

Санкт-Петербургский государственный университет

КАРНАУХ Михаил Сергеевич

Выпускная квалификационная работа

*Молекулярно-термодинамическое моделирование распределения
компонентов растворителя между диблоксополимерным агрегатом и объемом
раствора*

Уровень образования: *бакалавриат*

Направление: *04.03.01 «Химия»*

Основная образовательная программа: *СВ.5014.2016 «Химия»*

Профиль: *физическо-химический*

Научный руководитель:
профессор, кафедра
физической химии, дхн,
профессор, Викторов А.И.

Рецензент: старший
преподаватель, кафедра
коллоидной химии/СПбГУ,
кхн, Миляева О.Ю.

Санкт-Петербург
2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	5
1.1 Основные положения теории самосогласованного поля	6
1.2 Моделирование солюбилизации в мицеллах блоксополимеров	8
2 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	11
2.1 Выражения для энергии Гельмгольца	11
2.2 Переход к новым координатам	12
2.3 Минимизация энергии Гельмгольца	14
2.4 Методика расчета	16
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	18
ВЫВОДЫ	43
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	45
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	50

ВВЕДЕНИЕ

Диблоксополимерные агрегаты – типичный представитель систем так называемой Мягкой Материи (Soft Matter), к которой также относятся мицеллярные растворы классических поверхностно-активных веществ, полимерные и коллоидные гели, микроэмульсии, самоорганизованные мембраны, жидкие кристаллы и другие объекты, способные откликаться радикальной перестройкой мезомасштабной структуры на небольшое изменение условий или внешнее воздействие.

Системы такого типа весьма перспективны при разработке умных материалов для мицеллярной экстракции и катализа [1], для контролируемой доставки биопрепаратов, в косметике, биомедицине, пищевой отрасли и др. [2,3], поскольку они способны обратимо сольбилизовать и высвободить биомолекулы, реагируя на слабые изменения внешних условий.

В последние годы интенсивно возрастает количество публикаций, посвященных экспериментальному исследованию и компьютерному моделированию распределения биоконпонентов между мицеллярными агрегатами и окружающим раствором [4-7]. Важнейшей задачей является теоретическое описание такого распределения, его прогнозирование, исходя из молекулярных характеристик агрегатов и компонентов раствора. Однако развитие теории в указанном направлении заметно отстает. Так, со времени формулировки Нагаражаном модели сольбилизации гидрофобного компонента в ядрах мицелл классических поверхностно-активных веществ [8], насколько нам известно, детальное теоретическое описание проведено лишь в недавней работе голландских авторов [9], в которой решеточный вариант теории самосогласованного поля Схойтенса-Флеера опробован при моделировании распределения ряда веществ, имитирующих лекарственные препараты, как в ядрах, так и в коронах диблоксополимерных мицелл поли(этиленоксид)-блок-поли-ε-капролактона.

Большинство лекарственных препаратов гидрофобно и преимущественно сольбилизуется в мицеллярных ядрах. Однако, благодаря наличию полярных или ионных групп, ряд биоконпонентов способен концентрироваться и в мицеллярной короне вследствие сильных взаимодействий с ее фрагментами. Это весьма

существенно, поскольку благоприятно сказывается на кинетике процесса при высвобождении биокомпонента [10,11].

Цель настоящей работы – развитие теории для описания распределения компонентов многокомпонентного раствора между гидрофильной короной неионной диблоксополимерной мицеллы и ее окружением. В основу подхода положен аппарат среднеполевой теории самосогласованного поля, хорошо разработанный в трудах Санкт-Петербургской школы (Бирштейн Т.М., Борисов О., Жулина Е. и др.) для описания неионных полимерных щеток и диблоксополимерных агрегатов в однокомпонентном растворителе, а также полиэлектролитных агрегатов в водно-солевых растворах [12,13].

В качестве первой и наиболее простой версии теории в настоящей работе развит подход, в котором ядро мицеллы содержит лишь гидрофобные цепи диблоксополимера и имеет фиксированный размер, а компоненты растворителя распределяются только между короной агрегата и его окружением. Такая модель отвечает диблоксополимерным мицеллам с застеклованными ядрами, либо гидрофильным полимерным щеткам, привитым к частицам латекса.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Полимерные мицеллы широко используются в биомедицинских целях в качестве систем доставки лекарственных средств [14,15]. Основной мотивацией их использования является инкапсуляция препарата в полимер, предотвращающая ряд нежелательных эффектов, которые могут возникнуть при непосредственном попадании лекарственного вещества в кровь. Примером таких негативных эффектов могут служить: деструкция препарата при взаимодействии с компонентами крови, короткое время циркуляции лекарственного вещества в крови, его нерастворимость и т.д. [16,17]. После накопления в целевой зоне лекарственное средство высвобождается из ядра полимерной мицеллы путем деградации полимера, диффузии или разрыва мицеллы [18,19]. В качестве материалов для доставки лекарств и, как следствие, систем для изучения инкапсуляции биокомпонента широко используются различные амфифильные блоксополимеры, в частности, поли(метилметакрилат-со-метакриловая кислота)-блок-поли(аминоэтилметакрилат) (*англ.* poly (MMA-co-MAA)-b-PAEM) [6], поли(L-лактид-блок-этиленгликоль) (*англ.* s-PLLA-b-PEG) [4], поли(этиленоксид)-блок-поли-ε-капролактон (*англ.* PEO-b-PCL) [9] карбоксиметилдекстран-блок-поли(этиленгликоль) (*англ.* CMD-b-PEG) [20], и, так называемые, блоксополимеры (или “Pluronic”) [21-23]. Мицеллы на основе блоксополимеров разного состава и разной структуры использовались в работах [5,6] для изучения молекулярных механизмов инкапсуляции лекарственного препарата (ибупрофена) методом диссипативной динамики частиц. В работе [4] рассмотрено влияние молекулярной массы блоков блоксополимеров на морфологию мицелл, Дзета-потенциал, на эффективность солубилизации лекарственного препарата, а также на его высвобождение *in vitro*. Еще одна недавняя экспериментальная работа [7] посвящена солубилизации коричной кислоты и ее аналогов в мицеллах «Pluronic P123». Очевидно, что инкапсуляция лекарственного средства имеет важное значение, и для того, чтобы контролировать процесс инкапсуляции и свойства высвобождения лекарственного средства, чрезвычайно важно глубокое понимание взаимосвязи между молекулярными характеристиками полимера и лекарственного средства с их взаимодействием между собой.

В настоящее время имеются фундаментальные теории, описывающие поведение блоксополимерного агрегата, к ним, прежде всего, относятся

аналитическая теория самосогласованного поля, сформулированная в работах Жулиной, Бирштейн, Борисова и сотр., [12,13] а также решеточный вариант теории Схойтьенса-Флеера (SF-SCF) [24,25]. Названные теории широко используются для описания разнообразных мезоструктурных систем, включая привитые полимерные щетки, блоксополимерные агрегаты в растворах и мезоструктурные полимерные гели. Однако, насколько нам известно, указанные теории почти не использовались для описания распределения биоконцентра между растворителем и диблоксополимерной мицеллой. Единственная работа, в которой теоретическое описание указанного распределения проведено на примере 3х веществ, имитирующих лекарственные препараты, посвящена применению решеточной теории Схойтьенса-Флеера [9]. В задачу же настоящей работы входило распространение формулировки аналитической теории самосогласованного поля на случай диблоксополимерной мицеллы в неатермическом растворителе, содержащем произвольное число компонентов, и апробация теории для простейших систем, содержащих растворенный биоконцентра.

1.1 Основные положения теории самосогласованного поля

Наиболее общий вариант самосогласованной теории поля выражает статистическую сумму взаимодействующих полимерных цепей как интеграл по всем возможным конформациям и растяжениям цепей [26-31]. В рамках приближения среднего поля действие всех цепочек на выбранную имитируется средним полем, которое обусловлено взаимодействиями всех частиц в системе. Расчет термодинамических свойств согласно обсуждаемой теории чрезвычайно сложен и, в общем случае, требует численного решения [32-34]. После того как решение получено, его непросто интерпретировать, когда речь идет о реальных полимерных микроструктурах [32,33].

Существенное упрощение может быть достигнуто в следующих двух случаях: доминирование основного состояния [31,35,36], где только одно собственное состояние вносит значительный вклад в термодинамические свойства, и в случае сильно растянутой цепи [37-39], конформация которой может быть описана определенной траекторией, пренебрегая флуктуациями. Первый случай типичен для

ограниченной геометрии, когда внешнее поле медленно изменяется на расстоянии типичного сегмента цепи.

Для смеси двух несмешивающихся гомополимеров с бесконечной длиной цепи и с сегментами одинакового размера, используя модель свободной энергии Флори-Хаггинса, мы получаем гиперболический профиль касательной плотности и выражение поверхностного натяжения Гельфанда и Тагами [35,36]:

$$\tilde{\sigma} = \sigma \frac{v^*}{kT} = \frac{\Omega_{min}}{A} = b\chi^{1/2}, \quad (1.1.1)$$

где $\tilde{\sigma}$ - поверхностное натяжение в приведенных единицах, а χ - параметр взаимодействия Флори-Хаггинса, который выражается следующим образом:

$$\chi_1 = \frac{\Delta E}{RT} = \frac{ZN_A \left(e_{12} - \left(\frac{1}{2}e_{11} + \frac{1}{2}e_{22} \right) \right)}{RT}, \quad (1.1.2)$$

где e_{ij} - энергетическая характеристика взаимодействия частиц i, j между собой. Таким образом, χ_1 численно равно энергии, необходимой для переноса одного моля компонента из чистого раствора данного компонента в полимер, отнесенной к «тепловой» энергии RT .

Для случая сильно растянутых цепей аналитическое решение впервые найдено Семеновым [37]. Показано что для цепей, привитых к поверхности и сильно растянутых в объеме, эффективное поле $\omega_p(z)$ - параболическая функция расстояния z от поверхности [37,38,40-42]:

$$\omega_p(z) = A_p + B_p z^2, \quad (1.1.3)$$

Здесь B_p постоянная эластичности цепи, связанная с длиной цепи N_p :

$$B_p = \frac{3\pi^2}{8N_p^2 a_p^2}, \quad (1.1.4)$$

Постоянная A_p произвольна, поскольку химический потенциал сегмента привитой цепи не определен в любой точке вне щетки, для его определения используются различные условности, например, $A_p = 0$ [43] или нулевое среднее поле внутри [44], или снаружи [26,38,45] щетки. В пределе сильного растяжения цепей поле не зависит

от деталей межсегментарных взаимодействий (то есть от конкретной формы свободной энергии смешения), а остается параболическим [41,45].

В сополимерных системах с сильной тенденцией к разделению, в частности, в большинстве диблоксополимерных мицеллярных агрегатах, границы раздела, содержащие точки соединения между химически различными частями сополимерной цепи, являются резкими, и различные части цепи сильно растянуты в соответствующие области. Данное обстоятельство позволяет разложить статистическую сумму цепи на две различные части [44,46,47]. Как следствие, свободная энергия Гельмгольца представляет собой сумму независимых вкладов от поверхности раздела и объема микродоменов:

$$F = F^{surf} + F^{bulk}, \quad (1.1.5)$$

Пока граница раздела остается резкой, ее вклад можно оценивать как для плоской границы (так называемая «bare» граница), а эффекты упругости цепей и кривизны можно отнести к упаковке цепей в объеме доменов [37,48]. Поверхностный «bare» член оценивается так же, как для гомополимеров в приближении доминирования основного состояния, а объемный член - как для гомополимеров, привитых на границе раздела в пределе сильного растяжения цепей [49].

1.2 Моделирование солюбилизации в мицеллах блоксополимеров

Несмотря на то, что солюбилизации в мицеллах блоксополимеров посвящено множество экспериментальных работ, она до сих пор остается лишь частично изученной. Одной из основных задач является определение фундаментальных параметров, определяющих пространственное распределение солюбилизированных соединений внутри мицелл. Контроль этих параметров является ключевым аспектом в разработке систем доставки лекарственных средств с индивидуальными свойствами высвобождения. При помощи теории самосогласованного поля Схойтьенса–Флеера (SF-SCF) было обнаружено, что солюбилизация регулируется сложным взаимодействием между энтальпийным и энтропийным вкладами и что пространственное распределение может регулироваться концентрацией и растворимостью солюбилизата в дисперсионной среде [9].

Факторы, управляющие областью солюбилизации, изучены также лишь частично, поскольку большая часть усилий была направлена на то, чтобы понять, что контролирует эффективность данного процесса. Некоторые исследования [52,53] предполагают, что последнее определяется специфическими взаимодействиями между гостем и мицеллой, и поэтому были разработаны полуэмпирические прогностические модели [53]. Хотя эти модели дают полезную информацию о совместимости между гостем и мицеллами, они не позволяют точно количественно предсказать эффективность инкапсуляции и распределения гостевых молекул [53]. В других исследованиях солюбилизацию рассматривают как межфазное равновесие между растворителем и мицеллой [54-56], считая последнюю макроскопической фазой, в которой нет различия между областями солюбилизации. Оба подхода имеют еще одно общее фундаментальное ограничение: они не учитывают изменение свободной энергии мицеллы из-за присутствия солюбилизированного материала. Этот аспект был включен в теоретический подход Нагаражана и его коллег [8,57], но их модель не дает количественной информации о пространственном распределении гостевых молекул внутри мицеллы.

Теория самосогласованного поля Схойтъенса–Флеера – это решеточный численный метод, который позволяет вычислить равновесные свойства самоорганизующихся структур блоксополимеров в присутствии гостевых соединений [25,50,51]. Радиальные профили концентрации, полученные в результате вычислений, описывают пространственное расположение компонентов внутри и снаружи самосборной структуры и могут быть использованы для оценки предпочтительной области солюбилизации, одновременно отслеживая любые изменения в структуре мицелл. Кроме того, метод SF-SCF обеспечивает доступ к важной информации, такой как: число сополимерных цепей на мицеллу в равновесии (число агрегации, N_{agg}) и критическая концентрация мицеллообразования. С помощью метода SF-SCF можно исследовать какие параметры управляют солюбилизацией и локальным распределением гостевых молекул в мицеллах диблоксополимера, диспергированных в растворителе.

В отличие от численного метода Схойтъенса-Флеера, среднеполевая теория, развитая Бирштейн, Жулиной, Борисовым и сотр. [12,13], позволяет получить

аналитические результаты для целого ряда относительно простых систем, включающих многокомпонентный атермический растворитель, сильно набухшие щетки в однокомпонентном растворителе и ряд других. К сожалению, в рамках этой теории, аналитические решения для профилей концентрации не могут быть выведены для общего случая многокомпонентного неатермического растворителя. Рассмотрение этого общего случая в приближении сильно растянутых цепей блоксополимера входило в задачу настоящей работы. Полученные теоретические соотношения предполагалось использовать для моделирования распределения биоконцентра между объемом раствора и короной блоксополимерной мицеллы, имеющей ядро фиксированного размера. Выбранная наиболее простая система привлекательна для апробации модели как в виду ее практической значимости, так и потому, что для нее возможно сопоставление с уже имеющимися данными моделирования и эксперимента.

Таким образом, в задачи работы входило:

- распространение среднеполевого варианта теории самосогласованного поля на многокомпонентный неатермический растворитель, содержащий добавки биоконцентра;
- разработка алгоритмов расчета и программного обеспечения;
- апробация развитой теории для ряда модельных и экспериментально изученных систем;
- сопоставление результатов с недавними результатами моделирования, полученными исследователями голландской школы.

2 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Мы рассматриваем мицеллу диблоксополимера, погруженную в водный раствор биоконпонента. Блоки диблоксополимера в мицелле сильно сегрегированы. Предполагается, что *B*-блоки являются гидрофобными (они образуют ядро мицеллы), а солюбилизация происходит только в корону из *A*-блоков.

2.1 Выражения для энергии Гельмгольца

Как уже было сказано ранее, в приближении сильно растянутых полимерных цепей энергия Гельмгольца системы состоит из двух независимых вкладов: поверхностного (F^{surf}) и объемного (F^{bulk}). Таким образом, запишем:

$$F = F^{surf} + F^{bulk}, \quad (2.1.1)$$

при этом объемный член состоит из независимых членов, связанных с растяжением цепей *A, B* (F_A^{str} , F_B^{str}) и члена смешения (F^{mix}):

$$F^{bulk} = F_A^{str} + F_B^{str} + F^{mix}, \quad (2.1.2)$$

Таким образом, выражение для полной энергии Гельмгольца имеет вид:

$$F = F^{surf} + F_A^{str} + F_B^{str} + F^{mix}, \quad (2.1.3)$$

Рассмотрим каждый из членов по отдельности.

- Поверхностный член имеет следующий вид:

$$F^{surf} = \widetilde{\sigma}_{AB} A, \quad (2.1.4)$$

где *A* – площадь межфазной области *A-B*, $\widetilde{\sigma}_{AB}$ – приведенное «bare» поверхностное натяжение, то есть натяжение плоской границы раздела *A-B*, не нарушенное эффектами кривизны или присутствием растворителя. Оценивается следующим образом:

$$\widetilde{\sigma}_{AB} = \frac{(\chi_{AB} \frac{1}{6})^{1/2}}{a_K^2}, \quad (2.1.5)$$

при этом χ_{AB} – параметр взаимодействия Флори-Хаггинса между сегментом *A* и *B*, а a_K – длина сегмента Куна. Таким образом имеем:

$$F^{surf} = \frac{\left(\chi_{AB} \frac{1}{6}\right)^{1/2}}{a_K^2} A, \quad (2.1.6)$$

- Член, связанный с растяжением цепей, в приближении Семенова [43] для цепи P имеет следующий вид:

$$F_p^{str} = \int B_p z^2 \phi_p(r) dr, \quad (2.1.7)$$

Здесь z —это расстояние от текущей координаты до точки прививки цепи P , $\phi_p(r)$ — локальная объемная доля полимерной цепи P , а B_p как и в (1.1.8) – постоянная эластичности цепи. Интегрирование выполняется по объему микродомена.

- Член смешения выражается в общем виде как:

$$F^{mix} = \int f_{mix}^{loc}[\{\phi_\alpha(r)\}] dr, \quad (2.1.8)$$

$f_{mix}^{loc}[\{\phi_\alpha(r)\}]$ – локальные значения энергии Гельмгольца смешения. В зависимости от используемой теории, выражение для F^{mix} будет меняться. Учитывая, что ни одни из компонентов раствора не проникает в блок B , то есть он является «сухим», мы имеем следующее выражение для объемного вклада:

$$F^{bulk} = \int_{[A]} B_A z^2 \phi_A(r) dr + \int_{[B]} B_B z^2 dr + \int_{[A]} f_{mix}^{loc}[\{\phi_\alpha(r)\}] dr, \quad (2.1.9)$$

Чтобы оценить этот и другие члены, необходимо рассмотреть форму микродомена.

2.2 Переход к новым координатам

Интегрирование в уравнении (2.1.9) не может быть выполнено аналитически, оно требует численных решений [58,59]. Для аналитического интегрирования по объему используется приближение [60], суть которого в том, что мицелла моделируется повторяющимися элементами объема, клиньями (схематическое изображение клиновидного элемента сферической мицеллы представлено на рис.1). Задача интегрирования по микродомену сводится к интегрированию по одному клину. Мы имеем следующие приведенные единицы для расстояния - $y = \frac{z}{R}$, площади - $a(y) = \frac{A(z)}{A(R)} = y^v$, где v принимает целые значения от 0 до 2 в зависимости от геометрии микродомена, объема - $V(z) = v(y)A(R)R$, где R – это половина

линейного размера лиофобной части полимера, в нашем случае это радиус ядра, образованный блоками B .

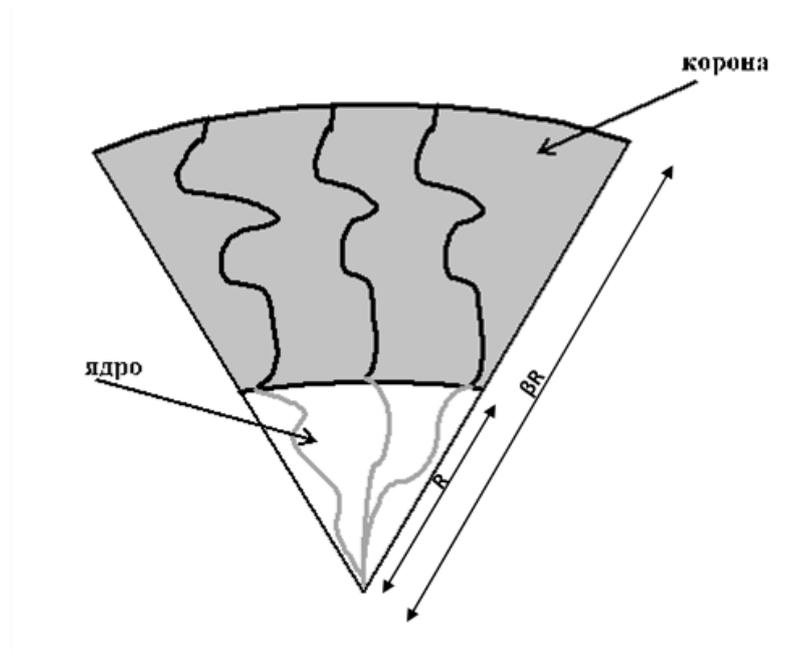


Рисунок 1. Клиновидный элемент сферической мицеллы.

С учетом того, что элемент объема, приходящийся на одну полимерную цепь, равен $dV = RA(R)a(y)dy$, получаем следующее выражение для объемного члена энергии Гельмгольца на одну полимерную цепь в приведенных координатах:

$$F_A^{str} = B_A A(R) R^3 \int_1^\beta \phi_A(y) (1-y)^2 y^\nu dy, \quad (2.2.1)$$

$$F_B^{str} = B_B A(R) R^3 \int_0^1 (1-y)^2 y^\nu dy, \quad (2.2.2)$$

$$F^{mix} = A(R) R \int_1^\beta f_{mix}^{loc}[\{\phi_\alpha(y)\}] a(y) dy, \quad (2.2.3)$$

$$F^{bulk} = B_A A(R) R^3 \int_1^\beta \phi_A(y) (1-y)^2 y^\nu dy + B_B A(R) R^3 \int_0^1 (1-y)^2 y^\nu dy + A(R) R \int_1^\beta f_{mix}^{loc}[\{\phi_\alpha(y)\}] a(y) dy, \quad (2.2.4)$$

где β – это положение границы полимерной короны.

2.3 Минимизация энергии Гельмгольца

Равновесное пространственное распределение компонентов внутри микродоменов определяется минимумом суммарной энергии Гельмгольца. Она должна быть минимизирована по отношению к профилю объемных долей полимера при условии сохранения количества всех сортов частиц в системе. Для сферической мицеллы ($v = 2$) условие постоянства числа сегментов в цепях короны (в предположении, что ядро содержит только цепи B) запишется следующим образом:

$$\int_1^\beta \phi_A(y)y^2 dy = \frac{N_A}{(1+2)N_B} = \frac{N_A}{3N_B}, \quad (2.3.1)$$

N_A, N_B - количество сегментов в цепи A и B соответственно.

Минимизируя уравнение (2.1.3) по отношению к профилю объемных долей с учетом уравнения связи (2.3.1) методом множителей Лагранжа (т. е. переходя к большому термодинамическому потенциалу) и принимая во внимание уравнения (2.2.1-2.2.3), получаем уравнения Эйлера-Лагранжа для равновесных профилей в короне полимера ($1 \leq y \leq \beta$):

$$\Delta\tilde{\mu}_A(y) + R^2 B_A (1-y)^2 = \Lambda_A, \quad (2.3.2)$$

$$\Delta\tilde{\mu}_\alpha(y) = \Lambda_\alpha \quad \alpha \neq A, s(\text{solvent}), \quad (2.3.3)$$

где

$$\Delta\tilde{\mu}_i = \tilde{\mu}_i - \tilde{\mu}_s = \left(\frac{\delta f_{mix}^{loc}}{\delta \phi_i(y)} \right)_{j \neq i, s}, \quad (2.3.4)$$

$$\tilde{\mu}_i \equiv \frac{\mu_i}{N_i}, \quad (2.3.5)$$

а Λ_i – множители Лагранжа.

В выражении (2.3.4) f_{mix}^{loc} – локальное значение приведенной функции Гельмгольца смешения $f^{mix} = \frac{F^{mix} v^*}{kTV}$ (v^* - это объем сегмента, V – объем системы), а $\Delta\tilde{\mu}_i$ – обменный химический потенциал компонента i . Согласно предположению о локальной несжимаемости, $\sum_\alpha \phi_\alpha(y) = 1$, частицы не могут независимо входить в систему или выходить из нее, поэтому вместо химического потенциала используется разность химических потенциалов, отражающая равновесную работу обмена частиц одного сорта на другой. В (2.3.5) $\tilde{\mu}_i$ – приведенное на количество сегментов значение

химического потенциала компонента i . Предположение о локальной несжимаемости используется также для исключения одной переменной концентрации

Уравнения (2.3.2) и (2.3.3) были впервые выведены Жулиной для плоской геометрии [41,45,61]. Эти уравнения выражают требование постоянства локального химического потенциала во внешнем поле для частного случая, когда поле вызвано упругим растяжением цепей. Для многокомпонентной системы мы всегда имеем уравнение вида (2.3.2) для каждого блоксополимерного компонента и уравнения вида (2.3.3) для свободно перемещающихся частиц (коротких цепочек или небольших молекул).

Для свободного агрегата, находящегося в механическом равновесии с окружающим раствором, мы можем использовать условие исчезающего осмотического давления на краю щетки, как предложено Жулиной [12,13]:

$$P_{osm} = (-[\tilde{\mu}_s(y) - \tilde{\mu}_s^{bulk}])_{y=\beta} = 0, \quad (2.3.6)$$

Рассмотрим частный случай уравнений (2.3.2-2.3.3) для исследуемой системы. Функцию смешения возьмем из теории Флори-Хаггинса при условии, что длина цепи растворителя равна единице ($N_s = 1$):

$$f_{mix} = \phi_s \ln \phi_s + \sum_{\alpha \neq s} \frac{\phi_\alpha}{N_\alpha} \ln \phi_\alpha + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \chi_{ij} \phi_i \phi_j, \quad (2.3.7)$$

$$\frac{\partial f_{mix}}{\partial \phi_\alpha} = \frac{1}{N_\alpha} [\ln \phi_\alpha + 1] - [\ln \phi_s + 1] + \sum_{i=all} \phi_i (\chi_{\alpha i} - \chi_{s i}), \quad (2.3.8)$$

Важно отметить, что для блоксополимера первое слагаемое в выражении (2.3.8) пропадет, поскольку его молекулы в мицелле теряют трансляционную подвижность:

$$\frac{\partial f_{mix}}{\partial \phi_A} = -[\ln \phi_s + 1] + \sum_{i=all} \phi_i (\chi_{A i} - \chi_{s i}), \quad (2.3.9)$$

Для исследуемой системы, состоящей из биокон компонента (α), растворителя (s) и блоксополимера (A) A - B с сухим ядром (блоки B) при условии сферической геометрии ($v = 2$), имеем следующую систему уравнений, где индекс $poly$ относится к объемным долям компонентов в короне мицеллы:

$$\begin{cases} \frac{1}{N_\alpha} [\ln \phi_\alpha^{poly}(y) + 1] - [\ln \phi_s^{poly}(y) + 1] + \chi_{\alpha s} (\phi_s^{poly}(y) - \phi_\alpha^{poly}(y) + \phi_A(y)(\chi_{\alpha A} - \chi_{sA})) = \Lambda_\alpha^{poly} \\ -[\ln \phi_s^{poly}(y) + 1] + \chi_{sA} (\phi_s^{poly}(y) - \phi_A(y)) + \phi_\alpha^{poly}(y)(\chi_{\alpha A} - \chi_{\alpha s}) + R^2 B_A (1 - y)^2 = \Lambda_A \end{cases} \quad (2.3.10)$$

2.4 Методика расчета

На данный момент аналитическое решение уравнений (2.3.2-2.3.3) возможно в очень немногих случаях (примером может служить разбавленный раствор полимера в однокомпонентном растворителе [41,45,61]). Большое упрощение достигается в частном случае атермического раствора [62], но в общем случае требуется численное решение.

Мы не знаем заранее положение границы полимерной мицеллы (то есть β нам не известно), однако мы имеем условие (2.3.1) на основании которого, зная профиль объемной доли полимера, можно найти β . Для этого составляется уравнение:

$$\int_1^\beta \phi_A(y) y^2 dy - \frac{N_A}{3N_B} = 0, \quad (2.4.1)$$

В качестве метода решения (2.4.1) был выбран метод бисекции.

Для начала берется некоторое пробное значение $\beta = \beta_{try}$, при котором интеграл в правой части уравнения (2.4.1) вычисляется методом трапеции. Однако для этого требуется профиль объемных долей полимера при $y \in [1; \beta_{try}]$. Для получения этого профиля выполняются следующие вычисления:

- Зная объемные доли компонентов в растворе, можно рассчитать множитель Лагранжа Λ_α^{bulk} :

$$\frac{1}{N_\alpha} [\ln \phi_\alpha^{bulk} + 1] - [\ln \phi_s^{bulk} + 1] + \chi_{\alpha s} (\phi_s^{bulk} - \phi_\alpha^{bulk}) = \Lambda_\alpha^{bulk}, \quad (2.4.2)$$

При равновесии:

$$\tilde{\mu}_i^{bulk} = \tilde{\mu}_i^{poly} \quad i = \alpha, s, \quad (2.4.3)$$

Следовательно, на основании (2.3.3) и (2.3.4) имеем следующее равенство:

$$\Lambda_\alpha^{poly} = \Lambda_\alpha^{bulk}, \quad (2.4.4)$$

- Используя условие (2.4.4), составим следующую систему уравнений, решаемую на предполагаемой границе щетки:

$$\begin{cases} (\tilde{\mu}_s(y) - \tilde{\mu}_s^{bulk})_{y=\beta_{try}} = 0 \\ \frac{1}{N_\alpha} [\ln \phi_\alpha^{poly}(\beta_{try}) + 1] - [\ln \phi_s^{poly}(\beta_{try}) + 1] + \chi_{as}(\phi_s^{poly}(\beta_{try}) - \phi_\alpha^{poly}(\beta_{try})) + \phi_A(\beta_{try})(\chi_{\alpha A} - \chi_{sA}) = \Lambda_\alpha^{poly} \end{cases} \quad (2.4.5)$$

Решая систему уравнений (2.4.5) методом Ньютона, находим $\phi_\alpha^{poly}(\beta_{try}), \phi_s^{poly}(\beta_{try}), \phi_A(\beta_{try})$.

- Используя полученные значения объемных долей, находим Λ_A :

$$-[\ln \phi_s^{poly}(\beta_{try}) + 1] + \chi_{sA}(\phi_s^{poly}(\beta_{try}) - \phi_A(\beta_{try})) + \phi_\alpha^{poly}(\beta_{try})(\chi_{\alpha A} - \chi_{as}) + R^2 B_A(1 - \beta_{try})^2 = \Lambda_A, \quad (2.4.6)$$

- Зная множитель Лагранжа для полимера, решаем следующую систему уравнений методом Ньютона для ряда значений $y \in [1; \beta_{try}]$ с определенным интервалом:

$$\begin{cases} \frac{1}{N_\alpha} [\ln \phi_\alpha^{poly}(y) + 1] - [\ln \phi_s^{poly}(y) + 1] + \chi_{as}(\phi_s^{poly}(y) - \phi_\alpha^{poly}(y)) + \phi_A(y)(\chi_{\alpha A} - \chi_{sA}) = \Lambda_\alpha^{poly}, \\ -[\ln \phi_s^{poly}(y) + 1] + \chi_{sA}(\phi_s^{poly}(y) - \phi_A(y)) + \phi_\alpha^{poly}(y)(\chi_{\alpha A} - \chi_{as}) + R^2 B_A(1 - y)^2 = \Lambda_A \end{cases}, \quad (2.4.7)$$

Таким образом, мы находим профили объемных долей компонентов для $y \in [1; \beta_{try}]$.

Уравнение (2.4.1) будет решаться до тех пор, пока β_{try} не будет равно истинному значению β . До этого времени, как уже было сказано, методом бисекции будут каждый раз подбираться новые β_{try} , для каждой из которых вычисления, описанные выше (2.4.6-2.4.7), будут повторяться.

Выполнив все вычисления, мы найдем равновесное положение границы мицеллы, а также равновесные профили объемных долей компонентов в растворе. Для выполнения описанных расчетов был разработан алгоритм и написана программа на языке ФОРТРАН, см. приложение А.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Расчеты по разработанным алгоритмам были проведены для ряда модельных и экспериментально изученных систем с целью сделать выводы о возможности применения развитой теории для изучения распределения биокомпонента, а также для апробации алгоритма и программы.

Изначально была рассмотрена модельная система, соответствующая условиям, решаемой нами задачи, при помощи которой было изучено влияние на профиль объемной доли биокомпонента в короне таких молекулярных параметров как:

- Число сегментов в молекуле биокомпонента, N_{bio}
- Параметр Флори-Хаггинса для биокомпонента и растворителя, $\chi_{bio-solv}$
- Параметр Флори-Хаггинса для биокомпонента и полимера, $\chi_{bio-pol}$
- Половина линейного размера лиофобной части полимера, или радиус ядра, R
- Площадь, приходящаяся на одну полимерную цепь на границе короны с ядром (площадь на цепь), σ

При проведении модельных расчетов часть параметров модели имела фиксированные значения. Среди них:

- Объемные доли компонентов в растворе: $\phi_{bio}^{bulk} = 0,1$; $\phi_s^{bulk} = 0,9$
- Число сегментов в полимерном блоке, образующим корону:
 $N_A = 60$
- Длина сегмента Куна: $l_k = 0,68$ нм
- Параметр Флори-Хаггинса для блоков A и растворителя: $\chi_{pol-solv} = 0,0$
(данное значение соответствует гидрофильной мицеллярной короне)

На рис. 2 представлена зависимость рассчитанной по модели объемной доли компонентов системы в короне мицеллы от приведенной координаты y . Значение $y = 1$ соответствует границе короны с гидрофобным ядром, наибольшее значение y , показанное на рисунке, отвечает равновесной толщине набухшей короны, найденной согласно модели. Видно, что на границе с окружающим раствором локальные концентрации компонентов короны равны их значениям в объеме, как и необходимо.

Объемная доля полимера стремится к нулю, поскольку мы рассматриваем несжимаемые системы: $\phi_{bio}(y) + \phi_{pol}(y) + \phi_{solv}(y) = 1$.

Выбор параметров системы обусловлен следующими соображениями. Размер ядра и плотность прививки взяты такими, как в экспериментально исследованной системе [9]. Параметр $\chi_{bio-solv}$ взят таким, чтобы обеспечить неограниченную взаимную растворимость биокон компонента в растворителе (см. рис 17), но в то же время сохранить биокон компонент лишь умеренно гидрофильным. Из рисунка видно, что несмотря на предпочтительность взаимодействий биокон компонента с полимером по сравнению с растворителем (соотношение параметров Флори), биокон компонент предпочитает не концентрироваться в мицелле (проявляются эффекты исключенного объема в плотной мицеллярной короне).

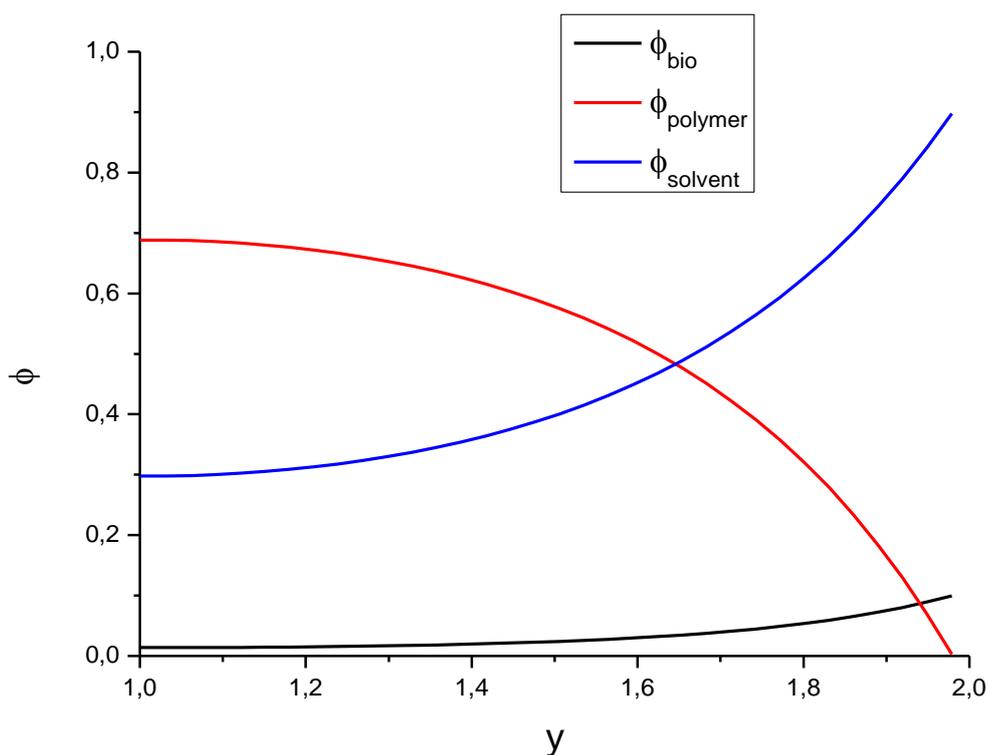


Рисунок 2. Профили объемных долей компонентов системы в короне. Параметры модели: $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$; $\chi_{bio-solv} = 0,3$; $\chi_{bio-pol} = 0,05$; $N_{\alpha} = 2$; $R = 23 \text{ нм}$.

Полученные профили характерны для большинства систем с относительно плотной полимерной короной (низкой площадью на полимерную цепь). При

уменьшении плотности короны (увеличении σ) почти в 3 раза график для объемной доли растворителя лежит выше графика объемной доли полимера, следовательно, они не пересекаются. Это обусловлено тем, что при увеличении σ большее количество растворителя может проникнуть вглубь короны, вследствие увеличения расстояния между полимерными цепями. Результаты расчета при параметрах, указанных выше, но с $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$ приведены на рис.3.

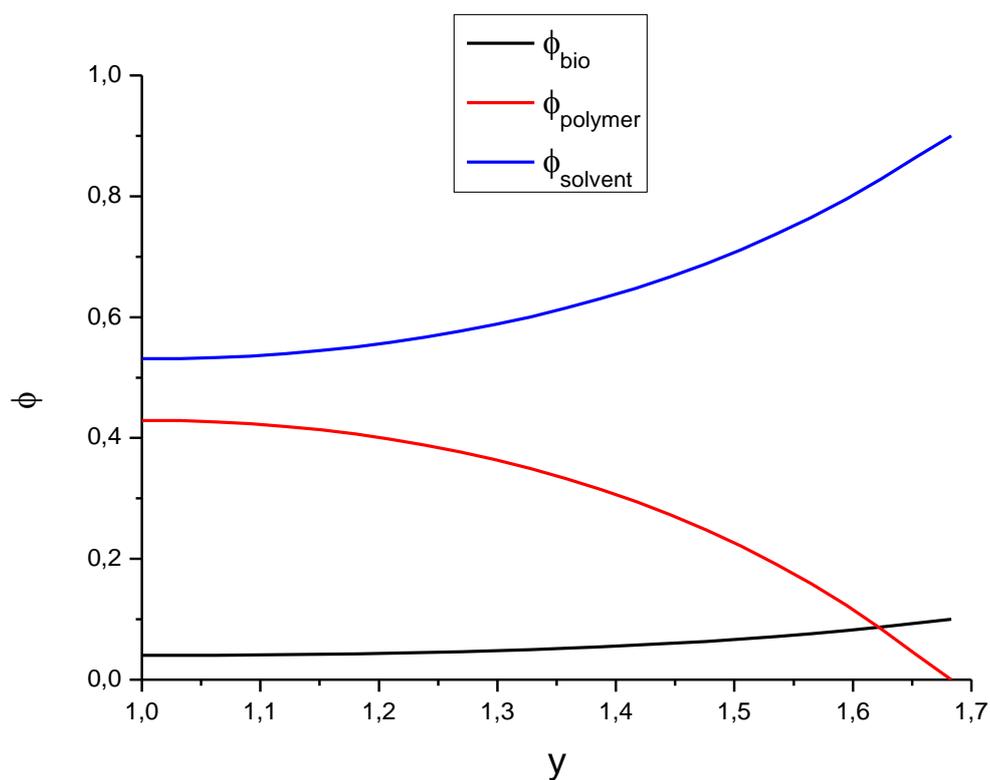


Рисунок 3. Профили объемных долей компонентов системы в короне при большей площади на полимерную цепь.

Рис. 4 демонстрирует влияние числа сегментов в молекуле биокомпонента на профиль его объемной доли.

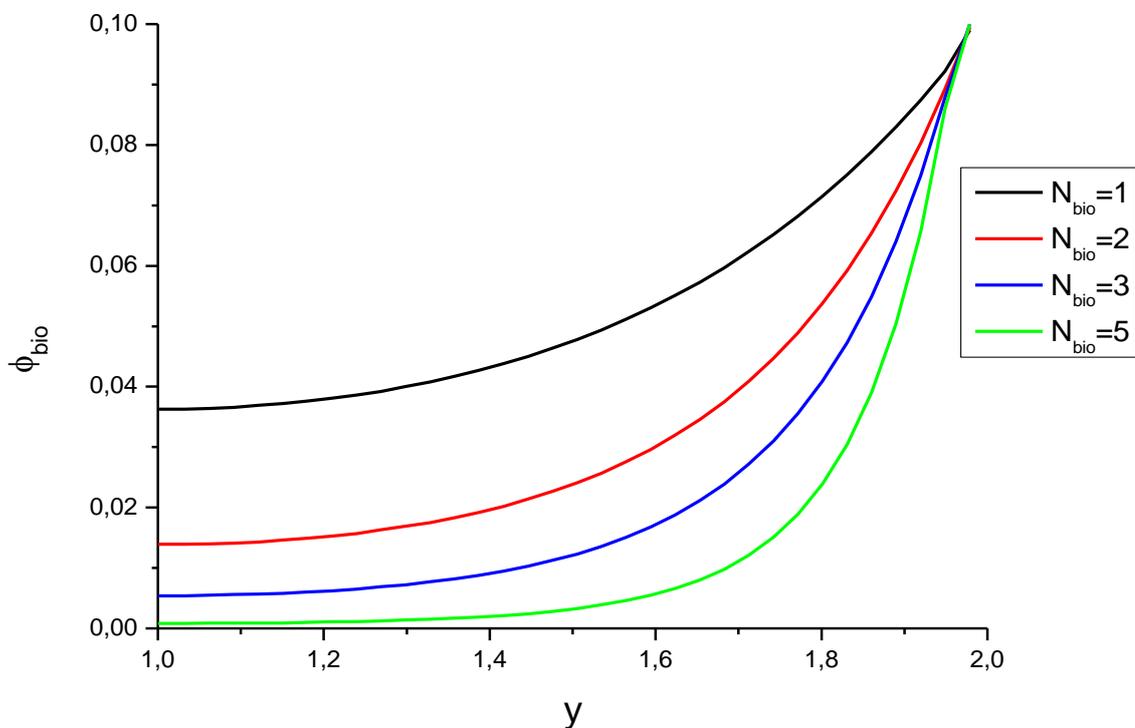


Рисунок 4. Профили объемных долей биокомпонента в короне при различных N_{bio} . $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$; $\chi_{bio-solv} = 0,3$; $\chi_{bio-pol} = 0,05$; $R = 23 \text{ нм}$.

Видно, что увеличение размера биокомпонента ухудшает его способность проникать в корону полимера. Даже при увеличении размера от одного сегмента до двух, объемная доля уменьшается значительно, не говоря о том, что при $N_{bio} = 5$ биокомпонент практически не проникает в глубину короны полимера, концентрируясь исключительно на границе. Полученный результат обусловлен эффектами исключенного объема и является вполне ожидаемым, ведь при заданной площади на полимерную цепь молекуле тем труднее проникнуть в корону полимера, чем больше ее размер.

Следующим шагом было изучение этого влияния, но при большей площади на полимерную цепь, которая увеличивалась за счет увеличения количества сегментов в блоке, образующем ядро (уменьшение числа цепей в ядре при его фиксированном радиусе). На рис.5 представлена зависимость объемной доли биокомпонента в короне

от приведенной координаты при большем (чем на рис 4) значении площади на одну полимерную цепь при различных N_{bio} .

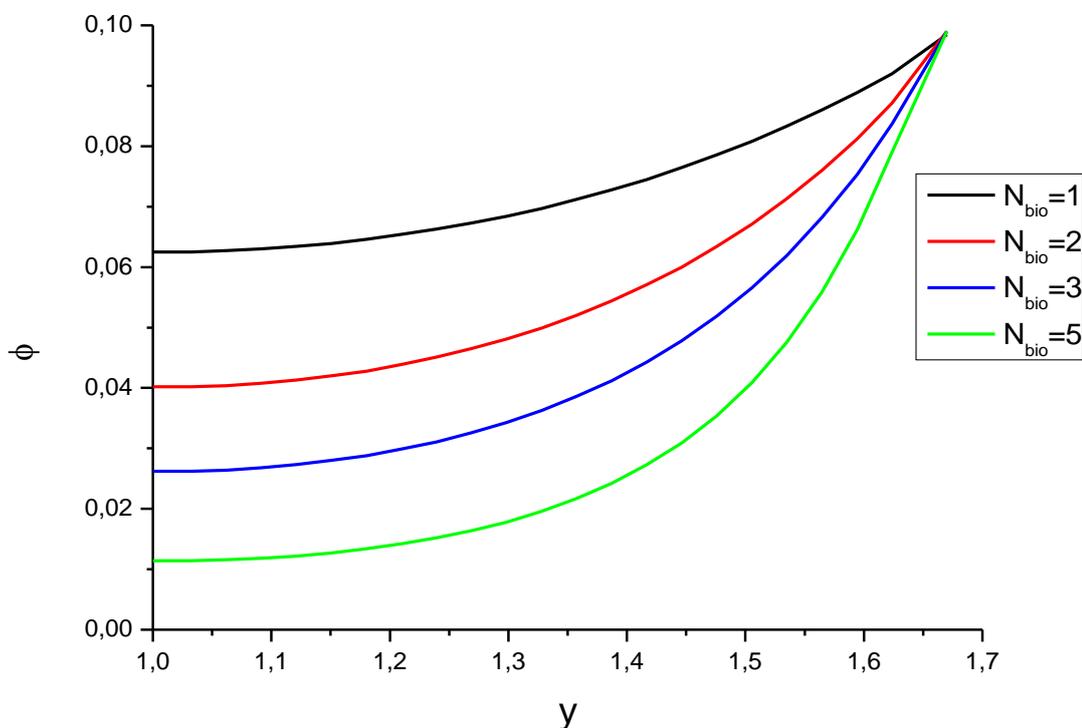


Рисунок 5. Профили объемных долей биоконпонента в короне при различных N_{bio} . $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$, остальные параметры модели как на Рис.4.

Видно, что тенденции, наблюдаемые на рис.4, сохранились. Однако характер профиля несколько изменился. Так при $N_{bio} = 5$ не наблюдается резкого падения объемной доли при незначительном отдалении от границы щетки по направлению к ядру. При $N_{bio} = 2, N_{bio} = 3$ профили объемной доли стали менее резкими. Полученные результаты вполне логичны, поскольку при увеличении площади на полимерную цепь увеличивается расстояние между блоками, образующими корону, корона становится более рыхлой и, как следствие, молекуле биоконпонента заданного размера проще проникнуть в нее. Это обстоятельство видно из значений объемных долей на границе с ядром: при большем значении σ для каждого числа сегментов биоконпонента объемные доли больше, чем при меньшем значении σ соответственно.

Важной характеристикой способности мицелл накапливать биоконпонент является число молекул биоконпонента, приходящихся на одну полимерную цепь:

$N_c \equiv \frac{A(R)R \int_1^{beta} 4\pi y^2 \phi_{bio} dy}{v^* N_{bio} n_{chains}}$, где v^* – это объем одного сегмента биоконпонента, а $n_{chainsA}$ – число полимерных цепей в агрегате. Результаты расчета для систем из рис. 4 и 5 даны в табл. 1.

N_α	N_c при $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$	N_c при $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$
1	99,8	213,0
2	34,3	77,2
3	14,5	42,1
5	5,29	18,1

Таблица 1. Значения N_c для систем из рис. 4 и 5.

Видно, что увеличение площади на цепь оказывается наиболее эффективным для биоконпонента с наиболее объемистыми молекулами $N_\alpha = 5$: для них в приведенном примере число солюбилизированных мицеллой молекул возрастает в 3,4 раза.

Далее рассмотрено влияние параметра Флори-Хаггинса для взаимодействующей пары полимер-биоконпонент на профиль объемной доли последнего. Расчеты проводились при следующих параметрах системы: $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$; $\chi_{bio-solv} = 0,3$; $N_{bio} = 2$; $R = 23 \text{ нм}$. Количество сегментов в биоконпоненте было выбрано равное двум, поскольку это отвечает наиболее встречающемуся случаю. На рис.6 приведены профили объемных долей биоконпонента при различных $\chi_{bio-pol}$.

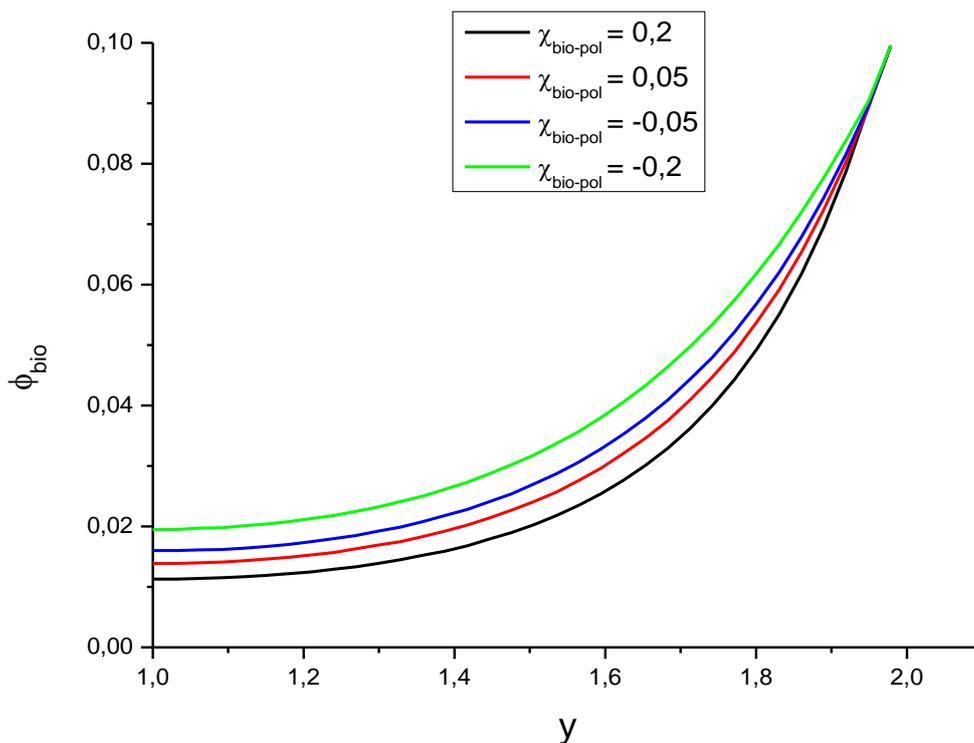


Рисунок 6. Профили объемных долей биокомпонента в короне при различных значениях параметра Флори-Хаггинса для пары биокомпонент - полимер. $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$.

Видно, что система демонстрирует весьма тривиальное поведение: при увеличении $\chi_{bio-pol}$ объемная доля биокомпонента при данной приведенной координате уменьшается.

Результаты расчета при большей площади на полимерную цепь, $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$ (но с неизменными прочими параметрами системы) представлены на рис.7.

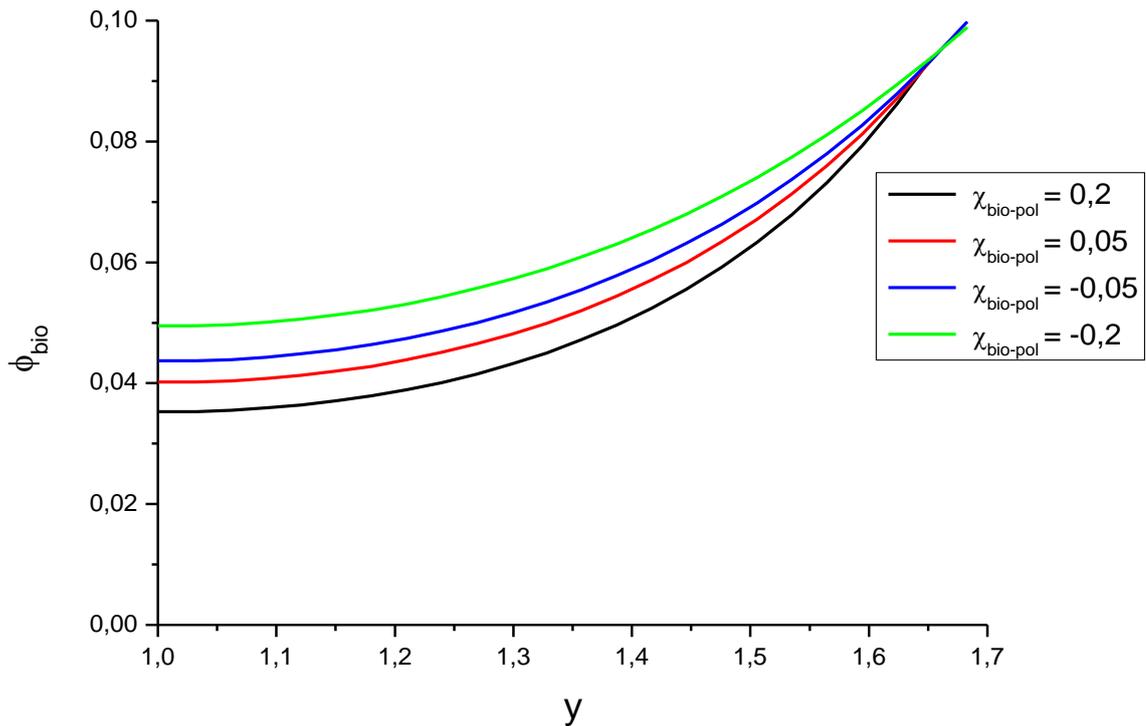


Рисунок 7. Профили объемных долей биокомпонента в короне при различных значениях параметра Флори-Хаггинса для пары биокомпонент – полимер. $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$.

Из приведенных графиков видно, что тенденции аналогичны тем, которые наблюдались при сравнении рис.4 и рис.5. По той же причине (увеличение расстояния между блоками, образующих корону) спад объемной доли при уменьшении приведенной координаты для каждого значения параметра Флори-Хаггинса при большей площади на полимерную цепь происходит не так быстро, а ее значение на границе с ядром больше. Рассчитанные значения N_c приведены в табл. 2 .

$\chi_{bio-pol}$	N_c при $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$	N_c при $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$
0.2	27,4	72,2
0.05	34,3	77,2
-0.05	36,3	89,8
-0.2	39,8	95,5

Таблица 2. Значения N_c для систем из рис. 6 и 7.

Далее было рассмотрено влияние параметра Флори-Хаггинса для пары биоконтакт-растворитель на профиль объемной доли биоконтакта. Расчеты проводились при следующих параметрах системы: $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$; $\chi_{bio-pol} = 0,05$; $N_{bio} = 2$; $R = 23 \text{ нм}$. На рис.8 приведены полученные результаты.

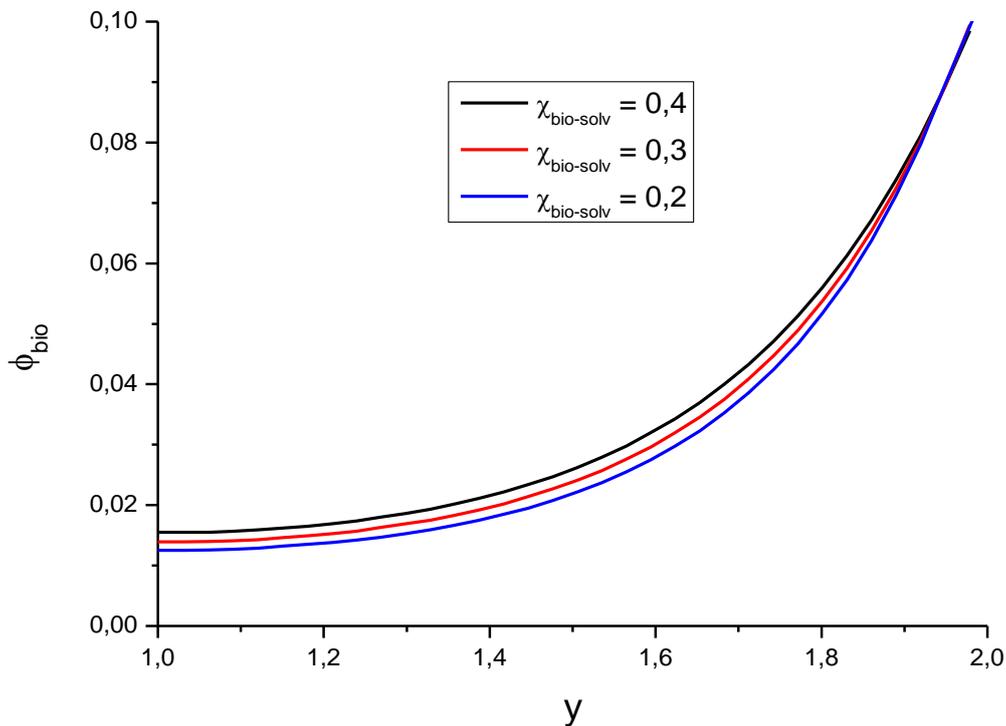


Рисунок 8. Профили объемных долей биоконтакта в короне при разных значениях параметра Флори-Хаггинса для пары биоконтакт-растворитель.

Из графиков видно, что при уменьшении параметра Флори-Хаггинса при данном значении приведенной координаты значение объемной доли биоконтакта

уменьшается. Это связано с тем, что выигрыш в энергии при переходе биокон компонента из раствора в полимер уменьшается. Таким образом, чем меньше значение $\chi_{bio-solv}$ тем более сольвофильным (в нашем случае гидрофильным) является растворимый компонент и наоборот, чем больше значение $\chi_{bio-solv}$, тем он более сольвофобный (гидрофобный).

Как и в предыдущих примерах, данное влияние было рассмотрено при большей площади на полимерную цепь. Были выполнены расчеты при тех же параметрах системы, что и при меньшей площади на цепь, но $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$. На рис.9 представлены результаты расчета.

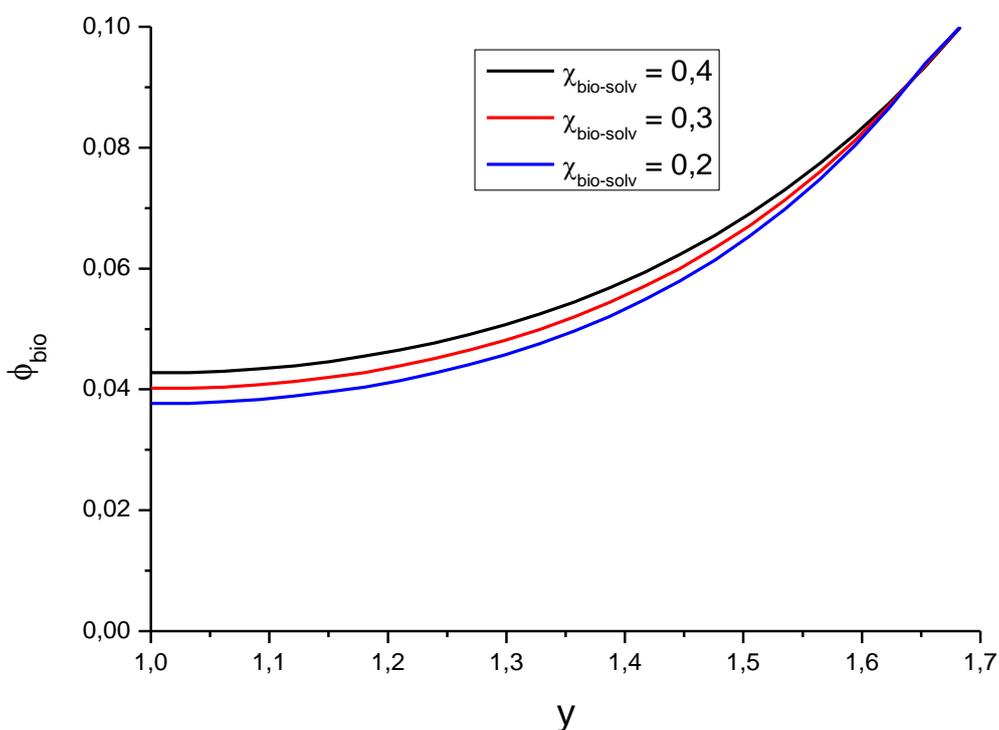


Рисунок 9. Профили объемных долей биокон компонента в короне при разных значениях параметра Флори-Хаггинса для пары биокон компонент-растворитель при большой площади на цепь, $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$.

Наблюдаемые тенденции аналогичны описанному выше при сравнении рис.4 с рис.5 и рис.6 с рис.7. Рассчитанные величины N_c представлены в табл. 3.

$\chi_{bio-solv}$	N_c при $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$	N_c при $\sigma = 246,1 \text{ \AA}^2$
0.4	35,8	88,8
0.3	34,3	77,2
0.2	28,8	74,9

Таблица 3. Значения N_c для систем из рис. 8 и 9.

Затем было рассмотрено влияние радиуса полимерного ядра на профиль объемной доли биокон компонента. Серия расчетов проводилась при следующих параметрах системы: $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$; $\chi_{bio-solv} = 0,3$; $\chi_{bio-pol} = 0,05$; $N_\alpha = 2$; $R = 23 \text{ нм}$. Результаты представлены на рис.10.

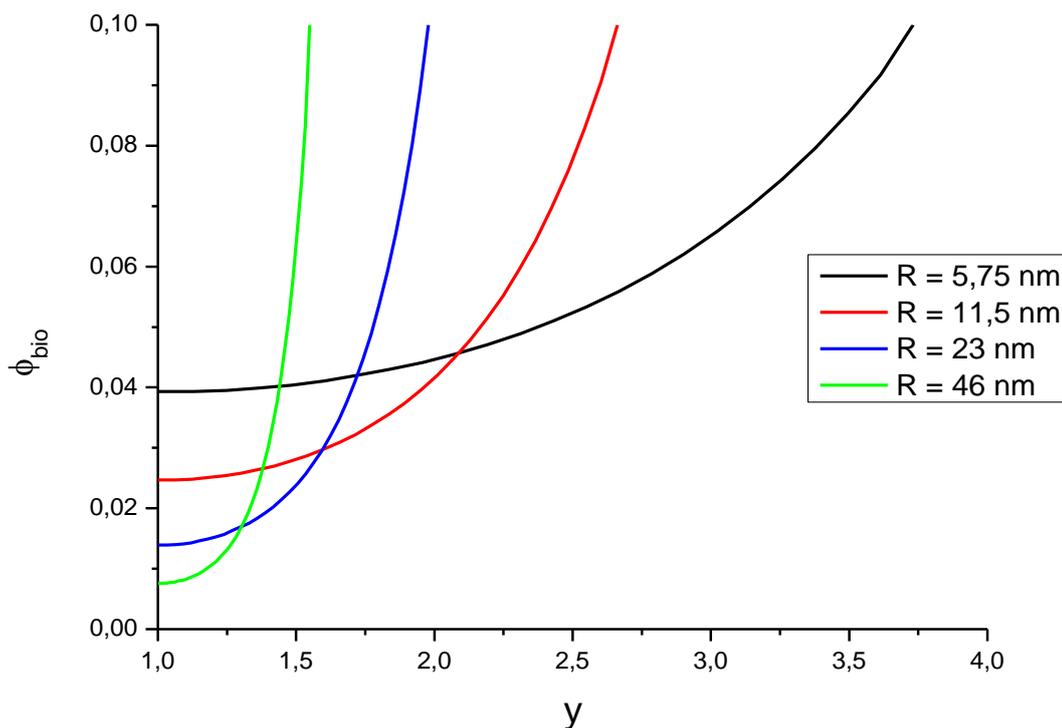


Рисунок 10. Профили объемных долей биокон компонента при различных значениях радиуса ядра при заданной площади на полимерную цепь.

Поскольку $y = \frac{z}{R}$, то при увеличении радиуса ядра при фиксированной площади на полимерную цепь, приведенная координата будет уменьшаться для данного z и, как следствие, положение границы полимерной короны, выраженное

через u , будет все ближе к ядру. Это обстоятельство видно на представленных графиках. Важно отметить увеличение объемной доли биокомпонента вблизи ядра при меньших R . Обусловлено это тем, что чем меньше размер ядра, тем больше кривизна агрегата и тем рыхлее корона при заданной площади прививки цепей короны к ядру

Интересным представляется случай системы, когда выигрыш в энергии при взаимодействии биокомпонента с полимером значителен ($\chi_{bio-pol} < 0$), то есть биокомпонент взаимодействует с полимером специфически, а $\chi_{bio-solv}$ увеличивается, что соответствует росту гидрофобности биокомпонента (рис.17). Данные условия в наибольшей степени соответствуют системам, исследованным экспериментально в работах [4-7,9]. Для начала было изучено влияния количества сегментов биокомпонента на профиль его объемной доли, поскольку интересно посмотреть, как поведет себя в данном случае биокомпонент с большим числом сегментов. Результаты представлены на рис.11.

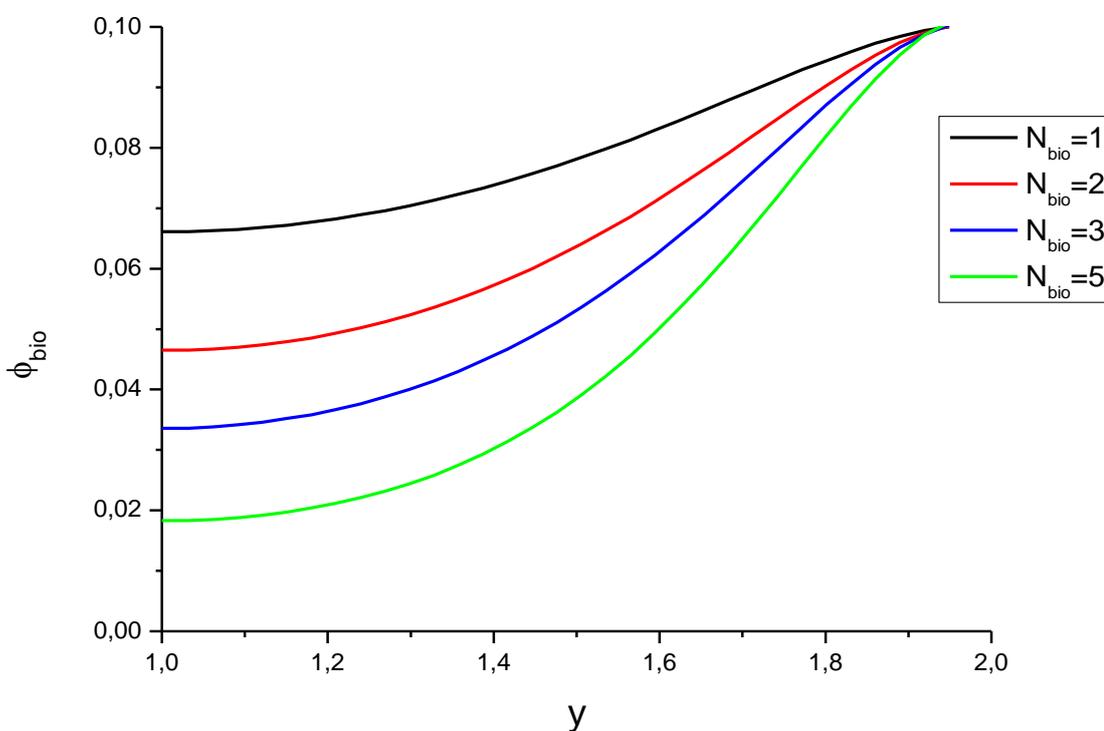


Рисунок 11. Профили объемных долей биокомпонента в короне при разных размерах молекулы биокомпонента. $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$; $R = 23 \text{ нм}$; $\chi_{bio-solv} = 0,4$; $\chi_{bio-pol} = -0,8$ (выигрыш в энергии при взаимодействии биокомпонента с полимером значителен).

Изменения, наблюдаемые по мере увеличения числа сегментов на рис 11 и на рис.4, сходны. Однако вид функциональной зависимости значительно отличается. Так, например, при числе сегментов равном 5 не наблюдается такого резкого падения объемной доли по направлению к ядру. На небольшом расстоянии от границы щетки имеется некий «зачаток» максимума, что является отражением специфического взаимодействия между биокомпонентом и полимером. Тем не менее, для полноты картины необходимо подобрать такие параметры системы, при которых этот максимум был бы четко выражен. Это и было сделано в следующей серии расчетов. Для этого параметр Флори-Хаггинса для пары биокомпонент-растворитель взяли равным 1,0 (тем самым увеличив гидрофобность биокомпонента), а все остальные характеристики системы взяли такими же, как и в предыдущем расчете. Результаты приведены на рис.12.

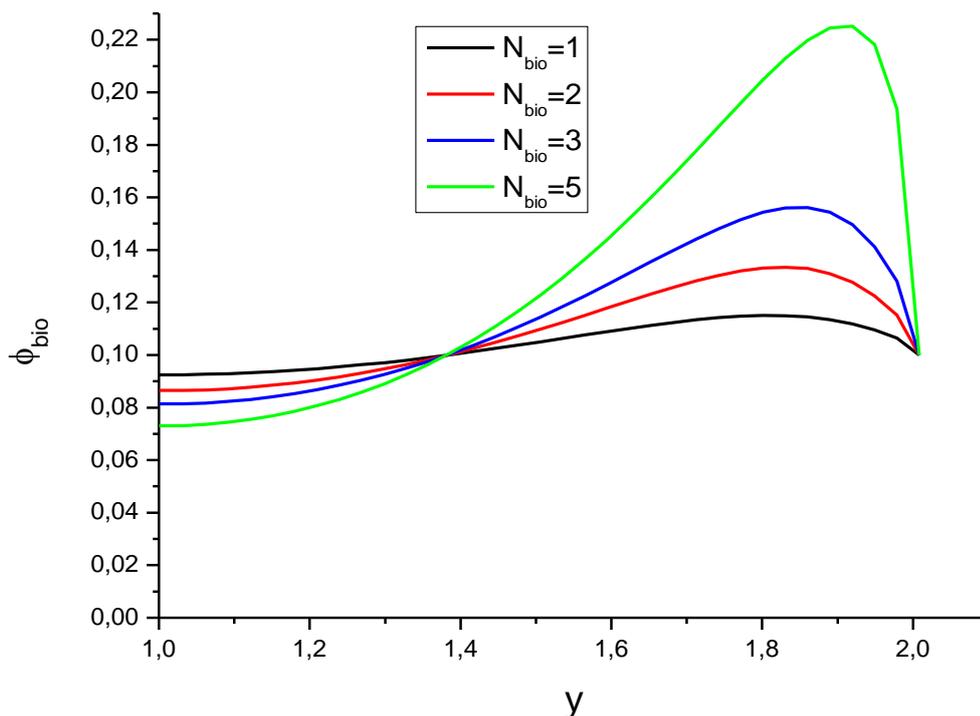


Рисунок 12. Профили объемных долей биокомпонента в короне при разных количествах сегментов биокомпонента. Существенный выигрыш в энергии при взаимодействии биокомпонента с полимером приводит к концентрированию биокомпонента во внешней части короны.

На рис.12 уже отчетливо видны максимумы профилей объемной доли биокомпонента. С увеличением числа сегментов биокомпонента максимум становится более выраженным, а его положение сдвигается все ближе к границе полимерной короны. Бросается в глаза то, что при числе сегментов биокомпонента равном 5 объемная доля его в короне в максимуме более чем в 2 раза больше его объемной доли в растворе. Чем больше молекула, тем больше проявляются эффекты исключенного объема, выталкивающие ее из объема раствора в полимерный агрегат. Однако в силу небольшой площади на полимерную цепь большие молекулы биополимера не могут проникнуть вглубь полимера и поэтому концентрируются недалеко от границы короны.

Далее были проведены серии расчетов с целью изучения влияния параметров системы на максимум объемной доли. Рассмотрена система со следующими параметрами: $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$; $\chi_{bio-pol} = -0,8$; $N_{bio} = 5$; $R = 23 \text{ нм}$ при различных $\chi_{bio-solv}$. Количество сегментов биокомпонента было выбрано равным 5, так как при данном значении максимум наиболее выражен. Результаты расчетов приведены на рис.13

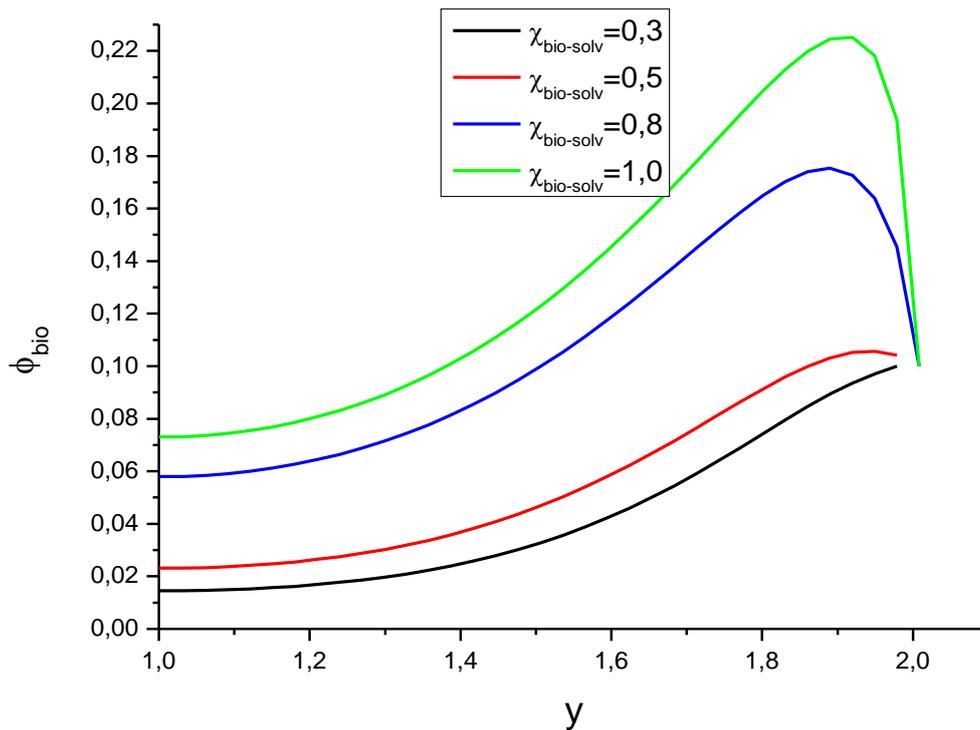


Рисунок 13. Профили объемных долей биоконпонента в короне при разных значениях параметра Флори-Хаггинса для пары растворитель-биоконпонент в случае сильного взаимодействия между последним и полимером ($\chi_{bio-pol} = -0,8$; $N_{bio} = 5$).

На основании графиков видно, что подобие максимума для большой молекулы биоконпонента наблюдается уже при θ -растворителе. Как и следовало ожидать, при дальнейшем увеличении $\chi_{bio-solv}$, значение в максимуме резко возрастает.

Для проведения расчетов при больших $\chi_{bio-solv}$, необходимо уменьшить значение ϕ_{bio}^{bulk} , поскольку для $\phi_{bio}^{bulk} = 0,1$ (при данном значении проводились все предыдущие расчеты) максимальное значение $\chi_{bio-solv}$, при котором система остается гомогенной, соответствует 1,0 (рис.17). По этой причине для дальнейшего исследования влияния параметра Флори-Хаггинса пары растворитель-биоконпонент на профиль объемной доли в короне последнего было взято значение $\phi_{bio}^{bulk} = 1 \cdot 10^{-3}$. Результаты расчета при $1,1 \leq \chi_{bio-solv} \leq 1,6$ для данной объемной доли биоконпонента в объеме раствора представлены на рис.14.

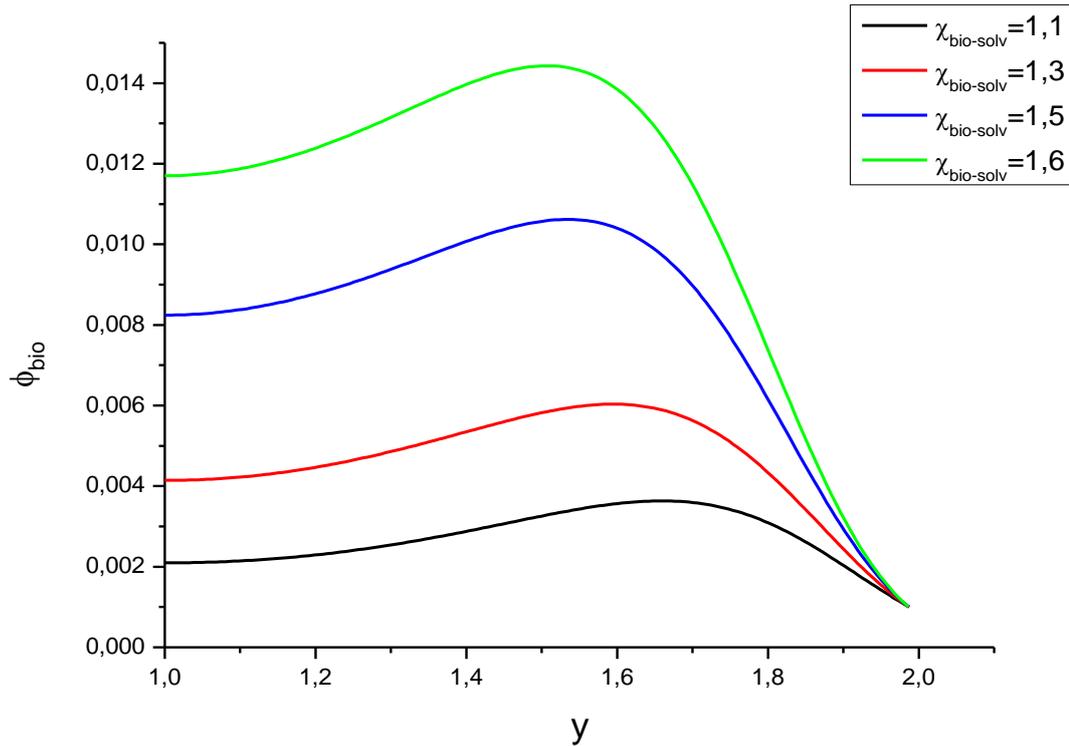


Рисунок 14. Профили объемных долей биокон компонента в короне для различных значениях параметра Флори-Хаггинса для пары растворитель-биокон компонент при $\phi_{bio}^{bulk} = 1 \cdot 10^{-3}$ в случае сильного взаимодействия между последним и полимером ($\chi_{bio-pol} = -0,8$; $N_{bio} = 5$).

При сравнении графиков на рис.13 и рис.14 видно, что тенденция, согласно которой при увеличении $\chi_{bio-solv}$, значение в максимуме возрастает, сохранилась. Однако вид профиля объемной доли биокон компонента значительно различается. В случае $\phi_{bio}^{bulk} = 1 \cdot 10^{-3}$ биокон компонент концентрируется гораздо ближе к ядру мицеллы, а спад его объемной доли после прохождения максимума происходит более плавно. Все последующие расчеты для модельной системы проводились, как и прежде, при $\phi_{bio}^{bulk} = 0,1$.

Затем было исследовано влияние площади, приходящейся на полимерную цепь на границе короны с ядром. Была проведена серия расчетов при различных значениях σ при прочих параметрах системы, соответствующие самому выраженному максимуму объемной доли: $\chi_{bio-solv} = 1,0$; $\chi_{bio-pol} = -0,8$; $N_{\alpha} = 5$; $R = 23$ нм. Полученные результаты приведены на рис. 1.

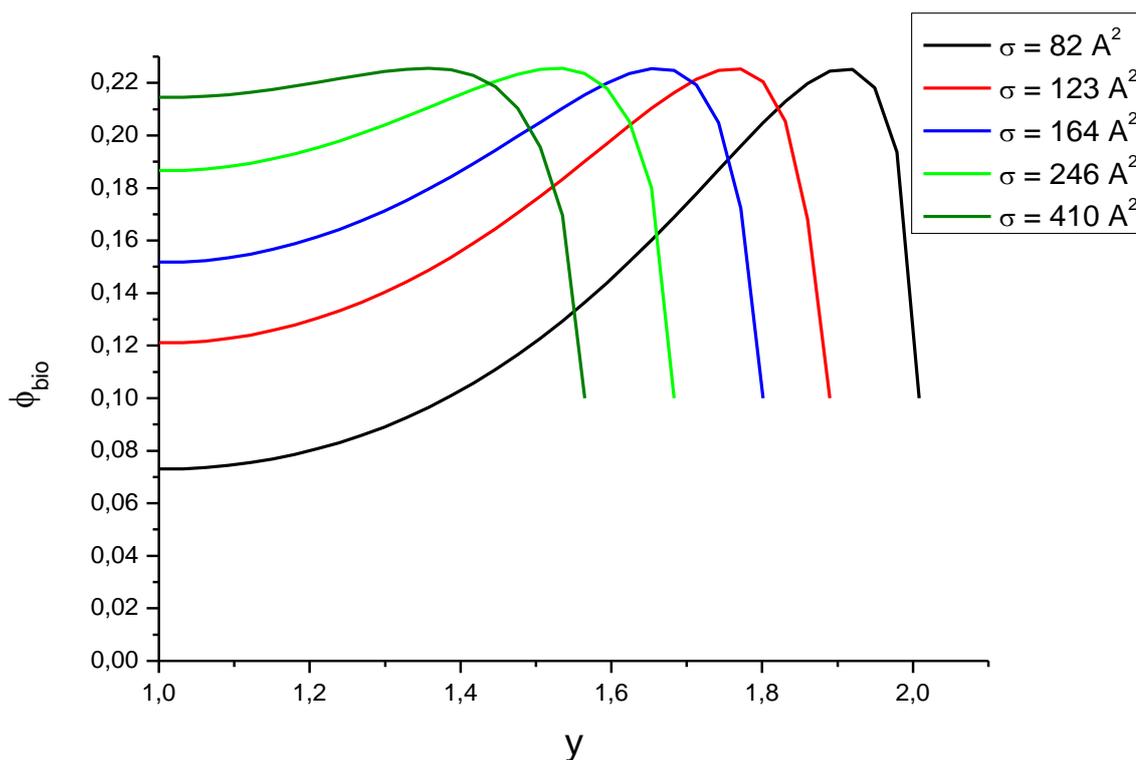


Рисунок 15. Профили объемных долей биоконпонента в короне при разных значениях площади на полимерную цепь в случае сильного взаимодействия между биоконпонентом и полимером ($\chi_{bio-pol} = -0,8$; $N_{bio} = 5$).

Из представленных графиков видно, что при увеличении площади прививки полимерной цепи значение объемной доли в максимуме практически не изменяется, а вот значение на границе с ядром увеличивается. При самом большом значении площади объемная доля биоконпонента после достижения максимума практически не изменяется.

В завершение изучения максимумов объемных долей было рассмотрено влияние параметра Флори-Хаггинса для пары биоконпонент-полимер. Расчеты были проведены при $\chi_{bio-solv} = 1,0$; $\sigma = 81,7 \text{ \AA}^2$; $N_{\alpha} = 5$; $R = 23 \text{ нм}$. Результаты даны на рис.16.

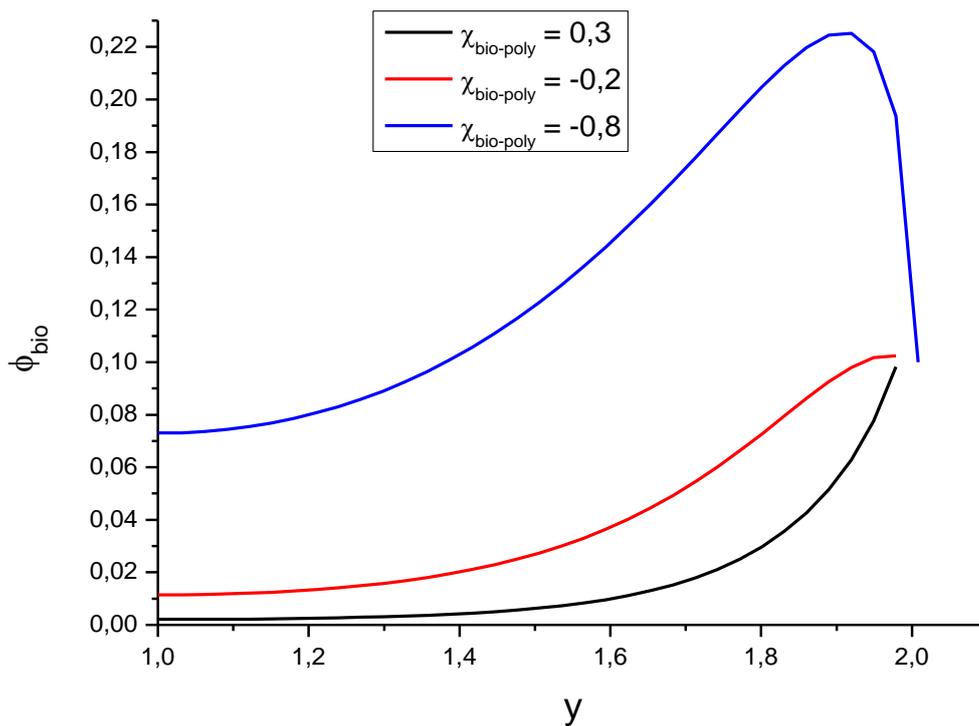


Рисунок 16. Профили объемных долей биоконпонента в короне при разных значениях параметра Флори-Хаггинса для пары биоконпонент-полимер в случае $\chi_{bio-solv} = 1,0$ и $N_{\alpha} = 5$.

Из рис.16 видно, что при $\chi_{bio-pol} > 0$ максимума не наблюдается. Несмотря на гидрофобность, биоконпонент с трудом проникает в корону. Это видно по тому, насколько быстро уменьшается его объемная доля при движении к ядру. Максимум появляется при $\chi_{bio-pol} = -0,2$ а при $\chi_{bio-pol} = -0,8$ становится ярко выраженным.

По результатам проведенных модельных расчетов можно сделать несколько выводов качественного характера. Большей эффективности захвата биоконпонента короной мицеллы способствует их мелкодисперсность (малость ядра), наличие сильного специфического взаимодействия между биоконпонентом и блоками короны, низкая степень прививки (увеличение длины цепей блоков, образующих ядро, либо уменьшение степени прививки полимера к частицам латекса), увеличение гидрофобности самого биоконпонента. Сформулированные качественные выводы не являются неожиданными. Однако модельные расчеты позволили получить и весьма нетривиальный результат - возможно подобрать такое сочетание молекулярных параметров системы, когда биоконпонент внутри агрегата концентрируется вблизи

границы мицеллярной короны (где его локальная концентрация существенно превышает концентрацию в объеме раствора), что весьма важно при контролируемом высвобождении биопрепаратов.

В заключение был проведен расчет для одной из систем, описанной в работе голландских авторов [9]. Выбор пал на систему с наиболее сольвофильным биокомпонентом. Система представляет из себя диблоксополимер $A-B$, где блок B считается сольвофобным, и раствор биокомпонента. Параметры системы представлены в табл.4.

N_A	45
N_B	28
N_{bio}	2
$\chi_{bio-solv}$	0,99
χ_{bio-A}	0
χ_{A-solv}	0,4

Таблица 4. Параметры системы для которой проводилось сопоставление результатов.

В данной статье на основании профилей концентрации биокомпонента в растворе была рассчитана фазовая диаграмма, при помощи которой для каждой экспериментально измеренной растворимости биокомпонента в растворе ставится в соответствие значение $\chi_{bio-solv}$. Корреляция растворимости и параметров Флори-Хаггинса, а также полученная бинодаль воспроизведена на рис.17.

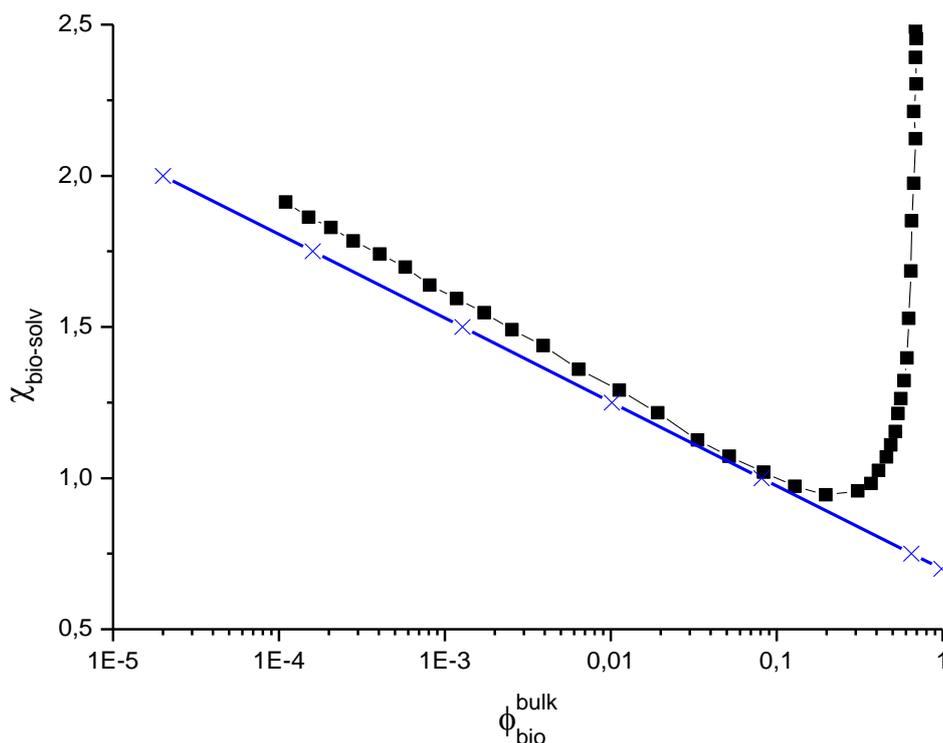


Рисунок 17. Корреляция растворимости и параметров Флори-Хаггинса (синие крестики), а также рассчитанная по модели Флори-Хаггинса бинодаль для системы растворитель – эквивалент биокон компонента из работы [9] (черные квадраты).

Поскольку в работе [9] в отличие от предложенной модели рассматривается случай, когда биокон компонент может проникать в ядро мицеллы, а цепи блоксополимера в мицелле лишь умеренно сегрегированы, радиус ядра является не вполне определенной величиной. Из графика объемных долей гидрофильной и гидрофобной цепей блоксополимера, представленного в работе [9] (профиль объемной доли биокон компонента воспроизведен нами на рис.19), видно, что радиус ядра лежит в интервале от 4нм до 5нм. По этой причине была выполнена серия расчетов при различных значениях R и, соответственно, σ . Результаты представлены на рис.18.

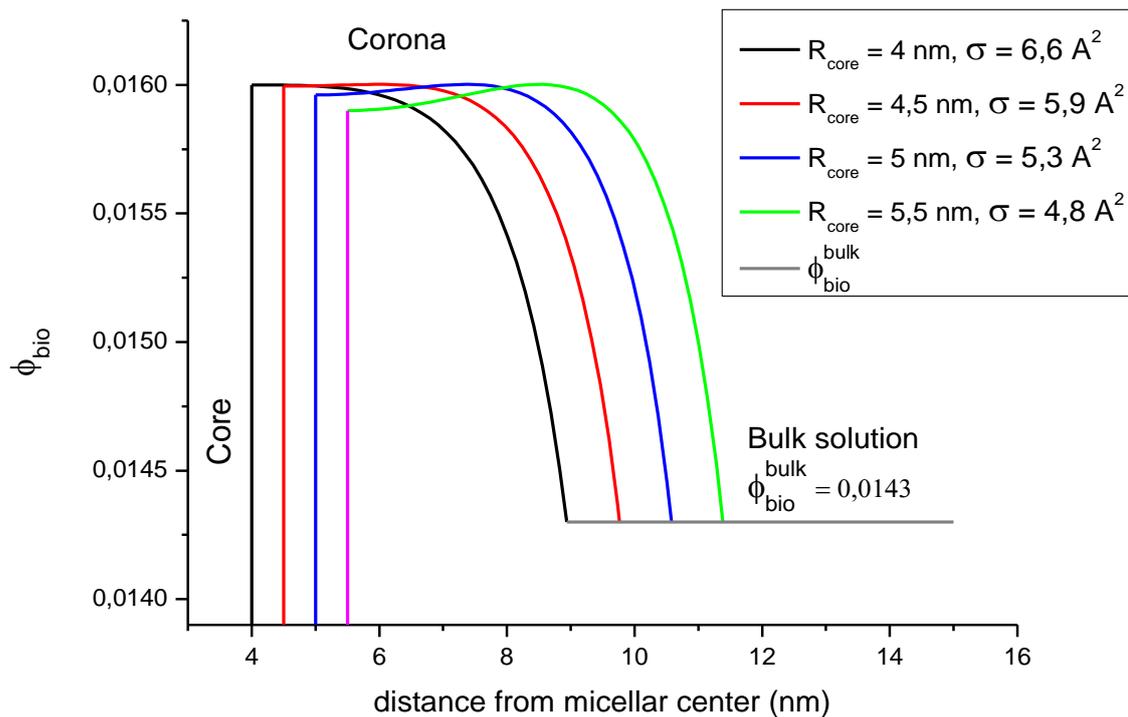


Рисунок 18. Профили объемной доли биоконпонента, полученные на основании предложенной модели, при параметрах системы, приведенных в табл.4 для разных значений радиуса ядра мицеллы при $\phi_{\text{bio}}^{\text{bulk}} = 1,43 \cdot 10^{-2}$.

На рис.18 область короны мицеллы обозначена «Corona», область ядра мицеллы «Core», при этом $\phi_{\text{bio}} = 0$ для ядра мицеллы, поскольку в рассматриваемой нами модели считается, что биоконпонент в ядро не проникает.

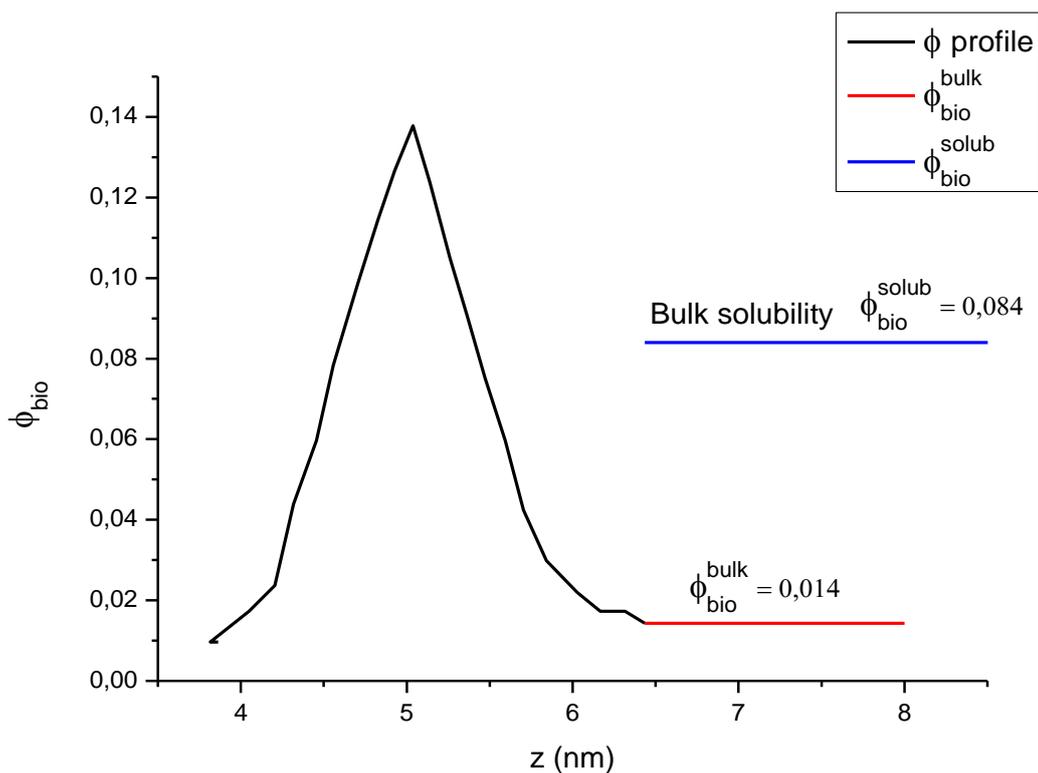


Рисунок 19. Профиль объемной доли биокон компонента, полученный в работе [9], при параметрах системы, приведенных в табл. 4. $\phi_{bio}^{bulk} = 1,43 \cdot 10^{-2}$.

Сравнивать графики, представленные на рис.18 и 19 можно лишь качественно, поскольку, как уже было отмечено ранее, биокон компонент в работе [9] может проникать в ядро мицеллы, при этом меняя радиус ядра. По всей видимости, это обстоятельство сказывается на такой разнице в порядках объемных долей биокон компонента в короне. Несмотря на это профили имеют сходную форму: имеется выраженный максимум.

Поскольку из рис.19 видно, что объемная доля биокон компонента в растворе (ϕ_{bio}^{bulk}) меньше его растворимости в объемной фазе (ϕ_{bio}^{solub}), была выполнена серия расчетов для $\phi_{bio}^{bulk} = \phi_{bio}^{solub}$ при прочих неизменных параметрах системы для ряда значений R_{core} . Результаты представлены на рис.20.

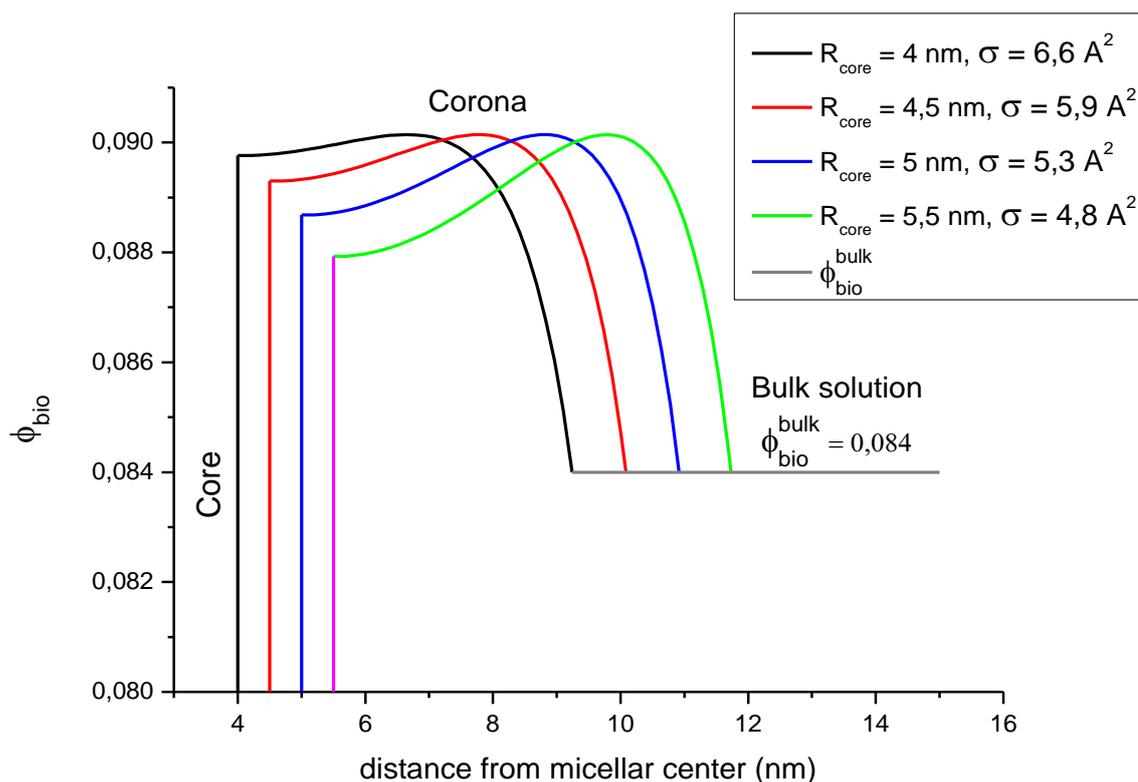


Рисунок 20. Профили объемной доли биокомпонента, полученные на основании предложенной модели, при параметрах системы, приведенных в табл. 4, для разных значений радиуса ядра мицеллы при $\phi_{bio}^{bulk} = 8,4 \cdot 10^{-2}$.

На рис.20 как и на рис.18 область короны мицеллы обозначена «Corona», область ядра мицеллы «Core», при этом $\phi_{bio} = 0$ для ядра мицеллы. Вид профилей совпадает на качественном уровне.

При сравнении рис.20 и 19 можно сделать аналогичные выводы, как при сравнении последнего с рис.18: качественно профили совпадают.

Видно, что модель, используемая в настоящей работе, не дает столь же значительного скачка объемной доли биокомпонента в короне, как в работе [9] (см. рис.19). Указанное различие обусловлено тем, что в модели работы [9] диблоксополимерные агрегаты имеют более рыхлую структуру. Проникновение гидрофобного биокомпонента в агрегат облегчается кардинальной реорганизацией всего агрегата, включая его ядро. В настоящей работе моделируются агрегаты с фиксированными ядрами, непроницаемыми для биокомпонента, который, несмотря на гидрофобность, испытывает эффективное отталкивание со стороны ядра и ближних к нему участков цепей в короне и поэтому меньше проникает в агрегат.

Настоящая модель может быть естественным образом распространена на самоорганизующиеся агрегаты с незастеклованными ядрами: для этого уравнения Эйлера-Лагранжа необходимо решать не только для короны, но и для ядра мицеллы, разрешив проникновение компонентов раствора во все области агрегата. При этом, однако, возникает необходимость оценки стабильности агрегированных структур различных размеров и форм. Рассмотрение таких систем могло бы явиться одной из перспектив дальнейшего развития предлагаемого подхода.

Проведено сопоставление радиусов мицелл, рассчитанных в настоящей работе ($R_{micelle}^{calc}$) и в работе [9] (R_H^{SF-SCF}) с экспериментальными гидродинамическими радиусами (R_H^{exp}) [9]. Важно отметить, что в предложенной нами модели радиус мицеллы слабо зависит от каких-либо молекулярных характеристик системы, кроме как от радиуса ядра и, соответственно, от площади, приходящейся на полимерную цепь на границе короны с ядром. Рассчитанные радиусы мицеллы практически совпадают при различных концентрациях инкапсулирующегося компонента в растворе. По причинам, указанным выше, расчеты проводились при различных значениях радиуса ядра мицеллы (R_{core}). Результаты сопоставления для 2,2-бипиридина (BPy), бензофенона (BP) и нафталина (NF) представлены в табл. 5,6 и 7 соответственно.

R_{core} (нм)	$R_{micelle}^{calc}$			
3,5	8,0			
4,0	8,9	ϕ_{BPy}^{bulk}	R_H^{SF-SCF} (нм)	R_H^{exp} (нм)
4,5	9,7	$3,0 \cdot 10^{-4}$	9,2	8,0
5,0	10,5	$1,5 \cdot 10^{-3}$	8,8	8,0

Таблица 5. Радиусы и гидродинамические радиусы мицеллы с инкапсулированным BPy ($\chi_{BPy-solv} = 1,35$; $\chi_{BPy-poly} = 0$).

Из табл. 5 видно, что наибольшее соответствие рассчитанного нами радиуса мицеллы с экспериментальным значением гидродинамического радиуса достигается при $R_{core} = 3,5$ нм для обоих значений объемной доли BPy (как отмечалось ранее, в

предложенной нами модели радиусы мицеллы почти не зависят от $\phi_{component}^{bulk}$).

R_{core} (нм)	$R_{micelle}^{calc}$			
4,0	8,9			
5,0	10,5	ϕ_{BP}^{bulk}	R_H^{SF-SCF} (нм)	R_H^{exp} (нм)
5,5	11,3	$3,6 \cdot 10^{-4}$	9,6	9,0
6,5	12,9	$1,8 \cdot 10^{-3}$	12,4	13,0

Таблица 6. Радиусы и гидродинамические радиусы мицеллы с инкапсулированным ВР ($\chi_{BP-solv} = 1,8$; $\chi_{BP-poly} = 0$).

На основании табл. 6: для меньшего значения ϕ_{BP}^{bulk} наибольшее сходство рассчитанного нами радиуса мицеллы с экспериментальным значением гидродинамического радиуса достигается при $R_{core} = 4,0$ нм, для большего же значения ϕ_{BP}^{bulk} при $R_{core} = 6,5$ нм.

R_{core} (нм)	$R_{micelle}^{calc}$			
4,0	8,9			
5,0	10,5	ϕ_{NF}^{bulk}	R_H^{SF-SCF} (нм)	R_H^{exp} (нм)
5,5	11,3	$3,5 \cdot 10^{-4}$	10,0	9,0
6,5	12,9	$1,7 \cdot 10^{-3}$	12,8	-

Таблица 7. Радиусы и гидродинамические радиусы мицеллы с инкапсулированным NF ($\chi_{NF-solv} = 2$; $\chi_{NF-poly} = 0$).

Из табл. 7: для меньшего значения ϕ_{NF}^{bulk} наибольшее сходство рассчитанного нами радиуса мицеллы с экспериментальным значением гидродинамического радиуса достигается при $R_{core} = 4,5$ нм, для большего же значения ϕ_{NF}^{bulk} гидродинамический радиус не был измерен экспериментально. Однако при $R_{core} = 6,5$ нм достигается наибольшее сходство с R_H^{SF-SCF} .

ВЫВОДЫ

В настоящей работе был разработан метод описания распределения компонентов многокомпонентного раствора между короной неионной диблоксополимерной мицеллы и ее окружением.

1. Среднеполевая теория самосогласованного поля распространена на многокомпонентный неатермический растворитель, содержащий добавки биокон компонента. Разработаны алгоритмы и программное обеспечение для проведения расчетов равновесных профилей концентрации компонентов системы в короне диблоксополимерной мицеллы.
2. Изучено влияние следующих молекулярных характеристик компонентов системы на равновесные профили объемных долей биокон компонента в полимерной короне: число сегментов в молекулах биокон компонента и полимера, величина параметров взаимодействия Флори-Хаггинса, радиус ядра мицеллы, «густота» цепей в короне (характеризующаяся площадью прививки к ядру).
3. Подробно рассмотрен случай специфического взаимодействия биокон компонента с полимером. Наличие такого взаимодействия отражается немонотонностью профиля объемной доли биокон компонента в мицеллярной короне, наличием максимума. Указанный эффект выражен наиболее сильно, когда размер молекул биокон компонента в несколько раз превосходит размер молекул растворителя.
4. Модельные расчеты показали, что возможно подобрать такое сочетание молекулярных параметров системы, когда биокон компонент внутри агрегата концентрируется вблизи границы мицеллярной короны, где его локальная концентрация существенно превышает концентрацию в объеме раствора. Этому способствует специфическое взаимодействие между полимером и биокон компонентом, гидрофобность и большой размер молекул последнего. Указанные особенности весьма важны при подборе системы для контролируемого высвобождения биопрепаратов.
5. Результаты моделирования сопоставлены с полученными в работе [9] на основе решеточной модели Схойтгенса-Флеера для мицелл поли(этиленоксид)-блок-поли- ϵ -капролактон (англ. PEO-b-PCL) в растворах с добавками,

- имитирующими биоконпонент. Установлено качественное сходство полученных профилей объемных долей биоконпонента в мицеллярной короне.
6. Рассчитанные радиусы мицелл для ряда систем сопоставлены с экспериментально измеренными гидродинамическими радиусами [9]. Предсказанные по модели значения близки к экспериментальным.
 7. Настоящая модель может быть распространена на самоорганизующиеся агрегаты с незастеклованными ядрами. Описание таких систем является одной из перспектив дальнейшего развития разработанного подхода.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guizard, C., Bac, A., Barboiu, M., Hovnanian, N., *Separation Purification Technol.* 2001, 25, 167.
2. Kimura, S., Kidchob, T., Imanishi, Y., *Polymers for Advanced Technologies* 2001, 12, 85.
3. Alexandridis, P., Amphiphilic Copolymers and Their Applications, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1996, 1, 490–501.
4. Amin, D., Yifeng, Z., Pengpeng, C., Wangyan, N., Ibuprofen loaded micelles based on star-shaped erythritol-core PLLA-PEG copolymer: effect of molecular weights of PEG, *Colloid Polym Sci* (2017) 295:1609–1619.
5. Gokhan, K., 2019, Molecular understanding of interactions, structure, and drug encapsulation efficiency of Pluronic micelles from dissipative particle dynamics simulations, *Colloid and Polymer Science* (2019) 297:1037–1051.
6. Zhimin, W., Manzhen, D., Di, X., Can Yang, Z., Mesoscale Simulations of pH-Responsive Amphiphilic Polymeric Micelles for Oral Drug Delivery, *Pharmaceutics* 2019, 11, 620.
7. Pillai, S.A., Patel, V.I., Ray, D., Pal, H., Aswal, V.K., Bahadur, P., Solubilization and interaction of cinnamic acid and its analogues with Pluronic® micelles, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.09.074>.
8. Nagarajan, R., Ganesh, K., Block copolymer self-assembly in selective solvents: theory of solubilization in spherical micelles, *Macromolecules* 1989, 22, 4312–4325.
9. Ianiro, A., Gonzalez Garcia, A., Wijker, S., Patterson, J., Esteves, A. C., Tuinier, R., Controlling the Spatial Distribution of Solubilized Compounds within Copolymer Micelles, *Langmuir* 2019, 35, 4776–4786.
10. Teng, Y., Morrison, M. E., Munk, P., Webber, S. E., Release Kinetics Studies of Aromatic Molecules into Water from Block Polymer Micelles, *Macromolecules* 1998, 31, 3578–3587.
11. Singla, P., Chabba, S., Mahajan, R. K., A systematic physicochemical investigation on solubilization and in vitro release of poorly water soluble oxcarbazepine drug in pluronic micelles, *Colloids Surf., A* 2016, 504, 479–488.

12. Zhulina, E. B., Borisov, O. V., *Macromolecules* 2005, 38, 6726.
13. Zhulina, E. B., Birshtein, T. M., Borisov, O. V., *Eur. Phys. J. E* 2006, 20, 243.
14. Torchilin, VP., Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives, *Pharm Res Dordr* 2007, 24(1):1–16.
15. Peer, D., Karp, JM., Hong, S., Farokhzad, OC., Margalit, R., Langer, R., Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy, *Nat Nanotechnol* 2007, 2(12):751–760.
16. Biswas, S., Kumari, P., Lakhani, PM., Ghosh, B., Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery, *Eur J Pharm Sci* 2016, 83:184–202.
17. Letchford, K., Burt, H., A review of the formation and classification of amphiphilic blockcopolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes, *Eur J Pharm Biopharm* 2007, 65(3):259–269.
18. Moghimi, SM., Hunter, AC., Murray, JC., Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice, *Pharmacol Rev* 2001 53(2):283–318.
19. Kim, SY., Shin, ILG., Lee, YM., Cho, CS., Sung, YK., Methoxy poly(ethylene glycol) and epsilon-caprolactone amphiphilic block copolymeric micelle containing indomethacin. II. Micelle formation and drug release behaviours, *J Control Release* 1998, 51(1):13–22.
20. Soliman, G.M., Winnik, M.F., Enhancement of Hydrophilic Drug Loading and Release Characteristics through Micellization with New Carboxymethyl-dextran-PEG Block Copolymers of Tunable Charge Density, *International Journal of Pharmaceutics* 2008, 356, 248-258.
21. Kabanov, AV., Batrakova, EV., Alakhov, VY., Pluronic (R) block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery, *J Control Release* 2002, 82(2-3):189–212.
22. Batrakova, EV., Kabanov, AV., Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers, *J Control Release* 2008, 130(2):98–106.
23. Kabanov, AV., Batrakova, EV., Alakhov, VY., Pluronic((R)) block copolymers for overcoming drug resistance in cancer, *Adv Drug Deliver Rev* 2002, 54(5):759–779.

24. Fler, G. J., Cohen Stuart, M. A., Scheutjens, J. M. H. M., Cosgrove, T., Vincent, B., *Polymers at Interfaces*; Springer Netherlands, 1993.
25. Hurter, P. N., Scheutjens, J. M. H. M., Hatton, T. A., Molecular modeling of micelle formation and solubilization in block copolymer micelles. 1. A self-consistent mean-field lattice theory. *Macromolecules* 1993, 26, 5592–5601.
26. Orland, H., Schick, M., *Macromolecules* 1996, 29, 713.
27. Edwards, S. F., *Proc. physical Soc.* 1965, 85, 613.
28. Helfand, E., *J. chem Phys.* 1975, 62, 999.
29. Hong, K. M., Noolandi, J., *Macromolecules* 1981, 14, 727.
30. Doi, M., Edwards, S. F., *The Theory of Polymer Dynamics* 1986 (Oxford: Clarendon Press).
31. Grosberg, A. Yu., Khokhlov, A. R., *Statistical Physics of Macromolecules* 1994 (New York: AIP Press).
32. Shefelbine, T. A., Vigild, M. E., Matsen, M. W., Hajduk, D. A., Hillmyer, M. A., Cussler, E. L., Bates, F. S., *J. Amer. chem. Soc.* 1999, 121, 8457.
33. Matsen, M. W., *J. chem Phys.* 1998, 108, 785.
34. Laradji, M., Shi, A. C., Noolandi, J., Desai, R. C., *Macromolecules* 1997, 30, 3242.
35. Helfand, E., Tagami, Y., *J. chem Phys.* 1972, 56, 3592.
36. De Gennes, P. G., *Scaling Concepts in Polymer Physics* 1979, (Ithaca, N.Y.: Cornell University Press).
37. Semenov, A. N., *Sov. Phys. JETP* 1985, 61, 733.
38. Milner, S. T., Witten, T. A., Cates, M. E., *Macromolecules* 1988, 21, 2610.
39. Milner, S. T., Witten, T. A., Cates, M. E., *Europhys. Lett.* 1988, 5, 413.
40. Zhulina, E. B., Borisov, O. V., Brombacher, L., *Macromolecules* 1991, 24, 4679.
41. Zhulina, E. B., Borisov, O. V., Pryamitsyn, V. A., Birshtein, T. M., *Macromolecules* 1991, 24, 140.
42. Zhulina, E. B., Borisov, O. V., Priamitsyn, V. A., *J. Colloid Interface Sci.* 1990, 137, 495.
43. Likhtman, A. E., Semenov, A. N., *Macromolecules* 1994, 27, 3103.
44. Goveas, J. L., Milner, S. T., Russel, W. B., *Macromolecules* 1997, 30, 5541.
45. Zhulina, Y. B., Pryamitsyn, V. A., Borisov, O. V., *Vysokomolekulyarnye Soedineniya Seriya a* 1989, 31, 185.

46. Semenov, A. N., Bonet-Avalos, J., Johner, A., Joanny, J. F., *Macromolecules* 1996, 29, 2179.
47. Helfand, E., Wasserman, Z., *Macromolecules* 1976, 9, 879.
48. Wang, Z. G., Safran, S.A., *J. chem Phys.* 1991, 94, 679.
49. Semenov, A. N., *Macromolecules* 1993, 26, 6617.
50. Lebouille, J. G. J. L., Vleugels, L. F. W., Dias, A. A., Leermakers, F. A. M., Cohen Stuart, M. A., Tuinier, R., Controlled Block Copolymer Micelle Formation for Encapsulation of Hydrophobic Ingredients, *Eur. Phys. J. E* 2013, 36, 107.
51. Lebouille, J. G. J. L., Tuinier, R., Vleugels, L. F. W., Cohen Stuart, M. A., Leermakers, F. A. M., Self-Consistent Field Predictions for Quenched Spherical Biocompatible Triblock Copolymer Micelles, *Soft Matter* 2013, 9, 7515–7525.
52. Tian, M., Arca, E., Tuzar, Z., Webber, S. E., Munk, P., Light Scattering Study of Solubilization of Organic Molecules by Block-Copolymer Micelles in Aqueous Media, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* 1995, 33, 1713–1722.
53. Latere Dwan'Isa, D. J., Rouxhet, L., Pr eat, V., Brewster, M., Ari en, A., Prediction of Drug Solubility in Amphiphilic Di- Block-Copolymer Micelles: The Role of Polymer- Drug Compatibility, *Pharmazie* 2007, 62, 499–504.
54. Wille, S., Mokrushina, L., Smirnova, I., Arlt, W., Partition Coefficients of Alkyl Parabens and Ibuprofen in Micellar Systems, *Chem. Eng. Technol.* 2010, 33, 2095–2101.
55. Buggert, M., Mokrushina, L., Smirnova, I., Schom acker, R., Arlt, W., Prediction of Equilibrium Partitioning of Nonpolar Organic Solutes in Water- Surfactant Systems by UNIFAC and COSMO-RS Models, *Chem. Eng. Technol.* 2006, 29, 567–573.
56. Wille, S., Mokrushina, L., Schwarze, M., Smirnova, I., Schom acker, R., Arlt, W., Partition Coefficients for Continuous Micellar Reaction Processes, *Chem. Eng. Technol.* 2011, 34, 1899–1908.
57. Nagarajan, R., Chaiko, M. A., Ruckenstein, E., Locus of Solubilization of Benzene in Surfactant Micelles, *J. Phys. Chem.* 1984, 88, 2916–2922.
58. Likhtman, A. E., Semenov, A. N., *Macromolecules* 1997, 30, 7273.
59. Olmsted, P. D., Milner, S. T., *Macromolecules* 1998, 31, 4011.
60. Milner, S. T., *Macromolecules* 1994, 27, 2333.
61. Zhulina, E. B., Halperin, A., *Macromolecules* 1992, 25, 5730.

62. Victorov, A.I., Radke, C.J., Prausnitz, J.M. Molecular Thermodynamics for Swelling of a Bicontinuous Gel. *Mol. Phys.* - 2002.-V.100,N.14-P.2277-2297.

ПРИЛОЖЕНИЕ

А. Разработанное программное обеспечение на языке программирования ФОРТРАН для расчета профилей объемных долей компонентов системы в короне диблоксополимерной мицеллы.

```
!***PROGRAM START***!
```

```
Program NumSOL
```

```
Implicit None
```

```
Integer L
```

```
Parameter(L=2)
```

```
Real*8 R,BA,y_min,y_max,yacc,y_try,Str,aA,rtbis3,y_cur,y_edge,fay,rNA,rNB
```

```
Real*8    fiALpolimer(L),fipolimer(L),LambdaA,chi(5,5),chiP(5,5),lambdaALbulk  
(5),Nal(5),fiALbrush(2)
```

```
External rtbis3,normal,FIBN,Lambda_Polimer,Solution_of_FI,fiav
```

```
common/elastic/ R,BA,y_min,Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB
```

```
common/wichtig/LambdaA
```

```
common/BRUSH/fiALbrush
```

```
common/chilam/chi,chiP,Nal,lambdaALbulk
```

```
open (unit=2,file = "beta.txt")
```

```
open (unit=1,file = "fay.txt")
```

```
write(1,*) ' y_cur    bio polymer    solvent    osm '
```

```
call Flory_Par
```

```
call enter
```

```
call BULK_LAMBDA
```

```
call FI_BRUSH
```

```

y_try=y_min
y_edge = rtbis3(normal,y_min,y_max,yacc)
!call FIBN(fiALpolimer)
y_try=y_edge
call Lambda_Polimer(fiALbrush,y_try)
y_cur=y_min
do while (y_cur.LT.y_edge)
y_cur = y_cur + aA/R
call Solution_of_FI(fipolimer,y_cur)
fay=fipolimer(2)
write(1,'(F10.4,3(2X,F8.4),2X,E12.4)') y_cur, fipolimer(1),fipolimer(2),1-
fipolimer(1)-fipolimer(2)
enddo
write(2,*) 'beta',y_edge
END Program

Real*8 Function normal(y_try)
Real*8 aINT,bINT,y_try,s,rNA,rNB,nu
Real*8 R,BA,y_min,Str,y_max,yacc,aA
common/elastic/ R,BA,y_min,Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB
! call enter
nu=2 ! sphere
aINT = 1.0d0
bINT = y_try

```

```

call qtrap(aINT,bINT,s)

normal = s - rNA/(rNB*(nu+1.))

!write(*,*) beta,itog

!!!enddo

return

End Function

subroutine trapzd(aINT,bINT,s,n)

INTEGER n

double precision aINT,bINT,s,fiav

EXTERNAL fiav

INTEGER it,counter

double precision del,sum,tnm,x

if (n.eq.1) then

!      s=0.5*(bINT-aINT)*(fiav(aINT,bINT)+fiav(bINT,bINT))
          s=0.5*(bINT-aINT)*(fiav(aINT,bINT)+0.0d0)

else

    it=2**(n-2)

    tnm=it

    del=(bINT-aINT)/tnm

    x=aINT+0.5*del

    sum=0.

    do counter=1,it

        sum=sum+fiav(x,bINT)

```

```

        x=x+del
    enddo

    s=0.5*(s+(bINT-aINT)*sum/tnm)

endif

return

END

```

```

subroutine qtrap(aINT,bINT,s)

integer JMAX

double precision aINT,bINT,fiav,s,EPS

EXTERNAL fiav

PARAMETER (EPS=1.e-1,JMAX=8)

integer n

double precision olds

olds=-1.e-30

    do n=1,JMAX

        call trapzd(aINT,bINT,s,n)

        if (n.gt.5) then

            if (dabs(s-olds).lt.EPS*dabs(olds).or.(s.eq.0.and.olds.eq.0.)) return

        end if

        olds=s
    enddo

```

```

        end do

        pause "too many steps in qtrap"

return

END

Real*8 Function fiav (y_cur,bINT)

Implicit None

Integer L

Parameter (L=2)

!external fipolimer

Real*8
y_cur,y_try,y_min,fay,fipolimer(L),fiALpolimer(L),R,BA,Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB,LambdaA,bINT,chi(5,5),chiP(5,5),lambdaALbulk (5),Nal(5),fiALbrush(2)

common/elastic/ R,BA,y_min,Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB ,

common/wichtig/LambdaA

common/BRUSH/fiALbrush

common/chilam/chi,chiP,Nal,lambdaALbulk

y_try=bINT

!call FIBN(fiALpolimer)

call Lambda_Polimer(fiALbrush,y_try)

call Solution_of_FI(fipolimer,y_cur)

fay=fipolimer(2)

fiav=fay*y_cur**2

return

```

end function

```
!*****!  
subroutine enter  
Implicit none  
Real*8 rN,rNA,rNB,sigma,R,aA,nu,coe,BA,pi,y_min, Str,y_max,yacc  
common/elastic/ R,BA,y_min,Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB  
  
pi = 3.1415926d0  
coe = (3.0/8.0)*pi**2  
aA = 6.8d-9 ! in decimeters Kuhn segment length  
rN = 80.0 !total number of polymer segments per chain  
rNA = 60.0 !number of segments in A-subchain  
rNB = rN - rNA  
nu = 2.0  
!sigma = 3*aA**3*20/23.0d-8  
!R = 3*aA**3*rNB/sigma  
R = 23.0d-8 !HOLAND  
!sigma = 4*pi*R**2/306 ! HOLAND  
sigma = 3*aA**3*rNB/R ! VICTOROV  
!write(*,*) sigma,R  
!stop  
!sigma= (7.0d-09)**2/0.12  
!R = rNB*(nu+1.)*aA**3/sigma  
BA = coe/(rNA*aA)**2  
  
y_min = 1.0d0 + 0.1*aA/R  
y_max = (1.0d0 +aA*rNA/R)  
yacc = 1.0d-8  
!sigma_MIN=10.0*(nu+1.1)*aA**2  
!sigma_MAX=3.0d0*aA**2*(3.1415926*4.0*rNB**2/3.0d0)**(1.0/3.0)  
  
!write(*,*) sigma  
!stop  
  
return  
end subroutine
```

```
subroutine Flory_Par  
Implicit none  
Integer N,i  
Parameter (N=3)  
Real*8 chi(5,5),chiP(5,5),chiBulk,Nal(5),lambdaALbulk(5)  
common/chilam/chi,chiP,Nal,lambdaALbulk  
!!!zadaem Nal!!!  
Nal(1)=2  
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

!!!zadaem CHI!!!

! ne zabivay pro chi bulk!

!!!!!!!!!!!!!!!

chiP(1,3)=0.3d0 !1-alpha 3-solv 2-polimer !

chiP(3,1)=chiP(1,3)

!!!!!!!!!!!!!!!

chiP(2,3)=0.0d0

!! rabotaet pri chi(1,3)=0 chi(2,3)=3 chi(1,2)=2!

chiP(3,2)=chiP(2,3)

chiP(1,2)=0.05d0

chiP(2,1)=chiP(1,2)

chiBulk=chiP(1,3)

do i=1,N

chiP(i,i)=0

enddo

!!!!!!!!!!!!!!!

!!!zadaem CHI!!!

chi(1,2)=chiBulk ! 1-alpha 2-solv !

chi(2,1)=chiBulk

do i=1,N

chi(i,i)=0

enddo

!!!!!!!!!!!!!!!

return

end subroutine

!*****!

!*****!

Subroutine BULK_LAMBDA

Integer N,i

Parameter (N=3) ! L+1

Real*8 chi(5,5),chiP(5,5),fiALbulk(2),doIB,summ(N),Nal(5),lambdaALbulk(5)

common/chilam/chi,chiP,Nal,lambdaALbulk

common/ALBULK/fiALbulk

!!!zadaem Nal!!!

!Nal(1)=2.0d0

!!!!!!!!!!!!!!!

!!!zadaem CHI!!!


```

Integer L
Parameter (L=2)
Real*8 fiALbrush(2),fiALpolimer(L) !L
external FIBN
common/BRUSH/fiALbrush
call FIBN (fiALpolimer)
fiALbrush(1) = fiALpolimer(1)
fiALbrush(2) = fiALpolimer(2)
return
End subroutine

```

```

Subroutine FIBN(fiALpolimer) ! zagotovka;poddelka pod rtbis!
Implicit none

```

```

Integer L,ITMAX
Parameter (L=2)
Real*8 ERRREL,FNORM,fiALpolimer(L),fiALpolimerGUESS(L)
external GYO

```

```

!-----
!open(unit=1, file = 'results.txt')

```

```

ITMAX=200
ERRREL=1.0d-6
fiALpolimerGUESS(1)= 1.0d-1
fiALpolimerGUESS(2)= 1.0d-2

```

```

CALL DNEQNF (GYO, ERRREL, L, ITMAX, fiALpolimerGUESS, fiALpolimer,
FNORM)

```

```

!X = ( 1.0 2.0 3.0)
!with FNORM =.0000

```

```

!Write (1,'(1fiALpolimer,A15, F10.4, 3(1fiALpolimer,E12.6))' 'FNORM= ',
FNORM, fiALpolimer
!Close(1)

```

```

write(*,*)'fiALpolimer =', fiALpolimer

```

```

return
end subroutine

```

```

Subroutine GYO (fiALpolimer, F, L)

Implicit none
Integer N,O,L,M,j,i ! L-chislo nezavis paramtrov v polimere           !O-
chislo nezavis parametrov v bulke
Parameter (N=3)!L+1)
Parameter (M=2) ! L
Parameter (O=1)!L-1)
Real*8
F(L),G(O),summa(O),summOsm,lambaALpolimer(O),fiALpolimer(L),fiBrush(N),Osmo,F
mix !POLIMER!
Real*8 chiP(5,5),chi(5,5) !CHI!
Real*8 huh,huh1,dol          !FIAL!
Real*8 Nal(5),lambaALbulk(5),fiALbulk(2)!BULK!

REAL*8 mu_pol,mu_bulk,new_osmo

common/chilam/chi,chiP,Nal,lambaALbulk
common/ALBULK/fiALbulk

!call Flory_Par

!dol-summa ob doley,krome solventa!
fiBrush(1)=fiALpolimer(1)
fiBrush(2)=fiALpolimer(2)

dol=0.0d0
do i=1,(N-1)
dol=dol+fiBrush(i)
enddo

fiBrush(3)=1-dol

!!!zadaem CHI!!!
!call Flory_Par

!!!!!!!!!!!!

!!! zadaem FIpolimer!!!

```

```

! ne zabud ispravit!
!fiALpolimer(2)=0.2
!fiALpolimer(3)=0.3
!SUM=0
!do k=1,O
!SUM=SUM+fiALpolimer(k)
!enddo
!fiALpolimer(1)=1-SUM

```

```

!!!!!!!!!!!!!!

```

```

!zadaem Nal!
!Nal(1)=2.0d0
!Nal(2)=1
!Nal(3)=1
!!!!!!!!!!!!!!

```

```

!!zadaem Fmix, gde huh eto summa proizvedeniy!!

```

```

huh=0.0d0
do i=1,N
do j=1,N
huh=huh+chiP(i,j)*fiBrush(i)*fiBrush(j)

```

```

enddo
enddo

```

```

huh1=0.0d0
do i=1,(L-1)
huh1=huh1+(fiBrush(i)/Nal(i))*log(fiBrush(i))
enddo

```

```

Fmix=(1-dol)*log(1-dol)+ huh1+0.5*huh

```

```

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

!!!LAMBDA!!!
!call BULK_LAMBDA (lambdaALbulk)

```

lambdaALpolimer(1)= lambdaALbulk(1)

!!

!!!ur-ye 3.2!!!

summa(1)=0.0d0

do j=1,N

summa(1)=summa(1)+fiBrush(j)*(chiP(1,j)-chiP(3,j))

enddo

G(1)=(1/Nal(1))*(log(fiBrush(1))+1)-(log(1-dol)+1)+ summa(1) -
lambdaALpolimer(1)

!!

!!!ur-ye 1 (osmo na granize o)!!!

summOsm=0.0d0

do j=1,N

summOsm=summOsm+fiBrush(j)*(chiP(2,j)-chiP(3,j))

enddo

Osmo=fiBrush(2)*(-log(1-dol)+1)+summOsm) - Fmix

!!

!!!NEW OSMO!!!

mu_pol = log(fiBrush(3))+ fiBrush(1)*(1-
1/Nal(1))+fiBrush(2)+fiBrush(2)*fiBrush(1)*(chiP(1,3)+chiP(2,3)-
chiP(1,2))+chiP(1,3)*(fiBrush(1))**2 + chiP(2,3)*(fiBrush(2))**2

mu_bulk =log(fiALbulk(2))+ fiALbulk(1)*(1-1/Nal(1))+chiP(1,3)*(fiALbulk(1))**2

new_osmo = mu_pol - mu_bulk

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

F(1)=G(1)

F(2)=new_osmo

write(*,*) 'F(1) =',F(1)

write(*,*) 'F(2) =',F(2)

return

End subroutine

!!

```

!*****!
Subroutine Lambda_Polimer(fiALbrush,y_try)
Implicit none
Integer L,N,j
Parameter (L=2)
Parameter (N=3) ! L+1
Real*8
summ,fiBrush(N),chiP(5,5),chi(5,5),LambdaA,dol,Str,rNA,rNB,Nal(5),lambdaALbulk(5),fi
ALbrush(2) !,fiALpolimer(L)
Real*8 BA,R,y_try,y_min,y_max,yacc,aA
common/elastic/ R,BA,y_min,Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB
common/chilam/chi,chiP,Nal,lambdaALbulk
common/wichtig/LambdaA

!!!zadaem CHI!!!
!call Flory_Par

!!!!!!!!!!!!

!!!chlen svyaz s str!!!
! call enter (R,BA,y_min)
!y_cur=y_min ! zdes dolzno bit tekuchee znachenije beta, to est y=beta_probnoye!

Str=(R**2)*BA*((1-y_try)**2)
!write(*,*) 'str = ',Str
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
write(*,*) 'Str1',Str

!!! objemnije doli!!!
!call FIBN(fiALpolimer)

fiBrush(1)=fiALbrush(1)
fiBrush(2)=fiALbrush(2)

dol=0.0d0
do j=1,(N-1)
dol=dol+fiBrush(j)
enddo

fiBrush(3)=1-dol
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

!!!zadaem ur-ye dlya rascheta lambda!!!
summ=0.0d0
do j=1,N
summ=summ+fiBrush(j)*(chiP(2,j)-chiP(3,j))
enddo

```

```

LambdaA=-(log(1-dol)+1)+summ + Str
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

```

```

write(*,*) 'LambdaA_Initial = ', LambdaA

```

```

return
End subroutine

```

```

!*****!
!*****!

```

```

Subroutine Solution_of_FI(fipolimer,y_cur)

```

```

Implicit None

```

```

Integer L,N,O

```

```

Parameter (O=1) !L-1

```

```

Parameter(L=2)

```

```

Parameter (N=3)!L+1

```

```

Real*8

```

```

fipolimer(L),chi(5,5),chiP(5,5),lambdaALbulk(5),lambdaALpolimer(O),R,BA,y_min,y_cur,

```

```

Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB,LambdaA,Nal(5),fiALbrush(2)

```

```

common/elastic/ R,BA,y_min,Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB

```

```

common/chilam/chi,chiP,Nal,lambdaALbulk

```

```

common/wichtig/LambdaA

```

```

common/BRUSH/fiALbrush

```

```

external enter,Lambda_Polimer,BULK_LAMBDA

```

```

!!!zadaem CHI!!!

```

```

!call Flory_Par

```

```

!!!!!!!!!!!!!!

```

```

!!!chlen svyaz s str!!!

```

```

!call enter

```

```

!y_cur=y_min ! zdes dolzno bit tekuchee znacheniye beta, to est y=beta_probnoye!

```

```

Str=(R**2)*BA*((1-y_cur)**2)

```

```

write(*,*) 'Str2',Str

```

```
!write(*,*) 'chilam.',chip,lambdaalbulk
!stop
```

```
!!!LAMBDA!!!
!call BULK_LAMBDA
```

```
lambdaALpolimer(1)= lambdaALbulk(1)
```

```
!call Lambda_Polimer(LambdaA)
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
call FI_Poli (fipolimer)
```

```
write(*,*) 'LambdaA_v_Poli = ', LambdaA
```

```
return
End Subroutine
```

```
subroutine FI_POLI (fipolimer)
```

```
Implicit none
```

```
Integer L,ITMAX
```

```
Parameter (L=2)
```

```
Real*8 ERRREL,FNORM,fipolimer(L),fipolimerGUESS(L)
```

```
external EU_LA
```

```
!-----
```

```
!open(unit=1, file = 'results.txt')
```

```
ITMAX=200
```

```
ERRREL=1.0d-8
```

```
fipolimerGUESS(1)= 1.0d-8
```

```
fipolimerGUESS(2)= 0.99d0
```

```
CALL DNEQNF (EU_LA, ERRREL, L, ITMAX, fipolimerGUESS, fipolimer,  
FNORM)
```

```

!X = ( 1.0 2.0 3.0)
!with FNORM =.0000

!Write (1,'(1fiALpolimer,A15, F10.4, 3(1fiALpolimer,E12.6))' FNORM= ',
FNORM, fiALpolimer
!Close(1)

write(*,*)'fipolimer =', fipolimer

return
end subroutine

!Subroutine EU_LA (fipolimer,F,L)
!Integer L,N,i
!Parameter (N=3)
!Real*8 fiBrush(N),fipolimer(L),F(L),dol

!fiBrush(1)=fipolimer(1)
!fiBrush(2)=fipolimer(2)

!dol=0.0d0
!do i=1,(N-1)
!dol=dol+fiBrush(i)
!enddo

!fiBrush(3)=1-dol

!all EU_LA_MOD(fiBrush,F,L)
!return
!end

Subroutine EU_LA (fipolimer,F,L)
Integer i,j,N,M,O,L
Parameter (M=2) !L
Parameter (O=1) !L-1
Parameter (N=3) !L+1
Real*8 fiBrush(N),fipolimer(L),dol,chi(5,5),chiP(5,5),lambdaALbulk
(5),lambdaALpolimer(O),summa(O),Nal(5),F(L),y_max,yacc,aA,fiALbrush(2)
Real*8 tri_dva,tri_tri
Real*8 R,BA,y_min,Str,summ,LambdaA,rNA,rNB
common/elastic/ R,BA,y_min,Str,y_max,yacc,aA,rNA,rNB

```

```
common/wichtig/LambdaA
common/chilam/chi,chiP,Nal,lambdaALbulk
common/BRUSH/fiALbrush
```

```
!call enter
!call Flory_Par
```

```
!zadaem Nal!
!Nal(1)=2.0d0
!Nal(2)=1
!Nal(3)=1
!!!!!!!!!!!!
```

```
!!! FIPOLIMER!!!!!!!!!!!!!!!
fiBrush(1)=fipolimer(1)
fiBrush(2)=fipolimer(2)
```

```
dol=0.0d0
do i=1,(N-1)
dol=dol+fiBrush(i)
enddo
```

```
fiBrush(3)=1-dol
```

```
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
!!!zadaem CHI!!!
!call Flory_Par (chi,chiP)
```

```
!!!!!!!!!!!!
```

```
!!!LAMBDA!!!
!call BULK_LAMBDA (lambdaALbulk)
```

```
lambdaALpolimer(1)= lambdaALbulk(1)
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
summa(1)=0.0d0
do j=1,N
```

```
summa(1)=summa(1)+fiBrush(j)*(chiP(1,j)-chiP(3,j))
enddo
```

```

    tri_dva = (1/Nal(1))*(log(fiBrush(1))+1)-(log(fiBrush(3))+1)+ summa(1) -
lambdaALpolimer(1)
    write(*,*) 'LAMBDA2',lambdaALpolimer(1)
    !!! zadaem tri-tri!!!

!!!chlen svyaz s str!!!
! call enter (R,BA,y_min)
!y_cur=y_min ! zdes dolzno bit tekuchee znachenije beta, to est y=beta_probnoye!

!Str=(R**2)*BA*((1-y_cur)**2)
!write(*,*) 'str = ',Str

!!! summa!!!
summ=0.0d0
do j=1,N
summ=summ+fiBrush(j)*(chiP(2,j)-chiP(3,j))
enddo
!!! zovem lambdy!!!

!call Lambda_Polimer(LambdaA)

write(*,*) 'Str2',Str

tri_tri = -(log(fiBrush(3))+1)+summ+Str-LambdaA
write(*,*) lambdaALpolimer(1),LambdaA
!stop
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

F(1) = tri_dva
F(2) = tri_tri

write(*,*) F

return
End subroutine
!*****!
!*****!
Real*8 Function rtbis3(normal,y_min,y_max,yacc)
INTEGER JMAX
Real*8 y_min,y_max,yacc,normal
EXTERNAL normal

```

```

PARAMETER (JMAX=100) !Maximum allowed number of bisections.
!Using bisection, find the root of a function func known to lie between x1 and x2.
The
!root, returned as rtbis, will be refined until its accuracy is  $\pm x_{acc}$ .
INTEGER j
Real*8 dx,f,fmid,xmid

fmid = normal(y_max)

f = normal(y_min) !R2(beta2,lambda,itog2)

if(f*fmid.ge.0.) pause "root must be bracketed in rtbis3"
if(f.lt.0.)then !Orient the search so that  $f > 0$  lies at  $x+dx$ .
rtbis3=y_min
dx=y_max-y_min
else
rtbis3=y_max
dx=y_min-y_max
endif
do j=1,JMAX !Bisection loop.
dx=dx*.5
xmid=rtbis3+dx

fmid = normal(xmid) !call R3(beta3,lambda,itog3)

if(fmid.le.0.)rtbis3=xmid
if(abs(dx).lt.yacc .or. fmid.eq.0.) return
enddo
pause "too many bisections in rtbis3"
return
End Function
!*****!

```