ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ **«ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΝΑΝΟΔΙΑΤΑΞΕΙΣ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

[ΚΑΔΙΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ-ΙΩΑΝΝΗΣ]

« ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΑΜΦΙΦΙΛΩΝ ΣΥΜΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΜΕΘΑΚΡΥΛΙΚΟΥ ΕΣΤΕΡΑ ΤΗΣ ΟΛΙΓΟ-ΑΙΘΥΛΕΝΟΓΛΥΚΟΛΗΣ »

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

[ΠΙΣΠΑΣ ΑΣΤΕΡΙΟΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΡΕΥΝΩΝ, ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΘΕΩΡΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ]

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

[ΚΥΡΙΤΣΗΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΣΕΜΦΕ]

[ΚΟΝΤΟΥ-ΔΡΟΥΓΚΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΣΕΜΦΕ]

[ΠΙΣΠΑΣ ΑΣΤΕΡΙΟΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΡΕΥΝΩΝ,ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΘΕΩΡΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ]

[ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ/2019]

Περίληψη

Η παρούσα ερευνητική εργασία αφορά τη σύνθεση καινοτόμων πολυμερικών συστημάτων με εφαρμογές στον τομέα της μεταφοράς φαρμάκων. Τόσο τα αμφίφιλα συμπολυμερή κατά συστάδες όσο και τα τυχαία συμπολυμερή παρουσιάζουν την ικανότητα να αυτο-οργανώνονται σε μικκυλιακές δομές και άλλες μορφολογίες καθώς εισέρχονται σε κατάλληλο διαλύτη, με αποτέλεσμα να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα ως φορείς φαρμάκων με σκοπό τη στοχευμένη θεραπεία.

Η μελέτη της εργασίας αφορά τη σύνθεση αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών πολυ(μεθακρυλικού εστέρα της δεκαεξανόλης-co-μεθακρυλικού εστέρα της ολιγοαιθυλενογλυκόλης) ([poly(stearyl methacrylate-co-oligo ethylene glycol methacrylate)], (P(SMA-co-OEGMA)) και αμφίφιλων δισυσταδικών συμπολυμερών πολυ(μεθακρυλικού εστέρα της δεκαεξανόλης)-b-πολυ(μεθακρυλικού εστέρα της ολιγοαιθυλενογλυκόλης) ([poly(stearyl methacrylate)-b-poly(oligo ethylene glycol methacrylate)], (PSMA-b-POEGMA)) μέσω της τεχνικής πολυμερισμού αντιστρεπτής προσθήκης-μεταφοράς αλυσίδας με απόσπαση (Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization, RAFT). Επίσης, γίνεται μελέτη ως προς τον μοριακό τους χαρακτηρισμό και την αυτο-οργάνωσή τους σε υδατικό μέσο. Ο μοριακός χαρακτηρισμός των προαναφερθέντων συμπολυμερών έγινε με την χρήση χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγεθών (SEC) και φασματοσκοπικών μεθόδων (^{1}H-NMR και FT-IR). Οι ιδιότητες της αυτο-οργάνωσής τους σε δομές μικκυλίων μελετήθηκαν με τη χρήση μεθόδων σκέδασης φωτός (DLS, SLS, ELS) και φασματοσκοπίας φθορισμού (FS).

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Σύνθεση, Χαρακτηρισμός, Αυτο-οργάνωση

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αμφίφιλα τυχαία συμπολυμερή, αμφίφιλα συμπολυμερή κατά συστάδες, πολυμερικά μικκύλια.

Abstract

The current research work relates to the synthesis of innovative polymer systems with applications in the field of drug delivery. Both amphiphilic block copolymers and random copolymers exhibit the ability to self-assemble into micelles structures and other morphologies as they enter a suitable solvent, thus being particularly useful as drug carriers for targeted therapy.

The study focuses on the synthesis of amphiphilic random copolymers of the type [poly(stearyl methacrylate-co-oligo ethylene glycol methacrylate)], (P(SMA-co-OEGMA) and analogous amphiphilic block copolymers [poly(stearyl methacrylate)-b-poly(oligo ethylene glycol methacrylate)], (PSMA-b-POEGMA)) via Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization technique (RAFT). Furthermore, studies are performed regarding their molecular characterization and their self-assembly in aqueous medium. Molecular characterization of the aforementioned copolymers was performed using size exclusion chromatography (SEC) and spectroscopic methods (^{1}H-NMR and FT-IR). The properties of their self-assembly in micellar structures were studied using light scattering methods (DLS, SLS, ELS) and fluorescence spectroscopy (FS).

SUBJECT AREA: Polymers Synthesis, Characterization, Self-Assembly.

KEYWORDS: Amphiphilic random copolymers, amphiphilic block copolymers, polymeric micelles.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ 6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ 7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ 8
ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ 9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ 11

1.1. Αμφιφιλα Συμπολυμερη 11
1.2. Αυτο-οργανωση αμφιφιλων συμπολυμερων 13
1.2.1. Αυτό-οργάνωση αμφίφιλων κατά συστάδες συμπολυμερών 13
1.2.2. Αυτό-οργάνωση αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών 16
1.2.3. Τρόποι παρασκευής μικκυλίων από αμφίφιλα συμπολυμερή 22
1.2.4. Χαρακτηρισμός Μικκυλίων 23
1.3. Πολυμερισμος Αντιστρεπτης Προσθηκης-Μεταφορας Αλυσιδας με Αποσπαση (RAFT Polymerization) 26
1.4. Σκοπος της Εργασιας 31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ 32

2.1. Χρωματογραφια Αποκλεισμου Μεγεθων (SEC) 32
2.1.1. Αρχή λειτουργίας 32
2.1.2. Οργανολογία 34
2.2. Φασματοσκοπια πυρηνικου μαγνητικου συντονισμου (NMR) 37
2.2.1. Αρχή λειτουργίας 37
2.2.2. Οργανολογία 38
2.3. Φασματοσκοπια υπερυθρου (IR) 40
2.3.1. Αρχή λειτουργίας 40
2.3.2. Οργανολογία 41
2.4. Φασματοσκοπια Φθορισμου (FS) 43
2.4.1. Αρχή λειτουργίας 43
2.4.2. Οργανολογία 44
2.5. Σκεδαση Φωτος (LS) 46
2.5.1. Δυναμική Σκέδαση Φωτός (DLS) 46
2.5.2. Στατική Σκέδαση Φωτός (SLS) 49
2.5.3. Ηλεκτροφορητική Σκέδαση Φωτός (ELS) – ζ δυναμικό 54

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ 58

3.1. Υλικα και Αντιδραστηρια 58
3.2. Οργανολογια και τεχνικες χαρακτηρισμου 59
3.3. Συνθεση Πολυμερων μεσω Τεχνικης Πολυμερισμου RAFT 62
3.3.1 Σύνθεση PSMA και PSMA-b-POEGMA 62
3.3.2 Σύνθεση P(SMA-co-OEGMA) 65
3.4 Αυτο-οργανωση PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA) σε υδατικα διαλυματα 66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 68

4.1. Συνθεση αμφιφιλων συμπολυμερων PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA) 69
4.1.1 Σύνθεση συμπολυμερών κατά συστάδες PSMA-b-POEGMA 69
4.1.2 Σύνθεση τυχαίων συμπολυμερών P(SMA-co-OEGMA) 70

4.2. Μοριακος χαρακτηρισμος αμφιφιλων συμπολυμερων PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA) 70
4.3. Φυσικοχημικος χαρακτηρισμος των συσσωματωματων των συμπολυμερων PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA) 80

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 92

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ 94
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ 95
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 97

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Σχηματική απεικόνιση ενός δισυσταδικού , ενός τυχαίου και ενός εναλλασσόμενου συμπολυμερούς. 11
Εικόνα 1.2: Σχηματική απεικόνιση ενός σφαιρικού μικκυλίου. 13
Εικόνα 1.3: Σχηματική αναπαράσταση σφαιρικών μικκυλίων AB συμπολυμερούς σε έναν εκλεκτικό για την A συστάδα διαλύτη. Όπου Rc η ακτίνα του πυρήνα και L το πάχος της κορώνας. α) Μικκύλια hairy like β) μικκύλια crew-cut. 14
Εικόνα 1.4: Σχηματική αναπαράσταση τυχαίου αμφίφιλου συμπολυμερούς. 17
Εικόνα 1.5: Σχηματική αναπαράσταση της σύνθεσης των τυχαίων συμπολυμερών και η διαδικασία σχηματισμού σφαίρας. 18
Εικόνα 1.6: Μοριακές δομές και εικόνες TEM που λαμβάνουν τα τυχαία συμπολυμερή υπό διαφορετικές συνθήκες. 20
Εικόνα 1.7: Σχηματική αναπαράσταση της σύνθεσης των αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών και της αυτό-οργάνωσης τους. 21
Εικόνα 1.8: Σχηματική αναπαράσταση δομής μικκυλίου που παρουσιάζει την δυνατότητα εγκλωβισμού δοξορουβικίνης στον υδρόφοβο πυρήνα του. 22
Εικόνα 1.9: Δομικά χαρακτηριστικά του thiocarbonylthio CTA και το ενδιάμεσο προϊόν που σχηματίζεται κατά την προσθήκη ριζών. 27
Εικόνα 1.10: Μηχανισμός πολυμερισμού RAFT. 28
Εικόνα 2.1: Διαχωρισμός μακρομορίων διαφορετικού υδροδυναμικού όγκου. 33
Εικόνα 2.2: Σχηματικό διάγραμμα συσκευής GPC. 35
Εικόνα 2.3: Σχηματικό διάγραμμα φασματομέτρου NMR. 38
Εικόνα 2.4: Δονήσεις τάσης και κάμψης των μοριακών δομών και οι περιοχές απορρόφησης στην υπέρυθρη περιοχή. 41
Εικόνα 2.5: Σχηματική διάταξη ενός τυπικού φασματοφωτόμετρου FT-IR. 42
Εικόνα 2.6: Διάγραμμα Jablonski που περιγράφει σχηματικά τα τρία στάδια φθορισμού. 44
Εικόνα 2.7: Σχηματική διάταξη της φασματοσκοπίας φθορισμού. 45
Εικόνα 2.8: Σχηματική διάταξη της δυναμικής σκέδασης φωτός [49]. 49
Εικόνα 2.9: Διάγραμμα Zimm. 52
Εικόνα 2.10: Σχηματική διάταξη της στατικής σκέδασης φωτός. 54
Εικόνα 2.11: Σχηματική αναπαράσταση της διασποράς των ιόντων του διαλύματος γύρω από ένα φορτισμένο σωματίδιο. 55
Εικόνα 2.12: Σχηματική αναπαράσταση μιας πειραματικής διάταξης μέτρησης του ζ-δυναμικού. 56
Εικόνα 3.1: Χημική δομή του μονομερούς SMA, του CTA (CPAD) και του απαρχητή (AIBN). 63
Εικόνα 3.2: Χημική δομή του μονομερούς OEGMA. 64
Εικόνα 3.3: Αριστερά τα δύο δισυσταδικά συμπολυμερή (PSMA-b-POEGMA 15%-85% και 30%-70%) και δεξιά τα δύο τυχαία (P(SMA-co-OEGMA) 10%-90% και 30%-70%). 66
Εικόνα 4.1: Συνθετική πορεία παρασκευής αμφίφιλων κατά συστάδες συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA. 69
Εικόνα 4.2: Συνθετική πορεία παρασκευής αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών P(SMA-co-OEGMA). 70
Εικόνα 5.1: Σχηματική αναπαράσταση δομών δισυσταδικού και τυχαίου συμπολυμερούς 93

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 4.1: Χρωματογραφήματα SEC ομοπολυμερούς PSMA και δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70% πριν τη μέθοδο dialysis. 72
Σχήμα 4.2: Χρωματογραφήματα SEC ομοπολυμερούς PSMA και δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70% μετά τη μέθοδο dialysis. 72
Σχήμα 4.3 : Χρωματογράφημα SEC τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% πριν τη μέθοδο dialysis. 74
Σχήμα 4.4 : Χρωματογράφημα SEC τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% μετά τη μέθοδο dialysis. 74
Σχήμα 4.5: Φάσμα ^{1}H-NMR του δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70% σε $CDCl_3$. 75
Σχήμα 4.6: Φάσμα ^{1}H-NMR του τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 10%-90% σε $CDCl_3$. 76
Σχήμα 4.7: Φάσμα FT-IR δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70%. 78
Σχήμα 4.8: Φάσμα FT-IR δισυσταδικού συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70%... 79
Σχήμα 4.9: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% για το πρωτόκολλο του H_2O. 81
Σχήμα 4.10: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% για το πρωτόκολλο του THF. 82
Σχήμα 4.11: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% για το πρωτόκολλο του Thin Film. 82
Σχήμα 4.12: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το δισυσταδικό συμπολυμερές PSMA-b-POEGMA 30%-70% για το πρωτόκολλο του H_2O. 84
Σχήμα 4.13: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το δισυσταδικό συμπολυμερές PSMA-b-POEGMA 30%-70% για το πρωτόκολλο του THF. 84
Σχήμα 4.14: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% πρωτόκολλο H_2O (C= $1x10^{-3}$ g/ml, pH=7, 90°). 86
Σχήμα 4.15: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% πρωτόκολλο THF (C= $1x10^{-3}$ g/ml, pH=7, 90°). 86
Σχήμα 4.16: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% πρωτόκολλο Thin Film (C= $1x10^{-3}$ g/ml, pH=7, 90°). 86
Σχήμα 4.17: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του PSMA-b-POEGMA 30%-70% πρωτόκολλο H_2O (C= $1x10^{-3}$ g/ml, pH=7, 90°). 87
Σχήμα 4.18: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του PSMA-b-POEGMA 30%-70% πρωτόκολλο THF (C= $1x10^{-3}$ g/ml, pH=7, 90°). 88
Σχήμα 4.19: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του PSMA-b-POEGMA 30%-70% πρωτόκολλο Thin Film (C= $1x10^{-3}$ g/ml, pH=7, 90°). 88

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 4.1Μοριακά χαρακτηριστικά ομοπολυμερών PSMA μέσω SEC. 73
Πίνακας4.2 Μοριακά χαρακτηριστικά συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEMGA). 77
Πίνακας 4.3 Αποτελέσματα εύρεσης CAC μέσω φασματοσκοπίας φθορισμού..... 83
Πίνακας 4.4 Αποτελέσματα εύρεσης CMC μέσω φασματοσκοπίας φθορισμού. 85
Πίνακας 4.5 Συγκεντρωτικός πίνακας όλων των συντιθέμενων αμφίφιλων συμπολυμερών. . 91

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρόλογος

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία παρουσιάζονται η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός και η μελέτη σε υδατικά διαλύματα αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών και αμφίφιλων κατά συστάδες συμπολυμερών με τη χρήση της τεχνικής RAFT.

Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας παρουσιάζεται βιβλιογραφική ανασκόπηση για τα αμφίφιλα, τυχαία και συσταδικά συμπολυμερή και τις μικκυλιακές δομές που σχηματίζουν. Στη συνέχεια, περιγράφεται αναλυτικά η τεχνική του πολυμερισμού RAFT και κλείνοντας παρουσιάζεται ο σκοπός της παρούσας εργασίας. Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται εκτενής αναφορά σε όλες τις πειραματικές τεχνικές που εφαρμόστηκαν. Το τρίτο κεφάλαιο περιλαμβάνει τη πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση και τον χαρακτηρισμό των συμπολυμερών. Έπειτα στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται αναλυτικά μέσω διαγραμμάτων, πινάκων και εικόνων τα αποτελέσματα που ελήφθησαν. Στο πέμπτο και τελευταίο κεφάλαιο γίνεται αναλυτική αναφορά στα συμπεράσματα που εξήχθησαν από την παρούσα ερευνητική μελέτη. Τέλος, όλα τα πειράματα και οι μετρήσεις έλαβαν χώρα στο Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας (ΙΘΦΧ) του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών (ΕΙΕ), στο πλαίσιο του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μικροσυστήματα και Νανοδιατάξεις» του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου (ΕΜΠ).

Η εργασία αυτή δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την πολύτιμη βοήθεια κάποιων ανθρώπων, τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω. Αρχικά, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους κ. Α. Πίσπα, Διευθυντή Ερευνών στο Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, καθώς και κ. Α. Κυρίτση, Αναπληρωτή Καθηγητή στον Τομέα Φυσικής της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου για την πολύτιμη βοήθεια, την καθοδήγηση και την άψογη συνεργασία καθ΄ όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ερευνητές, τους μεταπτυχιακούς και διδακτορικούς φοιτητές του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών για την άψογη συνεργασία αλλά και την βοήθειά τους. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την υποψήφια Διδάκτορα Βαρβάρα Χρυσοστόμου για τη πολύτιμη και συνεχή βοήθεια που μου προσέφερε σε κάθε στάδιο υλοποίησης της παρούσας εργασίας.

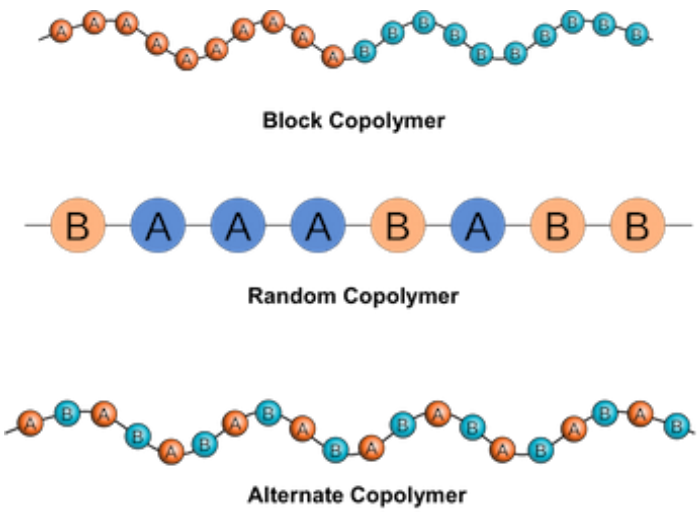
Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογένεια μου, τους γονείς μου Αριστοτέλη και Αργυρώ, τα αδέλφια μου, Ευάγγελο και Ελένη και τον Λουκά Αθανασέκο που με στηρίζουν και με παροτρύνουν ανιδιοτελώς να κυνηγώ και να πετυχαίνω τους στόχους μου.

Ο Νίκος Καζαντζάκης είχε πει: *« Εσύ έχεις τις μπογιές και τα πινέλα. Ζωγράφισε τον Παράδεισο και μπες μέσα»*. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον πατέρα μου που με την καθοδήγησή του με βοήθησε να εφαρμόσω την πολύτιμη αυτή ρήση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Αμφίφιλα Συμπολυμερή

Τα πολυμερή χαρακτηρίζονται ως μόρια μεγάλου μεγέθους (μακρομόρια) και υψηλού μοριακού βάρους που αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες δομικές μονάδες (μονομερή) οι οποίες ενώνονται μεταξύ τους με ομοιοπολικούς δεσμούς. Τα πολυμερή ανάλογα με την οργάνωση της κύριας αλυσίδας τους διαχωρίζονται σε ομοπολυμερή (homopolymers) και συμπολυμερή (copolymers). Ένα γραμμικό ομοπολυμερές περιέχει μόνο ένα είδος επαναλαμβανόμενων μονάδων, σε αντίθεση με ένα συμπολυμερές που περιλαμβάνει μόρια από δύο ή και περισσότερα είδη δομικών μονάδων. Στην περίπτωση όπου δύο μονομερή πολυμεριστούν μαζί τότε προκύπτουν συμπολυμερή με διευθετήσεις, όπως παρουσιάζονται παρακάτω (*Εικόνα 1.1*): συμπολυμερές κατά συστάδες (block copolymer), στατιστικό ή τυχαίο συμπολυμερές (random copolymer), εναλλασσόμενο συμπολυμερές (alternate copolymer). Όταν τα διαφορετικά είδη δομικών μονάδων εντοπίζονται σε δύο διακριτές συστάδες (blocks) κατά μήκος της πολυμερικής αλυσίδας το συμπολυμερές ονομάζεται δισυσταδικό συμπολυμερές (diblock copolymer) [1].



Εικόνα 1.1: Σχηματική απεικόνιση ενός δισυσταδικού , ενός τυχαίου και ενός εναλλασσόμενου συμπολυμερούς.

Τα πολυμερή που αποτελούνται από μονομερικές ομάδες οι οποίες διαλύονται σε διαφορετικούς διαλύτες και έχουν μία υδρόφιλη και μία υδρόφοβη συστάδα ονομάζονται αμφίφιλα κατά συστάδες συμπολυμερή (amphiphilic copolymers). Αυτά παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στον τομέα της επιστήμης και των εφαρμογών λόγω των ιδιαίτερων φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους [2]. Οι διαφορετικές συστάδες που απαρτίζουν ένα συμπολυμερές είναι συνήθως ασύμβατες μεταξύ τους και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχει κάποιου είδους αυτο-οργάνωση σε τήγματα και διαλύματα των πολυμερών αυτών. Η ιδιότητά τους αυτή οδηγεί στο σχηματισμό οργανωμένων δομών, συνήθως μικκυλίων σε διαλύματα, ανάλογα με τον διαλύτη στον οποίο είναι διαλυμένα. Τα αμφίφιλα κατά συστάδες συμπολυμερή έχουν ποικίλες εφαρμογές. Συνήθως χρησιμοποιούνται ως γαλακτωματοποιητές και ως τροποποιητές του ιξώδους σε βιομηχανικές και φαρμακευτικές εφαρμογές. Οι κολλοειδείς διασπορές που δημιουργούν βρίσκουν επίσης εφαρμογή στον τομέα της ελεγχόμενης μεταφοράς και αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών, της ανάπτυξης διαγνωστικών μέσων, της τροποποίησης επιφανειών, καθώς και σε γονιδιακές θεραπείες [3].

Αμφίφιλα συμπολυμερή κατά συστάδες (amphiphilic block copolymers), είναι τα πολυμερή που αποτελούνται από μια λυόφιλη και μια λυόφοβη συστάδα εκ των οποίων, η λυόφιλη συστάδα τείνει να έρχεται σε επαφή με τον διαλύτη ενώ η λυόφοβη αποφεύγει οποιαδήποτε επαφή με αυτόν [4]. Όταν ο διαλύτης είναι το νερό τότε οι συστάδες καλούνται υδρόφιλες και υδρόφοβες. Η ασυμβατότητα μεταξύ των διαφορετικών τμημάτων έχει συνήθως ως αποτέλεσμα το σχηματισμό μικκυλίων (micelles) κατά την διαλυτοποίησή τους σε έναν εκλεκτικό διαλύτη, δηλαδή έναν διαλύτη που είναι καλός μόνο για ένα από τα πολυμερικά συστατικά του συμπολυμερούς [5].

Τα τελευταία χρόνια οι ερευνητικές ομάδες έχουν στρέψει το ερευνητικό τους ενδιαφέρον στα αμφίφιλα τυχαία συμπολυμερή (amphiphilic random copolymers), διότι αυτά παρουσιάζουν ενδιαφέροντα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τα αμφίφιλα κατά συστάδες συμπολυμερή. Αρχικά, τα τυχαία συμπολυμερή μπορούν να παρασκευαστούν με τον συμπολυμερισμό δύο διαφορετικών μονομερών σε ένα μόνο στάδιο, σε αντίθεση με τα συμπολυμερή κατά συστάδες όπου για να συντεθούν απαιτείται πολυμερισμός πολλών σταδίων. Ο γρήγορος και εύκολος τρόπος

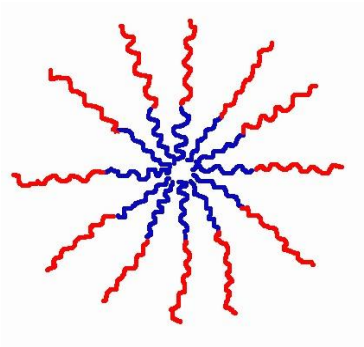
πολυμερισμού των αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών τα καθιστά ιδιαίτερα ελκυστικά για την παραγωγή τους σε βιομηχανική κλίμακα. Επίσης, τα αμφίφιλα τυχαία συμπολυμερή όταν αυτοργανώνονται σε διαλύματα σχηματίζουν ιδιαίτερες νανο-δομές που χρήζουν περαιτέρω μελέτης [6].

1.2. Αυτο-οργάνωση αμφίφιλων συμπολυμερών

Η πιο σπουδαία ιδιότητα των αμφίφιλων συμπολυμερών είναι αυτή της αυτο-οργάνωσής τους σε νανοδομές όταν αυτά εισαχθούν σε έναν εκλεκτικό διαλύτη[7]. Παρακάτω παρουσιάζονται οι περιπτώσεις αυτο-οργάνωσης αμφίφιλων κατά συστάδες συμπολυμερών καθώς και τυχαίων συμπολυμερών.

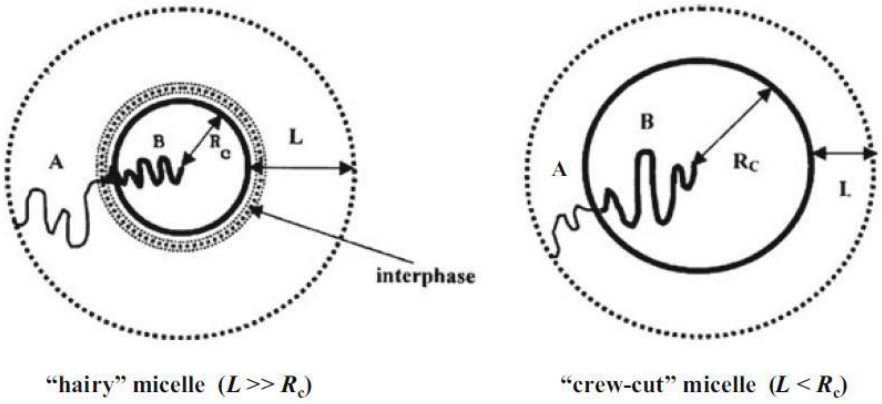
1.2.1. Αυτο-οργάνωση αμφίφιλων κατά συστάδες συμπολυμερών

Όταν ένα κατά συστάδες συμπολυμερές διαλύεται σε ένα διαλύτη ο οποίος είναι θερμοδυναμικά καλός για μία συστάδα και κακός για την άλλη (ή τις άλλες), οι πολυμερικές αλυσίδες οργανώνονται και σχηματίζουν νανοδομές συνήθως μικκυλίων. Αυτός ο διαλύτης ονομάζεται εκλεκτικός [8]. Οι αδιάλυτες συστάδες συσσωματώνονται σχηματίζοντας έναν υδρόφοβο πυρήνα ο οποίος περιβάλλεται από τις διαλυτές συστάδες που αποτελούν την κορώνα η οποία αποτρέπει την καθίζηση των συσσωμάτων και σταθεροποιεί το σχηματιζόμενο νανοσωματίδιο στο διάλυμα [9]. Μια σχηματική απεικόνιση τέτοιων συσσωματωμάτων δίνεται στην (*Εικόνα 1.2*).



Εικόνα 1.2: Σχηματική απεικόνιση ενός σφαιρικού μικκυλίου.

Κατά κύριο λόγο οι νανοδομές μικκυλίων που προκύπτουν έχουν σφαιρικό σχήμα, τα δε μικκύλια αναφέρονται ως "αστεροειδή" (star-like), "μαλλιαρά" (hairy) ή "πυρήνα-κελύφους" (core-shell micelles). Σε αυτή την περίπτωση οι αδιάλυτες συστάδες που αποτελούν τον πυρήνα είναι μικρότερες από τις διαλυτές έχοντας ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό μικκυλιακών δομών απαρτιζόμενων από ένα συμπαγή και μικρό σε μέγεθος πυρήνα και από μια μεγάλη σε μέγεθος κορώνα όπου η ακτίνα R_c του κελύφους είναι μικρότερη από το πάχος L της κορώνας. Στην περίπτωση που οι αδιάλυτες αλυσίδες είναι μεγαλύτερες των διαλυτών σχηματίζονται μικκύλια που διαθέτουν συμπαγές και μεγάλο πυρήνα και μια εκτεταμένη και μικρή κορώνα όπου $L > R_c$ ("crew cut" micelles) [10,11,12] (*Εικόνα 1.3*). Υπάρχουν μικκύλια αποτελούμενα από τρεις συστάδες και η μορφολογία τους είναι τύπου "τριών στρωμάτων" (three-layer micelles), " κρεμμυδιού" (onion-like micelles), ή " πυρήνα-κελύφους-κορώνας" (core-shell-corona micelles). Σε αυτά η πρώτη αδιάλυτη συστάδα σχηματίζει τον πυρήνα, η δεύτερη αδιάλυτη συστάδα τυλίγεται γύρω από αυτόν και η τρίτη διαλυτή συστάδα εκτείνεται στο διάλυμα σχηματίζοντας την κορώνα του μικκυλίου[13].



Εικόνα 1.3: Σχηματική αναπαράσταση σφαιρικών μικκυλίων AB συμπολυμερούς σε έναν εκλεκτικό για την A συστάδα διαλύτη. Όπου Rc η ακτίνα του πυρήνα και L το πάχος της κορώνας. α) Μικκύλια hairy like β) μικκύλια crew-cut.

Πλέον των σφαιρικών μικκυλίων έχουν παρατηρηθεί και σπανιότερες δομές όπως αυτές των κυλινδρικών μικκυλίων που αναφέρονται και ως "σκωληκοειδή" (worm-like), "ραβδόμορφα" (rod-like) ή και "νηματοειδή" μικκύλια (thread-like micelles) [14,15].

Μια άλλη κατηγορία μακρομοριακής αυτο-οργάνωσης είναι τα πολυμερικά κυστίδια ή πολυμεροσώματα, ιδιαίτερα χρήσιμα σε (βιο)ηλεκτρονικές και καταλυτικές εφαρμογές ή και ιατρικές θεραπείες λόγω της ομοιότητας που παρουσιάζουν με τις βιολογικές κυτταρικές μεμβράνες.

Ο τύπος συμπολυμερών AB, όπου A η υδρόφιλη και B η υδρόφοβη συστάδα, είναι η απλούστερη δυνατή αρχιτεκτονική αλυσίδας συμπολυμερούς και η πλειοψηφία των πολυμερικών κυστιδίων παράγονται από τα προαναφερόμενα συμπολυμερή, όπως PEO-PPO, PS-PAA, PS-PEO, PBD-PAA, PB-PEO, και P2VP-PEO. Τα συστήματα που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα είναι αυτά δισυσταδικών ή τρισυσταδικών PEO-PPO και PEO-PBO σε νερό. Η συμπεριφορά μικκυλιοποίησής τους συνοψίζεται στα άρθρα των Gohy, Riess, Hamley, Almgren, Chu, Zhou και Booth [15,16,17,18,19,20,21]. Οι μελέτες τους έδειξαν ότι μπορούν να σχηματιστούν διαφορετικές μορφολογίες μικκυλίων οι οποίες εξαρτώνται από παραμέτρους όπως το μοριακό βάρος, η σύσταση, η θερμοκρασία και η συγκέντρωση. Πλήθος τεχνικών χρησιμοποιούνται για τον χαρακτηρισμό τέτοιων μικκυλιακών συστημάτων, ενδεικτικά αναφέρονται οι τεχνικές DLS, SLS και NMR, ανάλυση των οποίων παρέχεται στο *Κεφάλαιο 2: Τεχνικές χαρακτηρισμού*.

Σε αντίθεση με τα συμπολυμερή τύπου AB και ABA, τα αμφίφιλα συμπολυμερή τύπου ABC αυτο-οργανώνονται σπάνια σε μικκύλια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι αυτό της μελέτης των μικκυλιακών ιδιοτήτων σε υδατικό διάλυμα του συμπολυμερούς PEO-PS-PB και του αντίστοιχου φθοριωμένου που προέκυψε από επιλεκτική φθορίωση της συστάδας PB. Οι μη τροποποιημένες συστάδες σχηματίζουν σφαιρικά μικκύλια (κορώνας-πυρήνα) σε υδατικά διαλύματα, ενώ οι αντίστοιχες φθοριωμένες σχηματίζουν πεπλατυσμένα μικκύλια (πυρήνα-κελύφους-κορώνας). Η συμπεριφορά αυτή αποδίδεται στον ισχυρότερο διαχωρισμό των υδρόφοβων συστάδων και την αύξηση της υδροφοβικότητας της συστάδας του PB, στην περίπτωση αυτή λόγω φθορίωσης [22].

1.2.2. Αυτο-οργάνωση αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών

Όπως προαναφέρθηκε, τα τελευταία χρόνια αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους στη σύνθεση και την αυτο-οργάνωση των αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών σε διαλύματα καταδεικνύοντας την σπουδαιότητα και τη χρησιμότητά τους. Μέχρι πρότινος, είχε δοθεί μεγάλη έμφαση από τους ερευνητές στην κατανόηση της αυτο-οργάνωσης των συσταδικών συμπολυμερών λόγω της μοναδικότητας που παρουσιάζουν στην οργάνωσή τους. Εντούτοις, οι μέθοδοι σύνθεσής τους είναι χρονοβόρες καθώς απαιτούν πολυμερισμούς και διαδικασίες πολλών σταδίων. Σε αντίθεση με τα αμφίφιλα συμπολυμερή κατά συστάδες, η παρασκευή των τυχαίων συμπολυμερών είναι απλούστερη καθώς επιτυγχάνεται με συμπολυμερισμό ενός μόνο σταδίου με την παρουσία δύο ή/και περισσότερων διαφορετικών μονομερών. Συνεπώς, η μελέτη της αυτο-οργάνωσης των τυχαίων συμπολυμερών σε διαλύματα παρουσιάζει ενδιαφέρον.

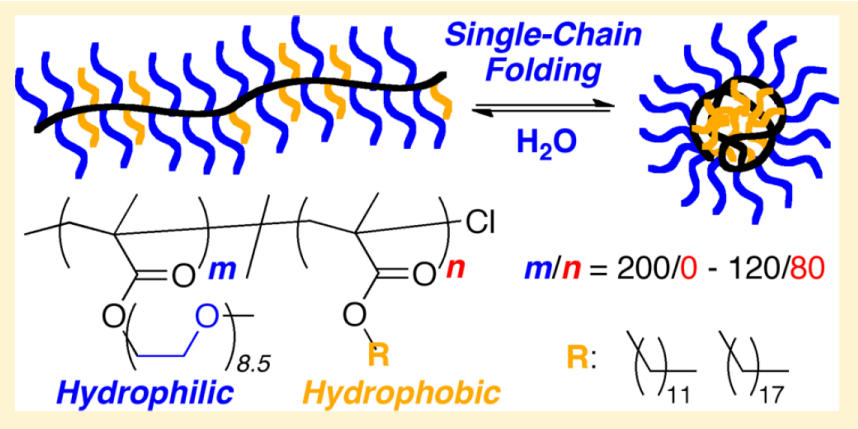
Κάθε αλυσίδα του τυχαίου αμφίφιλου συμπολυμερούς αποτελείται από υδρόφοβα και υδρόφιλα τμήματα, σε αντίθεση με τα συσταδικά όπου οι επαναλαμβανόμενες μονάδες εντοπίζονται σε διακριτές συστάδες. Συνήθως τα τυχαία συμπολυμερή όταν διαλυθούν στο νερό αυτο-οργανώνονται μέσω ενδομοριακής αλλαγής της διαμόρφωσης της αλυσίδας τους (ενδομοριακή αναδίπλωση - intramolecular self-folding) δημιουργώντας μονομοριακά μικκύλια (unimer micelles), ενώ τα συσταδικά αυτο-οργανώνονται συνήθως σε πολυμοριακά μικκύλια. Οι παράγοντες που καθορίζουν την αυτο-οργάνωση των τυχαίων συμπολυμερών είναι η αναλογία υδρόφοβου/υδρόφιλου τμήματος και το μήκος της αλυσίδας (βαθμός πολυμερισμού, degree of polymerization, DP).

Πιο συγκεκριμένα, όταν το υδρόφοβο ποσοστό είναι αρκετά μικρότερο σε σχέση με το υδρόφιλο, τότε τα τυχαία συμπολυμερή αυτο-αναδιπλώνονται ενδομοριακά σχηματίζοντας μονομοριακά μικκύλια με υδρόφοβους πυρήνες. Αυτό συμβαίνει γιατί οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, λόγω του μικρού ποσοστού υδρόφοβου τμήματος, δεν έχουν τη δυνατότητα να ανταγωνιστούν τους δεσμούς υδρογόνου με το περιβάλλον νερό. Στην περίπτωση που το ποσοστό του υδρόφοβου τμήματος αυξηθεί, τα τυχαία συμπολυμερή αυτο-οργανώνονται διαμοριακά στο νερό, σχηματίζοντας συσσωματώματα πολλαπλών αλυσίδων (multichain aggregates). Για κάθε σύστημα

των συμπολυμερών αυτών υπάρχει και ένας καθορισμένος βαθμός πολυμερισμού ο οποίος εξαρτάται από τη σύστασή του και θεωρείται ως κατώφλι (composition-dependent threshold degree of polymerization, DP_{th}). Όταν ο βαθμός πολυμερισμού $DP<DP_{th}$ είναι μικρότερος του κατωφλίου, τα τυχαία συμπολυμερή αυτο-οργανώνονται διαμοριακά προς σχηματισμό συσσωματωμάτων όπου το μέγεθός τους αυξάνεται όσο αυξάνεται το υδρόφοβο ποσοστό [23].

Λόγω της εξάρτησης του μοριακού βάρους από τη σύσταση των συμπολυμερών, τυχαία συμπολυμερή με ευρεία κατανομή μοριακών βαρών αυτο-οργανώνονται σε νανο-συσσωματώματα εξαιτίας της ταυτόχρονης ενδομοριακής αναδίπλωσης των πολυμερικών αλυσίδων με $DP > DP_{th}$ και της διαμοριακής αυτο-οργάνωσης των πολυμερικών αλυσίδων με $DP < DP_{th}$.

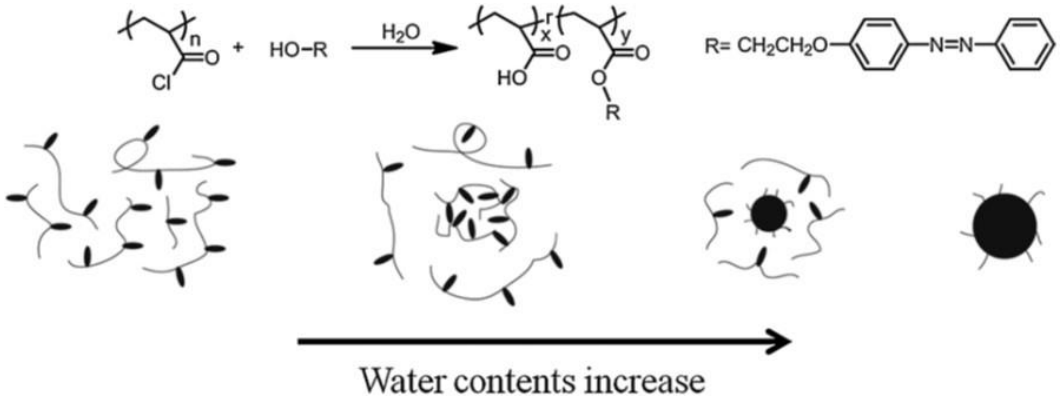
Αμφίφιλα τυχαία μεθακρυλικά συμπολυμερή που αποτελούνται από πολυ(αιθυλενογλυκόλη) (poly(ethylene glycol) (PEG)) και αλκυλικές ομάδες (alkyl pendent groups) υποβάλλονται σε αντιστρεπτή αναδίπλωση μονής-αλυσίδας στο νερό μέσω ενδομοριακής υδρόφοβης αλληλεπίδρασης, με σκοπό τη δημιουργία ενός δυναμικού μονομοριακού υδρόφοβου νανοχώρου (dynamic unimolecular hydrophobic nanospace), παρόμοιου σχήματος αλλά δομικά διαφορετικού σε σχέση με τα μικκύλια και τα πολυμερή τύπου microgel star. Τα συγκεκριμένα συμπολυμερή παρασκευάστηκαν με ζωντανό ριζικό συμπολυμερισμό ενός PEG μεθακρυλικού (PEGMA) και ενός μεθακρυλικού αλκυλεστέρα (RMA; R, $-C_nH_{2n+1}$, n = 1−18) και όπου η σύνθεση του συμπολυμερισμού, ο βαθμός του πολυμερισμού και η υδρόφοβη R ομάδα μεταβάλλονταν [24] (*Εικόνα 1.4*).



Εικόνα 1.4: Σχηματική αναπαράσταση τυχαίου αμφίφιλου συμπολυμερούς.

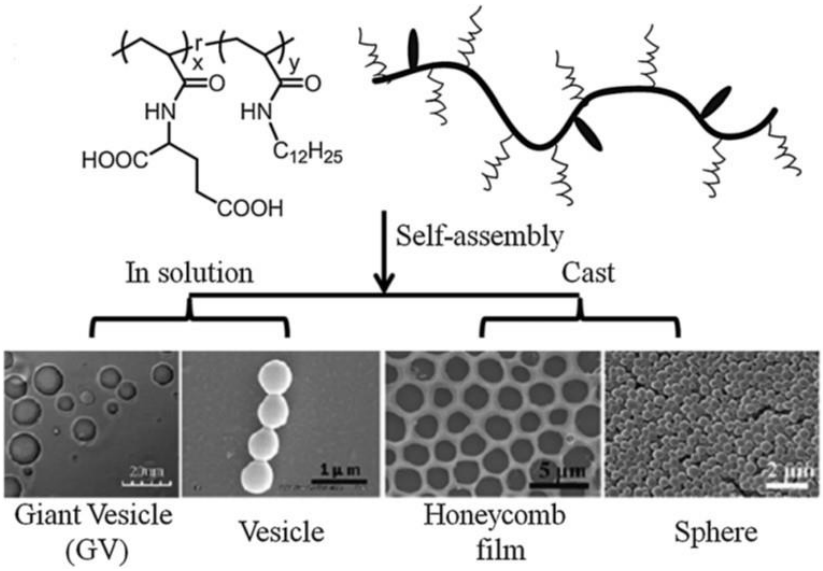
Στην βιβλιογραφία αναφέρεται επίσης η δημιουργία φωτοευαίσθητων ομοιόμορφων κολλοειδών σφαιρών από ένα τυχαίο συμπολυμερές που περιείχε αζωβενζόλιο, πολυ{2-[4-(φαινυλαζο) φαινοξυ] αιθυλακρυλικό-co-ακρυλικό οξύ} (poly{2-[4-(phenylazo)phenoxy]ethyl acrylate-co-acrylic acid} (PPAPE)). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε μεταξύ υδρόφοβης 2- [4- (φαινυλαζο) φαινοξυ] αιθανόλης και πολυ(ακρυλοϋλοχλωρίδιο) όπου οι εναπομείνασες ομάδες χλωριούχου ακυλίου μετατράπηκαν μέσω υδρόλυσης σε υδρόφιλες καρβοξυλικές ομάδες. Οι τεχνικές χαρακτηρισμού που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: TEM, SEM, AFM, SLS και DLS. Σύμφωνα με τη μελέτη για τον φωτοϊσομερισμό των μονάδων αζωβενζολίου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σχηματισμού σωματιδίων, καθορίστηκε ένας μηχανισμός σταδιακής υδρόφοβης συσσωμάτωσης.

Οι σφαίρες (*Εικόνα 1.*5) σχηματίστηκαν με σταδιακή υδρόφοβη συσσωμάτωση των πολυμερικών αλυσίδων σε THF – H_2O, με σταθερή αύξηση της περιεκτικότητας του νερού. Οι περισσότερο υδρόφοβες αλυσίδες συσσωματώνονται πρώτες, οδηγώντας σε πυρήνωση σε διάλυμα σε σχετικά χαμηλή CWC (critical water concentration). Με την αύξηση της περιεκτικότητας σε νερό άρχισαν να συσσωματώνονται και οι λιγότερο υδρόφοβες αλυσίδες και σταδιακά σχημάτιζαν την επιφάνεια των πυρήνων. Από πειράματα δυναμικής σκέδασης φωτός (DLS) επιβεβαιώθηκε ότι το μέγεθος των κολλοειδών σφαιρών αυξάνεται με την αύξηση της περιεκτικότητας σε νερό, επαληθεύοντας ότι η διαδικασία αυτο-οργάνωσης είναι σταδιακή [25].



Εικόνα 1.5: Σχηματική αναπαράσταση της σύνθεσης των τυχαίων συμπολυμερών και η διαδικασία σχηματισμού σφαίρας.

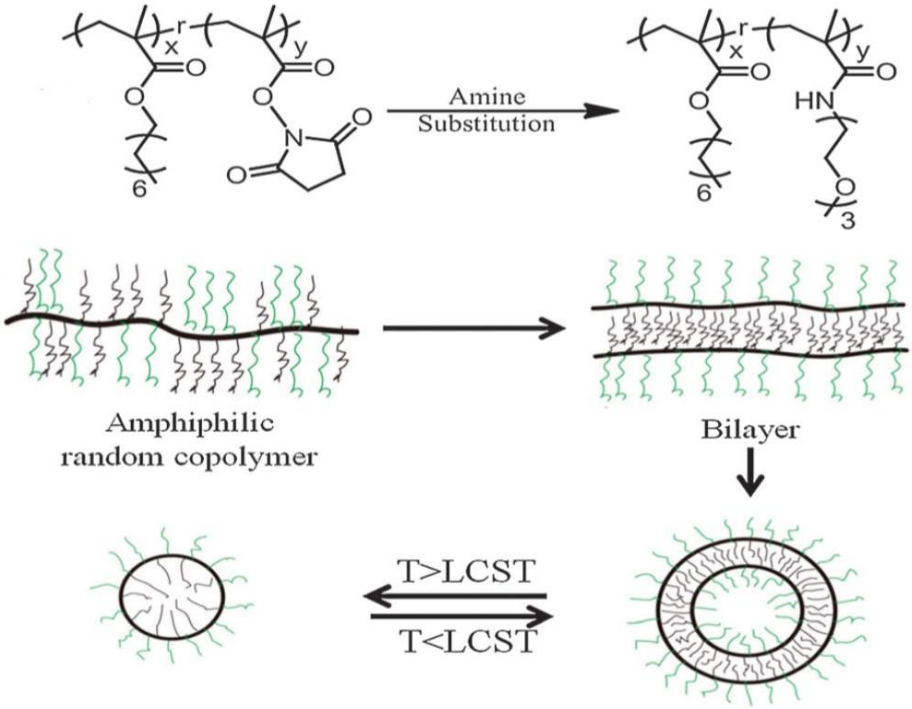
Επιπρόσθετα, ο Zhu και η ομάδα του ασχολήθηκαν με την αυτο-οργάνωση σε διαλύματα και στερεές επιφάνειες αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών που περιείχαν υδρόφοβη αλυσίδα δωδεκυλίου (C12) και υδρόφιλο L-γλουταμινικό οξύ. Η αυτο-οργάνωση αυτών των πολυμερών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ισορροπία υδρόφοβων-υδρόφιλων αλυσίδων. Το συμπολυμερές με μια περισσότερο υδρόφοβη αλκυλική αλυσίδα (~90%) αυτο-οργανώνεται σε γιγάντια κυστίδια (giant vesicles, GVs) με διάμετρο πολλών μικρομέτρων, σε μίγμα διαλύτη νερού και αιθανόλης. Όταν μειώνεται η υδρόφοβη αναλογία (σε 76%) τότε το συμπολυμερές αυτο-οργανώνεται σε συμβατικά κυστίδια με μέγεθος αρκετές εκατοντάδες νανόμετρα, λόγω των δεσμών υδρογόνου στις πλευρικές αλυσίδες και των υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μεγάλων αλυσίδων αλκυλίου. Στην περίπτωση όπου η περιεκτικότητα του υδρόφιλου τμήματος αυξάνεται περαιτέρω, δεν σχηματίζονται οργανωμένες δομές. Από την άλλη πλευρά η προσπάθεια να χυτεύσουν τα διαλύματα συμπολυμερών απευθείας σε στερεά υποστρώματα (πλάκες πυριτίου) επέφερε την δημιουργία φιλμ με οργανωμένες νανοδομές των οποίων η μορφολογία εξαρτώνταν από την επιλογή του διαλύτη. Με τη χρήση αιθανόλης ή μεθανόλης ελήφθησαν σφαιρικές δομές ενώ με το διχλωρομεθάνιο ελήφθησαν μορφολογίες τύπου "honeycomb-like" (κυψελοειδούς μορφής). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το τυχαίο συμπολυμερές μέσω κατάλληλου μοριακού σχεδιασμού θα μπορούσε να αυτο-οργανωθεί σε διάφορες δομές οι οποίες θα μπορούσαν να ρυθμιστούν μέσω της υδρόφοβης/υδρόφιλης ισορροπίας και της κατάλληλης επιλογής των διαλυτών [26] (*Εικόνα 1.6*).



Εικόνα 1.6: Μοριακές δομές και εικόνες TEM που λαμβάνουν τα τυχαία συμπολυμερή υπό διαφορετικές συνθήκες.

Παρομοίως, πολυμεροσώματα έχουν επιτυχώς παραχθεί από αυτο-οργάνωση ενός αμφίφιλου τυχαίου συμπολυμερούς που περιείχε μεθακρυλικού τύπου υδρόφοβες και μεθακρυλαμιδικού τύπου υδρόφιλες αλυσίδες. Αυτά τα πολυμερή συντέθηκαν μέσω αντιδράσεων μεταξύ ολιγο-οξυαιθυλενίου που περιείχε αμινικές ομάδες με τυχαία συμπολυμερή τα οποία παρασκευάστηκαν με συμπολυμερισμό του μεθακρυλικού κανονικού οκτυλίου και του μεθακρυλικού εστέρα n- υδροξυηλεκτριμιδίου (methacrylate and N-hydroxysuccinimide methacrylate ester (NHSMA)). Από την ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης (TEM) παρατηρήθηκαν σφαιρικά συσσωματώματα με σκούρα λεπτά τοιχώματα τα οποία εσωτερικά ήταν κούφια, το δε μέγεθός τους ήταν 250-500 nm. Αυτά τα σωματίδια υφίσταντο μια θερμοευαίσθητη μετάβαση από κυστίδια σε μικκύλια, όταν η θερμοκρασία ήταν υψηλότερη από την κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διαλύματος (LCST). Το μέγεθος των σκοτεινών σωματιδίων ήταν 70 nm, όπως παρατηρήθηκε από την μικροσκοπία TEM. Όπως αποφάνθηκαν, οι αμιδικές ομάδες έπαιξαν σημαντικό ρόλο όχι μόνο στο σχηματισμό κυστιδίων, αλλά και στην θερμοευαίσθητη μετάβαση από κυστίδια σε μικκύλια και έδειξαν ότι η αποδιαλυτοποίηση (de-solvation) των ομάδων αυτών μεταβάλλει την υδρόφιλη-υδρόφοβη ισορροπία, με αποτέλεσμα να αλλάζουν οι μορφολογίες συσσωμάτωσης. Οι ίδιοι ερευνητές ανέφεραν επίσης ότι το μήκος των τμημάτων του ολιγοαιθυλενίου (OE) θα μπορούσε να επηρεάσει τη μορφολογία των συσσωματωμάτων. Πολυμερή που περιέχουν μακρύτερα τμήματα OE οδήγησαν στον

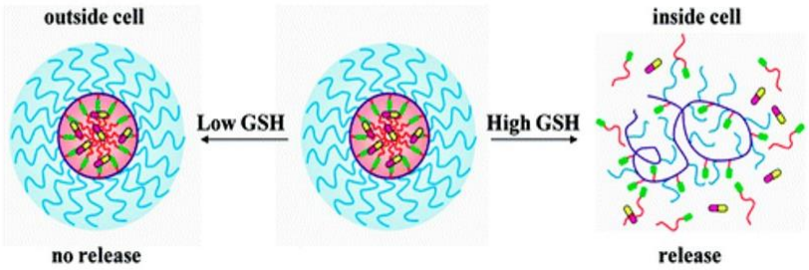
σχηματισμό κυστιδίων ενώ όταν τα τμήματα ΟΕ ήταν μικρότερα σχηματίστηκαν πολυ-μικκυλιακά συσσωματώματα (multi-micellar clusters). Αυτά τα αποτελέσματα συνηγορούν στο ότι τα τυχαία συμπολυμερή θα μπορούσαν να προσφέρουν μια μεγάλη ποικιλία νανοσκοπικών μορφολογιών και δομικών μεταβάσεων [27,28] (*Εικόνα 1.7*).



Εικόνα 1.7: Σχηματική αναπαράσταση της σύνθεσης των αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών και της αυτο-οργάνωσής τους.

Ο Ryu και οι συνεργάτες του παρασκεύασαν με πολυμερισμό ελεύθερων ριζών αμφίφιλα συμπολυμερή κάνοντας χρήση δύο μονομερών τα οποία περιέχουν μεγάλες πλευρικές αλυσίδες. Πιο συγκεκριμένα, η τριαιθυλενογλυκόλη αποτελεί το υδρόφιλο τμήμα και η αλυσίδα αλκυλίου που είναι συνδεδεμένη με το δισουλφιδικό δεσμό αποτελεί το υδρόφοβο. Αυτά τα συμπολυμερή σχηματίζουν μικκύλια σε υδατικά μέσα και έχουν τη δυνατότητα να εγκλωβίσουν υδρόφοβα μόρια φαρμάκου (δοξορουβικίνης) στον πυρήνα του υδρόφοβου τμήματος. Σε αναγωγικό περιβάλλον, τα μικκύλια αυτά αποσυναρμολογούνται και διαλύονται στο νερό, αφού κατά τη διάσπαση του δισουλφιδικού δεσμού πραγματοποιείται μετατροπή των αμφίφιλων συμπολυμερών σε υδρόφιλα, ο ρυθμός της οποίας βρέθηκε να εξαρτάται από τη συγκέντρωση του αναγωγικού παράγοντα, γλουταθειόνη (GSH). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των υδρόφοβων μορίων που είχαν εγκλωβιστεί εντός

του μικκυλίου [29] (*Εικόνα 1.8*). Παρόμοια μελέτη στοχευμένης μεταφοράς δοξορουβικίνης έγινε από τον Lu και τους συνεργάτες του [30].



Εικόνα 1.8: Σχηματική αναπαράσταση δομής μικκυλίου που παρουσιάζει την δυνατότητα εγκλωβισμού δοξορουβικίνης στον υδρόφοβο πυρήνα του.

Εκτός από τα παραπάνω παραδείγματα, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει πρόσφατα στραφεί στην αυτο-οργάνωση των θερμοαποκρινόμενων ελεγχόμενου μεγέθους μικκυλίων και pH-αποκρινόμενων αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών [31,32,33,34].

1.2.3. Τρόποι παρασκευής μικκυλίων από αμφίφιλα συμπολυμερή

Η παρασκευή μικκυλίων των αμφίφιλων συμπολυμερών λαμβάνει χώρα σε αραιά διαλύματα εκλεκτικού διαλύτη για τη μια εκ των δυο συστάδων, όταν η συγκέντρωση του διαλύματος υπερβαίνει την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση (Critical Micelle Concentration, CMC), που αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του εκάστοτε συστήματος συμπολυμερούς-διαλύτη. Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις της CMC συνυπάρχουν πολυμοριακά μικκύλια και μεμονωμένες αλυσίδες σε θερμοδυναμική ισορροπία μεταξύ τους, ενώ σε μικρότερες συγκεντρώσεις στο διάλυμα υπάρχουν μόνο μοριακά διαλυμένες μεμονωμένες αλυσίδες (unimer chains) του εκάστοτε συμπολυμερούς.

Υπάρχουν τρεις διαδικασίες προετοιμασίας μικκυλιακών διαλυμάτων. Η πρώτη εξ αυτών εφαρμόζεται συνήθως σε συμπολυμερή με σχετικά μικρό μοριακό βάρος και μικρή περιεκτικότητα στο αδιάλυτο συστατικό του συμπολυμερούς και περιλαμβάνει την αρχική διάλυση του αμφίφιλου συμπολυμερούς σε έναν εκλεκτικό διαλύτη (π.χ. νερό), δηλαδή έναν καλό διαλύτη για τη μια από δύο συστάδες [15]. Το διάλυμα

βρίσκεται υπό ανάδευση για μεγάλο χρονικό διάστημα και έπειτα θερμαίνεται ώστε να προκληθεί ο σχηματισμός μικκυλίων. Η δεύτερη διαδικασία βασίζεται στην διάλυση του συμπολυμερούς σε έναν κοινό διαλύτη και για τις δυο συστάδες. Συνήθως χρησιμοποιούνται κοινοί πτητικοί οργανικοί διαλύτες όπως το THF, το χλωροφόρμιο, η αιθανόλη κ.λπ. Ο οργανικός διαλύτης που περιέχει το συμπολυμερές προστίθεται στο κατάλληλο υδατικό μέσο, το μίγμα αναδεύεται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και έπειτα απομακρύνεται ο πτητικός οργανικός διαλύτης μέσω διαδικασίας εξάτμισης. Η απομάκρυνση του οργανικού διαλύτη επιφέρει την δημιουργία αυτό-οργανούμενων δομών στο υδατικό μέσο Η τελευταία διαδικασία βασίζεται στην διαλυτοποίηση του συμπολυμερούς σε κοινό οργανικό διαλύτη και εν συνεχεία γίνεται η εξάτμιση του διαλύτη μέσω περιστροφικού εξατμιστήρα. Όταν επέλθει η απομάκρυνση του κοινού οργανικού διαλύτη, μένει το συμπολυμερές σε μορφή λεπτού υμενίου όπου έχουν σχηματιστεί σε αυτό μικκυλιακές δομές οι οποίες κατόπιν μπορούν να διαλυτοποιηθούν ευκολότερα σε υδατικό μέσο με τη χρήση ή όχι θέρμανσης ή/και υπερήχησης.

1.2.4. Χαρακτηρισμός Μικκυλίων

Τα μικκύλια μπορούν να χαρακτηριστούν με βάση τις ακόλουθες παραμέτρους:

- Κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση, CMC
- Κρίσιμη συγκέντρωση συσσωμάτωσης, CAC
- Κρίσιμη μικκυλιακή θερμοκρασία, CMT
- Ολικό μέγεθος του μικκυλίου (γυροσκοπική ακτίνα του μικκυλίου –R_g)
- Διαστάσεις του πυρήνα (R_c-η ακτίνα του πυρήνα του μικκυλίου) και του κελύφους (L-το πάχος του κελύφους του μικκυλίου)
- Υδροδυναμική ακτίνα του μικκυλίου –R_h
- Λόγος R_g/R_h που παρέχει πληροφορίες για το σχήμα του μικκυλίου
- Φαινόμενο (apparent) μοριακό βάρος κατά βάρος του μικκυλίου $M_{w,app}$
- Αριθμός συσσωμάτωσης (N_w : ο αριθμός των πολυμερικών αλυσίδων ανά μικκύλιο)

Υπάρχουν διάφορες πειραματικές τεχνικές με τις οποίες μπορεί να πραγματοποιηθεί ο χαρακτηρισμός των μικκυλιακών συστημάτων, τόσο των δισυσταδικών όσο και των

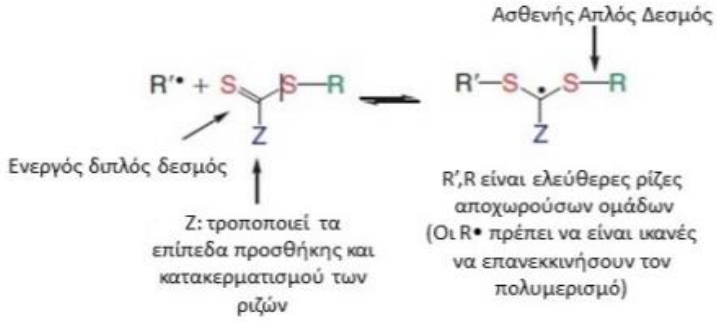
τυχαίων αμφίφιλων συμπολυμερών. Τεχνικές μικροσκοπίας οι οποίες παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για το μέγεθος και το σχήμα των μικκυλίων είναι η μικροσκοπία ατομικής δύναμης (Atomic Force Microscopy, AFM) και η ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης (Transmission Electron Microscopy, TEM). Επιπρόσθετα, τεχνικές σκέδασης όπως η σκέδαση νετρονίων και ακτίνων-Χ σε μικρές γωνίες, αλλά και η δυναμική και στατική σκέδαση φωτός (Δυναμική Σκέδαση Φωτός, dynamic light scatteing-DLS και Στατική Σκέδαση Φωτός, static light scattering-SLS), αποτελούν χρήσιμα πειραματικά εργαλεία για τη μελέτη των μικκυλιακών συστημάτων in situ και η χρήση τους είναι ιδιαιτέρως διαδεδομένη. Μέσω των μετρήσεων σκέδασης εξάγονται σημαντικές παράμετροι του συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της ακτίνας του πυρήνα, της ακτίνας του μικκυλίου, του μοριακού βάρους (συνολικής μάζας) του μικκυλίου, μέσω του οποίου υπολογίζεται ο αριθμός συσσωμάτωσης, αφού είναι γνωστό το μοριακό βάρος της μεμονομένης αλυσίδας του συμπολυμερούς, καθώς και της υδροδυναμικής και της γυροσκοπικής ακτίνας του μικκυλίου. Η υδροδυναμική ακτίνα εξάγεται επίσης μέσω μετρήσεων ιξωδομετρίας οι οποίες παρέχουν το εσωτερικό ιξώδες του συστήματος. Φασματοσκοπικές μετρήσεις φθορισμού χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της κρίσιμης μικκυλιακής συγκέντρωσης και τη διερεύνηση της δυναμικής των αλυσίδων, αλλά και του μικροπεριβάλλοντος του πυρήνα ή της κορώνας του μικκυλίου.

Αυτό επιτυγχάνεται είτε με ελεύθερους φθορίζοντες ιχνηθέτες, όπως είναι το πυρένιο είτε με ομοιοπολικά συνδεδεμένες φθορίζουσες ομάδες. Το πυρένιο είναι έντονα υδρόφοβο και έχει πολύ μικρή διαλυτότητα στο νερό. Είναι ένας φθορίζων ιχνηθέτης αποτελούμενος από τέσσερις συμπυκνωμένους βενζολικούς δακτυλίους με υψηλή συμμετρία χημικής δομής. Εκπέμπει φως με φωτοδιέγερση στα 334 nm και χρησιμοποιείται ευρέως για την ανίχνευση της πολικότητας του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκεται διαλυμένο. Η διαλυτότητα του πυρενίου στο νερό είναι αρκετά περιορισμένη, αλλά μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε λιγότερο πολικό περιβάλλον, όπως σε υδατικά διαλύματα μικκυλίων, αφού ως υδρόφοβη ουσία μπορεί να εισχωρήσει στο εσωτερικό των πυρήνων των μικκυλίων. Μέσω της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) μπορεί επίσης να διερευνηθεί η δυναμική των αλυσίδων. Επίσης, όχι τόσο διαδεδομένες αλλά χρήσιμες τεχνικές είναι αυτές της χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγεθών (Size

Exclusion Chromatography, SEC) και της υπερφυγοκέντρησης (Ultracentrifugation) οι οποίες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την κατανομή του μεγέθους ή/και του βάρους/μάζας των μικκυλίων και την ισορροπία με τις μεμονωμένες αλυσίδες στο διάλυμα.

1.3. Πολυμερισμός Αντιστρεπτής Προσθήκης-Μεταφοράς Αλυσίδας με Απόσπαση (RAFT Polymerization).

Οι τεχνικές ζωντανού/ελεγχόμενου ριζικού πολυμερισμού που συγκεντρώνουν τη μεγαλύτερη προσοχή είναι ο πολυμερισμός με χρήση νιτροξειδικών ριζών (Nitroxide Mediated Polymerization, NMP), ο ριζικός πολυμερισμός μεταφοράς ατόμου (Atom Transfer Radical Polymerization, ATRP) και ο πολυμερισμός αντιστρεπτής μεταφοράς αλυσίδας με προσθήκη και απόσπαση (Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization, RAFT) [35,36,37,38,39]. Οι πρώτες ερευνητικές αναφορές στον πολυμερισμό RAFT εμφανίστηκαν το 1988 στον τομέα της συνθετικής οργανικής χημείας. Τα τελευταία χρόνια ο πολυμερισμός αυτός έχει εξελιχθεί σε μια ισχυρή τεχνική για την σύνθεση συμπολυμερών με καθορισμένη αρχιτεκτονική και μικρές κατανομές μοριακών βαρών. Ο πολυμερισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και να χρησιμοποιηθεί ως διαλύτης νερό. Η διαδικασία διεξαγωγής του δεν είναι τόσο σύνθετη και απαιτητική σε αντίθεση π.χ. με τον ανιοντικό πολυμερισμό. Επιτρέπει τη σύνθεση όχι μόνο συμπολυμερών με καθορισμένη αρχιτεκτονική όπως τα κατά συστάδες, διακλαδισμένα, εμβολιασμένα, αστεροειδή πολυμερή, αλλά και πολυμερών αποκρίσιμων σε χημικά και φυσικά ερεθίσματα τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως σε βιολογικές εφαρμογές. Με τη χρήση της τεχνικής RAFT συντίθενται σύνθετες πολυμερικές αρχιτεκτονικές με προβλεπόμενο μοριακό βάρος, στενές κατανομές μοριακών βαρών, ακραίες ομάδες υψηλής πιστότητας και τη δυνατότητα για συνεχιζόμενη αύξηση της αλυσίδας. Επίσης, η ενσωμάτωση λειτουργικών μονομερών και η επιλογή του κατάλληλου μέσου μεταφοράς αλυσίδας (Chain Transfer Agent, CTA) επιτρέπει την εύκολη τροποποίηση των πλευρικών ή ακραίων ομάδων μετά τον πολυμερισμό (*Εικόνα 1.9*).



Εικόνα 1.9: Δομικά χαρακτηριστικά του thiocarbonylthio CTA και το ενδιάμεσο προϊόν που σχηματίζεται κατά την προσθήκη ριζών.

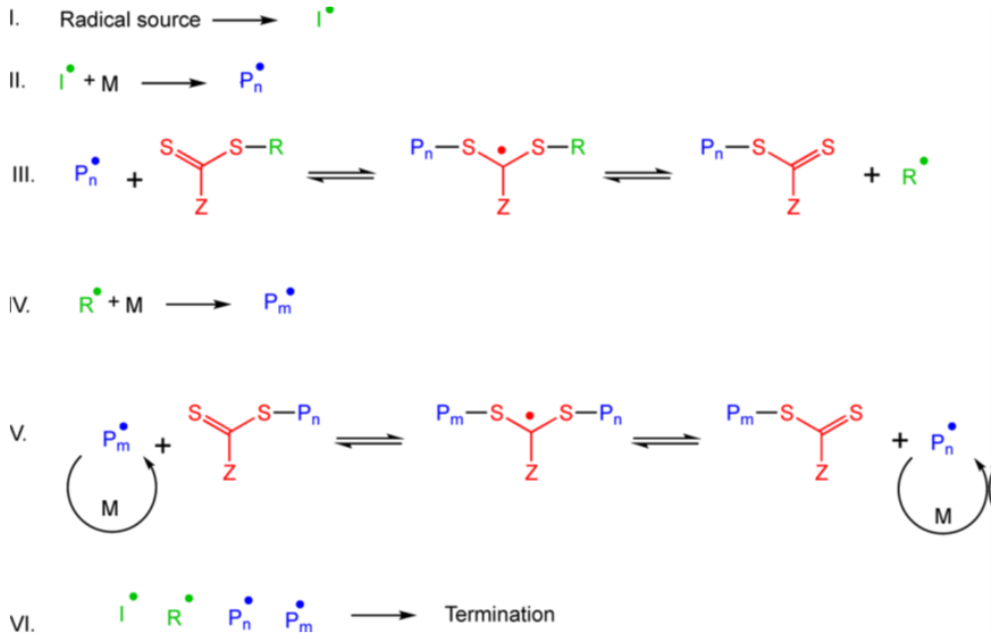
Ο πολυμερισμός RAFT βασίζεται σε μια σειρά αντιδράσεων αντιστρεπτής μεταφοράς αλυσίδας ώστε να είναι ελεγχόμενος. Εφόσον αυτός είναι ουσιαστικά ένας ριζικός πολυμερισμός που πραγματοποιείται με την παρουσία ενός μέσου μεταφοράς αλυσίδας, το στάδιο της έναρξης μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση παραδοσιακών απαρχητών όπως υπεροξείδια, αζωενώσεις οξειδοαναγωγικά συστήματα έναρξης, ακτινοβολία-γ και φωτοαπαρχητές.

Ο μηχανισμός RAFT όπως φαίνεται και παρακάτω (*Εικόνα 1.10*) είναι αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ προσθήκης και απόσπασης. Η έναρξη και ο τερματισμός του πραγματοποιούνται όπως και στον κλασικό ριζικό πολυμερισμό. Η πρόδρομη ρίζα I• προερχόμενη από τον απαρχητή προστίθεται στο μονομερές, παράγοντας μια διαδιδόμενη ολιγομερική αλυσίδα (P_n•) που αντιδρά με το CTA (RSC(Z)=S) προκειμένου να δημιουργηθεί μια ενδιάμεση ρίζα η οποία στη συνέχεια θραυσματοποιείται και δημιουργείται ένα νέο είδος ρίζας (R•) και μια πολυμερική thiocarbonylthio ένωση. Το στάδιο προ-ισορροπίας (pre-equilibrium) ορίζεται ως ο χρόνος που απαιτείται ώστε όλα τα θραύσματα R• να προσθέσουν μονομερικές μονάδες για να σχηματιστούν νέες διαδιδόμενες αλυσίδες P_m• και διέπεται από τις τέσσερις σταθερές k_{add}, k_{-add}, k_{β} και $k_{-\beta}$. Η ταχεία ισορροπία μεταξύ των ενεργών διαδιδόμενων ριζών (P_n• και P_m•) και των αδρανών πολυμερικών thiocarbonylthio ενώσεων δίνει ίσες πιθανότητες για όλες τις αλυσίδες να αναπτυχθούν και επιτρέπει την παραγωγή πολυμερών με στενές κατανομές μοριακών βαρών. Όταν ο πολυμερισμός ολοκληρωθεί ή διακοπεί, οι περισσότερες αλυσίδες διατηρούν την thiocarbonylthio ακραία ομάδα. Στην περίπτωση που οι ενεργές αλυσίδες αντιδρούν μεταξύ τους, σχηματίζονται αλυσίδες που δεν μπορούν να αντιδράσουν περαιτέρω

και επέρχεται ο τερματισμός του πολυμερισμού. Ο τερματισμός μπορεί να συμβεί με δύο τρόπους:

1. με διαμοριακό συνδυασμό (bimolecular combination) όπου ο αριθμός των νεκρών αλυσίδων δημιουργείται με το μισό των αλυσίδων να προέρχονται από τον απαρχητή.
2. με δυσαναλογία/ανακατανομή (disproportionation) όπου ο αριθμός των νεκρών αλυσίδων δημιουργείται με τον συνολικό αριθμό των αλυσίδων που προέρχονται από τον απαρχητή.

Η ιδανική περίπτωση είναι όταν η ενεργή ρίζα είναι επαρκώς παρεμποδισμένη έτσι ώστε να μην υφίσταται αντιδράσεις τερματισμού.



Εικόνα 1.10: Μηχανισμός πολυμερισμού RAFT.

Για να υπάρχει έλεγχος του μοριακού βάρους στον πολυμερισμό RAFT, είναι αναγκαίο να πληρούνται αρκετά κριτήρια. Τα δυο πιο σημαντικά είναι η επιλογή του κατάλληλου CTA για τον πολυμερισμό του επιθυμητού μονομερούς και η επαρκώς υψηλότερη συγκέντρωση CTA σε σχέση με αυτή του απαρχητή. Σύμφωνα με τον μηχανισμό RAFT, οι πιθανές πηγές παραγωγής πολυμερικών αλυσίδων είναι δύο: τα θραύσματα του απαρχητή και η αποχωρούσα ομάδα του CTA (R•). Έτσι, το

θεωρητικό μέσο μοριακό βάρος κατ' αριθμό <M_n> μπορεί να προσδιοριστεί σύμφωνα με την εξίσωση:

$$M_{n,th} = \frac{[M]_o M_{MW} \rho}{[CTA]_O + 2f[I]_0(1-e^{-k_d t})} + CTA_{MW} \qquad (1.5.1)$$

Όπου:

$[M]_0$ η αρχική συγκέντρωση μονομερούς,

M_{MW} το μοριακό βάρος του μονομερούς,

ρ η μετατροπή του μονομερούς,

$[CTA]_0$ η αρχική συγκέντρωση του CTA,

f η αποδοτικότητα του απαρχητή,

$[I]_0$ η αρχική συγκέντρωση του απαρχητή,

k_d η σταθερά ρυθμού αποσύνθεσης του απαρχητή,

CTA_{MW} είναι το μοριακό βάρος του απαρχητή.

Σε έναν καλά σχεδιασμένο πολυμερισμό RAFT με υψηλή συγκέντρωση CTA σε σχέση με τον απαρχητή, το ποσοστό των αλυσίδων που προέρχονται από τον απαρχητή είναι μικρότερο του 5%, επομένως οι όροι που αντιστοιχούν σε αυτές τις αλυσίδες μπορούν να παραληφθούν με αποτέλεσμα η εξίσωση να πάρει τη μορφή:

$$M_{n,th} = \frac{[M]_o M_{MW} \rho}{[CTA]_o} + CTA_{MW} \qquad (1.5.2)$$

Από την παραπάνω εξίσωση προκύπτει γραμμική σχέση μοριακού βάρους και μετατροπής του μονομερούς, επιτρέποντας έτσι τη σύνθεση πολυμερών με καλά καθορισμένα μοριακά βάρη και μικρές κατανομές μοριακών βαρών.

Όπως προαναφέρθηκε, για να υπάρχει έλεγχος του μοριακού βάρους στον πολυμερισμό RAFT, ένα από τα πιο σημαντικά κριτήρια που πρέπει να πληρούνται είναι η επιλογή του κατάλληλου CTA. Η αποτελεσματικότητα αυτού εξαρτάται από

το επιλεγμένο μονομερές και καθορίζεται από τις ιδιότητες της αποχωρούσας ομάδας R καθώς και της ομάδας Z η οποία καθορίζει την ενεργοποίηση και απενεργοποίηση του (thiocarbonyl) διπλού δεσμού του CTA με αποτέλεσμα την τροποποίηση της σταθερότητας των ενδιάμεσων ριζών. Για να είναι αποτελεσματικός ο πολυμερισμός RAFT, θα πρέπει να ισχύουν τα εξής:

- Ο αρχικός CTA και ο CTA στα άκρα του πολυμερούς πρέπει να έχουν έναν ενεργό διπλό δεσμό C=S (υψηλό k_{add}).
- Οι ενδιάμεσες ρίζες πρέπει να αποσπώνται εύκολα (υψηλό k_{β}, ασθενής δεσμός S–R στο ενδιάμεσο) και να μην δίνουν παράπλευρες αντιδράσεις.
- Η μετατροπή των ενδιάμεσων ριζών σε προϊόντα πρέπει να ευννοείται

  ($k_{\beta} \geq k_{add}$).
- Οι ρίζες που έχουν αποσπαστεί (R•) πρέπει να επανεκκινούν αποτελεσματικά τον πολυμερισμό ($k_i > k_p$).

1.4. Σκοπός της Εργασίας

Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η σύνθεση καινοτόμων αμφίφιλων συμπολυμερών με τη χρήση της τεχνικής πολυμερισμού RAFT. Συντέθηκαν δύο αμφίφιλα τυχαία συμπολυμερή (random copolymers) και δύο δισυσταδικά συμπολυμερή (diblock copolymers) αποτελούμενα από τον πολυ(μεθακρυλικό εστέρα της ολιγοαιθυλενογλυκόλης) (POEGMA) που αποτελεί την υδρόφιλη συστάδα και τον πολυ(μεθακρυλικό εστέρα της δεκαεξανόλης) (PSMA) ο οποίος αποτελεί την υδρόφοβη συστάδα.

Για τη σύνθεση των δισυσταδικών συμπολυμερών συντίθεται αρχικά το PSMA ως πρώτη συστάδα και εν συνεχεία χρησιμοποιείται ως μακρομοριακός παράγοντας μεταφοράς αλυσίδας για τη σύνθεση του συμπολυμερούς. Η σύνθεση των τυχαίων συμπολυμερών πραγματοποιείται μέσω πολυμερισμού ενός μόνο σταδίου. Το PSMA ανήκει στην οικογένεια των μεθακρυλικών εστέρων και διαθέτει μια πλευρική αλυσίδα αποτελούμενη από δεκαέξι άνθρακες. Το POEGMA ανήκει επίσης στην κατηγορία των μεθακρυλικών εστέρων και διαθέτει μεγάλη πλευρική αλυσίδα ολιγο-(αιθυλενογλυκόλης).

Ο χαρακτηρισμός τους έλαβε χώρα κάνοντας χρήση της χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγεθών (SEC), της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και της φασματοσκοπίας υπερύθρου (FT-IR). Μετά την επιτυχή σύνθεση των συμπολυμερών το ενδιαφέρον στράφηκε στη διερεύνηση της συμπεριφοράς της αυτο-οργάνωσης τους σε μικκυλιακές δομές όταν βρεθούν σε υδατικά μέσα, με τη χρήση των μεθόδων σκέδασης φωτός (DLS, SLS, ELS) και την φασματοσκοπίας φθορισμού (FS).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ

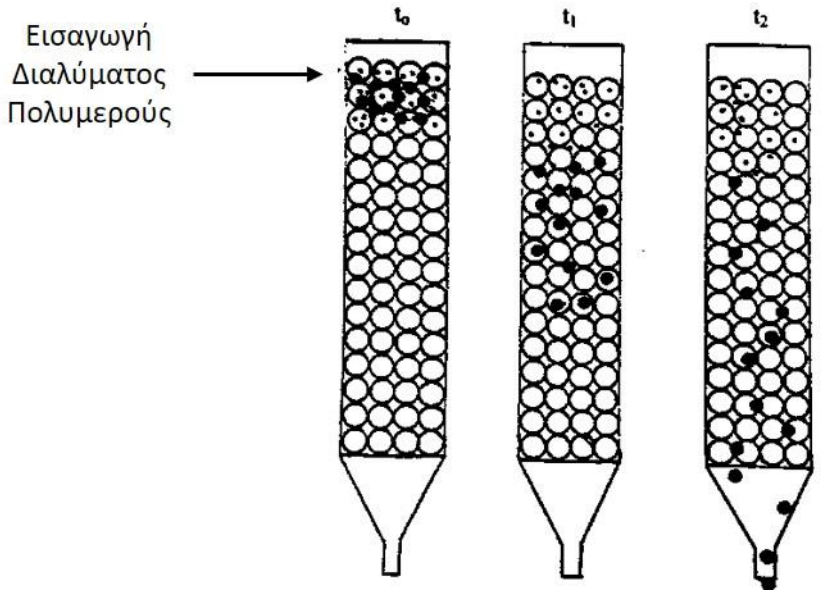
2.1. Χρωματογραφία Αποκλεισμού Μεγεθών (SEC)

2.1.1. Αρχή λειτουργίας

Η χρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών (Size Exclusion Chromatography, **SEC**) είναι μια από τις πιο σημαντικές μεθόδους προσδιορισμού του μοριακού βάρους και της κατανομής μοριακών βαρών των πολυμερών. Βασίζεται στον διαχωρισμό των μακρομοριακών αλυσίδων βάσει του μεγέθους τους και για τον λόγο αυτό ονομάζεται και χρωματογραφία διαπερατότητας μέσω πηκτής (Gel Permeation Chromatography, **GPC**). Σύμφωνα με την παραπάνω τεχνική, το διάλυμα του πολυμερούς διαβιβάζεται μέσω μιας χρωματογραφικής στήλης περιέχουσας έντονα διασταυρωμένη πηκτή (διασταυρωμένο πολυστυρένιο) η οποία έχει μια κατανομή μικροπόρων διαφόρων μεγεθών.

Η διαδικασία βασίζεται στο ότι ένα αραιό πολυμερικό διάλυμα το οποίο μπορεί να περιέχει μια πλατιά κατανομή ΜΒ πολυμερικών αλυσίδων, ολιγομερών ή ακόμα και μονομερών τα οποία δεν πολυμερίστηκαν, αφήνεται να περάσει μέσα από μια στήλη που έχει πληρωθεί με στερεά πορώδη σωματίδια πολύ μικρής διαμέτρου [40].

Η αρχή της μεθόδου (*Εικόνα 2.1*) βασίζεται στο γεγονός ότι καθώς τα μεγαλύτερα μακρομόρια αποκλείονται από τους περισσότερους μικροπόρους, εξέρχονται πρώτα από το άκρο της στήλης της πηκτής ενώ τα μικρότερα μπορούν να διεισδύσουν βαθύτερα μέσα στους πόρους του πληρωτικού υλικού της στήλης με αποτέλεσμα να καθυστερήσουν να εξέλθουν από αυτή [41].



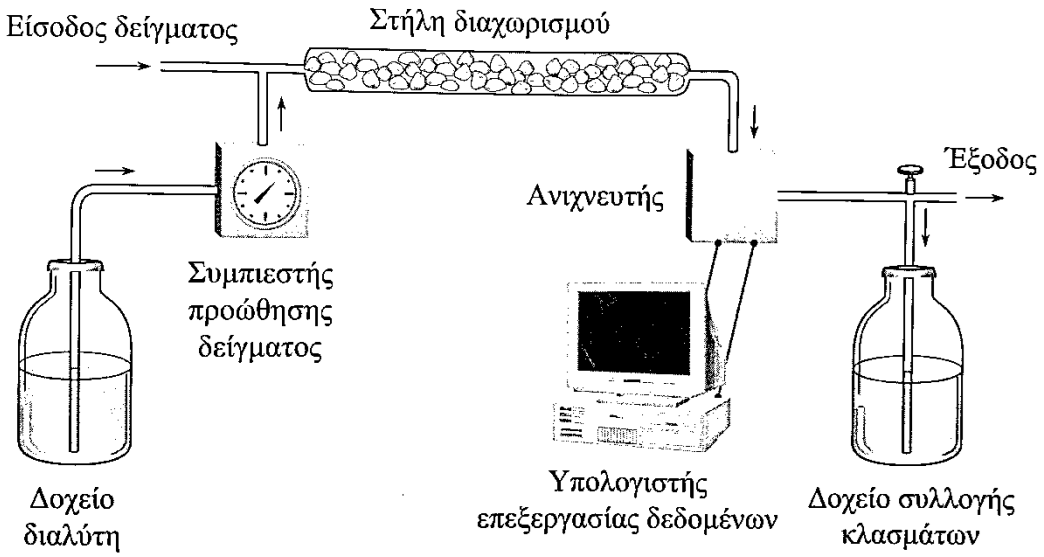
Εικόνα 2.1: Διαχωρισμός μακρομορίων διαφορετικού υδροδυναμικού όγκου.

Υπάρχουν δύο τύποι πληρωτικών υλικών για SEC χρωματογραφία, τα σφαιρίδια πολυμερών και τα σωματίδια πυριτίας, και τα δύο διαμέτρου 5 έως 10 μm. Τα σωματίδια πυριτίας έχουν το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης ακαμψίας η οποία συνεπάγει εύκολη πλήρωση της στήλης και επιτρέπει τη χρήση μεγαλύτερης ποικιλίας διαλυτών ακόμα και ύδατος. Επιπρόσθετα, έχουν σταθερότητα σε υψηλότερες θερμοκρασίες και αποκαθιστούν ταχύτατα την ισορροπία μετά την αλλαγή διαλύτη. Παρά ταύτα μειονεκτούν στο ότι η τάση τους να συγκρατούν ουσίες με προσρόφηση και η πιθανή καταλυτική τους δράση μπορεί να οδηγήσει σε διάσπαση των μορίων του αναλύτη. Τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιούνται ευρέως πληρωτικά υλικά οργανικής φύσεως όπως το δικτυωμένο πολυστυρένιο με διβυνυλοβενζόλιο ή ανόργανα όπως το οξείδιο του πυριτίου ή πορώδες γυαλί. Κατά κύριο λόγο, προτιμάται πληρωτικό υλικό από πολυστυρένιο και όχι από ανόργανες ύλες, καθώς με αυτό τον τρόπο δεν δημιουργούνται δευτερογενείς αλληλεπιδράσεις που θα οδηγούσαν σε δευτερογενείς διαδικασίες κατανομής. Οι λόγοι για τέτοιες δευτερογενείς διαδικασίες είναι η προσρόφηση, κατανομή, ασυμβατότητα κ.α. Γενικά, τέτοιες διαδικασίες αυξάνουν τον όγκο έκλουσης, δίνοντας έτσι μειωμένο μοριακό βάρος για το άγνωστο δείγμα σε σχέση με το πραγματικό [42].

Ο ταχύς προσδιορισμός του μοριακού βάρους (ΜΒ) ή της κατανομής μοριακών βαρών μεγαλοπολυμερών και φυσικών προϊόντων αποτελεί μια σπουδαία εφαρμογή της SEC χρωματογραφίας. Οι όγκοι έκλουσης του δείγματος συγκρίνονται με αυτούς μιας σειράς πρότυπων ενώσεων, που έχουν τα ίδια χημικά χαρακτηριστικά. Η βαθμονόμηση γίνεται με πρότυπα, μονοδιάσπαρτα πολυμερή, των οποίων τα ΜΒ είναι γνωστά, αφού έχουν χαρακτηριστεί με απόλυτες μεθόδους, όπως η στατική σκέδαση φωτός και η ωσμωμετρία. Με τον τρόπο αυτό γίνεται γνωστός ο χρόνος κατακράτησης στη στήλη μορίων συγκεκριμένου ΜΒ και με βάση αυτά μπορούν να μετατραπούν οι χρόνοι κατακράτησης αγνώστων δειγμάτων σε ισοδύναμα ΜΒ, υπό την προϋπόθεση ότι οι συνθήκες διεξαγωγής της βαθμονόμησης και ανάλυσης ενός αγνώστου ΜΒ δείγματος παραμένουν οι ίδιες (π.χ. η στήλη, ο φέρων διαλύτης, η ροή του διαλύτη και η πίεση). Ένα πρόβλημα που υπάρχει είναι ότι διατίθεται περιορισμένος αριθμός τύπων ομοπολυμερών στενής κατανομής ΜΒ για βαθμονόμηση της SEC. Τα πιο συνηθισμένα είναι τα πρότυπα του πολυστυρενίου, πολυ(μεθακρυλικού μεθυλεστέρα) και του πολυαιθυλενοξειδίου. Έτσι η βαθμονόμηση γίνεται συνήθως όχι με βάση τη μοριακή μάζα, αλλά με βάση τον υδροδυναμικό όγκο του πολυμερούς στο διάλυμα. Ο υδροδυναμικός όγκος εξαρτάται από την αρχιτεκτονική του πολυμερούς, τη φύση του πολυμερούς, τη θερμοκρασία και τη φύση του χρησιμοποιούμενου διαλύτη [41].

2.1.2. Οργανολογία

Ο χρωματογράφος (*Εικόνα 2.*2) αποτελείται από ένα αποθηκευτικό δοχείο καθαρού διαλύτη, την αντλία υψηλής πίεσης, τον εισαγωγέα δείγματος, τις στήλες, τους ανιχνευτές που συνδέονται σε σειρά, ένα καταγραφικό σύστημα και ένα αποθηκευτικό δοχείο αποβλήτων.



Εικόνα 2.2: Σχηματικό διάγραμμα συσκευής GPC.

Η αντλία χρησιμοποιείται για να παρέχει μια σταθερή ροή διαλύτη (συνήθως 1ml/min). Ο εισαγωγέας αποτελείται από δύο ανεξάρτητους βρόγχους όπου στον έναν υπάρχει ροή διαλύτη ενώ στον άλλο μπορεί να γίνει εισαγωγή του δείγματος. Χωρίς να διακοπεί η ροή, ο διαλύτης οδηγείται στο βρόγχο που εισάγεται το δείγμα το οποίο παρασύρεται από το διαλύτη και εισέρχεται στις στήλες όπου γίνεται ο διαχωρισμός των διαφόρων πολυμερικών ειδών. Έπειτα, το δείγμα περνάει από τους ανιχνευτές και το σήμα καταγράφεται από ένα ηλεκτρονικό σύστημα. Η συγκέντρωση του διαλύματος που εξέρχεται από τη στήλη καταμετράται συνεχώς. Οι πιο κοινοί ανιχνευτές είναι ο ανιχνευτής μέτρησης δείκτη διάθλασης και ο ανιχνευτής απορρόφησης υπεριώδους ακτινοβολίας. Εκτός όμως από αυτούς υπάρχουν και ανιχνευτές που μετρούν το M_w (σκέδαση φωτός), το [n] (ιξωδομετρία) το M_n (ωσμωμετρία) κ.λπ.

Ο διαλύτης πρέπει να είναι καλός διαλύτης για το προς εξέταση πολυμερές, να επιτρέπει μεγάλη απόκριση του ανιχνευτή (να έχει διαφορά στο δείκτη διάθλασης με το προς εξέταση πολυμερές μεγαλύτερη του 0.1), και να διογκώνει το πορώδες υλικό των στηλών. Ο πλέον κοινός διαλύτης στην SEC χρωματογραφία είναι το τετραϋδροφουράνιο σε θερμοκρασία δωματίου για στυρενικά και διενικά πολυμερή, ο-διχλωροβενζόλιο και τριχλώροβενζόλιο στους 130-150°C για κρυσταλλικά

πολυμερή όπως πολυαιθυλένιο και ο-χλωροφαινόλη στους 90°C για πολυαμίδια και πολυεστέρες.

2.2. Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR)

2.2.1. Αρχή λειτουργίας

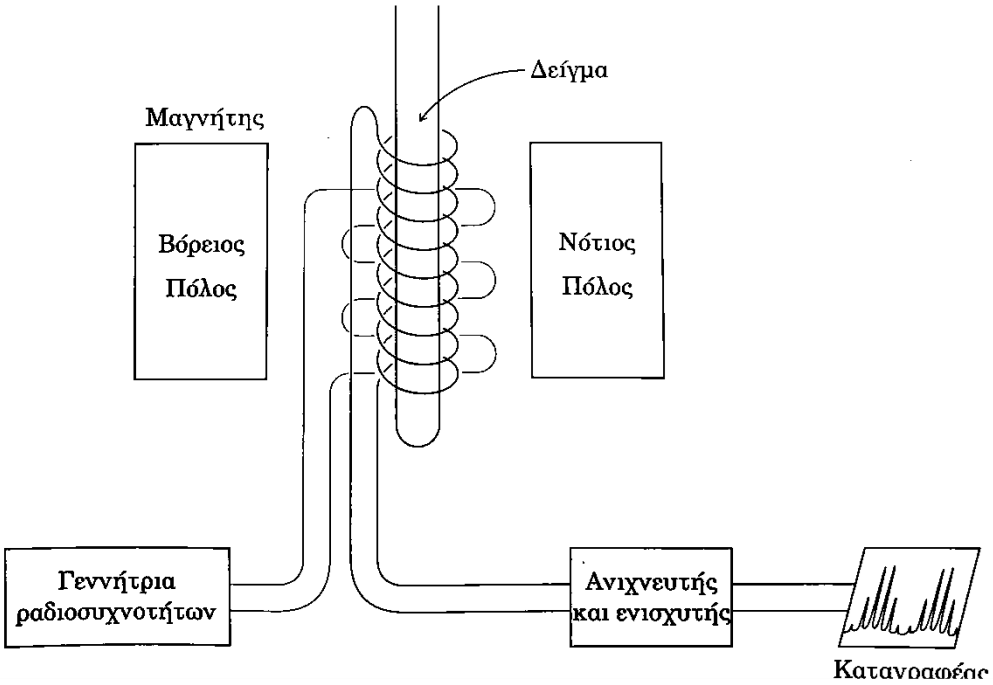
Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, **NMR**) βασίζεται στη μέτρηση της απορρόφησης ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων, από περίπου 4 έως 900 MHz. Στη διαδικασία της απορρόφησης μετέχουν οι πυρήνες των ατόμων και όχι τα ηλεκτρόνια, όπως συμβαίνει με την απορρόφηση υπεριώδους, ορατής και υπέρυθρης ακτινοβολίας. Η φασματοσκοπία NMR είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά εργαλεία για τον προσδιορισμό της δομής χημικών ουσιών. Επιπλέον, παρέχει ποιοτικές και ποσοτικές πληροφορίες για τη σύσταση των δομικών μονάδων και τη στερεοχημική διαμόρφωση των μορίων. Για τον προσδιορισμό των δομών πολύπλοκων οργανικών ενώσεων η φασματοσκοπία NMR χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα είδη φασματοσκοπίας και χημικής ανάλυσης. Η θεωρητική βάση για τη φασματοσκοπία NMR τέθηκε από τον W. Pauli το 1924, ο οποίος πρότεινε ότι ορισμένοι ατομικοί πυρήνες θα έπρεπε να έχουν ιδιότητες ιδιοστροφορμής (spin) και μαγνητική ροπή και συνεπώς η έκθεσή τους σε μαγνητικό πεδίο θα οδηγούσε σε διαχωρισμό των ενεργειακών τους επιπέδων [43]. Η τεχνική αυτή λαμβάνει χώρα είτε σε διαλύματα είτε σε στερεή μορφή για υλικά που δεν μπορούν να διαλυτοποιηθούν και βασίζεται στην αναλογία μεταξύ της μέγιστης παρατηρούμενης έντασης του φάσματος NMR και τον αριθμό των πυρήνων που παράγουν αντίστοιχο σχήμα. Η φασματοσκοπία αυτή αποτελεί μια μη καταστρεπτική μέθοδο καθώς τα δείγματα μετά την μέτρηση παραμένουν αναλλοίωτα.

Η φασματοσκοπία NMR χρησιμοποιείται για την μελέτη μιας μεγάλης ποικιλίας πυρήνων, όπως ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{19}F και ^{31}P, εκ των οποίων οι πυρήνες πρωτονίου (^{1}H) και άνθρακα (^{13}C) θεωρούνται από τους οργανικούς χημικούς οι χρησιμότεροι, καθώς το υδρογόνο και ο άνθρακας αποτελούν τα κύρια συστατικά των οργανικών ενώσεων. Η σημαντικότερη και συνηθέστερη χρήση του NMR στα πολυμερή είναι η εύρεση της σύστασης συμπολυμερών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχει αναλογικότητα μεταξύ του σήματος και του αριθμού των πυρήνων που δημιουργούν το σήμα αυτό.

2.2.2. Οργανολογία

Το 1953 παρουσιάστηκε το πρώτο εμπορικά διαθέσιμο φασματόμετρο NMR υψηλής διακριτικής ικανότητας το οποίο σχεδιάστηκε από την *Varian Associates* για τη μελέτη χημικών δομών. Η οργανολογία (*Εικόνα 2.3*) ενός απλούστερου τύπου φασματόμετρου NMR αποτελείται από τέσσερα μέρη:

- Ένα σταθερό μαγνήτη με ευαίσθητο ελεγκτή, για την παραγωγή μαγνητικού πεδίου ακριβείας.
- Μια γεννήτρια ραδιοσυχνοτήτων (RF Transmitter) η οποία εκπέμπει σε σταθερή συχνότητα.
- Έναν ανιχνευτή (Detector) για τη μέτρηση της απορρόφησης του δείγματος, ενέργειας RF.
- Έναν καταγραφέα για τη σχεδίαση του γραφήματος των ευρημάτων του ανιχνευτή συναρτήσει του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου.



Εικόνα 2.3: Σχηματικό διάγραμμα φασματομέτρου NMR.

Ο καταγραφέας καταγράφει το γράφημα της απορρόφησης (άξονας y) σε σχέση με το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο (άξονας χ). Οι μεγαλύτερες τιμές του μαγνητικού πεδίου εντοπίζονται προς τα δεξιά, δηλαδή προς την πλευρά υψηλού πεδίου (upfield), ενώ οι μικρότερες προς τα αριστερά, προς την πλευρά χαμηλού πεδίου (downfield). Οι απορροφήσεις των περισσότερο προστατευμένων πρωτονίων εμφανίζονται προς το υψηλότερο πεδίο, ενώ των περισσότερο αποπροστατευμένων, προς το χαμηλότερο πεδίο[44].

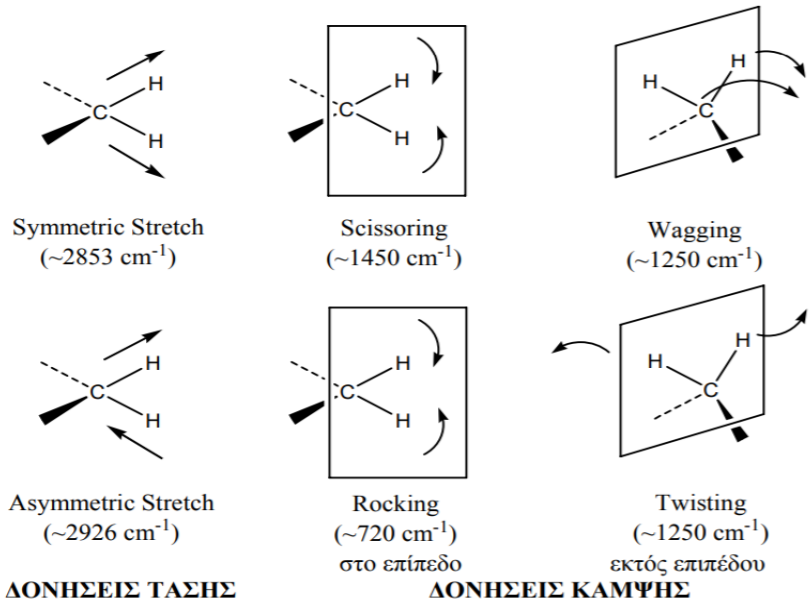
2.3. Φασματοσκοπία υπερύθρου (IR)

2.3.1. Αρχή λειτουργίας

Η φασματοσκοπία υπερύθρου (Infrared Spectroscopy, **IR**) είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό των υλικών και μας παρέχει πληροφορίες για τη μοριακή δομή και το περιβάλλον μιας ένωσης. Όταν υπέρυθρη ακτινοβολία προσπίπτει σε ένα υλικό, ένα μέρος της μπορεί είτε να το διαπεράσει, είτε να σκεδαστεί ή και να απορροφηθεί από αυτό. Η απορροφούμενη υπέρυθρη ακτινοβολία συνήθως διεγείρει μόρια σε υψηλότερες ενεργειακές δονητικές καταστάσεις. Αυτό συμβαίνει όταν η ενέργεια (συχνότητα) της ακτινοβολίας είναι ακριβώς όσο η διαφορά δύο ενεργειακών δονητικών σταθμών ή ίση με τη ιδιοσυχνότητα δόνησης του αντίστοιχου μορίου. Η φασματοσκοπία IR είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό των διαφόρων χαρακτηριστικών ομάδων που αποτελούν μέρος των μορίων. Ένα μέρος αυτών δονούνται σε συχνότητες σχεδόν ίδιες ανεξάρτητα από το υπόλοιπο μοριακό περιβάλλον καθιστώντας την φασματοσκοπία IR αποτελεσματική στον χαρακτηρισμό των υλικών. Επίσης, με βάση τις διαφορές στις συχνότητες ή τις σχετικές εντάσεις των απορροφήσεων μπορούν να ανιχνευτούν μικρές δομικές διαφορές από μόριο σε μόριο οι οποίες παράγονται από τη σύζευξη των ταλαντώσεων μεταξύ διαφόρων χημικών δεσμών και χαρακτηριστικών ομάδων.

Τα άτομα δονούνται με ένα συγκεκριμένο τρόπο, πλησιάζοντας ή απομακρυνόμενα μεταξύ τους. Αυτό χαρακτηρίζεται ως τάση δεσμού. Υπάρχουν δύο είδη δονήσεων τάσης: η συμμετρική όπου τα άτομα πλησιάζουν ή απομακρύνονται συγχρόνως και η ασύμμετρη, όπου το ένα άτομο πλησιάζει, όταν το άλλο απομακρύνεται. Πέρα από τις δονήσεις τάσης υπάρχουν και οι δονήσεις κάμψης όπου τα άτομα των γειτονικών δεσμών κινούνται έτσι ώστε να αλλάζει η γωνία των δεσμών.

Εκτός από τις δονήσεις τάσεως και τις κάμψεις υπάρχουν και άλλα είδη παραμόρφωσης της δομής των μορίων, όπως αιωρήσεις (rocks), σείσεις (wags), στρεβλώσεις (twists), ψαλιδωτές (scissors) κ.λπ. (*Εικόνα 2.4*).



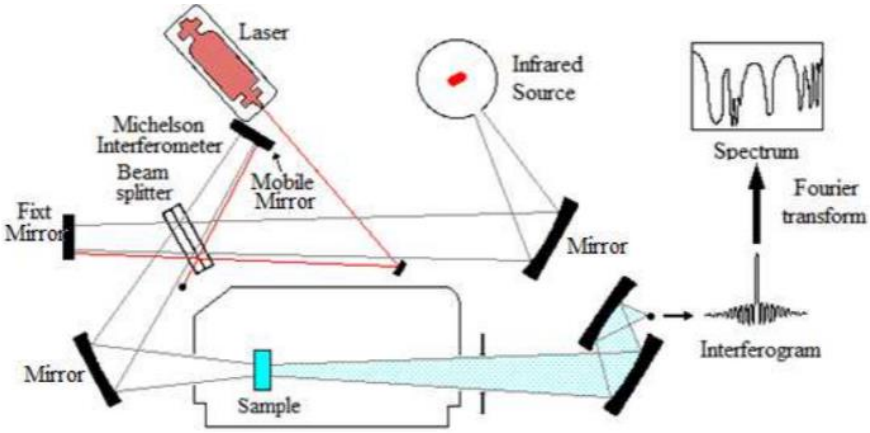
Εικόνα 2.4: Δονήσεις τάσης και κάμψης των μοριακών δομών και οι περιοχές απορρόφησης στην υπέρυθρη περιοχή.

Η ελάχιστη ποσότητα δείγματος και η ταχύτητα λήψης είναι τα πλεονεκτήματα της φασματοσκοπία IR που την καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμη και εύχρηστη μέθοδο στην ταυτοποίηση ενός άγνωστου δείγματος.

2.3.2. Οργανολογία

Στην φασματοσκοπία IR η πολυχρωματική ακτινοβολία πηγής αναλύεται με χρήση μονοχρωμάτορα και ανιχνεύεται σε συχνότητες ν+Δν όπου το Δν καθορίζεται από το εύρος των σχισμών του φωτόμετρου. Στην φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) εντάσσεται το συμβολόμετρο Michelson. Το βασικό μέρος της διάταξης FT-IR (*Εικόνα 2.5*) είναι το συμβολόμετρο Michelson το οποίο αποτελείται από έναν διαχωριστή δέσμης (beam splitter) των ακτίνων, ένα σταθερό καθρέφτη και έναν κινητό καθρέπτη. Ο διαχωριστής ακτίνων αποτελείται από ένα ειδικό υλικό που διαβιβάζει τη μισή από την ακτινοβολία που προσπίπτει και ανακλά την άλλη μισή. Η ακτινοβολία από την πηγή προσπίπτει στον διαχωριστή ακτίνων και διαχωρίζεται σε δύο ακτίνες η μία εκ των οποίων διαβιβάζεται μέσω του διαχωριστή στο σταθερό καθρέφτη και η δεύτερη ανακλάται από το διαχωριστή στον

κινούμενο καθρέφτη. Οι σταθεροί και κινούμενοι καθρέφτες ανακλούν ξανά την ακτινοβολία πίσω στο beam splitter. Οι δύο δέσμες επανασυνδεόμενες μετά από την ανάκλασή τους στα κάτοπτρα, συμβάλλουν με μια διαφορά οπτικού δρόμου, χ, ίση με το διάστημα μετατόπισης του κινητού κατόπτρου. Ακολούθως, η μισή από αυτήν την ανακλώμενη ακτινοβολία διαβιβάζεται και η άλλη μισή ανακλάται από τον beam splitter, με συνέπεια μια ακτίνα να περνά στον ανιχνευτή και μια δεύτερη να πηγαίνει πίσω στην πηγή. Το σήμα του ανιχνευτή είναι συνάρτηση της απόστασης χ, ενώ το φάσμα λαμβάνεται στη συνηθισμένη μορφή (%T = f(λ)), με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Fourier και καταγράφεται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή [45].



Εικόνα 2.5: Σχηματική διάταξη ενός τυπικού φασματοφωτόμετρου FT-IR.

2.4. Φασματοσκοπία Φθορισμού (FS)

2.4.1. Αρχή λειτουργίας

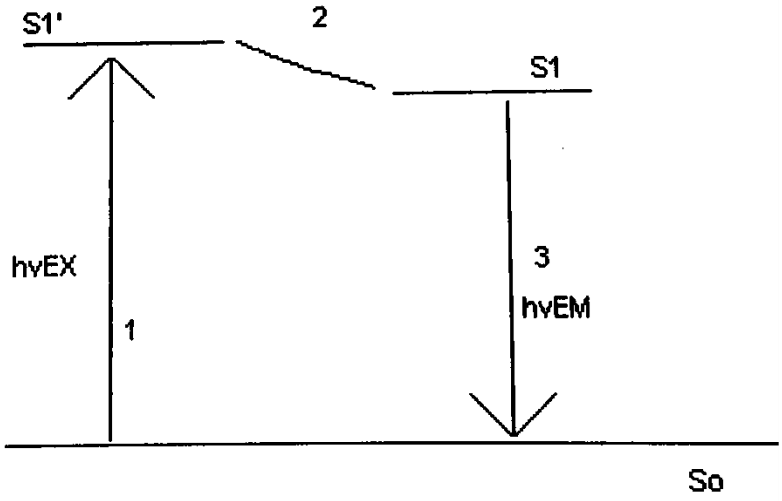
Μέσω της φασματοσκοπίας φθορισμού (Fluorescence Spectroscopy, **FS**) είναι δυνατόν να ανιχνευθούν συγκεκριμένα μόρια με μεγάλη ευαισθησία και εκλεκτικότητα. Αποτελεί μια πολύ σημαντική τεχνική, κυρίως στη βιολογία, αλλά τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ευρέως και στην επιστήμη των πολυμερών [46,47].

Ο φθορισμός είναι αποτέλεσμα μιας διαδικασίας τριών σταδίων (*Εικόνα 2.6*):

1. Ένα φωτόνιο ενέργειας hv_{EX} το οποίο προέρχεται από μια εξωτερική πηγή (laser) απορροφάται από το φθορίζον μόριο και με αυτό τον τρόπο δημιουργείται μια διεγερμένη ηλεκτρονική κατάσταση (S_1').

2. Η διεγερμένη κατάσταση υφίσταται για περιορισμένο χρονικό διάστημα (1 έως 10 ns). Κατά τη χρονική αυτή περίοδο το φθορίζον μόριο αλλάζει διαμόρφωση και μπορεί να αλληλεπιδράσει με πολλούς διαφορετικούς τρόπους με το περιβάλλον του. Αυτές οι διαδικασίες έχουν σαν αποτέλεσμα η κατάσταση S_1' να δώσει μια καινούρια διεγερμένη, την S_1, όπου από αυτή προέρχεται ο φθορισμός.

3. Ένα φωτόνιο hv_{EM} εκπέμπεται έχοντας ως επακόλουθο το φθορίζον μόριο να επιστρέψει στην βασική κατάσταση S_o. Λόγω της ενέργειας που απελευθερώθηκε κατά την διαδικασία της διεγερμένης κατάστασης, η ενέργεια του φωτονίου hv_{EM} είναι μικρότερη, άρα μεγαλύτερου μήκους κύματος από την hv_{EX}. Η διαφορά αυτή στην ενέργεια ή στο μήκος κύματος (hv_{EX}-hv_{EM}) ονομάζεται μετατόπιση Stokes και είναι πολύ βασική για την ευαισθησία της τεχνικής καθώς επιτρέπει την ανίχνευση της εκπομπής των φωτονίων σε πολύ χαμηλό υπόβαθρο, απομονωμένη από φωτόνια που χρησιμοποιούνται για διέγερση.



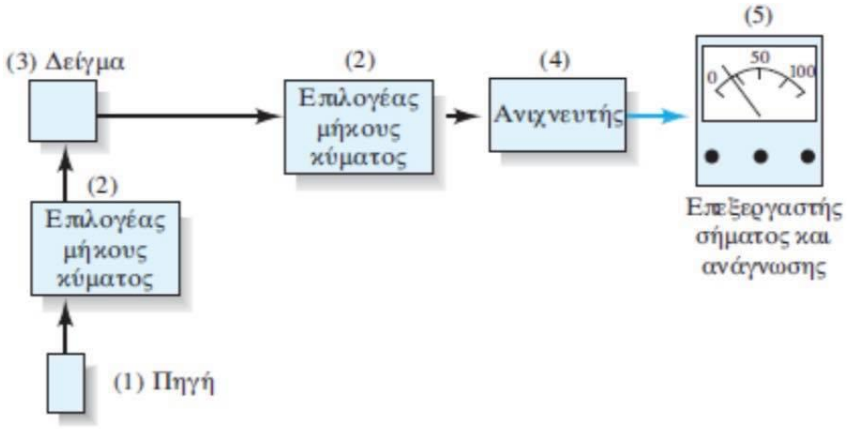
Εικόνα 2.6: Διάγραμμα Jablonski που περιγράφει σχηματικά τα τρία στάδια φθορισμού.

Η διαδικασία του φθορισμού είναι επαναλαμβανόμενη, εκτός εάν συντρέχουν κάποιοι λόγοι, όπως αν το φθορίζον μόριο καταστρέφεται όταν διεγείρεται.

2.4.2. Οργανολογία

Στα συστήματα φθορισμού (*Εικόνα 2.7*) όπου απαιτείται συνεχής ακτινοβολία, χρησιμοποιείται λυχνία εκκένωσης που περιέχει αέριο Xe σε υψηλή πίεση και λειτουργεί σε ισχύ 75-450 W. Το φάσμα της λυχνίας εκκένωσης είναι συνεχές στην περιοχή 300 έως 1300 nm. Η δέσμη του δείγματος διέρχεται μέσω φίλτρου διέγερσης ή μέσω μονοχρωμάτορα που επιτρέπει τη διέλευση της ακτινοβολίας διέγερσης φθορισμού, αλλά αποκλείει ή περιορίζει τη διέλευση της ακτινοβολίας εκπομπής φθορισμού. Ο φθορισμός εκπέμπεται από το δείγμα προς όλες τις κατευθύνσεις αλλά παρατηρείται σε γωνία 90° ως προς την ακτινοβολία διέγερσης, διότι σε άλλες γωνίες παρουσιάζεται αυξημένη σκέδαση από το διάλυμα και τα τοιχώματα της κυψελίδας. Η ακτινοβολία εκπομπής, μετά τη διέλευση από ένα μονοχρωμάτορα εκπομπής μονού φράγματος περίθλασης, φθάνει στον ανιχνευτή ο οποίος είναι ένας φωτοπολλαπλασιαστής που καταγράφει την ένταση της ακτινοβολίας και παρέχει τα δεδομένα σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Στην είσοδο και την έξοδο κάθε μονοχρωμάτορα υπάρχουν σχισμές διέλευσης ακτινοβολίας μεταβλητού εύρους, οι

οποίες χρησιμοποιούνται για τη ρύθμιση της ευαισθησίας και της διακριτικής ικανότητας της τεχνικής.



Εικόνα 2.7: Σχηματική διάταξη της φασματοσκοπίας φθορισμού.

2.5. Σκέδαση Φωτός (LS)

Η μέθοδος της σκέδασης φωτός (Light Scattering, **LS**) είναι μια από τις σημαντικότερες πειραματικές τεχνικές χαρακτηρισμού των πολυμερικών διαλυμάτων, διότι μέσω αυτής μας επιτρέπεται ο προσδιορισμός του μέσου μοριακού βάρους κατά βάρος, της γυροσκοπικής ακτίνας, του δεύτερου συντελεστή virial κ.λπ. Οι πρώτες προσπάθειες για συστηματική μελέτη της σκέδασης φωτός από διάλυμα έγιναν από τον M. Faraday τον περασμένο αιώνα, κατά τη μελέτη των κολλοειδών διασποράς του χρυσού [41]. Η βασική αρχή λειτουργίας της τεχνικής αυτής έγκειται στη μέτρηση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας από το διάλυμα σε διάφορες κατευθύνσεις σε σχέση με την προσπίπτουσα ακτινοβολία. 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 [48].

Η τεχνική της σκέδασης φωτός είναι μια γρήγορη και μη καταστρεπτική μέθοδος για το δείγμα, απόλυτη γιατί δεν χρειάζεται βαθμονόμηση και μπορεί να εφαρμοστεί σε συστήματα τα οποία αποτελούνται από μεγάλο αριθμό σωματιδίων. Ωστόσο, υπάρχουν δυο μειονεκτήματα: το δείγμα δεν πρέπει να είναι πολύ πυκνό για να μην γίνεται πολλαπλή σκέδαση και δεν πρέπει να υπάρχει ίχνος σκόνης στο σύστημα, διότι αποτελούν και αυτά κέντρα σκέδασης.

2.5.1. Δυναμική Σκέδαση Φωτός (DLS)

Η συνεχής μεταβολή της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας λόγω της κίνησης Brown των αλυσίδων (ή των νανοσωματιδίων γενικότερα) σε ένα διάλυμα πολυμερούς (ή σε μία σωματιδιακή διασπορά) είναι η κύρια αρχή λειτουργίας της δυναμικής σκέδασης φωτός (Dynamic Light Scattering, **DLS**). Έτσι, η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας είναι αποτέλεσμα των καταστρεπτικών ή ενισχυτικών αλληλεπιδράσεων της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας από κάθε σωματίδιο – σκεδαστή μέσα στο διάλυμα ξεχωριστά. Εξαιτίας όμως της κίνησης Brown, οι σκεδαστές κινούνται μέσα στο διάλυμα και οι αλληλεπιδράσεις των σκεδαζόμενων ακτίνων είναι

διαφορετικές με αποτέλεσμα η συνολική ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας που φτάνει στον ανιχνευτή να μεταβάλλεται με τον χρόνο. Η μεταβολή της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας σε σχέση με το χρόνο περιγράφεται από μία χρονική συνάρτηση αυτοσυσχέτισης. Γενικά, μία συνάρτηση αυτοσυσχέτισης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας από διαλύματα που περιέχουν σφαιρικά σωματίδια που δεν αλληλεπιδρούν έχει τη μορφή:

$$G_{(2)}(t) = \langle I_{(0)} \cdot I_{(t)} \rangle = A + B \cdot e^{-\Gamma t} = A + B \cdot e^{Dq2t} \qquad (2.5.1.1)$$

Όπου:

A και **B** είναι πειραματικές σταθερές,

Γ είναι η ταχύτητα που φθίνει η συνάρτηση,

D είναι ο μεταφορικός συντελεστής διάχυσης και

q είναι το διάνυσμα σκέδασης, το οποίο ορίζεται ως:

$$q = \frac{4\pi n_o}{\lambda} \sin(\frac{\theta}{2}) \qquad (2.5.1.2)$$

Όπου:

n_o ο δείκτης διάθλασης του δείγματος,

λ το μήκος κύματος του λέιζερ που ακτινοβολεί το δείγμα και

θ η γωνία που τοποθετείται ο ανιχνευτής σε σχέση με την κυψελίδα που περιέχει το δείγμα.

Ο μεταφορικός συντελεστής διάχυσης, ***D*** περιγράφει την δυσκολία κίνησης ενός σώματος μέσα σε ένα διάλυμα και είναι αντιστρόφως ανάλογος του μεγέθους του πολυμερούς (ή νανοσωματιδίου) και συγκεκριμένα της υδροδυναμικής ακτίνας.

$$D_o = \frac{kT}{6\pi\eta R_h} \qquad (2.5.1.3)$$

Όπου:

k η σταθερά Boltzmann,

T η απόλυτη θερμοκρασία,

η το ιξώδες του διαλύματος και

R_h η υδροδυναμική ακτίνα του πολυμερούς.

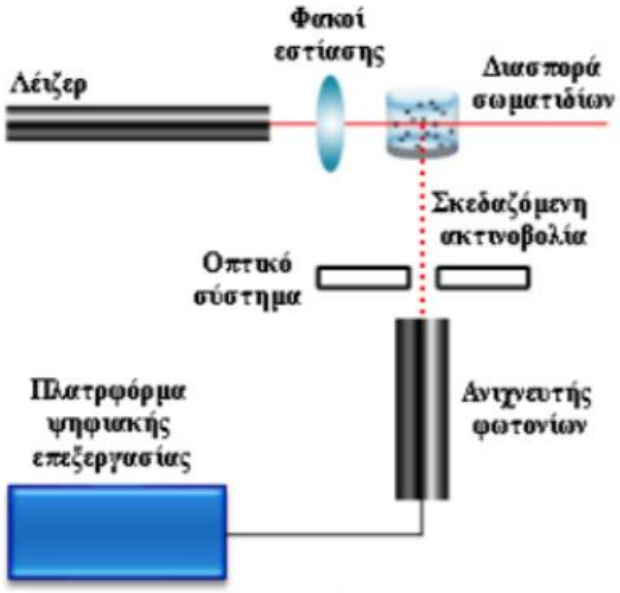
Συμπερασματικά, μετρώντας και εκφράζοντας τις μεταβολές της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας από ένα διάλυμα πολυμερούς ως συνάρτηση του χρόνου, είναι δυνατός ο υπολογισμός της υδροδυναμικής ακτίνας R_h των πολυμερών στο διάλυμα. Ο υπολογισμός της υδροδυναμικής ακτίνας από τη συνάρτηση αυτοσυσχέτισης προκύπτει έπειτα από ανάλυση χρησιμοποιώντας ειδικό μαθηματικό αλγόριθμο. Δύο τέτοιοι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά για την παραπάνω ανάλυση είναι η μέθοδος των αθροισμάτων και οι τεχνικές κανονικοποίησης μέσω του προγράμματος CONTIN. Σύμφωνα με τη μέθοδο των αθροισμάτων, η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης περιγράφεται με ένα πολυώνυμο, συνήθως 2^{ης} ή 3^{ης} τάξης και από τους συντελεστές του πολυωνύμου προκύπτουν ο συντελεστής διάχυσης (1^{ος} cumulant) και η πολυδιασπορά μεγέθους του συστήματος (2^{ος} cumulant). Χρησιμοποιώντας ανάλυση μέσω του προγράμματος CONTIN, η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης έχει ως αποτέλεσμα μία πληθώρα πιθανών λύσεων που στην συνέχεια απορρίπτονται οι πιο περίπλοκες λύσεις ως λιγότερο πιθανές να υπάρξουν σε πραγματικά συστήματα. Η προκύπτουσα λύση δεν είναι μοναδική, συνεπώς θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όλες οι λύσεις που προτείνει το πρόγραμμα. Η ανάλυση μέσω του προγράμματος CONTIN οδηγεί στον προσδιορισμό της συνάρτησης κατανομής μεγεθών των σωματιδίων στο διάλυμα.

Ένα τυπικό αναλυτικό σύστημα δυναμικής σκέδασης του φωτός αποτελείται από τα εξής κύρια τμήματα (*Εικόνα 2.8*):

- μία πηγή φωτεινής δέσμης laser, τα φωτόνια της οποίας περνούν μέσα από κυψελίδα που περιέχει το εκάστοτε δείγμα,
- μία διάταξη ανιχνευτή σκεδαζόμενης ακτινοβολίας,
- μία πλατφόρμα ψηφιακής επεξεργασίας του σήματος από την ανιχνευτική διάταξη όπου τελικά αναλύεται και καταγράφεται η πληροφορία της έντασης

της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας και το μοτίβο ταλάντωσης (συσχετιστής φωτονίων),

- έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή σε διασύνδεση με την πλατφόρμα ψηφιακής επεξεργασίας, όπου με το κατάλληλο λογισμικό και κώδικες μοντελοποίησης αναλύονται τα δεδομένα και εξάγονται πληροφορίες για το μέγεθος των σωματιδίων.



Εικόνα 2.8: Σχηματική διάταξη της δυναμικής σκέδασης φωτός [49].

2.5.2. Στατική Σκέδαση Φωτός (SLS)

Στην στατική σκέδαση φωτός (Static Light Scattering, **SLS**), η μέση χρονική τιμή της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας μετράται συναρτήσει της γωνίας σκέδασης θ και της συγκέντρωσης του διαλύματος c και εκφράζεται μέσω του λόγου Rayleigh, R_θ, ο οποίος ορίζεται ως:

$$R_\theta = \frac{d^2}{V\,f}\,\frac{I_S}{I_0} \qquad (2.5.2.1)$$

Όπου:

d είναι η απόσταση μεταξύ δείγματος και ανιχνευτή,

V ο σκεδάζων όγκος,

f ο παράγοντας διόρθωσης ως προς το επίπεδο πόλωσης της προσπίπτουσας ακτινοβολίας και

I_S, I_0 οι εντάσεις της σκεδαζόμενης και προσπίπτουσας ακτινοβολίας, αντίστοιχα.

Σε ένα αραιό σύστημα, όπως για παράδειγμα ένα αέριο, τα μόρια κατανέμονται τυχαία στο χώρο και σε μεγάλες αποστάσεις μεταξύ τους, οπότε η συνεισφορά κάθε μορίου στην ένταση σκέδασης μπορεί να θεωρηθεί ανάλογη του αριθμού τους. Στην περίπτωση όμως πυκνών συστημάτων, όπως τα καθαρά υγρά και τα διαλύματα, τα μόρια βρίσκονται σε κοντινές αποστάσεις, οπότε η ακτινοβολία που σκεδάζεται από κάθε μόριο αλληλεπιδρά με εκείνη που προέρχεται από άλλα μόρια. Η πιθανότητα για καταστρεπτική συμβολή αυξάνεται και το φαινόμενο αυτό μειώνει την ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Η περιγραφή του φαινομένου αυτού μπορεί να γίνει μέσω της θεωρίας των διακυμάνσεων Einstein-Smoluchowski η οποία λαμβάνει υπόψη τις τοπικές διακυμάνσεις της διηλεκτρικής σταθεράς, σε κλίμακα της τάξης μεγέθους του μήκους κύματος, οι οποίες προέρχονται από διακυμάνσεις πυκνότητας σε ένα καθαρό υγρό και/ή από διακυμάνσεις συγκέντρωσης σε ένα διάλυμα.

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η συνεισφορά των διακυμάνσεων συγκέντρωσης στη σκέδαση εκφράζεται μέσω της σχέσης:

$$\Delta R_\theta = R_{\theta,\delta\iota\alpha\lambda\acute{\upsilon}\mu\alpha\tau o\varsigma} - R_{\theta,\delta\iota\alpha\lambda\acute{\upsilon}\tau\eta} \qquad (2.5.2.2)$$

Όπως φαίνεται στη παραπάνω σχέση, ο λόγος $\mathbf{R_\theta}$ εξαρτάται από τη γεωμετρία της πειραματικής διάταξης όπου η τιμή του μας δίνει τον απόλυτο λόγο R_θ. Ύστερα από την κανονικοποίησή του ως προς πρότυπους διαλύτες όπως το τολουόλιο, η εξίσωση παίρνει την εξής μορφή:

$$R_\theta = R_T \frac{n_0^2}{n_T^2} \frac{I_S}{I_{S,T}} \qquad (2.5.2.3)$$

Όπου:

R_T ο λόγος Rayleigh του τολουολίου,

n_o^2 και **n_T^2** οι δείκτες διάθλασης του διαλύτη και του τολουολίου και

I_S και **$I_{S,T}$** οι εντάσεις της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας του διαλύματος και του τολουολίου, αντίστοιχα.

Στην περίπτωση των πολυμερικών διαλυμάτων, η διαφορά ΔR_θ συνδέεται με τα μοριακά χαρακτηριστικά του πολυμερούς και τις θερμοδυναμικές ιδιότητες του διαλύματος μέσω της εξίσωσης Zimm:

$$\frac{K_c}{\Delta R_\theta} = \frac{1}{M_w}\left(1 + \frac{1}{3} R_g^2\, q^2\right) + 2A_{2C} \qquad (2.5.2.4)$$

Όπου:

M_W το μοριακό βάρος κατά βάρος του πολυμερούς,

R_g η γυροσκοπική ακτίνα του πολυμερούς,

A_2 ο δεύτερος συντελεστής Virial, ο οποίος εκφράζει αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο μορίων/σωμάτων και

q το διάνυσμα σκέδασης, το οποίο ορίζεται ως:

$$q = \frac{4n\pi_o}{\lambda} \sin(\theta/_2) \qquad (2.5.2.5)$$

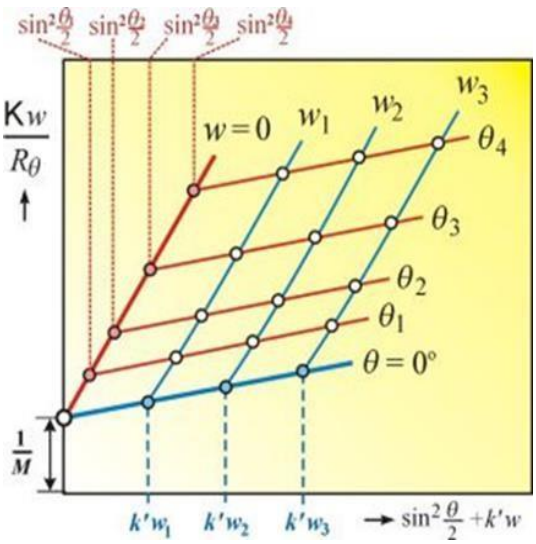
όπου **λ** το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας.

Η σταθερά **K** δίνεται από τη σχέση:

$$K = \frac{4\pi^2 n_o^2}{\lambda^4 N_A} (\frac{dn}{dc})^2 \qquad (2.5.2.6)$$

όπου $\mathbf{N_A}$ ο αριθμός του Avogadro και **dn/dc** ο διαφορικός δείκτης διάθλασης.

Με τη βοήθεια της εξίσωσης για μετρήσεις σε πολλαπλές γωνίες θ και συγκεντρώσεις c προκύπτει το διάγραμμα Zimm (*Εικόνα 2.9*). Από το διάγραμμα αυτό με διπλή προέκταση των μετρούμενων τιμών του λόγου $Kc/\Delta R_\theta$ σε μηδενική γωνία σκέδασης και μηδενική συγκέντρωση, εξάγεται το μοριακό βάρος M_W ως το αντίστροφο της κοινής τεταγμένης επί της αρχής, ενώ ο συντελεστής A_2 και η γυροσκοπική ακτίνα R_g υπολογίζονται από τις κλίσεις των ευθειών για θ = 0 και c = 0, αντίστοιχα [50].



Εικόνα 2.9: Διάγραμμα Zimm.

Η παράμετρος dn/dc αποτελεί το μέτρο της μεταβολής του δείκτη διάθλασης του διαλύματος συναρτήσει της αύξησης της συγκέντρωσης του πολυμερούς, είναι δε χαρακτηριστική του κάθε συστήματος πολυμερούς-διαλύτη και μετράται με τη χρήση διαφορικών διαθλασιμέτρων. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση συμπολυμερών κατά συστάδες ο διαφορικός δείκτης διάθλασης του διαλύματος (dn/dc) ολικό μπορεί να υπολογιστεί ως ο σταθμισμένος μέσος όρος των διαφορικών δεικτών διάθλασης $(dn/dc)_1$ και $(dn/dc)_2$ των επιμέρους συστατικών, ως εξής:

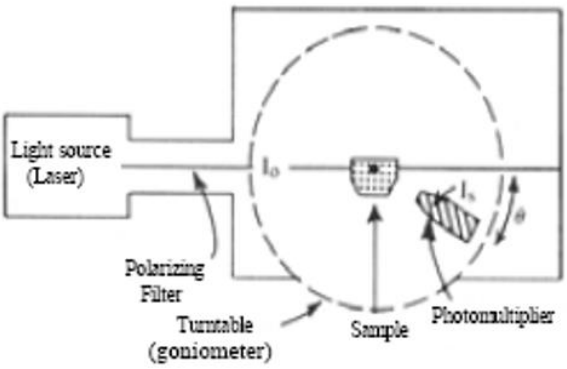
$$\left(\frac{dn}{dc}\right)^2 = w_1\left(\frac{dn}{dc}\right)_1 + w_2\left(\frac{dn}{dc}\right)_2 \qquad (2.5.2.7)$$

όπου w_1 και w_2 τα κλάσματα βάρους των δύο συστατικών [51].

Η οργανολογία που χρησιμοποιείται για πειράματα σκέδασης φωτός σε πολλαπλές γωνίες παρουσιάζεται στην (*Εικόνα 2.10*) Τα πιο σημαντικά τμήματα μιας τέτοιας διάταξης είναι:

1. **Πηγή φωτός:** Laser (μονοχρωματική ακτινοβολία) καθορισμένου μήκους κύματος, με μεγάλη ένταση.
2. **Κυψελίδα μέτρησης:** Κυλινδρική για εύκολη μέτρηση της έντασης σκέδασης σε πολλές γωνίες (30°-150°). Τοποθετείται σε θερμοστατούμενο λουτρό για έλεγχο της θερμοκρασίας και το περιβάλλον υγρό έχει δείκτη διάθλασης παρόμοιο με αυτόν του γυαλιού της κυψελίδας.
3. **Ανιχνευτής σκεδαζόμενης ακτινοβολίας:** Φωτοπολλαπλασιαστής ευαίσθητος στο χρησιμοποιούμενο μήκος κύματος. Πρέπει να έχει μεγάλη ευαισθησία γιατί η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας είναι 10^6 μικρότερη από την προσπίπτουσα. Τοποθετείται πάνω σε γωνιόμετρο ώστε να είναι δυνατή η μέτρηση σε πολλές γωνίες.

4. **Σύστημα συλλογής και επεξεργασίας των δεδομένων:** Υπολογιστής στον οποίο καταγράφονται οι μετρούμενες παράμετροι, επίσης ελέγχει θερμοκρασία και κίνηση γωνιομέτρου.



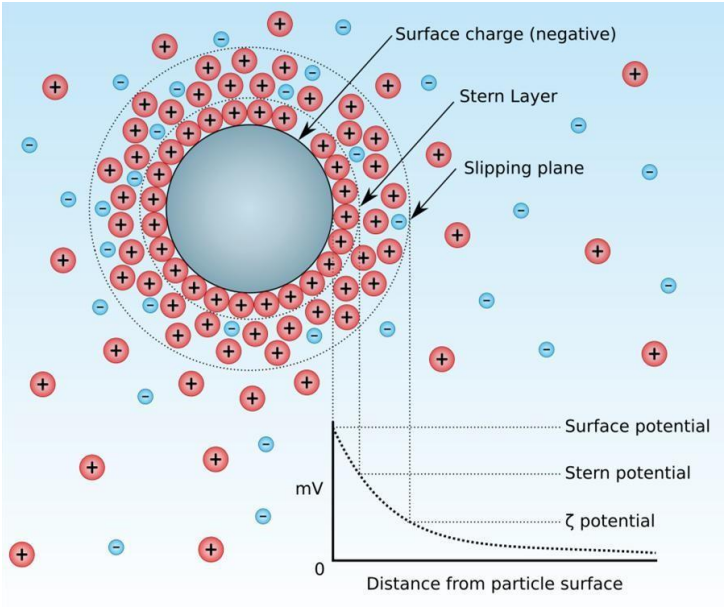
Εικόνα 2.10: Σχηματική διάταξη της στατικής σκέδασης φωτός.

2.5.3. Ηλεκτροφορητική Σκέδαση Φωτός (ELS) – ζ δυναμικό

Ηλεκτροφόρηση (electrophoresis) ονομάζεται η κίνηση φορτισμένων κολλοειδών σωματιδίων κατόπιν εφαρμογής εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου. Το πεδίο δημιουργείται σε διάταξη που περιλαμβάνει ηλεκτρόδια υπό ρυθμιζόμενη τάση και κατάλληλο χώρο για την τοποθέτηση του υγρού δείγματος. Όταν οι φορτισμένες επιφάνειες των ηλεκτροδίων είναι ακίνητες, το ηλεκτρικό πεδίο προκαλεί κίνηση του υγρού και το φαινόμενο αυτό καλείται ηλεκτρώσμωση. Το υγρό αναγκάζεται να κινηθεί μέσω ενός τριχοειδούς σωλήνα ή ενός πορώδους υλικού, με αποτέλεσμα να επέρχεται μια διαφορά στα ηλεκτρικά δυναμικά που ονομάζεται δυναμικό ρεύματος. Η εξαναγκασμένη κίνηση φορτισμένων σωματιδίων εντός ενός υγρού λόγω της βαρύτητας επιφέρει μια διαφορά στο ηλεκτρικό δυναμικό, η οποία καλείται δυναμικό καθίζησης. Η ταχύτητα των φορτισμένων σωματιδίων κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης είναι ανάλογη της έντασης του εφαρμοζόμενου ηλεκτρικού πεδίου [52].

Όταν σωματίδια διασπείρονται σε ένα υδατικό σύστημα συχνά εμφανίζουν επιφανειακό φορτίο, που οφείλεται στον ιονισμό των επιφανειακών χημικών ομάδων τους ή στην προσρόφηση φορτισμένων μορίων ή ιόντων. Η ανάπτυξη αυτών των φορτίων έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της συγκέντρωσης των ιόντων του διαλύματος κοντά στην επιφάνεια των σωματιδίων δημιουργώντας ένα στρώμα γύρω από αυτά, με διαφορετική κατανομή ιόντων από εκείνη του κύριου όγκου του διαλύματος και αποτελείται από δύο μέρη (*Εικόνα 2.11*). Μια εσωτερική περιοχή, η οποία περιλαμβάνει ιόντα δεσμευμένα σχετικά ισχυρά με τη φορτισμένη επιφάνεια και ονομάζεται στοιβάδα Stern (Stern Layer), και μια εξωτερική (διάχυτη) περιοχή που δημιουργείται από διάχυση ασθενέστερα συνδεδεμένων ιόντων του μίγματος και ονομάζεται στοιβάδα Gouy-Chapman. Στο διάχυτο στρώμα υπάρχει ένα νοητό όριο μέσα στο οποίο ιόντα και μόρια διαλύτη αλληλεπιδρούν ισχυρά με τη φορτισμένη επιφάνεια του σωματιδίου σχηματίζοντας μια σταθερή οντότητα με αυτό. Το όριο αυτό ονομάζεται επίπεδο ολίσθησης [53].

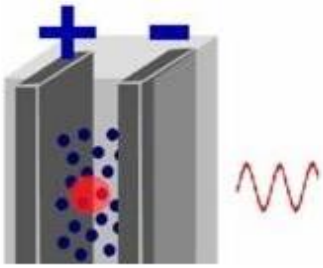
Όταν ένα σωματίδιο κινείται, τα ιόντα που βρίσκονται μέσα σε αυτό το όριο κινούνται μαζί του. Το ηλεκτρικό δυναμικό το οποίο υπάρχει στο εξωτερικό μέρος αυτού του ορίου (επίπεδο ολίσθησης) λέγεται δυναμικό ζ (ζ potential) και αποτελεί ένδειξη του επιφανειακού φορτίου του σωματιδίου.



Εικόνα 2.11: Σχηματική αναπαράσταση της διασποράς των ιόντων του διαλύματος γύρω από ένα φορτισμένο σωματίδιο.

Το μέγεθος του δυναμικού ζ αποτελεί ένδειξη της δυναμικής σταθερότητας του κολλοειδούς συστήματος. Αν όλα τα σωματίδια στο μίγμα είχαν πολύ μεγάλη απόλυτη τιμή ζ (πολύ θετικό ή πολύ αρνητικό δυναμικό), θα είχαν την τάση να απομακρυνθούν το ένα από το άλλο με αποτέλεσμα την αδυναμία σχηματισμού κολλοειδούς συστήματος. Ωστόσο, αν τα σωματίδια έχουν τιμή δυναμικού ζ κοντά στο μηδέν, τότε δεν υπάρχει δύναμη ικανή να αποτρέψει την προσέγγιση τους και ως εκ τούτου την συσσωμάτωσή τους. Για το λόγο αυτό σωματίδια με δυναμικό ζ πιο θετικό από +30 mV ή πιο αρνητικό από -30 mV θεωρούνται σταθερά [54].

Σε μια τυπική μέτρηση ζ-δυναμικού ή ηλεκτροφορετικής σκέδασης του φωτός (Electrophoretic Light Scattering, **ELS** (*Εικόνα 2.12*), ένα μέρος από το δείγμα του κολλοειδούς τοποθετείται σε μια κυψελίδα και υπόκειται σε ηλεκτροφόρηση μέσω δύο ηλεκτροδίων. Στο δείγμα προσπίπτει μια δέσμη μονοχρωματικής ακτινοβολίας (laser) και η σκεδαζόμενη από το διάλυμα ακτινοβολία συλλέγεται από έναν ανιχνευτή. Όσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα των σωματιδίων του κολλοειδούς (εξαρτάται από το φορτίο τους) τόσο μεγαλύτερη θα είναι η μεταβολή στη συχνότητα της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας (φαινόμενο Doppler). Ένας διαχωριστής (splitter) χρησιμοποιείται ώστε ένα μέρος της ακτινοβολίας που εκπέμπει το laser να φτάνει απ' ευθείας στον ανιχνευτή χωρίς να προσπίπτει πάνω στο δείγμα. Συσχετίζοντας τις δύο διαφορετικές ακτινοβολίες που φτάνουν στον ανιχνευτή (προσπίπτουσα και σκεδαζόμενη) είναι εύκολο και προσδιοριστεί η μετατόπιση Doppler η οποία χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ταχύτητας των σωματιδίων.



Εικόνα 2.12: Σχηματική αναπαράσταση μιας πειραματικής διάταξης μέτρησης του ζ-δυναμικού.

Η εξίσωση που συνδέει την ταχύτητα του σωματιδίου, το ιξώδες και τη διηλεκτρική σταθερά του διαλύτη με το ζ-δυναμικό είναι η εξίσωση Smoluchowski:

$$\zeta = \frac{\eta}{\varepsilon} U_e \qquad (2.5.3.1)$$

Όπου:

n είναι το ιξώδες,

ε η διηλεκτρική σταθερά του μέσου,

Ue η ηλεκτροφορετική κινητικότητα των σωματιδίων και εκφράζεται ως:

$$U_e = \frac{v}{V/L} \qquad (2.5.3.2)$$

Όπου:

v είναι η ταχύτητα του σωματιδίου,

V η εφαρμοζόμενη τάση,

L η απόσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3.1. Υλικά και Αντιδραστήρια

Τα υλικά και αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διεξαγωγή των πειραμάτων είναι τα εξής:

- **Μονομερή:** Μεθακρυλικός μεθυλεστέρας της ολιγο αιθυλενογλυκόλης με M_w=950 (oligo ethylene glycol methacrylate, OEGMA), μεθακρυλικός εστέρας της δεκαεξανόλης M_w= 338,57 (stearyl methacrylate, SMA) (Sigma-Aldrich)

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

- **Απαρχητής:** Αζωδισισοβουτυρονιτρίλιο (azobisisobutyronitrile, AIBN) (Sigma-Aldrich)

- **Ρητίνες:** Απομάκρυνσης σταθεροποιητών 311340 και 311332 (Sigma-Aldrich)

- **Διαλύτες:** Τετραϋδροφουράνιο (tetrahydrofuran, THF), κανονικό εξάνιο (nHexane), 1,4-Διοξάνιο (1,4 dioxane), δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (deuterated chloroform, $CDCl_3$).

3.2. Οργανολογία και τεχνικές χαρακτηρισμού

Χρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών

Τα μοριακά βάρη και οι κατανομές μοριακών βαρών των δειγμάτων προσδιορίστηκαν με τη χρήση χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγεθών, χρησιμοποιώντας ένα όργανο Waters System, αποτελούμενο από μια ισοκρατική αντλία Waters 1515, ένα σετ από τρείς στήλες διαχωρισμού μεικτής σύστασης μ-Styragel (εύρος πόρων 10^2 -10^6 Å), έναν ανιχνευτή δείκτη διάθλασης Waters 2414 (ισορροπημένος στους 40ºC) και ελεγχόμενο από το λογισμικό Breeze. Η κινητή φάση είναι τετραϋδροφουράνιο, το οποίο περιέχει 5%v/v τριαιθυλαμίνη με ρυθμό ροής 1mL/min στους 30º C. Η βαθμονόμηση του οργάνου έγινε με πρότυπα δείγματα πολυστυρενίου με στενές κατανομές μοριακών βαρών και μέσα μοριακά βάρη στο εύρος 1.200 έως 929.000 g/mol. Τα δείγματα ήταν ήδη διαλυμένα στην κινητή φάση σε συγκεντρώσεις της κλίμακας των 2-4 mg/mL.

Φασματοσκοπία ^{1}H-NMR

Τα φάσματα ^{1}H-NMR ελήφθησαν από ένα φασματόμετρο Bruker AC 300 FTNMR. Οι χημικές μετατοπίσεις παρουσιάζονται σε ppm με σημείο αναφοράς το τετραμεθυλοσιλάνιο (TMS). Η προετοιμασία των δειγμάτων για τις μετρήσεις ^{1}H-NMR ήταν η εξής: διάλυση περίπου 10mg δείγματος σε 0,5mL δευτεριωμένο χλωροφόρμιο και εισαγωγή του διαλύματος στα σωληνάκια NMR (NMR tubes). Η ανάλυση των φασμάτων NMR έγινε με χρήση του λογισμικού MestReNova της εταιρίας MestRelabs.

Φασματοσκοπία ATR-FTIR

Οι μετρήσεις στην περιοχή του εγγύς υπέρυθρου (550-4000 cm^{-1}) πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση ενός φασματομέτρου μετασχηματισμού Fourier (Equinox 55 από την Bruker Optics), εξοπλισμένο με διαμάντι ATR μονής αντανάκλασης (Dura-Samp1IR II της εταιρίας SensIR Technologies).

Φασματοσκοπία φθορισμού- Προσδιορισμός CMC και CAC

Για τον προσδιορισμό της κρίσιμης μικκυλιακής συγκέντρωσης (CMC) καθώς και της κρίσιμης συγκέντρωσης δημιουργίας συσσωματωμάτων (CAC) χρησιμοποιήθηκε φθορισμόμετρο NanoLog (Horiba Jobin Yvon), χρησιμοποιώντας μία δίοδο λέιζερ ως πηγή διέγερσης (NanoLED, 440 nm, εύρος παλμού 100 ps) και ανιχνευτή UV TBX-PMT series (250-850 nm) από την Horiba Jobin Yvon. Χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη μέθοδος: Αρχικά, έγινε προετοιμασία μικκυλιακών διαλυμάτων σε εύρος συγκεντρώσεων από 10^{-3} - 10^{-8} mg /mL και ιχνηθέτηση των διαλυμάτων αυτών με πυρένιο σε αναλογία 1μL διαλύματος πυρενίου σε ακετόνη / mL διαλύματος πολυμερούς. Τα δείγματα παρέμειναν σε ηρεμία για 24 ώρες, ώστε να γίνει εγκλωβισμός του πυρενίου στον υδρόφοβο πυρήνα των μικκυλίων, ενώ στη συνέχεια μετρήθηκαν και έγινε αποτίμηση του λόγου I1 / I3 σε σχέση με τη συγκέντρωση.

Δυναμική και στατική σκέδαση φωτός

Οι μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το όργανο ALV/CGS-3 Compact Goniometer System (ALV GmbH, Germany), εξοπλισμένο με λέιζερ JDS Uniphase 22mW He–Ne, που λειτουργεί στα 632.8 nm, συνδεδεμένο με έναν ψηφιακό συσχετιστή 288 καναλιών ALV-5000/EPP multi-tau και μία ηλεκτρονική μονάδα σκέδασης φωτός ALV/LSE-5003 για έλεγχο της σταδιακής κίνησης του γωνιομέτρου και έλεγχο του διακόπτη ακραίας θέσης. Η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας και οι συναρτήσεις συσχέτισης μετρήθηκαν στις 30°-150°. Οι συναρτήσεις συσχέτισης καταγράφηκαν πέντε φορές και αναλύθηκαν με τη μέθοδο αθροισμάτων και τον αλγόριθμο CONTIN, ο οποίος παρέχει τις κατανομές για την φαινόμενη υδροδυναμική ακτίνα με χρήση αντίστροφου μετασχηματισμού Laplace της συνάρτησης αυτοσυσχέτισης με τη βοήθεια της σχέσης Stokes – Einstein. Οι μετρήσεις στατικής σκέδασης φωτός πραγματοποιήθηκαν με το ίδιο όργανο σε γωνιακό εύρος 30°-150° λαμβάνοντας μέτρηση ανά 10 μοίρες και χρησιμοποιώντας τολουόλιο σαν πρότυπο. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τον

υπολογισμό του φαινόμενου μοριακού βάρους και του γυροσκοπικού λόγου έγιναν με τη χρήση της προσέγγισης Guinier 2^{ης} τάξης. Έγιναν μετρήσεις σε διαφορετικές συγκεντρώσεις πολυμερούς οι οποίες προέκυψαν με αραίωση ενός αρχικού διαλύματος υψηλότερης συγκέντρωσης. Όλα τα διαλύματα διηθήθηκαν με υδρόφιλο φίλτρο πορώδους 0.45μm πριν τη μέτρηση.

Ηλεκτροφορητική Σκέδαση Φωτός- ζ-δυναμικό

Το ζ-δυναμικό μετρήθηκε σε σύστημα της εταιρίας Malvern (Nano Zeta Sizer) εφοδιασμένο με λέιζερ He-Ne 4mW μήκους κύματος λ=633nm. Χρησιμοποιείται μία φωτοδίοδος ως ανιχνευτής και η σκεδαζόμενη ακτινοβολία μετριέται σε γωνία 173°. Οι ηλεκτροκινητικές μετρήσεις για τον προσδιορισμό της κινητικότητας και των τιμών ζp των κολλοειδών πολυμερικών συστημάτων πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της τεχνικής LDV (Laser Doppler Velocimetry) και με την προσέγγιση κατά Smoluchowski. Οι αναφερόμενες τιμές ζp είναι η μέση τιμή 100 μετρήσεων.

3.3. Σύνθεση Πολυμερών μέσω Τεχνικής Πολυμερισμού RAFT

Στην παρούσα εργασία οι συνθέσεις των αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών P(SMA-co-OEGMA) καθώς και των αμφίφιλων δισυσταδικών συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της τεχνικής αντιστρεπτής προσθήκης-μεταφοράς αλυσίδας με απόσπαση (RAFT). Η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε προκειμένου να συντεθούν και οι δύο κατηγορίες συμπολυμερών περιγράφεται στη συνέχεια.

3.3.1 Σύνθεση PSMA και PSMA-b-POEGMA

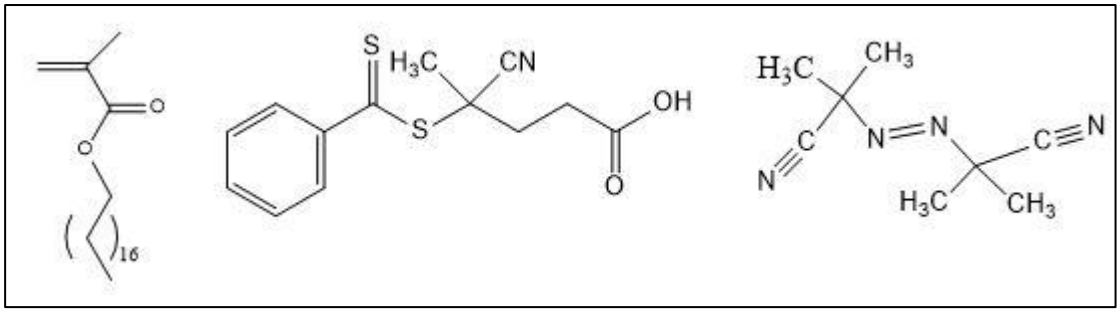
<u>Σύνθεση Ομοπολυμερούς Μεθακρυλικού Εστέρα της Δεκαεξανόλης (PSMA)</u>

Για την σύνθεση του ομοπολυμερούς PSMA χρησιμοποιήθηκαν ένα αντιδραστήριο μεταφοράς αλυσίδας, το μονομερές SMA, ο απαρχητής και ο κατάλληλος διαλύτης όπως απεικονίζονται στην *Εικόνα 3.1*. Το πρωτόκολλο σύνθεσης που ακολουθήθηκε περιλαμβάνει αρχικά τον καθαρισμό του μονομερούς από τον σταθεροποιητή που περιείχε (monomethyl ether hydroquinone, MEHQ). Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση της κατάλληλης ρητίνης, όπου ποσότητα του μονομερούς SMA περνάται μέσα από στήλη η οποία είναι πληρωμένη με ποσότητα ρητίνης και με αυτό τον τρόπο απομακρύνεται ο παρεμποδιστής (inhibitor).

Σε σφαιρική φιάλη των 25ml προστίθενται 0,5 g μονομερούς SMA απαλλαγμένο από παρεμποδιστές, 0,0703g 4-κυανο-4-(φαινυλοκαρβονυλοθειο) πεντανοϊκό οξέος (CPAD) (ως αντιδραστήριο μεταφοράς αλυσίδας), 0,0082g αζωδισισοβουτυρονιτρίλιο (AIBN) (ως απαρχητής) και 1.4ml 1,4-διοξάνιο. Το διάλυμα είχε τελικό όγκο 2ml ενώ η φιάλη πωματίστηκε με ελαστικό πώμα (septum).

Έπειτα, έγινε απαέρωση του διαλύματος με συνεχή ροή αερίου αζώτου υψηλής καθαρότητας, διαδικασία που διήρκησε 15 λεπτά. Μετά το τέλος της απαέρωσης η σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε σε ελαιόλουτρο στη θερμοκρασία των 70°C. Η αντίδραση του πολυμερισμού είχε διάρκεια 24 ωρών. Μετά το πέρας αυτού, η

σφαιρική φιάλη με το προϊόν της αντίδρασης τοποθετείται στην κατάψυξη για 15 λεπτά ώστε να τερματιστεί ο πολυμερισμός και επαναφέρεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, οπότε και αφαιρείται το ελαστικό πώμα για πλήρη εξουδετέρωση των υπαρχόντων ελεύθερων ριζών. Για την ανάκτηση του πολυμερούς, μετά την ολοκλήρωση του πολυμερισμού, έγινε καταβύθιση του προϊόντος της αντίδρασης σε δεκαπλάσια περίσσεια μεθανόλης, όπου το πολυμερές καταβυθίζεται, αποχύνεται το υπερκείμενο, γίνεται συλλογή του ιζήματος και τοποθέτησή του στον φούρνο κενού για 48 ώρες για ξήρανση.



Εικόνα 3.1: Χημική δομή του μονομερούς SMA, του CTA (CPAD) και του απαρχητή (AIBN).

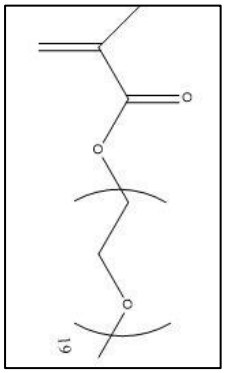
<u>Σύνθεση Συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA</u>

Το ομοπολυμερές PSMA χρησιμοποιήθηκε σαν μακρο-CTA για την έναρξη του πολυμερισμού της δεύτερης συστάδας του συμπολυμερούς, η οποία αποτελείται από μεθακρυλικό εστέρα της ολιγοαιθυλενογλυκόλης. Έγινε σύνθεση δυο συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA, με διαφορετική κάθε φορά αναλογία ως προς τις δυο συστάδες του αμφίφιλου συμπολυμερούς. Η γενική συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση των συμπολυμερών περιλαμβάνει την τεχνική πολυμερισμού RAFT και περιγράφεται παρακάτω.

Αρχικά έγινε καθαρισμός του μονομερούς OEGMA (*Εικόνα 3.2*) από του παρεμποδιστές του οποίους περιείχε (monomethyl ether hydroquinone, MEHQ και butylated hydroxytoluene, BHT), με τη χρήση των κατάλληλων ρητινών για την απομάκρυνσή τους, με την μέθοδο στήλης. Έπειτα σε σφαιρική φιάλη προστέθηκαν κατάλληλες ποσότητες από PSMA (0,367g) (ως αντιδραστήριο μεταφοράς αλυσίδας),

αζωδισισοβουτυρονιτρίλιο (AIBN) (608μl) (ως απαρχητής), μεθακρυλικό εστέρα της ολιγοαιθυλενογλυκόλης OEGMA (2,45g) (ως μονομερές) και 1,4-διοξάνιο (ως διαλύτης πολυμερισμού). Ο συνολικός όγκος του διαλύματος ήταν 14,085 ml για συγκέντρωση μονομερούς 20%. Η αναλογία CTA / απαρχητή (σε mol) που χρησιμοποιήθηκε είναι PSMA / AIBN= 5.

Στη συνέχεια ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία απαέρωσης του διαλύματος με τη χρήση αερίου αζώτου, διαδικασία που διήρκησε για περίπου 15 λεπτά. Μετά το τέλος αυτής, η σφαιρική φιάλη εμβαπτίζεται σε ελαιόλουτρο στη θερμοκρασία των 70°C. Η αντίδραση του πολυμερισμού είχε διάρκεια 24 ωρών. Μετά το πέρας των 24 ωρών, τοποθετήθηκε κατευθείαν η σφαιρική φιάλη που περιείχε την αντίδραση στην κατάψυξη(για 15 λεπτά), κατόπιν ανοίχθηκε στον αέρα και έπειτα έγινε καταβύθιση του προϊόντος της αντίδρασης σε δεκαπλάσια περίσσεια κανονικού εξανίου. Παρατηρήθηκε ότι το πολυμερές καταβυθίστηκε και στο υπερκείμενο απέμεινε ποσότητα μονομερούς το οποίο δεν είχε αντιδράσει. Στη συνέχεια για να γίνει η μέθοδος διαπίδυσης μεμβράνης (dialysis) έπρεπε να εξατμιστεί όλο το εναπομείναν εξάνιο. Συνεπώς, το πολυμερές αφέθηκε 24 ώρες στον απαγωγό. Αφού στέγνωσε, έγινε συλλογή του πολυμερούς και τοποθέτησή του στον φούρνο κενού για 72 ώρες. Έπειτα έγινε ενυδάτωση αυτού σε 20ml απεσταγμένου νερού ώστε να διαλυτοποιηθεί και να είναι έτοιμο για τη μέθοδο διαπίδυσης μεμβράνης που θα επακολουθήσει. Για την πλήρη διαλυτοποίηση απαιτήθηκε πέρα από ανάδευση, να τοποθετηθεί το πολυμερές στο φούρνο στους 60°C για 30 λεπτά.



Εικόνα 3.2: Χημική δομή του μονομερούς OEGMA.

3.3.2 Σύνθεση P(SMA-co-OEGMA)

Πραγματοποιήθηκε η σύνθεση δύο τυχαίων συμπολυμερών πολυ(μεθακρυλικού εστέρα της δεκαεξανόλης-co-μεθακρυλικού εστέρα της ολιγοαιθυλενογλυκόλης) (P(SMA-co-OEGMA)) με διαφορετική κάθε φορά αναλογία ως προς τα δυο συστατικά του αμφίφιλου συμπολυμερούς, εκ των οποίων το SMA αποτελεί το υδρόφοβο τμήμα του αμφίφιλου τυχαίου συμπολυμερούς και το OEGMA το υδρόφιλο. Η γενική συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση των συμπολυμερών περιλαμβάνει την τεχνική πολυμερισμού RAFT και περιγράφεται παρακάτω.

Αρχικά έγινε καθαρισμός των μονομερών SMA και OEGMA από τους παρεμποδιστές τους οποίους περιείχαν. Το SMA περιείχε (monomethyl ether hydroquinone, MEHQ) και το OEGMA (monomethyl ether hydroquinone, MEHQ και butylated hydroxytoluene, BHT). Αυτό επιτεύχθηκε με τη μέθοδο στήλης, κάνοντας χρήση των κατάλληλων ρητινών για την απομάκρυνσή τους. Στη συνέχεια σε σφαιρική φιάλη τοποθετούνται κατάλληλες ποσότητες από τα απαλλαγμένα πλέον από παρεμποδιστές μονομερή SMA και OEGMA, 4-κυανο-4-(φαινυλοκαρβονυλοθειο) πεντανοϊκό οξέος (CPAD) (ως αντιδραστήριο μεταφοράς αλυσίδας), αζωδισισοβουτυρονιτρίλιο (AIBN) (ως απαρχητής) και 1,4-διοξάνιο (ως διαλύτης πολυμερισμού). Η αναλογία CTA / απαρχητή (σε mol) που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση των τυχαίων συμπολυμερών είναι CPAD / AIBN = 5. Έπειτα ακολούθησε η απαέρωση του διαλύματος με τη χρήση αερίου αζώτου για 15 λεπτά (υπό ανάδευση χαμηλής έντασης). Μετά το τέλος αυτής, η σφαιρική φιάλη εμβαπτίζεται σε ελαιόλουτρο στους 70°C. Η αντίδραση του πολυμερισμού είχε διάρκεια 24 ωρών. Μετά το πέρας των 24 ωρών, τοποθετήθηκε κατευθείαν η σφαιρική φιάλη στην κατάψυξη (για 15 λεπτά) και επαναφέρεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Αφού ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία επέρχεται το στάδιο της απομάκρυνσης των μονομερών (ή του μονομερούς) που δεν αντέδρασαν με την χρήση της μεθόδου διαπίδυσης μεμβράνης (Dialysis Method) καθώς δεν ήταν δυνατόν να καταβυθιστεί το πολυμερές. Κατά τη μέθοδο αυτή, το πολυμερές εγκλωβίζεται εντός μιας μεμβράνης διαπίδυσης της οποίας το μέγεθος των πόρων επιτρέπει στα μονομερή που δεν αντέδρασαν να εξέλθουν, αλλά συγκρατεί το

πολυμερές. Η μεμβράνη σφραγίζεται στα άκρα της με δύο σφιχτούς κόμπους ώστε να μην χαθεί ποσότητα του πολυμερούς και τοποθετείται σε λουτρό που περιέχει μεγάλη περίσσεια απεσταγμένου νερού (το οποίο ανανεώνεται ανά 3 ώρες για 4 ημέρες) υπό χαμηλή ανάδευση. Μετά το πέρας των 4 ημερών το πολυμερές ήταν απαλλαγμένο από τα εναπομείναντα μονομερή, όπως διαπιστώθηκε με χρωματογραφία SEC και με την βοήθεια του περιστροφικού εξατμιστήρα εξατμίστηκε το νερό, συλλέχθηκε σε ξηρή σχεδόν μορφή και τοποθετήθηκε στο φούρνο κενού για ξήρανση.

Τα αμφίφιλα συμπολυμερή που συντέθηκαν με την χρήση της τεχνικής πολυμερισμού RAFT παρουσιάζονται συνοπτικά στην *Εικόνα 3.3*:

Εικόνα 3.3: Αριστερά τα δύο δισυσταδικά συμπολυμερή (PSMA-b-POEGMA 15%-85% και 30%-70%) και δεξιά τα δύο τυχαία συμπολυμερή (P(SMA-co-OEGMA) 10%-90% και 30%-70%).

3.4 Αυτο-οργάνωση PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA) σε υδατικά διαλύματα

Προκειμένου να μελετηθεί η αυτο-οργάνωση των αμφίφιλων κατά συστάδες και τυχαίων συμπολυμερών έγινε χρήση τριών διαφορετικών πρωτοκόλλων για την παρασκευή πολυμερικών νανοσωματιδίων. Τα τρία αυτά πρωτόκολλα παρουσιάζονται αναλυτικά στη συνέχεια.

1ο Πρωτόκολλο: Απευθείας διαλυτοποίηση του πολυμερούς σε υδατικό μέσο (υπερκάθαρο νερό). Το υπερκάθαρο νερό φιλτράρεται με φίλτρο (0,45μm) και

τοποθετείται σε φιαλίδιο στο οποίο προστίθεται μικρή ποσότητα του πολυμερούς και αναδεύεται έως ότου να διαλυτοποιηθεί πλήρως.

2ο Πρωτόκολλο: Διαλυτοποίηση του πολυμερούς σε έναν κοινό και για τις δύο συστάδες διαλύτη, όπως το THF. Αρχικά ζυγίζεται σε ένα φιαλίδιο μια μικρή ποσότητα του στερεού πολυμερούς και διαλύεται σε THF με την βοήθεια ανάδευσης. Ένα άλλο φιαλίδιο το οποίο περιείχε φιλτραρισμένο υπερκάθαρο νερό τοποθετείται υπό ταχεία ανάδευση και με την βοήθεια σύριγγας και βελόνας γίνεται ταχεία έγχυση του διαλύματος πολυμερούς σε THF μέσα σε αυτό. Το διάλυμα έρχεται σε ισορροπία και στη συνέχεια, θερμαίνοντάς το, ο κοινός διαλύτης εξατμίζεται, καθώς αυτός είναι πτητικός και παραμένει ο εκλεκτικός διαλύτης (υπερκάθαρο νερό) που έχει πολύ μεγαλύτερο σημείο ζέσεως. Με την θέρμανση και την εξάτμιση του διαλύτη παρατηρείται θολότητα στο διάλυμα που καταδεικνύει τη δημιουργία αυτο-οργανούμενων νανοσκοπικών δομών.

3ο Πρωτόκολλο: Ενυδάτωση λεπτού υμενίου (Thin Film Hydration Method). Αρχικά ζυγίζεται σε φιαλίδιο μικρή ποσότητα του στερεού πολυμερούς, διαλύεται σε οργανικό διαλύτη (THF) και εν συνεχεία τοποθετείται σε μια σφαιρική φιάλη. Με τη χρήση του περιστροφικού εξατμιστήρα ο διαλύτης εξατμίζεται και στα τοιχώματα της σφαιρικής φιάλης σχηματίζεται ένα λεπτό υμένιο (thin film) περιμετρικά της επιφάνειάς της. Έπειτα, προστίθεται υπερκάθαρο νερό και με ήπια ανάδευση διαλύεται το υμένιο οπότε δημιουργούνται αυτο-οργανούμενες δομές στο υδατικό διάλυμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την σύνθεση των αμφίφιλων συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA) καθώς και τα μοριακά χαρακτηριστικά τους. Οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν για τον μοριακό χαρακτηρισμό των συμπολυμερών είναι οι εξής:

1. Χρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών (SEC),
2. Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου (^{1}H-NMR),
3. Φασματοσκοπία υπερύθρου (FT-IR).

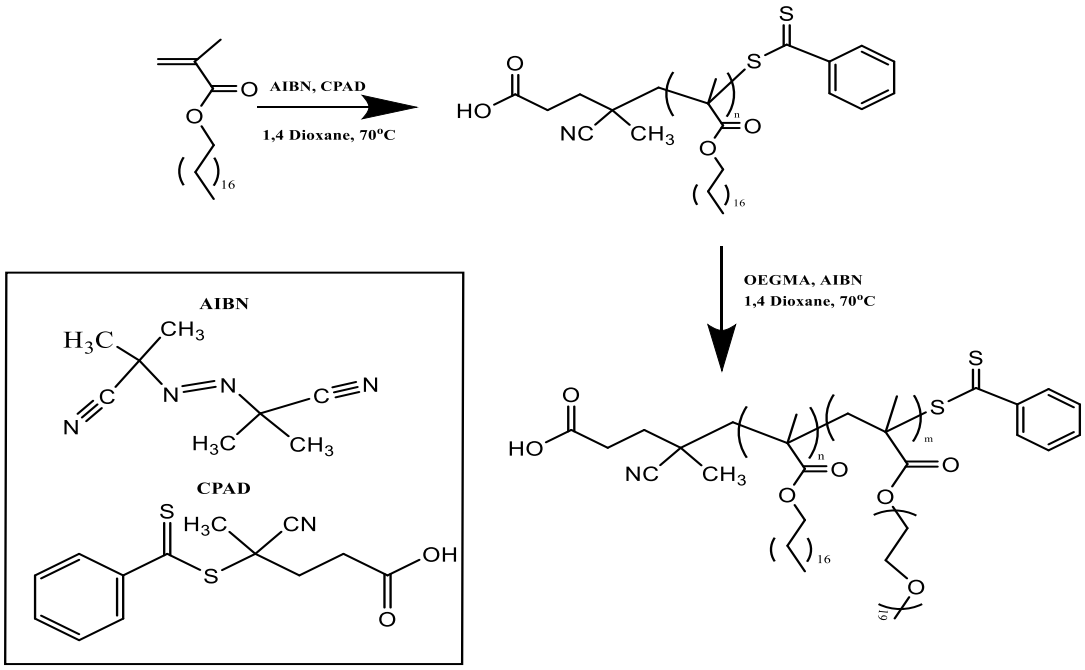
Στη συνέχεια μελετήθηκε η αυτο-οργάνωση τους σε υδατικά διαλύματα με τη χρήση των τεχνικών:

1. Φασματοσκοπία Φθορισμού (FS),
2. Στατική Σκέδαση Φωτός (SLS),
3. Δυναμική Σκέδαση Φωτός (DLS),
4. Ηλεκτροφορετική Σκέδαση Φωτός (ELS) ─ ζ-δυναμικό.

4.1. Σύνθεση αμφίφιλων συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA)

4.1.1 Σύνθεση συμπολυμερών κατά συστάδες PSMA-b-POEGMA

Για τη σύνθεση των αμφίφιλων κατά συστάδες συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA πραγματοποιήθηκε αρχικά η σύνθεση της πρώτης συστάδας του PSMA (*Πίνακας 4.1*), με την τεχνική πολυμερισμού RAFT. Χρησιμοποιώντας το μονομερές του μεθακρυλικού εστέρα της δεκαεξανόλης (SMA), ως απαρχητή το AIBN, ως CTA το 4-κυανο-4-(φαινυλοκαρβονυλοθειο) πεντανοϊκό οξύ και ως διαλύτη το 1,4-διοξάνιο. Συντέθηκαν δυο πολυμερή διαφορετικών μοριακών βαρών. Οι συνθήκες που έλαβε χώρα η αντίδραση ήταν στους 70°C για 24 ώρες και περιγράφεται στην *Εικόνα 4.1*.



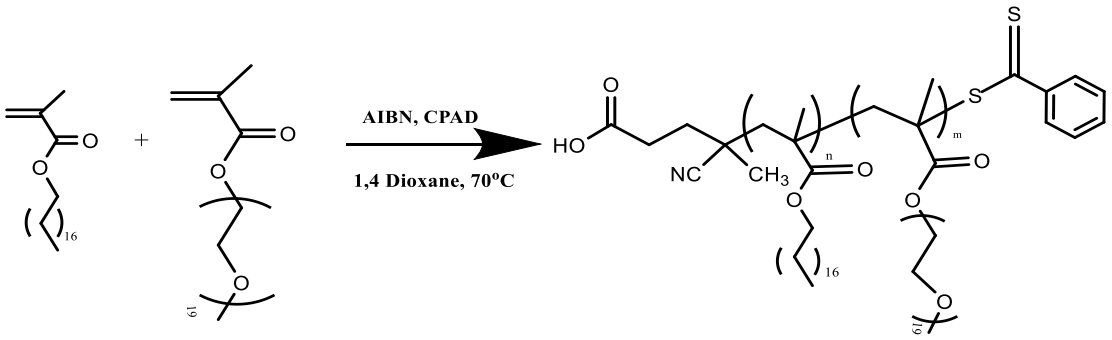
Εικόνα 4.1: Συνθετική πορεία παρασκευής αμφίφιλων κατά συστάδες συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA.

Ακολούθησε σύνθεση αμφίφιλων συμπολυμερών κατά συστάδες PSMA-b-POEGMA με την τεχνική πολυμερισμού RAFT και με τη χρήση του ομοπολυμερούς PSMA ως μακρο-CTA. Για τη σύνθεση χρησιμοποιήθηκε το AIBN ως απαρχητής και ως διαλύτης το 1,4-διοξάνιο. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία 70°C για

24 ώρες. Συντέθηκαν δύο δισυσταδικά συμπολυμερή PSMA-b-POEGMA διαφορετικών μοριακών βαρών και συστάσεων. Τα μοριακά χαρακτηριστικά του παρατίθενται στον *Πίνακα 4.2*.

4.1.2 Σύνθεση τυχαίων συμπολυμερών P(SMA-co-OEGMA)

Η σύνθεση των αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών P(SMA-co-OEGMA) πραγματοποιήθηκε και αυτή με την τεχνική RAFT, σε ένα μόνο στάδιο, χρησιμοποιώντας ως απαρχητή το AIBN ως CTA το 4-κυανο-4-(φαινυλοκαρβονυλοθειο) πεντανοϊκό οξύ και ως διαλύτη το 1,4-διοξάνιο. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία 70°C για 24 ώρες και περιγράφεται στην *Εικόνα 4.2* Συντέθηκαν δυο τυχαία συμπολυμερή P(SMA-co-OEGMA) με διαφορετικό μοριακό βάρος και διαφορετική σύσταση (*Πίνακας 4.2*).



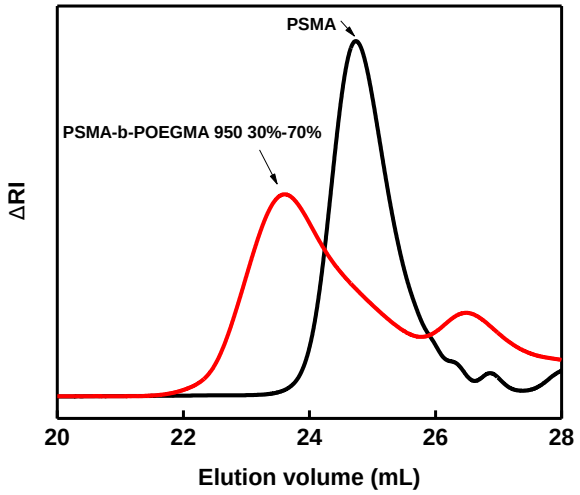
Εικόνα 4.2: Συνθετική πορεία παρασκευής αμφίφιλων τυχαίων συμπολυμερών P(SMA-co-OEGMA).

4.2. Μοριακός χαρακτηρισμός αμφίφιλων συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA)

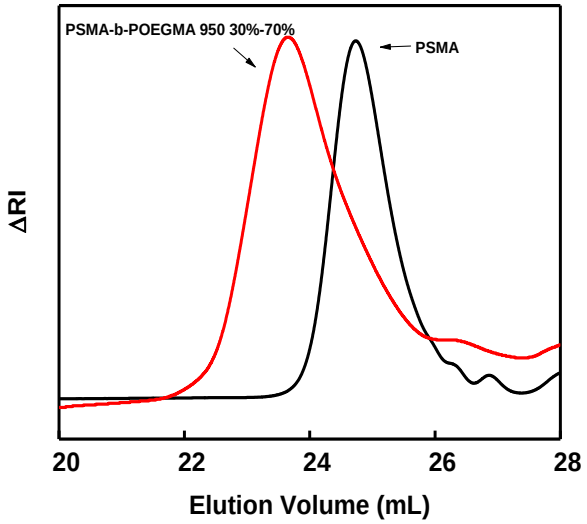
Τα μοριακά βάρη καθώς και οι κατανομές των μοριακών βαρών των πολυμερών που συντέθηκαν στην παρούσα εργασία προσδιορίστηκαν μέσω χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγεθών (SEC). Από την ανάλυση των χρωματογραφημάτων διαπιστώθηκε ο επιτυχής πολυμερισμός τόσο στα αμφίφιλα κατά συστάδες συμπολυμερή, όσο και στα τυχαία συμπολυμερή. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε και καλός σχετικά έλεγχος του μοριακού βάρους και της σύστασης των συμπολυμερών

που συντέθηκαν. Εντούτοις, χρειάστηκε να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος διαπίδυσης μέσω μεμβράνης (Dialysis) ώστε να προκύψουν καθαρά συμπολυμερή, χωρίς να υπάρχουν σε αυτά εναπομείναντα μονομερή που δεν έχουν αντιδράσει. Σύμφωνα με τα χρωματογραφήματα, οι κατανομές μοριακών βαρών ήταν μικρές και οι τιμές τους εντός του εύρους που επιβάλει το θεωρητικό υπόβαθρο και η πρακτική εφαρμογή της τεχνικής πολυμερισμού RAFT.

Στα σχήματα που ακολουθούν (*Σχήμα 4.1, Σχήμα 4.2*) παρουσιάζονται ενδεικτικά χαρακτηριστικά χρωματογραφήματα για ένα ομοπολυμερές και ένα αμφίφιλο δισυσταδικό συμπολυμερές PSMA-b-POEGMA (30%-70%) πριν και μετά τη μέθοδο Dialysis. Η σύνθεση του δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA έγινε χρησιμοποιώντας το PSMA ως πρώτη συστάδα. Η μέθοδος Dialysis χρησιμοποιήθηκε για να καθαριστούν τα συμπολυμερή από εναπομείνασες ποσότητες μονομερών (OEGMA) που δεν έχουν αντιδράσει. Ο καθαρισμός αυτός ήταν επιτυχής, όπως φαίνεται στο *Σχήμα 4.1*. Η δεύτερη κορυφή που εντοπίζεται σε όγκο έκλουσης 27ml και οφείλεται στα εναπομείναντα μονομερή (*Σχήμα 4.2*), έχει σχεδόν εξαφανιστεί. Με βάση τα χρωματογραφήματα παρατηρούνται οι στενές κατανομές μοριακών βαρών και συνεπώς ο έλεγχος των μοριακών βαρών ήταν επιτυχής. Επιπρόσθετα το PSMA-b-POEGMA έχει μικρότερο όγκο έκλουσης από το PSMA, στοιχείο που αποδεικνύει την αύξηση του μοριακού βάρους μετά από τον πολυμερισμό της δεύτερης συστάδας και άρα την επιτυχή σύνθεση του PSMA-b-POEGMA 30%-70%.



Σχήμα 4.1: Χρωματογραφήματα SEC ομοπολυμερούς PSMA και δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70% πριν τη μέθοδο dialysis.



Σχήμα 4.2: Χρωματογραφήματα SEC ομοπολυμερούς PSMA και δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70% μετά τη μέθοδο dialysis.

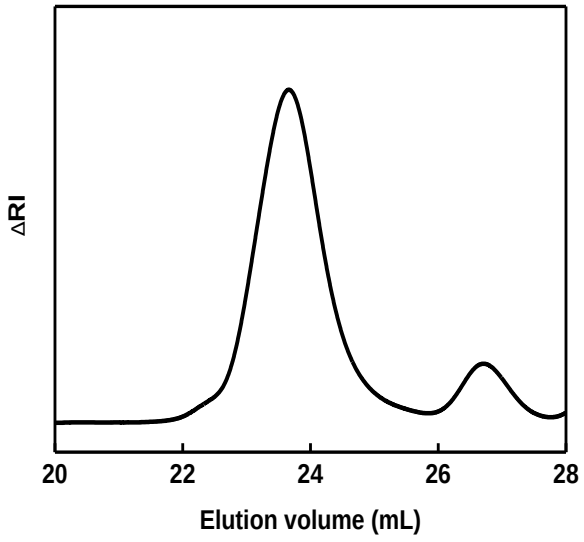
Τα μοριακά βάρη των πολυμερών που συντέθηκαν καθώς και οι κατανομές μοριακών βαρών βρίσκονται στο *Πίνακα 4.1* για τα ομοπολυμερή PSMA και στον συγκεντρωτικό *Πίνακα 4.2* για τα συμπολυμερή PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA).

Πίνακας 4.1Μοριακά χαρακτηριστικά ομοπολυμερών PSMA μέσω SEC.

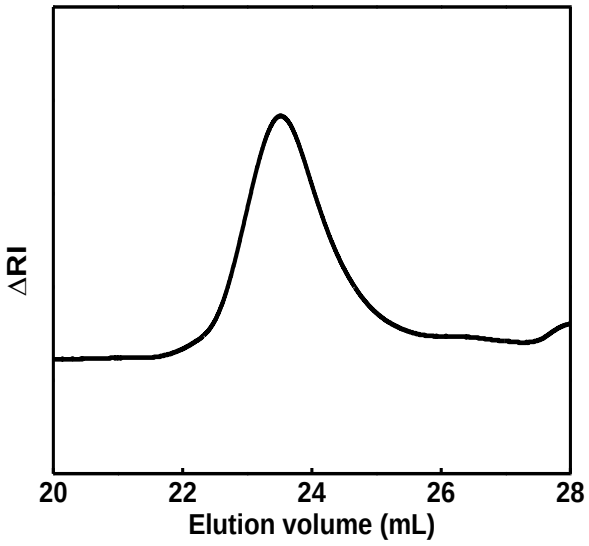
Δείγμα Ομοπολυμερούς	**M_w ($x10^3$) (g/mol)**	**M_w/M_n**
PSMA-1	4,0	1,14
PSMA-2	5,2	1,12

Στη συνέχεια, στα *Σχήματα 4.3 και 4.4* παρουσιάζονται τα χρωματογραφήματα για ένα τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) (30%-70%) πριν και μετά τη μέθοδο Dialysis. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε εν νέου για να γίνει ο καθαρισμός του συμπολυμερούς από τα εναπομείναντα μονομερή (OEGMA) που δεν αντέδρασαν και όπως φαίνεται στα παρακάτω σχήματα ο καθαρισμός αυτός ήταν επιτυχής (καθώς η δεύτερη κορυφή που οφείλεται στα μονομερή έχει εξαφανιστεί). Από την ανάλυση των χρωματογραφημάτων φαίνονται οι στενές κατανομές μοριακών βαρών και συνεπώς ο έλεγχος των μοριακών βαρών ήταν επιτυχής.

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι με την τεχνική SEC προσδιορίστηκαν τα μοριακά βάρη των συντιθέμενων συμπολυμερών και προέκυψαν παρόμοια με τα θεωρητικά αναμενόμενα καταδεικνύοντας την επιτυχή σύνθεσή τους.



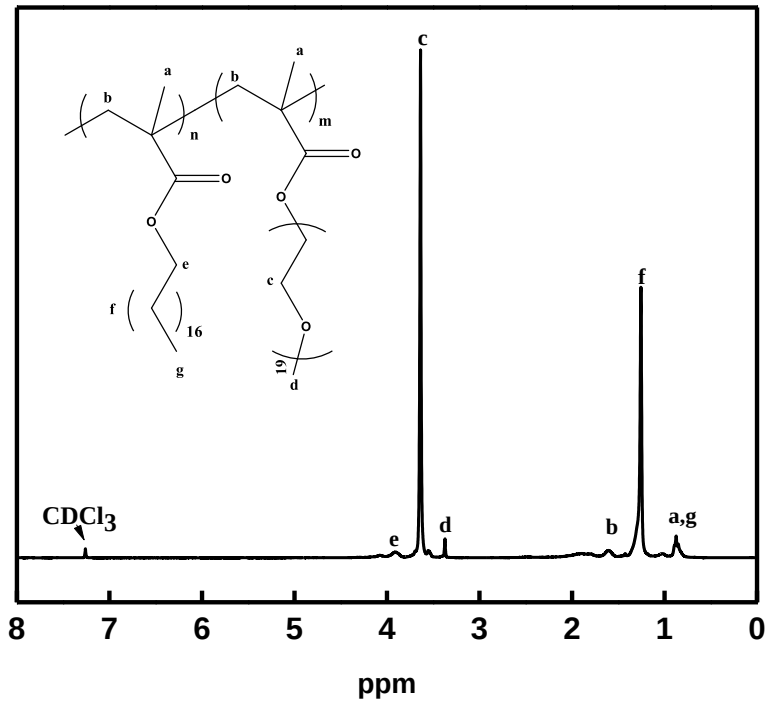
Σχήμα 4.3 : Χρωματογράφημα SEC τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% πριν τη μέθοδο dialysis.



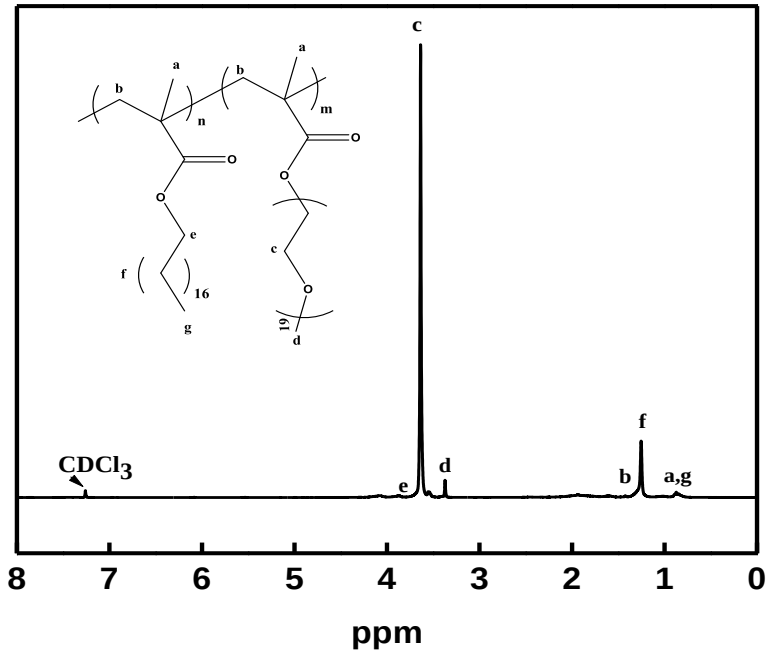
Σχήμα 4.4 : Χρωματογράφημα SEC τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% μετά τη μέθοδο dialysis.

Η ταυτοποίηση της χημικής δομής και ο προσδιορισμός της σύστασης τόσο των δισυσταδικών (PSMA-b-POEGMA) όσο και των τυχαίων συμπολυμερών (P(SMA-co-OEGMA)) πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της φασματοσκοπίας ^{1}H-NMR. Χαρακτηριστικά παραδείγματα δίνονται στα *Σχήματα 4.5 και 4.6* καθώς και η

αποτίμηση των κορυφών του φάσματος σε σχέση με τις δομικές μονάδες των συμπολυμερών.



Σχήμα 4.5: Φάσμα ^{1}H-NMR του δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70% σε $CDCl_3$.



Σχήμα 4.6: Φάσμα ^{1}H-NMR του τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 10%-90% σε $CDCl_3$.

Με βάση τα παραπάνω ενδεικτικά φάσματα ^{1}H-NMR, παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στην ένταση και το πλάτος των κορυφών. Αυτό οφείλεται στη διαφορετική σύσταση των μονομερικών μονάδων που αποτελούν τα διαφορετικά συμπολυμερή. Για τον υπολογισμό της σύστασης του δισυσταδικού πολυμερούς (*Σχήμα 4.5*) χρησιμοποιήθηκαν οι πιο χαρακτηριστικές κορυφές της κάθε συστάδας. Πιο συγκεκριμένα, για το POEGMA επιλέχθηκαν τα $–CH_2$ υδρογόνα της πλευρικής ομάδας της ολιγοαιθυλενογλυκόλης με την κορυφή c στα 3,63 ppm [55] και τα $–CH_2$ που αντιστοιχούν στη συστάδα του PSMA και εμφανίζονται στην κορυφή f στα 1,26 ppm [56]. Στη συνέχεια, έγινε διαίρεση του εμβαδού κάθε κορυφής με τον αριθμό των υδρογόνων που αντιστοιχούν σε αυτή και έπειτα πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό που προκύπτει με το μοριακό βάρος της αντίστοιχης μονομερικής μονάδας. Η κατά βάρος σύσταση κάθε συστάδας (%wt) προκύπτει διαιρώντας τον παραπάνω αριθμό με το άθροισμα αυτού και για τις δύο κορυφές. Οι πειραματικά προσδιορισμένες συστάσεις για τα συμπολυμερή που συντέθηκαν βρίσκονται καταγεγραμμένες στο *Πίνακα 4.2*. Οι τιμές τους συμφωνούν ικανοποιητικά με τις στοιχειομετρικά προσδιορισμένες.

Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για την εύρεση της σύστασης του τυχαίου συμπολυμερούς. Για τον υπολογισμό της σύστασης των τμημάτων του PSMA και POEGMA του τυχαίου συμπολυμερούς επιλέχθηκαν οι ίδιες οικογένειες υδρογόνων όπως και στην περίπτωση του δισυσταδικού συμπολυμερούς.

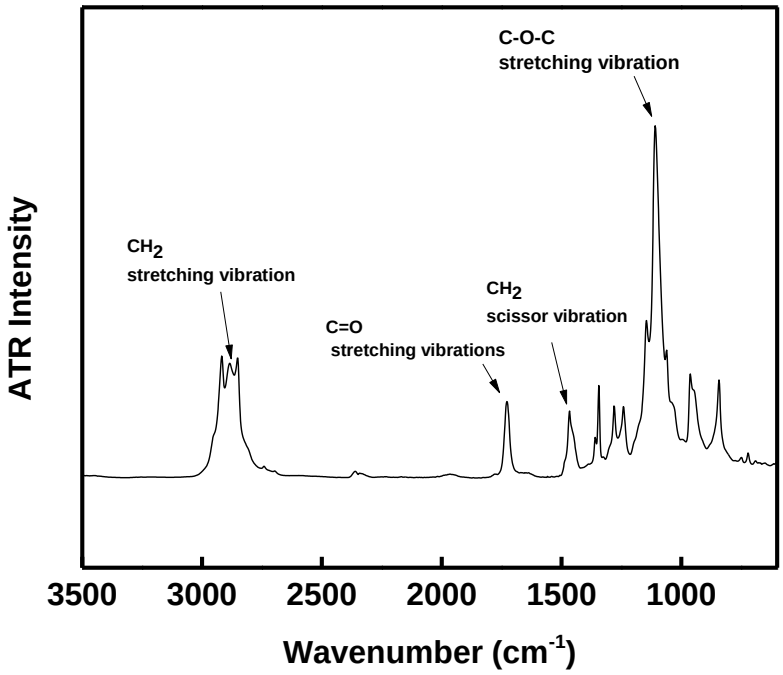
Πίνακας4.2 Μοριακά χαρακτηριστικά συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEMGA).

Δείγμα συμπολυμερούς	**M_w (x 10^4) (g/mol) (SEC)**	**M_w/M_n (SEC)**	**M_w (M_w/M_n) PSMA (x 10^3) (SEC)**	**Σύσταση %wt PSMA (^{1}H NMR)**
PSMA-b-POEGMA 15%-85%	1,13	1,26	4,0(1,14)	12
PSMA-b-POEGMA 30%-70%	0,90	1,12	5,2(1,12)	42
P(SMA-co-OEGMA) 10%-90%	1,44	1,19	-	12
P(SMA-co-OEGMA) 30%-70%	0,97	1,11	-	29

Για την ποιοτική χημική ταυτοποίηση των τυχαίων και δισυσταδικών συμπολυμερών χρησιμοποιήθηκε επίσης η φασματοσκοπία FT-IR. Παρακάτω παρουσιάζονται ενδεικτικά φάσματα καθώς και η αποτίμηση των κορυφών για τις χαρακτηριστικές χημικές ομάδες που φέρουν τα συμπολυμερή.

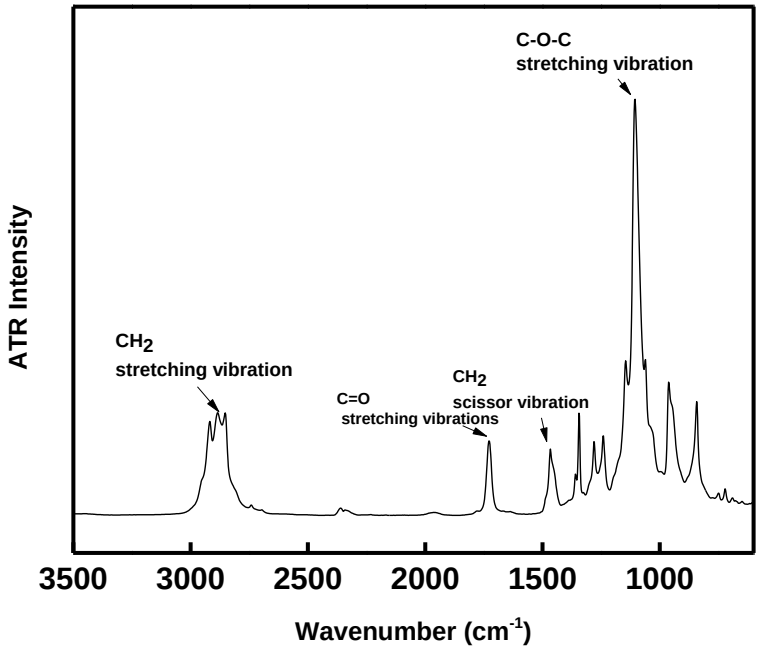
Στο παρακάτω *Σχήμα 4.7* παρουσιάζεται ενδεικτικά το φάσμα FT-IR του PSMA-b-POEGMA 30%-70%. Από την αποτίμηση των κορυφών [55,57,58,59], οι μπάντες απορρόφησης στα 2885 cm^{-1} αντιστοιχούν σε δονήσεις έκτασης των δεσμών C-H των ομάδων $–CH_2$ του PSMA (ασύμμετρη έκταση). Η κορυφή που εμφανίζεται στα 1728 cm^{-1} αντιστοιχεί σε δονήσεις έκτασης του καρβονυλίου της εστερικής ομάδας τόσο του POEGMA όσο και του PSMA. Στα 1465 cm^{-1} παρατηρούνται δονήσεις ψαλιδισμού (scissor vibrations) που αντιστοιχούν στους δεσμούς C-H των $–CH_2$. Στα 1109 cm^{-1} εμφανίζονται δονήσεις έκτασης των δεσμών C-O-C της πλευρικής ομάδας

των μονομερικών στοιχείων OEGMA που υπάρχουν στο συμπολυμερές. Τα καταγεγραμμένα φάσματα FT-IR συμφωνούν ποιοτικά με την αναμενόμενη χημική δομή των συμπολυμερών που παρασκευάστηκαν.



Σχήμα 4.7: Φάσμα FT-IR δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70%.

Στο *Σχήμα 4.8* παρουσιάζεται ενδεικτικά το φάσμα FT-IR του τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70%. Από την αποτίμηση των κορυφών, οι μπάντες απορρόφησης στα 2885 cm^{-1} αντιστοιχούν σε δονήσεις έκτασης των δεσμών C-H των ομάδων $–CH_2$ του PSMA (ασύμμετρη έκταση). Η κορυφή που εμφανίζεται στα 1728 cm^{-1} αντιστοιχεί σε δονήσεις έκτασης του καρβονυλίου της εστερικής ομάδας τόσο του POEGMA όσο και του PSMA. Στα 1465 cm^{-1} παρατηρούνται δονήσεις ψαλιδισμού (scissor vibrations) που αντιστοιχούν στους δεσμούς C-H των $–CH_2$. Στα 1105 cm^{-1} εμφανίζονται δονήσεις έκτασης των δεσμών C-O-C της πλευρικής ομάδας των μονομερικών στοιχείων OEGMA που υπάρχουν στο συμπολυμερές. Οι ομοιότητες στα φάσματα FT-IR των τυχαίων και δισυσταδικών συμπολυμερών είναι εμφανείς.



Σχήμα 4.8: Φάσμα FT-IR δισυσταδικού συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70%.

4.3. Φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των συσσωματωμάτων των συμπολυμερών PSMA-b-POEGMA και P(SMA-co-OEGMA) σε υδατικά μέσα.

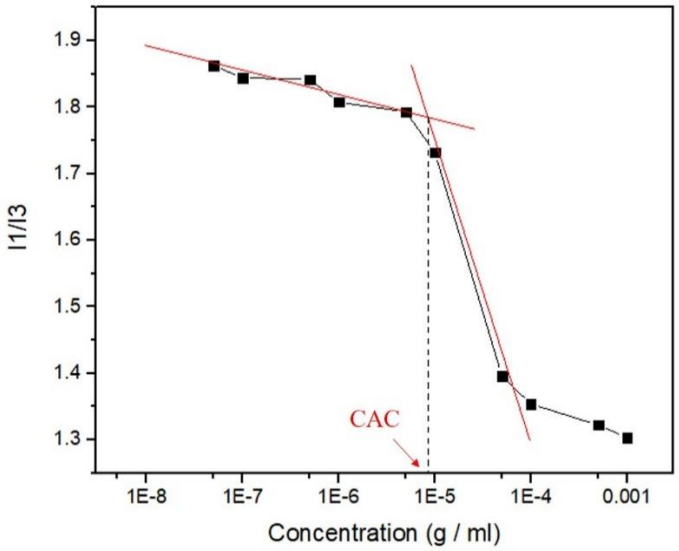
Η αυτο-οργάνωση των αμφίφιλων συμπολυμερών σε υδατικά μέσα πραγματοποιήθηκε με τρείς τρόπους. Ο πρώτος ήταν η απευθείας διάλυση των στερεών πολυμερών σε νερό, ο δεύτερος περιλάμβανε τη διαλυτοποίηση των πολυμερών σε THF το οποίο είναι ένας καλός διαλύτης και για τις δύο συστάδες, έπειτα τη σταδιακή προσθήκη του εκλεκτικού διαλύτη (H_2O) και την απομάκρυνση του THF και ο τρίτος τρόπος ήταν αυτός της ενυδάτωσης λεπτού υμενίου *(Thin Film Hydration Method)*. Τα τρία αυτά πρωτόκολλα ακολουθήθηκαν για τα δύο αμφίφιλα τυχαία συμπολυμερή που συντέθηκαν, ενώ για τα δύο δισυσταδικά έγινε χρήση μόνο των δύο πρώτων πρωτοκόλλων. Τα διαλύματα των πολυμερών μετρήθηκαν την επόμενη μέρα από την παρασκευή τους με σκοπό την επίτευξη ισορροπίας.

Τα υδατικά διαλύματα των P(SMA-co-OEGMA) και PSMA-b-POEGMA συμπολυμερών διερευνήθηκαν μέσω της φασματοσκοπίας φθορισμού (FS) με σκοπό τον προσδιορισμό της κρίσιμης συγκέντρωσης σχηματισμού συσσωματωμάτων (CAC) για τα τυχαία συμπολυμερή και της κρίσιμης μικκυλιακής συγκέντρωσης (CMC) για τα δισυσταδικά συμπολυμερή. Για τις μετρήσεις, εγκλωβίστηκε πυρένιο στο υδρόφοβο τμήμα των συσσωματωμάτων ως ιχνηθέτης. Οι CAC και CMC ορίζονται ως η συγκέντρωση που αντιστοιχεί στο σημείο που ο λόγος των σχετικών εντάσεων της πρώτης και τρίτης κορυφής (I_1/I_3) που εμφανίζονται στο φάσμα του πυρενίου παρουσιάζει εντονότερη αλλαγή/μεταβολή στην περιοχή χαμηλών συγκεντρώσεων. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία αναμένεται η μείωση της CAC και CMC με την αύξηση του ποσοστού της υδρόφοβης συστάδας [60].

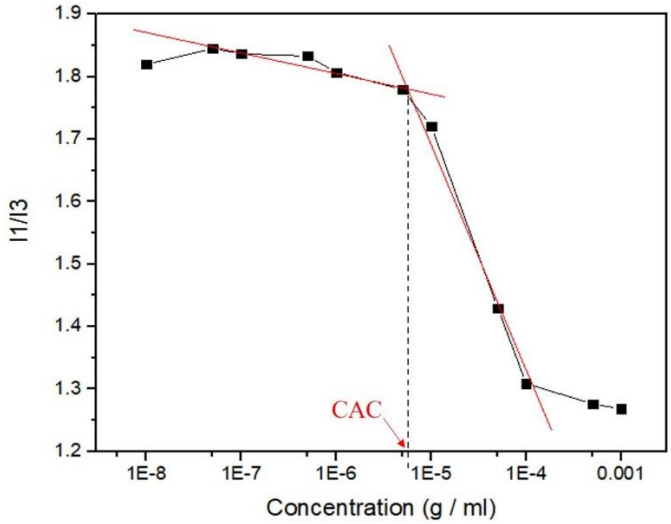
Όπως προαναφέρθηκε, για τον προσδιορισμό της CMC (και της CAC) χρησιμοποιήθηκε ως ιχνηθέτης το πυρένιο, διότι αποτελεί υδρόφοβη ένωση με μικρή διαλυτότητα στο νερό που μπορεί να αυξηθεί σημαντικά όμως σε λιγότερο πολικό περιβάλλον, αφού μπορεί να εισχωρήσει στο εσωτερικό των υδρόφοβων περιοχών των συσσωματωμάτων. Ο λόγος I_1/I_3 είναι πολύ ευαίσθητος στις μεταβολές πολικότητας του διαλύτη. Αύξηση του υδρόφοβου συστατικού σημαίνει ότι μεγαλύτερο

ποσοστό πυρενίου θα εγκλωβιστεί στα συσσωματώματα καθώς ανιχνεύει την ύπαρξη υδρόφοβου μικροπεριβάλλοντος και μέσω της φασματοσκοπίας φθορισμού (FS) αναμένεται ο λόγος των σχετικών εντάσεων της πρώτης και της τρίτης κορυφής που εμφανίζονται στο φάσμα πυρενίου I_1/I_3 να έχει τιμή 1.0-1.3 που αντιπροσωπεύει υδρόφοβο μικροπεριβάλλον.

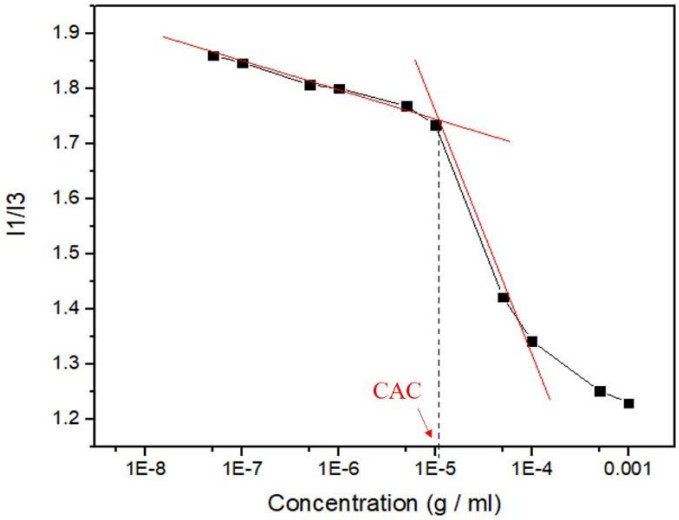
Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα διαγράμματα συγκέντρωσης συναρτήσει της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου του τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% για τα τρία πρωτόκολλα που φαίνονται στα *Σχήματα 4.9, 4.10, 4.11.* Με βάση τα αποτελέσματα που ελήφθησαν, αποδείχθηκε ο σχηματισμός συσσωματωμάτων στα τυχαία συμπολυμερή και για τα τρία πρωτόκολλα. Το παραπάνω επιβεβαιώθηκε και με την εφαρμογή άλλων τεχνικών που χρησιμοποιήθηκαν.



Σχήμα 4.9: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% για το πρωτόκολλο του H_2O.



Σχήμα 4.10: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% για το πρωτόκολλο του THF.



Σχήμα 4.11: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% για το πρωτόκολλο του Thin Film.

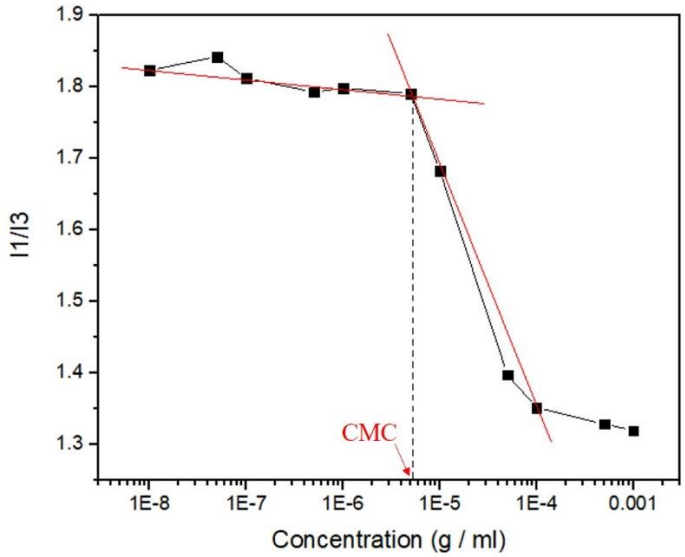
Στα διαγράμματα αυτά παρατηρούνται με μεγάλη ευκρίνεια τα πλατώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις όπου δεν εμφανίζονται συσσωματώματα, οι περιοχές μετάβασης σε ενδιάμεσες συγκεντρώσεις, καθώς και τα πλατώ σε υψηλές συγκεντρώσεις. Ο προσδιορισμός της CAC γίνεται από το σημείο τομής των νοητών ευθειών. Τα αποτελέσματα των CAC των δυο τυχαίων συμπολυμερών για τα τρία πρωτόκολλα παρουσιάζονται στον *Πίνακα 4.3*.

Πίνακας 4.3 Αποτελέσματα εύρεσης CAC μέσω φασματοσκοπίας φθορισμού.

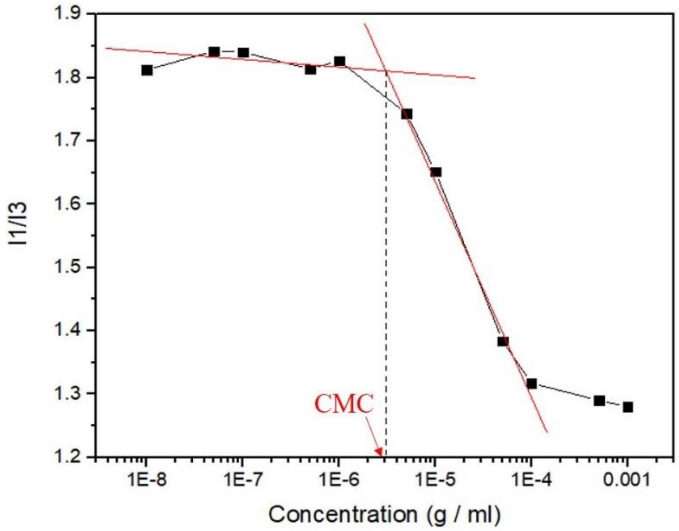
Δείγμα Τυχαίου Συμπολυμερούς	**Πρωτόκολλο**	**CAC (g/ml) (FS)**
P(SMA-co-OEGMA) 30%-70%	H_2O	$8,75 \times 10^{-6}$
	THF	$5,70 \times 10^{-6}$
	Thin Film	$1,08 \times 10^{-5}$
P(SMA-co-OEGMA) 10%-90%	H_2O	$9,99 \times 10^{-6}$
	THF	$1,12 \times 10^{-5}$
	Thin Film	$1,21 \times 10^{-5}$

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι τιμές CAC για το τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% παρουσιάζουν σημαντική εξάρτηση από το πρωτόκολλο παρασκευής με μεγαλύτερη εκείνη που προκύπτει για το διάλυμα από την ενυδάτωση λεπτού υμενίου, ενώ για το συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 10%-90% δεν παρατηρείται σημαντική μεταβολή. Η παρατήρηση αυτή πρέπει να σχετίζεται με τη διαφορά στη σύσταση των δύο συμπολυμερών μιας και στην περίπτωση του P(SMA-co-OEGMA) 10%-90% με την μικρότερη αναλογία σε υδρόφοβο συστατικό αναμένεται οι δομές συσσωματωμάτων να είναι πιο κοντά στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας και να μην εξαρτώνται από το πρωτόκολλο διαλυτοποίησης του πολυμερούς. Επίσης οι τιμές CAC είναι μικρότερες για το συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% στα αντίστοιχα πρωτόκολλα, όπως αναμένεται λόγω της μεγαλύτερης αναλογίας του συγκεκριμένου συμπολυμερούς σε υδρόφοβο συστατικό.

Παρακάτω παρουσιάζονται επίσης τα διαγράμματα συγκέντρωσης συναρτήσει της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου του δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70% για τα δυο πρωτόκολλα που φαίνονται στα *Σχήματα 4.12, 4.13*.



Σχήμα 4.12: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το δισυσταδικό συμπολυμερές PSMA-b-POEGMA 30%-70% για το πρωτόκολλο του H_2O.



Σχήμα 4.13: Διάγραμμα της έντασης του λόγου των σχετικών κορυφών I_1/I_3 του πυρενίου συναρτήσει συγκέντρωσης για το δισυσταδικό συμπολυμερές PSMA-b-POEGMA 30%-70% για το πρωτόκολλο του THF.

Όπως στα διαγράμματα εύρεσης της CAC για τα τυχαία συμπολυμερή έτσι και στα διαγράμματα εύρεσης της CMC για τα δισυσταδικά παρατηρούνται εμφανώς τα πλατώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις όπου δεν εμφανίζονται μικκύλια, οι περιοχές μετάβασης σε ενδιάμεσες συγκεντρώσεις, καθώς και τα πλατώ σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η CMC προσδιορίζεται με τον ίδιο τρόπο από το σημείο τομής των νοητών ευθειών. Από το διάγραμμα του *Σχήματος 4.12*, μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί η τιμή της CMC. Ωστόσο, υπήρξαν ορισμένα διαλύματα δειγμάτων που εμφάνισαν πλατιά περιοχή προσδιορισμού της CMC (*Σχήμα 4.13*), με

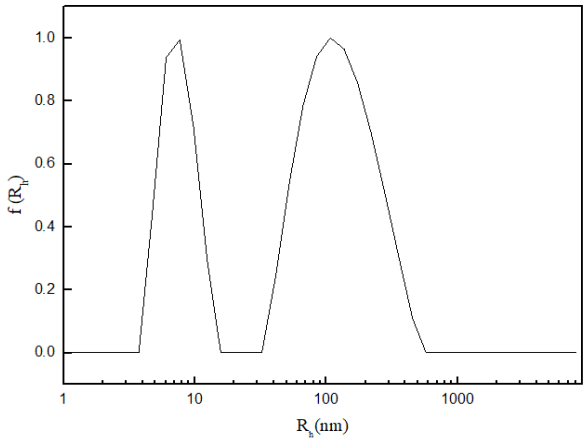
αποτέλεσμα να είναι πιο δύσκολη και η εύρεση της ακριβούς τιμής της. Οι τιμές CMC των δυο δισυσταδικών συμπολυμερών δίνονται στον συγκεντρωτικό *Πίνακα 4.4*.

Πίνακας 4.4 Αποτελέσματα εύρεσης CMC μέσω φασματοσκοπίας φθορισμού.

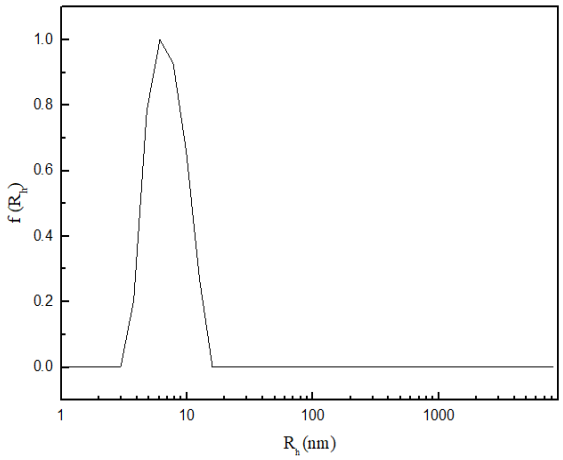
Δείγμα Δισυσταδικού Συμπολυμερούς	**Πρωτόκολλο**	**CMC (g/ml) (FS)**
PSMA-b-POEGMA 30%-70%	H_2O	$5,26 \times 10^{-6}$
	THF	$3,07 \times 10^{-6}$
PSMA-b-POEGMA 15%-85%	H_2O	$5,54 \times 10^{-6}$
	THF	$4,02 \times 10^{-6}$

Παρατηρείται από τον Πίνακα 4.4 ότι οι τιμές CMC είναι μικρότερες για την περίπτωση των διαλυμάτων που προέκυψαν από τη χρήση κοινού οργανικού διαλύτη αν και οι διαφορές δεν είναι μεγάλες. Και για τα δύο πρωτόκολλα διαλυτοποίησης οι τιμές CMC είναι ελαφρά μικρότερες για το δισυσταδικό συμπολυμερές PSMA-b-POEGMA 30%-70% που έχει την μεγαλύτερη ποσότητα υδρόφοβου συστατικού (PSMA).

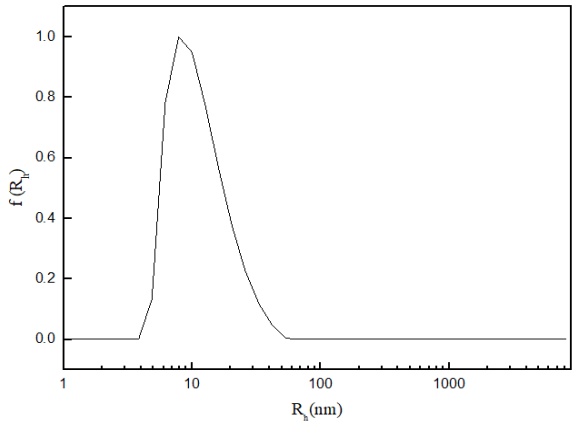
Για τον προσδιορισμό της φαινόμενης υδροδυναμικής ακτίνας (R_h) και του δείκτη πολυδιασποράς (PD.I) των πολυμερικών μικκυλίων έγιναν μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός σε διαφορετικές γωνίες, σε pH=7 και συγκέντρωση της τάξης των 10^{-3} g/ml. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με τη χρήση του αλγορίθμου *CONTIN* και τη μέθοδο των αθροισμάτων. Στα *Σχήματα 4.14, 4.15, 4.16* που ακολουθούν παρατίθενται ενδεικτικά διαγράμματα κατανομής μεγεθών των πολυμερικών μικκυλίων (*CONTIN*) του τυχαίου συμπολυμερούς P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% για τα τρία πρωτόκολλα σε γωνία 90°.



Σχήμα 4.14: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% πρωτόκολλο H_2O (C= 1x10^{-3} g/ml, pH=7, 90°).



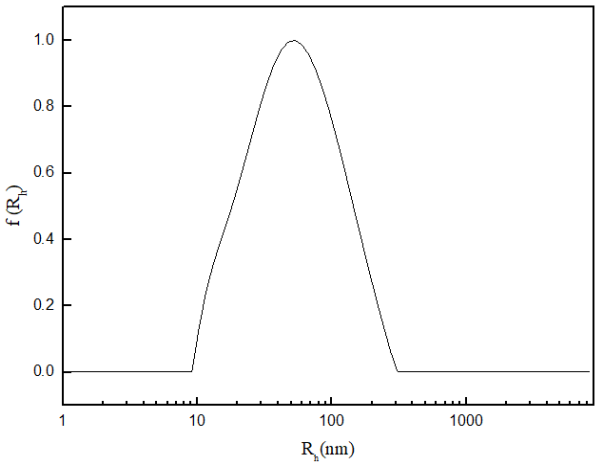
Σχήμα 4.15: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% πρωτόκολλο THF (C= 1x10^{-3} g/ml, pH=7, 90°).



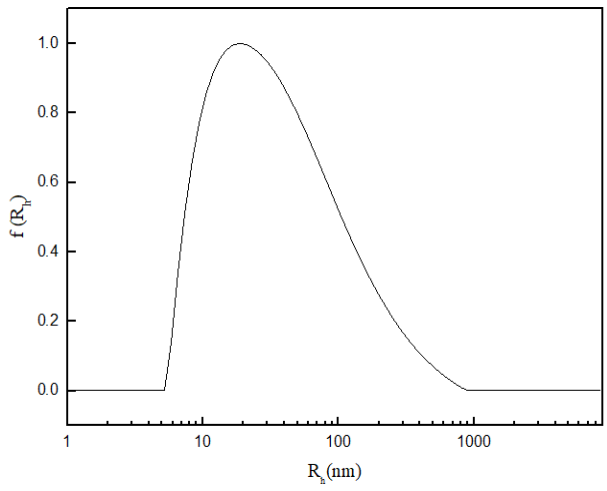
Σχήμα 4.16: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% πρωτόκολλο Thin Film (C= 1x10^{-3} g/ml, pH=7, 90°).

Με βάση τα παραπάνω διαγράμματα για τα τρία πρωτόκολλα παρασκευής μικκυλίων, παρατηρείται ότι στο συγκεκριμένο τυχαίο συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 30%-70% το πρωτόκολλο του THF (*Σχήμα 4.15*) δίνει μια στενή κατανομή μικκυλίων και έναν καλά καθορισμένο πληθυσμό με R_h = 6,8 nm, σε αντίθεση με το πρωτόκολλο του H_2O (*Σχήμα 4.14*) στο οποίο παρατηρείται η ύπαρξη δυο διαφορετικών πληθυσμών (R_h=123 nm και R_h=7,4 nm) και το πρωτόκολλο του Thin Film (*Σχήμα 4.16*) όπου τα όρια της υδροδυναμικής ακτίνας (R_h) δεν είναι πλήρως καθορισμένα (ύπαρξη ουράς σε υψηλότερες τιμές R_h) . Επομένως φαίνεται ότι το πρωτόκολλο του οργανικού διαλύτη οδηγεί στο σχηματισμό των καλύτερα δομικά καθορισμένων συσσωματωμάτων. Η μικρή τιμή R_h σε αυτή την περίπτωση υποδηλώνει το σχηματισμό συσσωματωμάτων αποτελούμενων από μικρό αριθμό αλυσίδων ίσως και μονομοριακών.

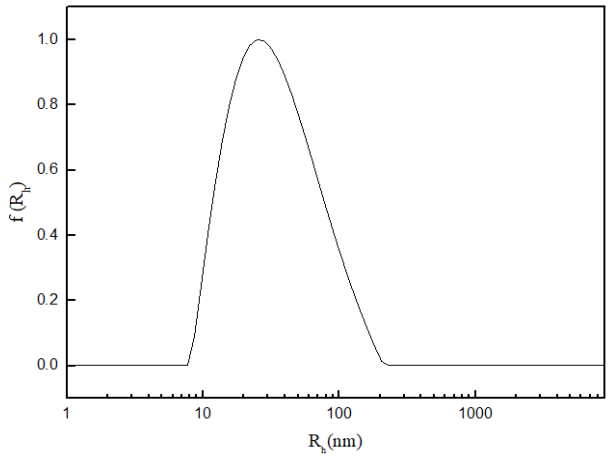
Στη συνέχεια, στα *Σχήματα 4.17, 4.18, 4.19* παρουσιάζονται ενδεικτικά διαγράμματα κατανομής μεγεθών των πολυμερικών μικκυλίων (*CONTIN*) του δισυσταδικού συμπολυμερούς PSMA-b-POEGMA 30%-70% για τα τρία πρωτόκολλα σε γωνία 90°.



Σχήμα 4.17: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του PSMA-b-POEGMA 30%-70% πρωτόκολλο H_2O (C= 1x10^{-3} g/ml, pH=7, 90°).



Σχήμα 4.18: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του PSMA-b-POEGMA 30%-70% πρωτόκολλο THF (C= 1x10^{-3} g/ml, pH=7, 90°).



Σχήμα 4.19: Χαρακτηριστικό διάγραμμα DLS του PSMA-b-POEGMA 30%-70% πρωτόκολλο Thin Film (C= 1x10^{-3} g/ml, pH=7, 90°).

Στο συγκεκριμένο δισυσταδικό συμπολυμερές PSMA-b-POEGMA 30%-70% παρατηρείται ότι το πρωτόκολλο του Thin Film δίνει στενότερη κατανομή μικκυλίων με R_h = 33 nm σε σχέση με τα άλλα δυο. Επιπρόσθετα, παρατηρείται ότι η τιμή της υδροδυναμικής ακτίνας στα δισυσταδικά συμπολυμερή είναι μεγαλύτερη από αυτή στα τυχαία συμπολυμερή, άρα τα μικκύλια που σχηματίζουν τα δισυσταδικά είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος και μάζα από αυτά των τυχαίων και προφανώς αποτελούνται από μεγαλύτερο αριθμό αλυσίδων.

Από τη στατική σκέδαση φωτός υπολογίσθηκε το φαινόμενο μοριακό βάρος και η γυροσκοπική ακτίνα (R_g). Αρχικά, προσδιορίστηκε ο λόγος dn/dc στο νερό για τα

συμπολυμερή η τιμή του οποίου εξαρτάται από τη σύσταση του συμπολυμερούς και τη τιμή dn/dc της κάθε συστάδας στο νερό. Η τιμή dn/dc για το POEGMA βάση της βιβλιογραφίας είναι 0,1220 mL/g [61] ενώ του PSMA υπολογίστηκε 0,1533 mL/g.

Το φαινόμενο μοριακό βάρος υπολογίστηκε γνωρίζοντας το λόγο dn/dc και την συγκέντρωση του υπό μέτρηση διαλύματος συμπολυμερούς. Η τιμή του για το κάθε δείγμα βρίσκεται στο *Πίνακα 4.5*. Από τη τιμή του φαινομένου μοριακού βάρους και του κατά βάρους μοριακού βάρους που υπολογίστηκε από τη χρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών, προσδιορίστηκε ο βαθμός συσσωμάτωσης N_{agg}. Με βάση τα φαινόμενα μοριακά βάρη ($M_{w,\ app}$) που προσδιορίστηκαν από τη στατική σκέδαση φωτός παρατηρείται ότι ο αριθμός συσσωμάτωσης που υπολογίστηκε ήταν μικρός για τα συμπολυμερή με το μικρότερο ποσοστό PSMA και οι τιμές αυτών ($M_{w,\ app}$, N_{agg}) φαίνονται στον παρακάτω συγκεντρωτικό *Πίνακα 4.5*. Το συμπολυμερές P(SMA-co-OEGMA) 10%-90% κατά πάσα πιθανότητα σχηματίζει μονομοριακά μικκύλια.

Μέσω της ηλεκτροφορητικής σκέδασης φωτός (ELS) προσδιορίστηκε το ζ-δυναμικό. Για όλα τα διαλύματα πολυμερών η τιμή του είναι αρνητική, αλλά σχετικά μικρή στις περισσότερες περιπτώσεις και αποδίδεται στην καρβοξυλική ομάδα του μέσου μεταφοράς αλυσίδας που βρίσκεται στο άκρο των πολυμερικών αλυσίδων. Οι τιμές του ζ-δυναμικού παρατίθενται αναλυτικά στον *Πίνακα 4.5*.

Επίσης, μέσω της στατικής σκέδασης φωτός υπολογίστηκε η γυροσκοπική ακτίνα (R_g) και κατ' επέκταση ο λόγος R_g/R_{h0}. Ο λόγος της γυροσκοπικής ακτίνας προς την υδροδυναμική ακτίνα στις 0° δίνει σημαντικά συμπεράσματα για την μορφολογία των αυτο-οργανούμενων νανοσωματιδίων που έχουν σχηματιστεί. Από τα δείγματα των διαλυμάτων των συμπολυμερών του PSMA-b-POEGMA λαμβάνονται οι τιμές του λόγου R_g/R_{h0} οι οποίες έχουν εύρος από 0,5 έως 1,7. Από τη βιβλιογραφία στο εύρος αυτών των τιμών ανήκουν μορφολογίες σφαιρικών δομών (μικκυλίων) είτε κυστιδίων [62].

Οι λόγοι R_g/R_{h0} για τα δείγματα των διαλυμάτων των τυχαίων συμπολυμερών P(SMA-co-OEGMA) δεν ήταν εφικτό να υπολογιστούν, διότι οι τιμές των υδροδυναμικών ακτίνων τους ήταν αρκετά μικρότερες από το επιτρεπόμενο όριο μέτρησης της στατικής σκέδασης φωτός για τον προσδιορισμό της R_g (λ/20).

Προκειμένου να αναλυθούν τόσο η δομή όσο και η μορφολογία των μικκυλίων σε βάθος θα ήταν χρήσιμο να πραγματοποιηθούν μετρήσεις σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM), ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης (TEM) κ.λπ. γεγονός που δεν κατέστη δυνατό κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Πίνακας 4.5 Συγκεντρωτικός πίνακας όλων των συντιθέμενων αμφίφιλων συμπολυμερών.

Δείγματα	**Πρωτόκολλα**	**$M_{w,\ app}$ (g/mol)**	**N_{agg}**	**R_g (nm)**	**R_h (nm) 90°**	**PD.I**	**R_g/R_{h0}**	**CMC CAC**	**Z_p (mV)**
PSMA-b-POEGMA 30%-70%	H_20	$7{,}410x10^6$	823	59	51	0,37	1,31	$5{,}26x10^{-6}$	-14
	THF	$1{,}749x10^6$	194	30	34	0,43	0,94	$3{,}07x10^{-6}$	-11
	Thin Film	$2{,}910x10^6$	323	14	33	0,31	0,57	-	-8
PSMA-b-POEGMA 15%-85%	H_20	$1{,}704x10^5$	15	-	14	0,27	-	$5{,}54x10^{-6}$	-6
	THF	$2{,}549x10^5$	23	20	8	0,35	1,74	$4{,}02x10^{-6}$	-4
P(SMA-co-OEGMA) 30%-70%	H_2O	-	-	-	7	0,52	-	$8{,}75x10^{-6}$	-12
	THF	$6{,}805x10^4$	7	-	7	0,23	-	$5{,}70x10^{-6}$	-6
	Thin Film	$3{,}950x10^5$	41	-	11	0,29	-	$1{,}08x10^{-5}$	-8
P(SMA-co-OEGMA) 10%-90%	H_2O	-	-	-	6	0,52	-	$9{,}99x10^{-6}$	-8
	THF	-	-	-	7	0,44	-	$1{,}12x10^{-5}$	-11
	Thin Film	-	-	-	5	0,48	-	$1{,}21x10^{-5}$	-19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία πραγματοποιήθηκε η σύνθεση τεσσάρων αμφίφιλων συμπολυμερών (δυο δισυσταδικών PSMA-b-POEGMA και δυο τυχαίων P(SMA-co-OEGMA)) χρησιμοποιώντας την τεχνική πολυμερισμού RAFT. Τα συμπολυμερή αυτά διέφεραν ως προς την κατά βάρος σύσταση τους σε POEGMA και PSMA. Μέσω της χρωματογραφίας αποκλεισμού μεγεθών διαπιστώθηκε ότι προέκυψαν τα επιθυμητά μοριακά βάρη και χαρακτηριστικά, με κατανομές οι οποίες ήταν ικανοποιητικές και εντάσσονται στα όρια της τεχνικής RAFT. Οι φασματοσκοπίες ^{1}H-NMR και FT-IR χρησιμοποιήθηκαν επίσης για τον προσδιορισμό των μοριακών χαρακτηριστικών και της σύστασης των συμπολυμερών, τα αποτελέσματα των οποίων επιβεβαιώνουν ότι η σύνθεση των συμπολυμερών τυχαίων και δισυσταδικών ήταν επιτυχής.

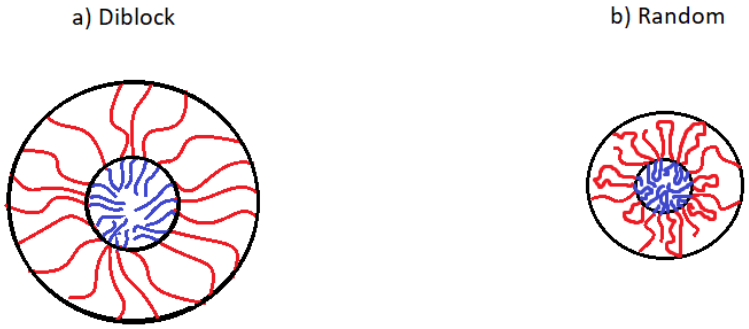
Εν συνεχεία, έγινε χρήση τριών διαφορετικών πρωτοκόλλων διαλυτοποίησης (H_2O, THF, Thin Film) για την παρασκευή υδατικών διαλυμάτων με σκοπό τη μελέτη της αυτο-οργάνωσης των αμφίφιλων συμπολυμερών (τυχαίων και δισυσταδικών) και την παρασκευή συσσωματωμάτων/μικκυλίων. Επιβεβαιώθηκε ότι τα συμπολυμερή σχηματίζουν δομές μικκυλίων/συσσωματωμάτων σε υδατικά διαλύματα με πυρήνα το PSMA που αποτελεί την υδρόφοβη συστάδα και κορώνα το POEGMA που αποτελεί την υδρόφιλη. Μέσω της φασματοσκοπίας φθορισμού προσδιορίστηκαν χαρακτηριστικά των μικκυλιακών δομών όπως η κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση στα δισυσταδικά συμπολυμερή και η κρίσιμη συγκέντρωση συσσωμάτωσης στα τυχαία συμπολυμερή.

Επιβεβαιώθηκε ότι το φαινόμενο μοριακό βάρος των συσσωματωμάτων/μικκυλίων και ο βαθμός συσσωμάτωσης (όσο αυξάνεται το φαινόμενο μοριακό βάρος αυξάνεται ο βαθμός συσσωμάτωσης) συσχετίζονται άμεσα με τη σύσταση των συμπολυμερών σε υδρόφοβο συστατικό. Τα προαναφερθέντα μεγέθη ($M_{w,app}$, N_{agg}) στα δισυσταδικά συμπολυμερή βρέθηκαν μεγαλύτερα συγκρινόμενα με τα τυχαία συμπολυμερή.

Επίσης, συγκρίνοντας δύο συμπολυμερή, ένα τυχαίο (P(SMA-co-OEGMA)10%-90%) και ένα δισυσταδικό (PSMA-b-POEGMA 15%-85%) που από την φασματοσκοπία (^{1}H-NMR) έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν ίδια περίπου

σύσταση %wt σε PSMA (~12%), μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι τα δισυσταδικά συμπολυμερή σχηματίζουν μεγαλύτερα σε μέγεθος και μάζα μικκύλια, λόγω της κατανομής των μονομερών μέσα στη μακρομοριακή αλυσίδα.

Στην *Εικόνα 5.1* που ακολουθεί παρουσιάζονται σχηματικά οι δομές μικκυλίων/συσσωματωμάτων ενός δισυσταδικού και ενός τυχαίου συμπολυμερούς.



Εικόνα 5.1: Σχηματική αναπαράσταση δομών μικκυλίων και συσσωματωμάτων δισυσταδικού και τυχαίου συμπολυμερούς όπου φαίνεται και η διαμόφωση των αλυσίδων στον πυρήνα και στην κορώνα της αυτο-οργανούμενης δομής σε κάθε περίπτωση. Είναι ενδεικτική η παρουσία διαμορφώσεων τύπου θηλειάς στην περίπτωση των τυχαίων συμπολυμερών λόγω της διευθέτησης των μονομερών κατά μήκος της αλυσίδας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ξενόγλωσσος Όρος	**Ελληνικός Όρος**
poly(oligo ethylene glycol methacrylate)	πολυ(μεθακρυλικός εστέρας της ολιγοαιθυλενογλυκόλης)
poly(stearyl methacrylate)	πολυ(μεθακρυλικός εστέρας της δεκαεξανόλης)
Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer	Πολυμερισμός Αντιστρεπτής Προσθήκης-Μεταφοράς Αλυσίδας με Απόσπαση
Chain Transfer Agent	Μέσο Μεταφοράς Αλυσίδας
Thin Film Hydration Method.	Μέθοδος ενυδάτωσης λεπτού υμενίου
Dialysis	Διαπίδυση μέσω ημιπερατής μεμβράνης
Critical micelle concentration	Κρίσιμη Μικκυλιακή Συγκέντρωση
Critical aggregation concentration	Κρίσιμη Συγκέντρωση Συσσωμάτωσης
Size Exclusion Chromatography	Χρωματογραφία Αποκλεισμού Μεγεθών
Nuclear Magnetic Resonance	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
Dynamic Light Scattering	Δυναμική Σκέδαση Φωτός
Static Light Scattering	Στατική Σκέδαση Φωτός
Zeta-Potential	ζ-δυναμικό

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ακρωνύμια και ανάπτυξη τους

POEGMA	poly(oligo ethylene glycol methacrylate)
PSMA	poly(stearyl methacrylate)
RAFT	Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer
AIBN	Αζω-διισοβουτυρονιτρίλιο
SEC	Size Exclusion Chromatography
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
^{1}HNR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
$CDCl_3$	Deuterium Chloroform
FT-IR	Fourier Transmission Infra Red
DLS	Dynamic Light Scattering
SLS	Static Light Scattering
FS	Fluorescence Spectroscopy
ELS	Electrophoretic Light Scattering
dn/dc	Differential Refractive Index

R_h	Υδροδυναμική Ακτίνα (Hydrodynamic radius)
R_g	Γυροσκοπική Ακτίνα (Radius of gyration)
THF	Τετραϋδροφουράνιο
CMC	Critical Micelle Concentration
CAC	Critical Aggregation Concentration

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Noshay A., and McGrath J. E., eds., Block copolymers: overview and critical survey, Elsevier, 2013.

2. Alexandridis P., and Lindman B., eds., Amphiphilic block copolymers: self-assembly and applications, Elsevier, 2000.

3. Riess G., Micellization of block copolymers, Progress in polymer science, vol. 28, no.7, pp. 1107-1170, 2003.

4. Dicker I.B., Cohen G. M, Farnham W.B., Hertler W.R, Laganis E.D., Sogah D.Y., Oxyanions catalyse group-transfer polymerization to give living polymers, Macromolecules, vol.23, pp. 4034-4041, 1990.

5. Πιτσικάλης Μ., Ειδικά θέματα επιστήμης πολυμερών, Σημειώσεις Μαθήματος, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2010.

6. Li L., Raghupathi K., Song C., Prasad P., Thayumanavan S., Self-assembly of random copolymers, Chemical Communications, vol.50, pp. 13417-13432, 2014.

7. Hadjichristidis N., Pispas S., and Floudas G., Block copolymers: synthetic strategies, physical properties, and applications, Wiley Interscience, 2003.

8. Mai Y., Eisenberg A., Self-assembly of block copolymers, Chemical Communications, vol.41, pp. 5969-5985, 2012.

9. Blanazs A., Armes S. P., and Ryan A.J., Self-assembled block copolymer aggregates: from micelles to vesicles and their biological applications, Macromolecular Rapid Communications, vol.30, pp.267-277, 2009.

10. Kataoka K., Harada A., Nagasaki Y., Block copolymer micelles for drug delivery: Design, characterization and biological significance, Advanced Drug Delivery Reviews, vol.47, pp.113, 2001.

11. Kabanov A., Alakhof V., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Begellhouse, vol.19, pp. 1, 2002.

12. Kabanov A., Batrakova E., Bronich T., Vetro J.M., Nanoparticulates as Drug Carriers, World Scientific, vol.57, 2006.

13. Karayianni M., Pispas S., Self-Assembly of Amphiphilic Block Copolymers in Selective Solvents, Chapter in: Fluorescence Studies of Polymer Containing Systems, pp.27-63, Springer International Publishing, 2016.

14. Kwon G., Adams A., Lavasanifae A., Amphiphilic block copolymers for drug delivery, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol.92, pp.1343-1355, 2003.

15. Gohy J.F., Block copolymer micelles, Advances in Polymer Science, vol. 190, pp. 65–136, 2005.

16. Riess G., Micellization of block copolymers, Progress in Polymer Science, vol.28, pp. 1107-1170, 2003.

17. Hamley W., The Physics of Block Copolymers, Oxford University Press, Oxford, 1998.

18. Almgren M., Brown W., Hvidt S., Self-aggregation and phase behavior of PEO-PPO-PEO block copolymers in aqueous solution, Colloid Polymer Science, vol. 273, pp. 2–15, 1995.

19. Chu B., Zhou Z., Physical chemistry of polyoxyalkylene block copolymer surfactants, Surfactant science series, vol. 60, New York, 1996.

20. Booth C., Yu G.E., Nace V.M., Block copolymers of ethylene oxide and 1,2- butylene oxide, Elsevier, Amsterdam, 2000.

21. Booth C. and Attwood D., Effects of block architecture and composition on the association properties of poly(oxyalkylene) copolymers in aqueous solution, Macromolecular Rapid Communications, vol.21, pp. 501–527, 2000.

22. Zhou Z., Li Z., Ren Y., Hillmyer M., Lodge T., Micellar shape change and internal segregation induced by chemical modification of a triptych block copolymer surfactant, J Am Chem Soc, vol. 125, pp. 10182–10183, 2003.

23. Kimura Y., Terashima T., Sawamoto M., Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolyacrylamides into Uniform and Necklace Micelles in Water, Macromolecular Chemistry and Physics, vol.208(18), pp.1700230, 2017.

24. Terashima T., Sugita T., Fukae K., Sawamoto M., Synthesis and Single-Chain Folding of Amphiphilic Random Copolymers in Water, Macromolecules, vol.47, pp.589-600, 2014.

25. Li Y., Deng Y., Tong X. and Wang X., Formation of Photoresponsive Uniform Colloidal Spheres from an Amphiphilic Azobenzene-Containing Random Copolymer, Macromolecules, vol.39, pp.1108–1115, 2006.

26. Zhu X. and Liu M., Self-Assembly and Morphology Control of New I-Glutamin Acid-Based Amphiphilic Random Copolymers: Giant Vesicles, Vesicles, Spheres, and Honeycomb Film, Langmuir, vol. 27, pp. 12844–12850, 2011.

27. Dan K., Bose N. and Ghosh S., Vesicular assembly and thermo-responsive vesicle-to-micelle transition from an amphiphilic random copolymer, Chemical Communications 47 (46), pp.12491-12493, 2011.

28. Dan K., Rajdev P., Deb J., Jana S. S. and Ghosh S., Remarkable stable amphiphilic random copolymer assemblies: A structure-property relationship study, Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry, vol.51, pp. 4932–4943, 2013.

29. Ryu J.H., Roy R., Ventura J. and Thayumanavan S., Redox-sensitive disassembly of amphiphilic copolymer based micelles, Langmuir, vol.26, pp.7086–7092, 2010.

30. Lu Q., Yi M., Zhang M., Shi Z., and Zhang S., Folate-Conjugated Cell Membrane Mimetic Polymer Micelles for Tumor-Cell-Targeted Delivery of Doxorubicin, Langmuir, vol. 35, pp. 504-512, 2018.

31. Imai S., Hirai Y., Nagao C., Sawamoto M., and Terashima T., Programmed Self-Assembly System of Amphiphilic Random Copolymers into Size-Controlled and Thermoresponsive Micelles in Water, Macromolecules, vol. 51, pp. 398-409, 2018.

32. Wu X., Qiao Y., Yang H., Wang Y., Self-assembly of random copolymer bearing amphiphilic side chains, Journal of Colloid and Interface Science, vol. 349, pp. 560-564, 2010.

33. Shibata M., Matsumoto M., Hirai Y., Takenaka M., et.al., Intramolecular Folding or Intermolecular Self-Assembly of Amphiphilic Random Copolymers: On-Demand Control by Pendant Design, Macromolecules, vol.51, pp. 3738-3745, 2018.

34. Guo P., Guan W., Liang L., et.al., Self-assembly of pH-sensitive random copolymers: Poly(styrene-co-4-vinylpyridine), Journal of Colloid and Interface Science, vol.323, pp. 229-234, 2008.

35. Moad G., Rizzardo E., Thang S. H., Radical addition fragmentation chemistry in polymer synthesis, Polymer, vol. 49, pp. 1079-1131, 2008.

36. Moad G., Rizzardo E., Thang S. H., Living Radical Polymerization by the RAFT Process—A First Update, Australian. Journal of Chemistry, vol. 59, pp. 669–692, 2006.

37. Smith A. E., Xu X., McCormick C. L., Stimuli-responsive amphiphilic (co)polymers via RAFT polymerization, Progress in Polymer Science, vol. 35, pp. 45-93, 2010.

38. Lowe A. B., McCormick C. L., Reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT) radical polymerization and the synthesis of water-soluble(co)polymers under homogeneous conditions in organic and aqueous media, Progress in Polymer Science, vol.32, pp.283–351, 2007.

39. Perrier S., 50th Anniversary Perspective: RAFT Polymerization A User Guide, Macromolecules, vol.50(19), pp. 7433-7447, 2017.

40. Hiemenz P., Polymer Chemistry: The Basic Concepts, New York, Chap. 1, pp. 642-652, 1984.

41. Παναγιώτου Κ., Επιστήμη και Τεχνολογία Πολυμερών, Κεφ. 8, Σελ. 255-258, 2η εκδ., Εκδόσεις Πήγασος, Αθήνα, 2000.

42. Ιατρού Ε, Πίσπας Α, Πιτσικάλης Μ, Σημειώσεις μεταπτυχιακού μαθήματος: Μέθοδοι χαρακτηρισμού πολυμερών, Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών: Επιστήμη πολυμερών και εφαρμογές της, Πανεπιστήμιο Αθηνών.

43. Abraham P.J., Fisher J., Loftus P., Introduction to NMR spectroscopy, New York: Wiley, 1993.

44. Wade L.G., Withman JR College, Οργανική χημεία, 7η έκδοση, Εκδόσεις Τζιόλα.

45. Βαλαβανίδης Α., Βασικές Αρχές Μοριακής Φασματοσκοπίας και Εφαρμογές στην Οργανική Χημεία, Εκδόσεις Σύγχρονα Θέματα, Αθήνα, 2008.

46. Sheiko S.S., Imaging of polymers using scanning force microscopy: from superstructures to individual molecules, New Developments in Polymer Analytics II, vol. 15, pp.61-174, 2000.

47. Introduction to Fluorescence Techniques, Molecular Probes Handbook, Thermo Fisher Scientific, 2010.

48. Santos N. C., Castanho M., Teaching Light Scattering Spectroscopy: The Dimension and Shape of Tobacco Mosaic Virus, Biophysics Journal, vol. 71, pp 1641-1646, 1996.

49. Malvern Instruments Ltd, DLS technical note.

50. Van Holde K. E., Johnson W. C., and Ho P. S., Principles of physical biochemistry, 2006.

51. Cowie J. M. G., and Arrighi V., eds., Polymers: chemistry and physics of modern materials, CRC press, 2007.

52. Hunter R.J., Zeta Potential in Colloids Science, Academic Press, New York, 1981.

53. Bhattacharjee S., DLS and zeta potential–What they are and what they are not?, Journal of Controlled Release, vol. 235, 2016, pp. 337-351, 2016.

54. Malvern Instruments Ltd, Zetasizer Nano Series, Zeta Potential Theory, Chapter 16.

55. Skandalis A., Pispas S., PLMA-b-POEGMA amphiphilic block copolymers: Synthesis and self-assembly in aqueous media, Polymer Chemistry, vol.55. pp. 155-163, 2017.

56. Zhou J., Wang L., Dong X., Yang Q., et.al., Preparation of organic/inorganic hybrid nanomaterials using aggregates of poly(stearyl methacrylate)-b-poly(3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate) as precursor, European Polymer Journal, vol. 43, pp. 1736-1743, 2007.

57. Coates J., Interpretation of Infrared Spectra: A practical Approach, Encyclopedia of Analytical Chemistry, pp. 10815-10837, Chichester, 2000.

58. Socrates G., Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Tables and Charts, 3rd Edition, Chapter 9: Amines, Imines and their Hydrohalides, pp.110, Wiley, 2004.

59. Skandalis A., and Pispas S., PDMAEMA-b-PLMA-b-POEGMA triblock terpolymers via RAFT polymerization and their self-assembly in aqueous solutions, Polymer Chemistry, vol. 8, no. 31, 2017, pp. 4538-4547.

60. Zhao C.L., Winnik M.A., Fluorescence Probe Techniques Used To Study Micelle Formation in Water-Soluble Block Copolymers, Langmuir, vol.6, pp. 514-516, 1990.

61. Trzebicka B., Szweda D., Rangelov S., Kowalczuk A., (Co)polymers of Oligo(ethylene glycol) Methacrylates-Temperature- Induced Aggregation in Aqueous Solution, Polymer Chemistry, vol. 51, pp. 614-623, 2012.

62. Tande B. M. and Wagner N. J., Viscosimetric, Hydrodynamic, and Conformational Properties of Dendrimers and Dendrons, Macromolecules, vol. 34, pp. 8580-8585, 2001.