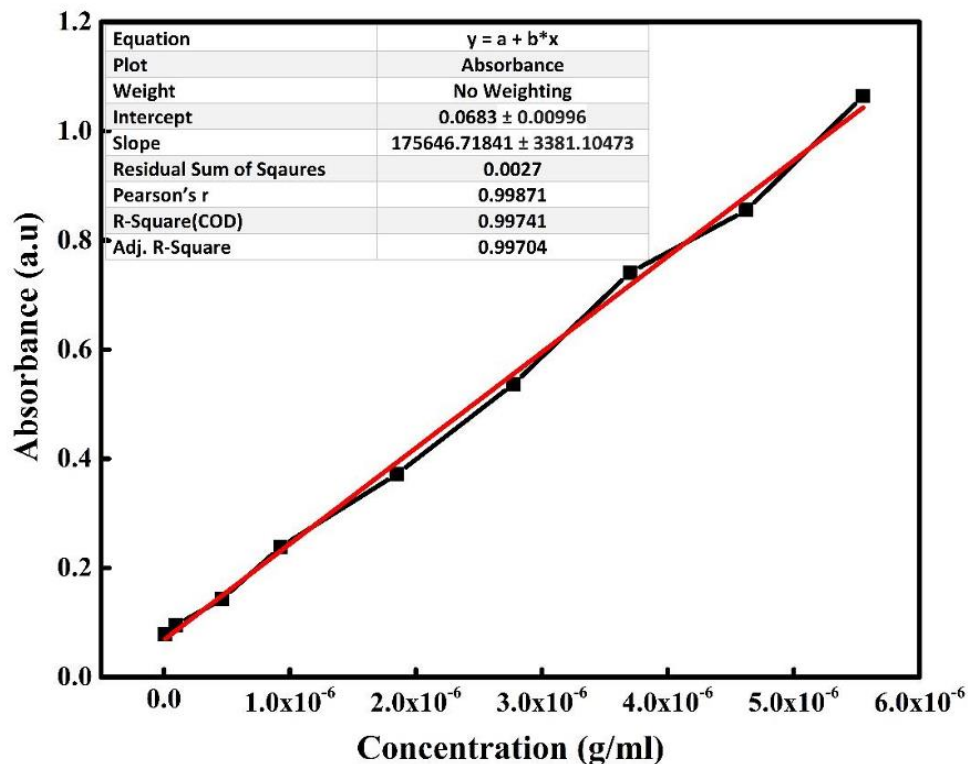


(β)

Σχήμα 4.10: Φάσματα UV-Vis για τα μικτά συσσωματώματα πολυμερούς/ κουρκουμίνης HB1 (a) και HB2 (b) με μέγιστο ποσοστό εγκλωβισμού 10% w/w και 20% w/w.

Η χαρακτηριστική κορυφή απορρόφησης της κουρκουμίνης που παρατηρείται στα υδατικά διαλύματα και των δύο συμπολυμερών επιβεβαιώνει τον επιτυχή εγκλωβισμό της. Παρατηρείται ότι με αύξηση του ποσοστού της κουρκουμίνης, αυξάνεται και η απορρόφηση της κουρκουμίνης στα πολυμερικά συσσωματώματα όπως ήταν αναμενόμενο.

Επιπλέον, η απόδοση εγκλωβισμού του φαρμάκου για όλα τα δείγματα υπολογίστηκε μέσω φασματοσκοπίας UV-Vis. Δημιουργήθηκε πρότυπη καμπύλη αναφοράς για την κουρκουμίνη, μετρώντας την απορρόφηση σε $\lambda_{\max} = 420$ nm για έξι διαφορετικές συγκεντρώσεις κουρκουμίνης σε ακετόνη, χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία UV-Vis (Σχήμα 4.11).



Σχήμα 4.11: Καμπύλη αναφοράς κουρκουμίνης σε ακετόνη.

Τα αποτελέσματα της %απόδοσης εγκλωβισμού συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

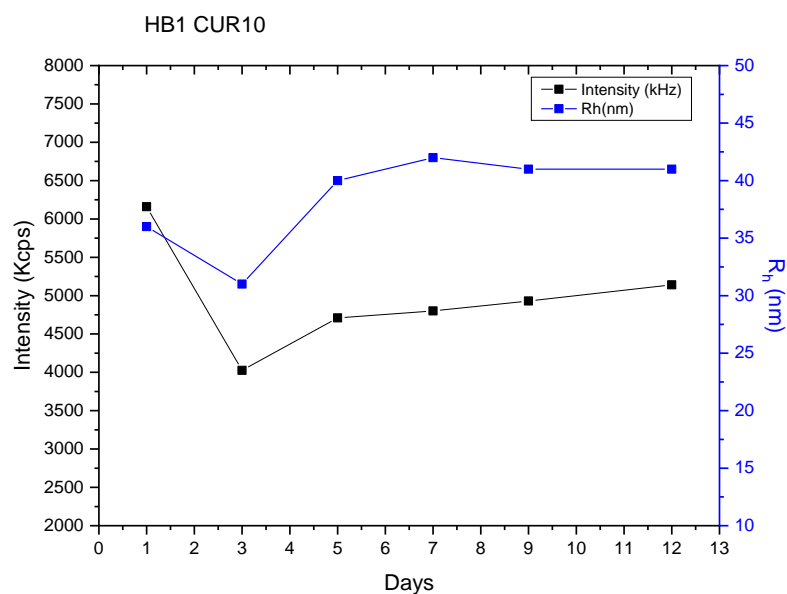
Πίνακας 8: Ποσοστά εγκλωβισμού κουρκουμίνης στα συσσωματώματα των HP(DMAEMA-co-BzMA).

Συμπολυμερές	Ποσότητα κουρκουμίνης που χρησιμοποιήθηκε (mg)	Μέγιστο(θεωρητικό) ποσοστό εγκλωβισμού (%w/w)	%Απόδοση εγκλωβισμού
HB1 CUR10	1	10	7
HB1 CUR20	2	20	15.4
HB2 CUR10	1	10	4.7
HB2 CUR20	2	20	1.1

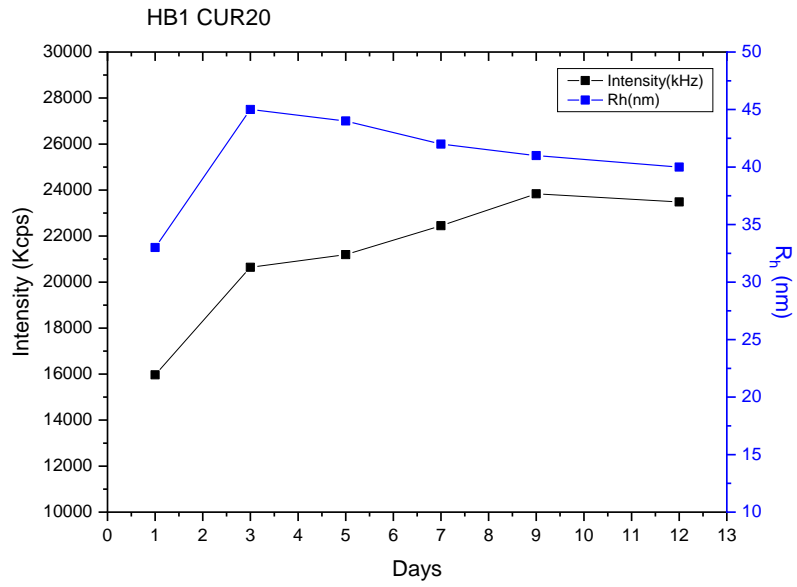
Παρατηρείται ότι και τα δύο συμπολυμερή έχουν την ικανότητα να εγκλωβίζουν κουρκουμίνη, με το HB1 να παρουσιάζει ικανοποιητική απόδοση εγκλωβισμού. Αν και το HB2 περιέχει υψηλότερο ποσοστό υδρόφοβου συστατικού, οπότε αναμενόταν μεγαλύτερη απόδοση εγκλωβισμού, οι υδρόφοβες περιοχές του φαίνεται να είναι πιο καλά οργανωμένες και αδυνατούν να φιλοξενήσουν μεγάλη ποσότητα του υδρόφοβου φαρμάκου (ή εναλλακτικά το ποσοστό υδρόφιλου DMAEMA συστατικού δεν είναι ικανό να σταθεροποιήσει νανοδομές με μεγάλο ποσοστό εγκλωβισμένης

CUR). Επιπλέον, όπως υποδεικνύεται από τις μετρήσεις DLS, το HB2 εμφανίζει μικρότερα μεγέθη σωματιδίων τόσο στην καθαρή πολυμερική του μορφή όσο και μετά τον εγκλωβισμό της κουρκουμίνης. Αντίθετα, το HB1 σχηματίζει μεγαλύτερα σωματίδια πριν και μετά τον εγκλωβισμό, πιθανότατα λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού του σε υδρόφιλο DMAEMA που βοηθά στον σχηματισμό μεγαλύτερων και πιο διογκωμένων δομών, οι οποίες μπορεί να παρέχουν καλύτερη πρόσβαση στις υδρόφοβες περιοχές του για να εγκλωβιστεί το φάρμακο. Το γεγονός ότι η απόδοση εγκλωβισμού είναι χαμηλότερη από την αναμενόμενη για όλα τα συστήματα, πιθανότατα οφείλεται στην τυχαία και υπερδιακλαδισμένη αρχιτεκτονική των πολυμερών καθώς δεν υπάρχει μια καθαρά υδρόφοβη συστάδα που θα αποτελέσει έναν καλά σχηματισμένο πυρήνα στον οποίο θα εγκλωβιστεί η κουρκουμίνη.

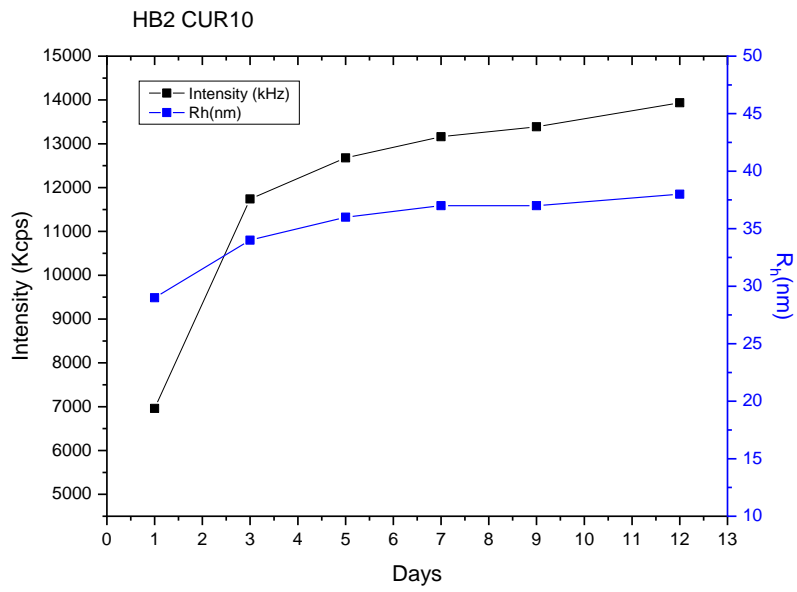
Μετά τον εγκλωβισμό της κουρκουμίνης (CUR) στα υπερδιακλαδισμένα συσσωματώματα συμπολυμερών, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις DLS στα συστήματα, με τις μετρήσεις να λαμβάνονται στους 25°C από την πρώτη έως τη δωδέκατη ημέρα μετά την παρασκευή, ανά διαστήματα δύο ημερών, για την αξιολόγηση της σταθερότητάς τους σε βάθος χρόνου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.12 μέσω διαγραμμάτων που αποτυπώνουν την ένταση της σκέδασης και την υδροδυναμική ακτίνα των μικτών νανοσωματιδίων πολυμερούς/κουρκουμίνης σε σχέση με τον χρόνο.



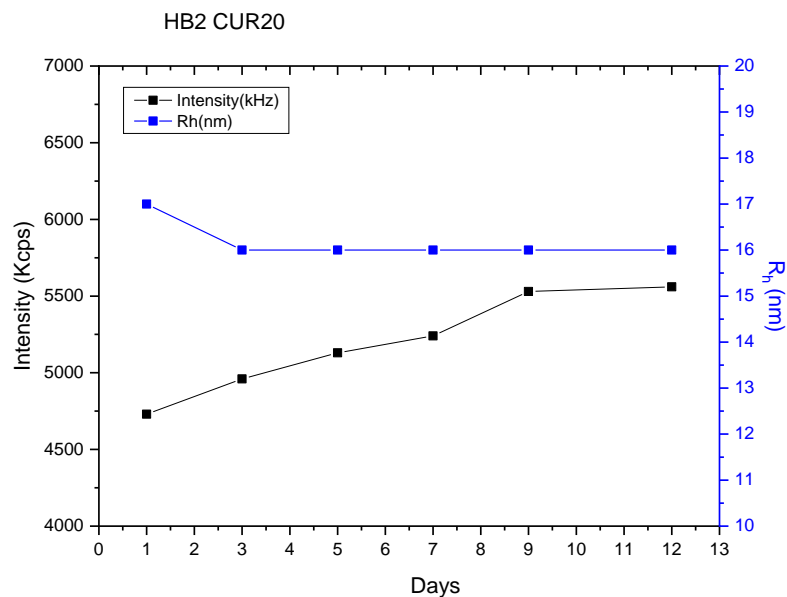
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 4.12: Μετρήσεις DLS για τη μελέτη σταθερότητας για τα μικτά νανοσωματίδια πολυμερούς/κουρκουμίνης των συμπολυμερών HB1 (α) και (β) και HB2 (γ) και (δ) με μέγιστο ποσοστό κουρκουμίνης 10% w/w και 20% w/w.

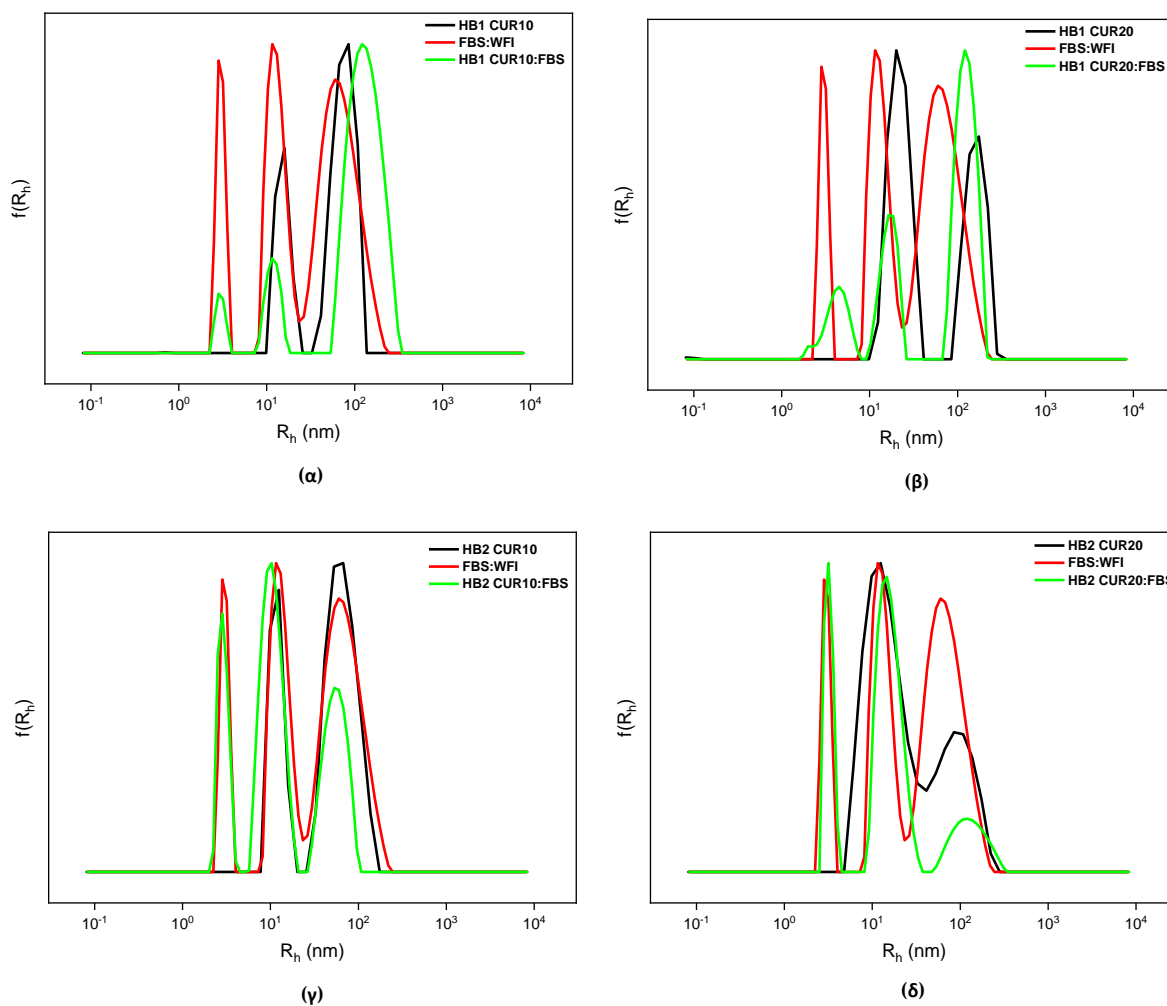
Είναι εμφανές ότι τα διαλύματα του HB2 παρουσιάζουν μεγαλύτερη σταθερότητα με την πάροδο του χρόνου, όπως υποδεικνύεται από τη μετρούμενη ένταση σκέδασης και την υδροδυναμική ακτίνα. Αυτή η κολλοειδής σταθερότητα μπορεί να αποδοθεί στη μεγαλύτερη περιεκτικότητα του HB2 σε BzMA. Γενικά, τα ευρήματα υποδεικνύουν ένα σχετικά υψηλό επίπεδο σταθερότητας κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης.

Στη συνέχεια, διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των νανοσωματιδίων που περιείχαν κουρκουμίνη (CUR) με πρωτεΐνες του εμβρυϊκού ορού βοοειδών (FBS), με σκοπό την αξιολόγηση της πιθανής βιοϊατρικής εφαρμογής τους και της συμβατότητάς τους με τα συστατικά του αίματος. Το FBS, το οποίο αποτελεί ένα συχνά χρησιμοποιούμενο πρόσθετο σε καλλιέργειες κυττάρων, είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες, όπως η αλβουμίνη, και χρησιμεύει ως μέσο προσομοίωσης του αίματος. Στην προκειμένη περίπτωση, το FBS χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η σταθερότητα των μικτών νανοσωματιδίων πολυμερούς/κουρκουμίνης σε συνθήκες που προσομοιάζουν το βιολογικό περιβάλλον.

Οι μετρήσεις DLS πραγματοποιήθηκαν μετά την εισαγωγή των νανοσωματιδίων σε διάλυμα FBS/WFI (Water For Injection) σε αναλογία 1:1, σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφεται στην Ενότητα 3.7. Το FBS, εμφανίζει συνήθως τρεις διακριτές κορυφές στις κατανομές μεγεθών, όπως προκύπτουν από την ανάλυση CONTIN.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.13, τα δεδομένα DLS δείχνουν ότι τα νανοσωματίδια που περιέχουν κουρκουμίνη δεν υφίστανται περαιτέρω συσσωμάτωση των μικτών σωματιδίων συμπολυμερούς-φαρμάκου μετά την ανάμειξή τους με το διάλυμα FBS/WFI.

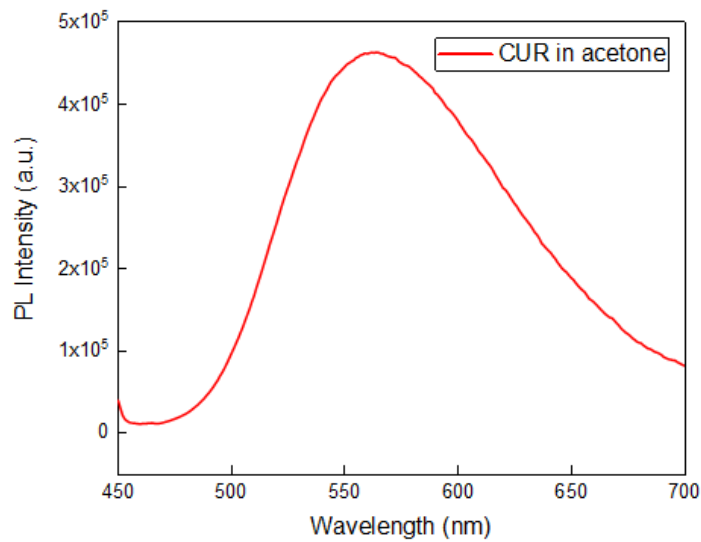
Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι οι μικτές νανοδομές που περιέχουν κουρκουμίνη δεν αλληλεπιδρούν σημαντικά με τα συστατικά του FBS. Κατά συνέπεια, οι πληθυσμοί των συσσωματωμάτων παραμένουν αμετάβλητοι, επιδεικνύοντας σημαντική σταθερότητα παρουσία πρωτεϊνών ορού. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον, καθώς το FBS περιέχει αλβουμίνη, μια αρνητικά φορτισμένη πρωτεΐνη, η οποία συνήθως αναμένεται να αλληλεπιδρά με τις κατιονικές ομάδες των συμπολυμερών. Ωστόσο, η απουσία αυτής της αλληλεπίδρασης πιθανότατα οφείλεται στη δομή των νανοσωματιδίων του συμπολυμερούς, η οποία εμποδίζει τη σύνδεση τους με τις πρωτεΐνες του ορού, εξασφαλίζοντας τη σταθερότητά τους σε βιολογικές συνθήκες.



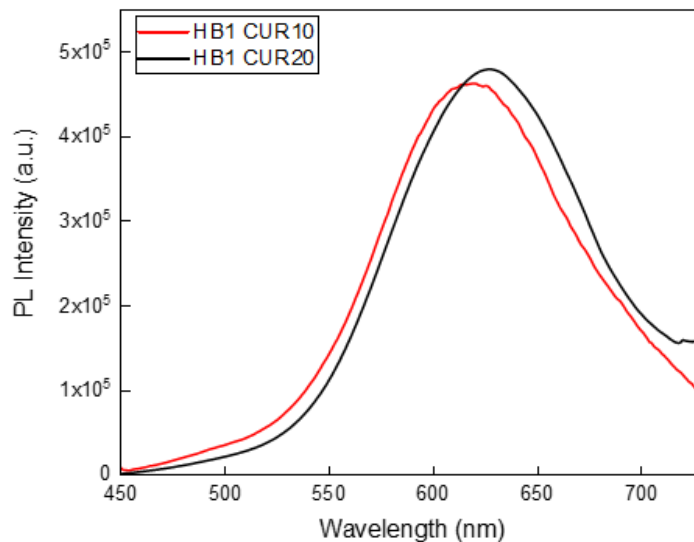
Σχήμα 4.13: Συγκριτικές κατανομές μεγεθών των συμπολυμερών HB1 και HB2 με εγκλωβισμένη κουρκουμίνη σε ποσοστά 10% w/w (a,c) και 20% w/w (b,d) σε διαφορετικά μέσα.

Η κουρκουμίνη είναι ευρέως αναγνωρισμένη για τον έντονο φθορισμό της, γεγονός που την καθιστά πολύτιμη για εφαρμογές βιοαπεικόνισης και έχει οδηγήσει σε εκτενείς μελέτες σχετικά με τις οπτικές ιδιότητες της κουρκουμίνης [80]. Η κουρκουμίνη παρουσιάζει περιορισμένη διαλυτότητα στο νερό (4,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) [81], η οποία βελτιώνεται σημαντικά όταν εγκλωβίζεται σε πολυμερικές νανοδομές. Επιπλέον, τα πολυμερικά νανοσωματίδια εμφανίζουν έντονο φθορισμό μετά τον εγκλωβισμό της κουρκουμίνης. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήθηκαν φασματοσκοπικές μελέτες για τα μικτά νανοσωματίδια πολυμερούς/κουρκουμίνης σε pH 7, χρησιμοποιώντας τεχνικές UV-Vis και φθορισμού, για να προσδιοριστούν οι οπτικές ιδιότητες της κουρκουμίνης μετά τον εγκλωβισμό της στα πολυμερικά συσσωματώματα. Οι μελέτες UV-Vis παρουσιάστηκαν στο Σχήμα 4.10. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η κουρκουμίνη σε απρωτικούς διαλύτες, όπως η ακετόνη, εμφανίζει φθορίζον σήμα μεταξύ 494 και 538 nm [82]. Το μέγιστο της κορυφής της

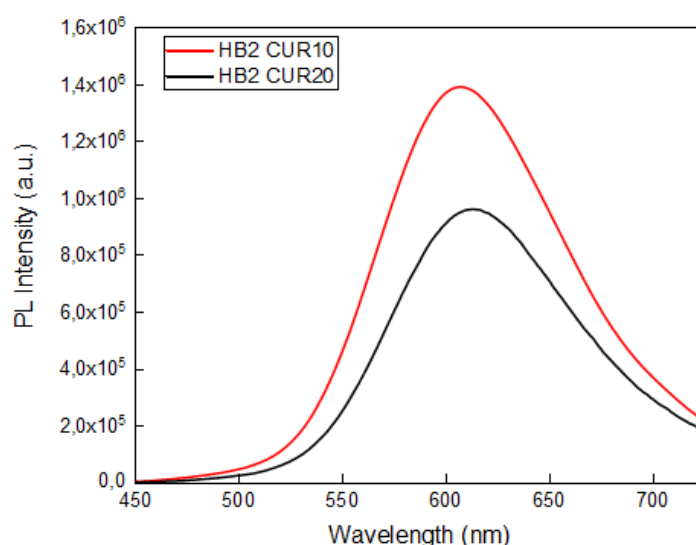
κουρκουμίνης στο Σχήμα 4.14α μετρήθηκε στα 562 nm. Ωστόσο, στα συστήματα που μελετήθηκαν, η κουρκουμίνη εμφανίζει σήμα σε υψηλότερα μήκη κύματος, μεταξύ 607 και 619 nm (Σχήμα 4.14β,γ). Αυτή η μετατόπιση αποδίδεται στον σχηματισμό συσσωματωμάτων των μορίων κουρκουμίνης μέσα στις υδρόφοβες περιοχές των πολυμερικών συσσωματωμάτων [83]. Αυτό εξηγεί το σήμα σε υψηλότερα μήκη κύματος που παρατηρείται στο HB2 σε σύγκριση με το HB1, καθώς το HB2 περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα BzMA και συνεπώς διαθέτει περισσότερες υδρόφοβες περιοχές. Επιπλέον, οι αρωματικοί δακτύλιοι του BzMA αναμένεται να αλληλεπιδρούν ευνοϊκά με τα μόρια κουρκουμίνης, προάγοντας τον εγκλωβισμό της με πιθανώς διαφορετικό τρόπο συσσωμάτωσής της μέσα στις νανοδομές του συμπολυμερούς.



(α)



(β)



(γ)

Σχήμα 4.14: Φάσμα φθορισμού της κουρκουμίνης σε ακετόνη (α) και των συσσωματωμάτων HB1 με 10%w/w και 20%w/w ποσοστό εγκλωβισμού κουρκουμίνης (β), καθώς και των συσσωματωμάτων HB2 με 10%w/w και 20%w/w ποσοστό εγκλωβισμού κουρκουμίνης (γ).

Τα μόρια της κουρκουμίνης τείνουν να συσσωματώνονται μέσα στις υδρόφοβες περιοχές, οδηγώντας σε αλληλεπιδράσεις με τις πολυμερικές αλυσίδες και στον σχηματισμό διμερών. Αυτή η συσσωμάτωση μειώνει το ενεργειακό χάσμα π-π* μεταξύ των μοριακών τροχιακών της κουρκουμίνης. Επιπλέον, οι διμεθυλαμινομάδες του DMAEMA μπορούν να συμμετέχουν σε αλληλεπιδράσεις οξέος-βάσης με τις φαινολικές υδροξυλομάδες της κουρκουμίνης, ενδεχομένως ιονίζοντας αυτές τις ομάδες και επιτρέποντας πρόσθετες αλληλεπιδράσεις πέρα από τον απλό σχηματισμό δεσμών υδρογόνου στον υδρόφοβο πυρήνα [42], [84]. Ως εκ τούτου, η κουρκουμίνη είναι πιθανό να διασπείρεται σε όλη τη μήτρα του πολυμερούς, αντί να περιορίζεται αποκλειστικά στις υδρόφοβες περιοχές του πολυμερούς, λόγω των αλληλεπιδράσεων της με τα πιο υδρόφιλα τμήματα του DMAEMA. Αυτή η κατανομή έχει ως αποτέλεσμα τα σωματίδια που περιέχουν το φάρμακο να απορροφούν σε υψηλότερα μήκη κύματος, καθώς η κουρκουμίνη δεν είναι πλήρως διαλυμένη μέσα στους υδρόφοβους τομείς των νανοσωματιδίων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σύνθεση αμφίφιλων, πολυ-αποκρινόμενων υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών, HP(DMAEMA-co-BzMA), με δύο διαφορετικές συνθέσεις του υδρόφιλου, pH- και θερμο- αποκρινόμενου συστατικού DMAEMA και του υδρόφοβου συστατικού BzMA, επιτεύχθηκε μέσω πολυμερισμού RAFT. Η επιτυχής σύνθεση επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$. Τα μοριακά βάρη και οι κατανομές μοριακών βαρών επιβεβαιώθηκαν μέσω χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγέθους (SEC). Πραγματοποιήθηκαν εκτενείς μελέτες για τη συμπεριφορά αυτο-οργάνωσης των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών σε υδατικά διαλύματα με τη χρήση δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS), ηλεκτροφορητικής σκέδασης φωτός (ELS) και φασματοσκοπίας φθορισμού (FS). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπολυμερή παρουσιάζουν συμπεριφορά ευαίσθητη σε ερεθίσματα, λόγω της απόκρισής τους σε μεταβολές του pH, της θερμοκρασίας και της ιοντικής ισχύος. Στο pH 3, όπου οι αμινοομάδες του DMAEMA είναι πλήρως πρωτονιωμένες, τα συμπολυμερή σχηματίζουν μικρότερα συσσωματώματα. Αντίθετα, όταν συμβαίνει μερική πρωτονίωση ή πλήρης αποπρωτονίωση των αμινομάδων (σε pH 7 και pH 10 αντίστοιχα), εμφανίζονται μεγαλύτερα συσσωματώματα ή νανοσωματίδια μεγαλύτερης μάζας, με το μέγεθος των συσσωματωμάτων να μειώνεται και τη μάζα να αυξάνεται καθώς η θερμοκρασία ανεβαίνει στο pH 7. Η ιοντική ισχύς του διαλύματος επηρεάζει επίσης τη δομική συμπεριφορά των συμπολυμερών σε υδατικά μέσα στο pH 7, με υψηλότερες συγκεντρώσεις NaCl να οδηγούν στο σχηματισμό μεγαλύτερων συσσωματωμάτων. Τα μικτά πολυμερικά συσσωματώματα με κουρκουμίνη (CUR), παρουσιάζουν αξιοσημείωτη κολλοειδή σταθερότητα για έως και 12 ημέρες. Στην παρουσία εμβρυϊκού ορού βοοειδών (FBS), τα μικτά συσσωματώματα πολυμερούς/κουρκουμίνης δεν εμφάνισαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τις πρωτεΐνες του ορού. Η ικανότητα των συμπολυμερών να εγκλωβίζουν την κουρκουμίνη παρατηρήθηκε ποιοτικά μέσω του χρώματος των διαλυμάτων πολυμερούς/κουρκουμίνης, καθώς και των αντίστοιχων φασμάτων UV-Vis. Αυτό υποστηρίχθηκε περαιτέρω μέσω ανάλυσης FT-IR, όπου εμφανίστηκαν νέες κορυφές στα φάσματα των πολυμερών με κουρκουμίνη, υποδεικνύοντας τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συμπολυμερών και της κουρκουμίνης. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η απόδοση εγκλωβισμού (%) των πολυμερών, με το πολυμερές HB1 να παρουσιάζει ιδιαίτερα ικανοποιητικά αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, τα νανοσωματίδια πολυμερούς/κουρκουμίνης εμφάνισαν έντονο φθορισμό, υποδεικνύοντας τη δυνατότητά τους για εφαρμογές βιοαπεικόνισης. Αυτά τα παραπάνω αποτελέσματα υπογραμμίζουν τη δυνατότητα των υπερδιακλαδισμένων συμπολυμερών P(DMAEMA-co-BzMA) να χρησιμοποιηθούν για εφαρμογές μεταφοράς φαρμάκων και βιοαπεικόνισης.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ξενόγλωσσος Όρος	Ελληνικός Όρος
2-dimethylaminoethyl methacrylate	Μεθακρυλικός εστέρας της μεθυλοαμινοαιθανόλης
Benzyl methacrylate	Μεθακρυλικός βενζυλεστέρας
Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization	Πολυμερισμός Αντιστρεπτής Προσθήκης- Μεταφοράς αλυσίδας με απόσπαση
Chain Transfer Agent	Μέσο Μεταφοράς Αλυσίδας
Critical Aggregation Concentration	Κρίσιμη Συγκέντρωση Συσσωμάτωσης
Size Exclusion Chromatography	Χρωματογραφία Αποκλεισμού Μεγεθών
Nuclear Magnetic Resonance	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
Dynamic Light Scattering	Δυναμική Σκέδαση Φωτός
Fluorescence Spectroscopy	Φασματοσκοπία Φθορισμού
Infrared Spectroscopy	Φασματοσκοπία Υπερύθρου
Fetal Bovine Serum	Εμβρυϊκός Ορός Βοοειδών

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ακρωνύμια και ανάπτυξή τους:

DMAEMA	2-dimethylaminoethyl methacrylate
BzMA	Benzyl methacrylate
EGDM	Ethylene glycol dimethacrylate
RAFT	Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer
AIBN	Azo-bisisobutyrylnitrile
SEC	Size Exclusion Chromatography
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
¹ H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
((CD ₃) ₂ CO)	Deuterated acetone
DLS	Dynamic Light Scattering
CTA	Chain Transfer Agent
FSCTA	Fluorescence Spectroscopy
THF	Tetrahydrofuran
R _h	Hydrodynamic radius
GPC	Gel Permeation Chromatography
ELS	Electrophoretic Light Scattering
CAC	Critical Aggregation Concentration
CUR	Curcumin
CL	Crosslinker
FBS	Fetal bovine serum
WFI	Water for injection

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. F. Perin, A. Motta, and D. Maniglio, Amphiphilic copolymers in biomedical applications: Synthesis routes and property control, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 123, 2021, p. 111952.
2. “What is the difference between copolymers and homopolymers? | Milan Polymer Days,” accessed Dec. 04, 2024. [Online]. Available: <https://www.milanpolymerdays.org/blog/what-is-the-difference-between-copolymers-and-homopolymers>.
3. L. Li, K. Raghupathi, C. Song, P. Prasad, and S. Thayumanavan, Self-assembly of random copolymers, *Chem. Commun.*, vol. 50, no. 88, 2014, pp. 13417–13432.
4. I. Sadeghi and A. Asatekin, Spontaneous Self-Assembly and Micellization of Random Copolymers in Organic Solvents, *Macro Chemistry & Physics*, vol. 218, no. 20, 2017, p. 1700226.
5. Α. Ορφανού, “Δενδριτικά πολυμερή,” Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Χημείας, 2005.
6. B. Maranesi, “Synthesis and characterisation of hyperbranched polymers,” Durham theses, Durham University, 2017.
7. H.-B. Wang, X.-S. Chen, and C.-Y. Pan, Synthesis of novel star-like hyperbranched polymers with poly(amido amine) core and poly(l-lysine) shell, *European Polymer Journal*, vol. 44, no. 7, 2008, pp. 2184–2193.
8. M. Luzon et al., “Water-soluble, thermoresponsive, hyperbranched copolymers based on PEG-methacrylates: Synthesis, characterization, and LCST behavior,” *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, vol. 48, no. 13, 2010, pp. 2783–2792.
9. Q. Ban, W. Sun, J. Kong, and S. Wu, Hyperbranched Polymers with Controllable Topologies for Drug Delivery, *Chemistry – An Asian Journal*, vol. 13, no. 22, 2018, pp. 3341–3350.
10. M. V. Walter and M. Malkoch, Simplifying the synthesis of dendrimers: accelerated approaches, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, no. 13, 2012, p. 4593.

11. I.-Y. Jeon, H.-J. Noh, and J.-B. Baek, Hyperbranched Macromolecules: From Synthesis to Applications, *Molecules*, vol. 23, no. 3, 2018, p. 657.
12. D. Wang, T. Zhao, X. Zhu, D. Yan, and W. Wang, Bioapplications of hyperbranched polymers, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 44, no. 12, 2015, pp. 4023–4071.
13. Y. Zheng, S. Li, Z. Weng, and C. Gao, Hyperbranched polymers: advances from synthesis to applications, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 44, no. 12, 2015, pp. 4091–4130.
14. D. Wang, Y. Jin, X. Zhu, and D. Yan, Synthesis and applications of stimuli-responsive hyperbranched polymers, *Progress in Polymer Science*, vol. 64, 2017, pp. 114–153.
15. D. Höltzer, A. Burgath, and H. Frey, Degree of branching in hyperbranched polymers, *Acta Polymerica*, vol. 48, no. 1–2, 1997, pp. 30–35.
16. M. Seiler, “Hyperbranched polymers: Phase behavior and new applications in the field of chemical engineering,” *Fluid Phase Equilibria*, 2006.
17. E. V. Batrakova, T. K. Bronich, J. A. Vetro, and A. V. Kabanov, Polymer Micelles as Drug Carriers, in *Nanoparticulates as Drug Carriers*, Imperial College Press, 2006, pp. 57–93.
18. H. Cabral, K. Miyata, K. Osada, and K. Kataoka, Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications, *Chem. Rev.*, vol. 118, no. 14, 2018, pp. 6844–6892.
19. Y. Kimura, T. Terashima, and M. Sawamoto, Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolyacrylamides into Uniform and Necklace Micelles in Water, *Macro Chemistry & Physics*, vol. 218, no. 18, 2017, p. 1700230.
20. A. Saadati, M. Hasanzadeh, and F. Seidi, Biomedical application of hyperbranched polymers: Recent Advances and challenges, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 142, 2021, p. 116308.
21. J. Yang and R. Pal, Investigation of Surfactant-Polymer Interactions Using Rheology and Surface Tension Measurements, *Polymers*, vol. 12, no. 10, 2020, p. 2302.
22. Πιτσικάλης Μαρίνος, Ειδικά θέματα επιστήμης πολυμερών, Σημειώσεις Μαθήματος, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2010.

23. Fumio Oosawa, *Polyelectrolytes*. Marcel & Dekker, 1971.
24. Μ. Καραγιάννη, Αυτοοργάνωση πολυμερών: Πολυηλεκτρολύτες και Σύμπλοκά τους με Πρωτεΐνες, Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), 2012.
25. I. Sh. Gussenov, N. Mukhametgazy, A. V. Shakhvorostov, and S. E. Kudaibergenov, Comparative Study of Oil Recovery Using Amphoteric Terpolymer and Hydrolyzed Polyacrylamide, *Polymers*, vol. 14, no. 15, 2022, p. 3095.
26. T. Radeva, Ed., *Physical Chemistry of Polyelectrolytes*, 0 ed. CRC Press, 2001.
27. M. Ishihara, S. Kishimoto, S. Nakamura, Y. Sato, and H. Hattori, Polyelectrolyte Complexes of Natural Polymers and Their Biomedical Applications, *Polymers*, vol. 11, no. 4, 2019, p. 672.
28. A. Papagiannopoulos, Current Research on Polyelectrolyte Nanostructures: From Molecular Interactions to Biomedical Applications, *Macromol*, vol. 1, no. 2, 2021, pp. 155–172.
29. M. T. Bernards, Environmentally responsive polyelectrolytes and zwitterionic polymers, in *Switchable and Responsive Surfaces and Materials for Biomedical Applications*, Elsevier, 2015, pp. 45–64.
30. S. Förster, V. Abetz, and A. H. E. Müller, Polyelectrolyte Block Copolymer Micelles, in *Polyelectrolytes with Defined Molecular Architecture II*, vol. 166, M. Schmidt, Ed., in *Advances in Polymer Science*, 2004, vol. 166. , Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 173–210.
31. Κοτζαμάνης Ιωάννης, “Ανάπτυξη νέων ‘ευφυών’ κατά συστάδες συμπολυμερών τύπου ομοπολυμερές – στατιτικό συμπολυμερές.” Πανεπιστήμιο Πατρών, 2007.
32. S. L. Canning, T. J. Neal, and S. P. Armes, pH-Responsive Schizophrenic Diblock Copolymers Prepared by Polymerization-Induced Self-Assembly, *Macromolecules*, vol. 50, no. 16, 2017, pp. 6108–6116.
33. Z.-Q. Cao and G.-J. Wang, Multi-Stimuli-Responsive Polymer Materials: Particles, Films, and Bulk Gels, *The Chemical Record*, vol. 16, no. 3, 2016, pp. 1398–1435.
34. J. Kopeček, BIODEGRADATION OF POLYMERS FOR BIOMEDICAL USE, in *Macromolecules*, Elsevier, 1982, pp. 305–320.

35. C. Boyer and R. Hoogenboom, Multi-responsive polymers, *European Polymer Journal*, vol. 69, 2015, pp. 438–440.
36. G. Jiang, W. Chen, and W. Xia, Environmental-Sensitive Hyperbranched Polymers as Drug Carriers, *Designed Monomers and Polymers*, vol. 11, no. 2, 2008, pp. 105–122.
37. A. Balcerak-Woźniak, M. Dzwonkowska-Zarzycka, and J. Kabatc-Borcz, A Comprehensive Review of Stimuli-Responsive Smart Polymer Materials—Recent Advances and Future Perspectives, *Materials*, vol. 17, no. 17, 2024, p. 4255.
38. W. Zhang and H. Choi, Stimuli-Responsive Polymers and Colloids under Electric and Magnetic Fields, *Polymers*, vol. 6, no. 11, 2014, pp. 2803–2818.
39. A. López Ruiz, A. Ramirez, and K. McEnnis, Single and Multiple Stimuli-Responsive Polymer Particles for Controlled Drug Delivery, *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 2, 2022, p. 421.
40. P. Gupta, K. Vermani, and S. Garg, Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug Discovery Today*, vol. 7, no. 10, 2002, pp. 569–579.
41. D. Schmaljohann, Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 58, no. 15, 2006, pp. 1655–1670.
42. M. Tomara, D. Selianitis, and S. Pispas, Dual-Responsive Amphiphilic P(DMAEMA-co-LMA-co-OEGMA) Terpolymer Nano-Assemblies in Aqueous Media, *Nanomaterials*, vol. 12, no. 21, 2022, p. 3791.
43. M. Kurisawa and N. Yui, Dual-stimuli-responsive drug release from interpenetrating polymer network-structured hydrogels of gelatin and dextran, *Journal of Controlled Release*, vol. 54, no. 2, 1998, pp. 191–200.
44. G. Kocak, C. Tuncer, and V. Bütün, pH-Responsive polymers, *Polym. Chem.*, vol. 8, no. 1, 2017, pp. 144–176.
45. S. R. Tonge and B. J. Tighe, Responsive hydrophobically associating polymers: a review of structure and properties, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 53, no. 1, 2001, pp. 109–122.
46. M. Elsabahy and K. L. Wooley, Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, no. 7, 2012, p. 2545.

47. T. Swift, L. Swanson, M. Geoghegan, and S. Rimmer, The pH-responsive behaviour of poly(acrylic acid) in aqueous solution is dependent on molar mass, *Soft Matter*, vol. 12, no. 9, 2016, pp. 2542–2549.
48. H. Tang, W. Zhao, J. Yu, Y. Li, and C. Zhao, Recent Development of pH-Responsive Polymers for Cancer Nanomedicine, *Molecules*, vol. 24, no. 1, Dec. 2018, p. 4.
49. R. Y. H. Tan, C. S. Lee, M. R. Pichika, S. F. Cheng, and K. Y. Lam, PH Responsive Polyurethane for the Advancement of Biomedical and Drug Delivery, *Polymers*, vol. 14, no. 9, Apr. 2022, p. 1672.
50. R. Hoogenboom, Temperature-responsive polymers: properties, synthesis and applications, in *Smart Polymers and their Applications*, Elsevier, 2014, pp. 15–44.
51. G. Chen and A. S. Hoffman, Graft copolymers that exhibit temperature-induced phase transitions over a wide range of pH, *Nature*, vol. 373, no. 6509, Jan. 1995, pp. 49–52.
52. M. A. Ward and T. K. Georgiou, Thermoresponsive Polymers for Biomedical Applications, *Polymers*, vol. 3, no. 3, Aug. 2011, pp. 1215–1242.
53. M. Shibayama and T. Tanaka, Volume phase transition and related phenomena of polymer gels, in *Responsive Gels: Volume Transitions I*, vol. 109, K. Dušek, Ed., in *Advances in Polymer Science*, vol. 109, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1993, pp. 1–62.
54. V. Bütün, N. C. Billingham, and S. P. Armes, Unusual Aggregation Behavior of a Novel Tertiary Amine Methacrylate-Based Diblock Copolymer: Formation of Micelles and Reverse Micelles in Aqueous Solution, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, no. 45, Nov. 1998, pp. 11818–11819.
55. A. Dobrynin and M. Rubinstein, Theory of polyelectrolytes in solutions and at surfaces, *Progress in Polymer Science*, vol. 30, no. 11, Nov. 2005, pp. 1049–1118.
56. Y. Zhang and P. Cremer, Interactions between macromolecules and ions: the Hofmeister series, *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 10, no. 6, Dec. 2006, pp. 658–663.
57. A. Rösler, G. W. M. Vandermeulen, and H.-A. Klok, Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 53, no. 1, Dec. 2001, pp. 95–108.

58. S. Hewlings and D. Kalman, Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health, *Foods*, vol. 6, no. 10, Oct. 2017, p. 92.
59. S. Rathore, Curcumin: A Review for Health Benefits, no. 1, 2020.
60. M. Liu *et al.*, Polymeric Encapsulation of Turmeric Extract for Bioimaging and Antimicrobial Applications, *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 40, no. 5, Mar. 2019, p. 1800216.
61. G. Moad, E. Rizzardo, and S. H. Thang, "Radical addition–fragmentation chemistry in polymer synthesis," *Polymer*, vol. 49, no. 5, Mar. 2008, pp. 1079–1131.
62. A. E. Smith, X. Xu, and C. L. McCormick, Stimuli-responsive amphiphilic (co)polymers via RAFT polymerization, *Progress in Polymer Science*, vol. 35, no. 1–2, Jan. 2010, pp. 45–93.
63. S. Perrier, *50th Anniversary Perspective: RAFT Polymerization—A User Guide*, *Macromolecules*, vol. 50, no. 19, Oct. 2017, pp. 7433–7447.
64. Ιατρού Ε, Πίσπας Α, Πισικάλης Μ, *Σημειώσεις μεταπτυχιακού μαθήματος: Μέθοδοι χαρακτηρισμού πολυμερών, Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών: Επιστήμη πολυμερών και εφαρμογές της, Πανεπιστήμιο Αθηνών.*
65. Pecsok, R. L., Shields L. D., Cairns T., McWilliam I. G., *Σύγχρονες Μέθοδοι στη Χημική Ανάλυση, Κεφ. 5, Σελ. 80-88 2η εκδ., Εκδόσεις Πνευματικός, Αθήνα, 1980 Hiemenz, P., Polymer Chemistry: The Basic Concepts, New York, Chap. 1, 1984, pp. 642-652.*
66. D. Feldman, "Polymer chemistry—The basic concepts, P. C. Hiemenz, Marcel Dekker, New York, 1984, 738 pp. *J. Polym. Sci. B Polym. Lett. Ed.*, vol. 22, no. 12, Dec. 1984, pp. 673–673.
67. Παναγιώτου Κ., *Επιστήμη και Τεχνολογία Πολυμερών, 2η εκδ., Εκδόσεις Πήγασος, Αθήνα, 2000, Κεφ. 8, Σελ. 255-258.*
68. Size exclusion chromatography (SEC) Gel Permeation Chromatography (GPC) Guide | Waters. Accessed: Dec. 27, 2024. [Online]. Available: https://www.waters.com/waters/en_US/GPC---Gel-Permeation-Chromatography-Beginner%27s-Guide/nav.htm?cid=10167568&icid=int58&locale=en_US
69. M. L. Martin, G. J. Martin, and J. J. Delpuech, *Practical NMR Spectroscopy*. Heyden, 1980. [Online]. Available: <https://books.google.gr/books?id=H5x4AAAACAAJ>

70. Abraham, P.J., Fisher, J., Loftus, P., *Introduction to NMR spectroscopy*. Wiley, 1993.
71. A. Sharma and S. G. Schulman, *Introduction to fluorescence spectroscopy*. in Techniques in analytical chemistry series. New York: Wiley, 1999.
72. O. A. Ibrahim, Electroluminescence of white light from ZnO nanostructures/TPD hybrid, 2015.
73. F. E. Blacet, Potential Laboratory Tool: *Absorption Spectroscopy*, *Science*, vol. 138, no. 3537, Oct. 1962, pp. 129–130.
74. Βαλαβανίδης, Α., *Βασικές Αρχές Μοριακής Φασματοσκοπίας και Εφαρμογές στην Οργανική Χημεία, Εκδόσεις Σύγχρονα Θέματα, Αθήνα. 2008.*
75. Th. Dorfmueller, R. Pecora (Ed.): *Dynamic light scattering — applications of photon correlation spectroscopy*, *Phys Chem*, vol. 91, no. 4, Apr. 1987, pp. 498–499.
76. R. J. Hunter, R. H. Ottewill, and R. L. Rowell, *Zeta Potential in Colloid Science: Principles and Applications*. Burlington: Elsevier Science, 2013.
77. “Malvern Instruments Ltd, Zetasizer Nano Series, “Zeta Potential Theory”, Chapter 16.”
78. H. The Ho, J. Coupris, S. Pascual, L. Fontaine, T. Lequeux, and T. N. Pham, Synthesis and characterization of innovative well-defined difluorophosphonylated-(co)polymers by RAFT polymerization, *Polym. Chem.*, vol. 6, no. 25, 2015, pp. 4597–4604.
79. Y.-J. Wang *et al.*, Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 15, no. 12, Aug. 1997, pp. 1867–1876.
80. D. Selianitis and S. Pispas, P(MMA- CO -HPMA)- B -POEGMA copolymers: synthesis, micelle formation in aqueous media and drug encapsulation, *Polymer International*, vol. 70, no. 10, Oct. 2021, pp. 1508–1522.
81. H. N. Nguyen *et al.*, Curcumin as fluorescent probe for directly monitoring *in vitro* uptake of curcumin combined paclitaxel loaded PLA-TPGS nanoparticles, *Adv. Nat. Sci: Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 7, no. 2, Mar. 2016, p. 025001.

82. K. I. Priyadarsini, Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, vol. 10, no. 2, Jun. 2009, pp. 81–95.
83. L. Bechnak, R. El Kurdi, and D. Patra, Fluorescence Sensing of Nucleic Acid by Curcumin Encapsulated Poly(Ethylene Oxide)-Block-Poly(Propylene Oxide)-Block-Poly(Ethylene Oxide) Based Nanocapsules, *J Fluoresc*, vol. 30, no. 3, May 2020, pp. 547–556.
84. D. Selianitis and S. Pispas, Multi-responsive poly(oligo(ethylene glycol)methyl methacrylate)- co -poly(2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate) hyperbranched copolymers *via* reversible addition fragmentation chain transfer polymerization, *Polym. Chem.*, vol. 12, no. 45, 2021, pp. 6582–6593.