

УДК 541(49+64):547.33

ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОЛИ-N,N-ДИАЛЛИЛ-N,N-ДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ НА ИХ ОСНОВЕ

© 2023 г. Л. А. Бадькова^{a,*}, Р. Х. Мударисова^a, С. В. Колесов^a

^aУфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054 Уфа, пр. Октября, 71, Россия

*e-mail: badykova@mail.ru

Поступила в редакцию 24.10.2022 г.

После доработки 28.10.2022 г.

Принята к публикации 12.01.2023 г.

Методом лазерного рассеяния света исследовано образование дисперсий микрочастиц полиэлектролитных комплексов на основе поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и карбоксилированного арабиногалактана, а также их комплексов с аминокислотами – гистидином, аргинином и лизином. Химическая модификация полиэлектролитов аминокислотами, вызывающая уменьшение содержания в макромолекулах ионогенных групп, приводит к увеличению размеров микрочастиц полиэлектролитных комплексов. Условия получения полиэлектролитных комплексов систем оптимизированы с точки зрения агрегативной устойчивости и размеров частиц. Установлено, что средний размер частиц полиэлектролитного комплекса линейно возрастает при увеличении мольного соотношения полианион : поликатион в комплексе. Показано, что выделенные из водных дисперсий осадки полиэлектролитных комплексов, хорошо сохраняются в виде сухих порошков, а при диспергировании в воде дают микрочастицы с размерами, сопоставимыми с размерами частиц исходных комплексов. Это открывает возможность решения проблемы длительного хранения физиологически активных микрочастиц.

DOI: 10.31857/S2308113923700304, EDN: PHVXUB

Полиэлектролиты, полимеры с ионогенными группами, способными к диссоциации в водных растворах, представляют собой особый класс макромолекул, свойства которых отличаются от свойств незаряженных гидрофильных полимеров. Полиэлектролиты способны вступать в межмолекулярные реакции с противоположно заряженными полимерами, что сопровождается образованием интерполимерных комплексов, стабилизированных множественными ионными связями между обоими компонентами. В настоящее время полиэлектролиты нашли применение в таких областях, как доставка лекарственных средств и генетического материала в органы и клетки, получение биоцидных покрытий и т.д. Постоянно расширяющиеся синтетические возможности химии полимеров и комбинирование полиэлектролитов с другими объектами открывает новые области применения ионных полимеров и новые свойства полученных продуктов [1–8]. Этим объясняется постоянно растущий интерес к данному виду полимеров. Способность противоположно заряженных полиионов к образованию полиэлектролитных комплексов (ПЭК) делает возможным создание на их основе биологически

активных композитов, которые в зависимости от способа и условий получения могут существовать в виде растворов, нано- и микрочастиц, гелей, пленок и мембран, пористых структур [9–15]. Микрочастицы ПЭК успешно используются в качестве фармацевтических носителей для адресной доставки лекарственных соединений и различных низкомолекулярных биологически активных соединений к органам и тканям [16–19]. При приготовлении таких комплексов важно учитывать определенные требования, касающиеся размеров микрочастиц-носителей и устойчивости к агрегации полученных дисперсий.

Для получения ПЭК применяют как синтетические, так и природные полиэлектролиты. Среди синтетических полиэлектролитов можно в первую очередь выделить поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид (ПАМАХ), водорастворимый, нетоксичный, обладающий бактерицидными свойствами полимер. ПАМАХ как катионный полимер способен образовывать полиэлектролитные комплексы с полианионами [20–23]. В качестве полианионов большой интерес представляют полисахариды, например, окисленный арабиногалактан. Арабиногалакта-

Таблица 1. Состав образцов по данным элементного анализа

Образец	Состав образцов, %				
	C	H	O	N	Cl
Арабиногалактан	40.21	7.50	52.33	–	–
ПАМАХ	58.92	10.20	–	8.48	22.07
His*	46.40	5.80	20.60	27.10	–
Arg*	41.40	8.10	18.4	32.20	–
Lys*	49.30	9.70	21.9	19.20	–
Арабиногалактан–His	45.75	5.44	35.57	13.39	–
ПАМАХ–His	53.25	8.32	10.74	17.70	11.35
Арабиногалактан–Arg	43.10	6.53	33.52	17.05	–
ПАМАХ–Arg	50.92	8.90	9.55	21.07	10.52
Арабиногалактан–Lys	47.15	7.26	36.51	9.11	–
ПАМАХ–Lys	54.60	9.78	10.45	13.67	11.55

* Теоретические значения.

ны представляют собой высокоразветвленные макромолекулы с главной цепью, состоящей из 1 → 3 связанных β-D-галактопиранозных остатков, большинство из которых несет боковые ответвления при С-6. Боковые цепи содержат 3,6-ди-О- и 6-О-замещенные остатки β-D-галактопиранозы и 3-О-замещенные остатки β-L-арабинофуранозы, а концевыми невосстановливающими остатками являются β-D-галактопираноза, β-D-арабинофураноза и β-L-арабинопираноза.

Арабиногалактан обладает широким спектром биологической активности, и его окисленная форма (карбоксилированный арабиногалактан) также характеризуется хорошей биосовместимостью и может солубилизовать широкий спектр биологически активных соединений [24, 25]. Окисленная форма арабиногалактана содержит до 30% карбоксильных групп, способных выступать в качестве анионов при получении полиэлектролитных комплексов. Иммунизация биологически активных соединений на полиэлектролитах позволяет получить модифицированные макромолекулы, которые могут выступать компонентами ПЭК. В настоящей работе в качестве модификатора использованы аминокислоты: гистидин (His), аргинин (Arg) и лизин (Lys).

При получении ПЭК на основе водорастворимых полисахаридов часто проявляется проблема их агрегативной неустойчивости. Показано [26], что в водных дисперсиях полимерных микрочастиц во времени развиваются процессы агрегации частиц, которые в конечном итоге приводят к выпадению осадков. Это существенно ограничивает полезный потенциал их применения в создании полимерных лекарственных носителей и делает актуальным поиск возможностей получения стабильных в хранении форм.

Цель настоящей работы – исследование закономерностей формирования водных дисперсий микрочастиц ПЭК из поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и окисленного арабиногалактана, модифицированных гистидином, аргинином и лизином, и получение на их основе стабильных в хранении форм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид синтезировали в присутствии персульфата калия в водной среде в вакууме по известной методике [27]. Молекулярную массу ПАМАХ (2×10^4) определяли методом седиментационного равновесия. Гистидин, аргинин и лизин (“Reanal”, Венгрия) использовали без дополнительной очистки. ИК-спектры пленок регистрировали на ИК-фурье спектрометре “Shimadzu IR – Prestige-21” в диапазоне $3600–700 \text{ см}^{-1}$ (табл. 1). Для контроля pH растворов применяли pH-метр “АНИОН 4100”.

Карбоксилированный арабиногалактан получали окислением первичных гидроксигрупп полисахарида в водной среде [28]. Содержание карбоксильных групп определяли методом титрования. 1.0 г арабиногалактан растворяли в 100 мл дистиллированной воды при перемешивании и оттитровывали 0.1 н NaOH с фенолфталеином до слабо-розовой окраски. Содержание свободных карбоксильных групп $\text{COOH } K_c$ вычисляли по формуле

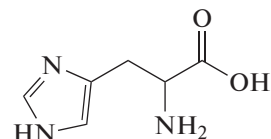
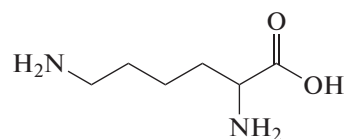
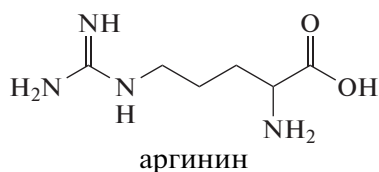
$$K_c = \frac{V(\text{NaOH})}{m} \times 0.45\%,$$

где $V(\text{NaOH})$ – количество 0.1 н NaOH, израсходованное на титрование, в мл (1 мл NaOH соот-

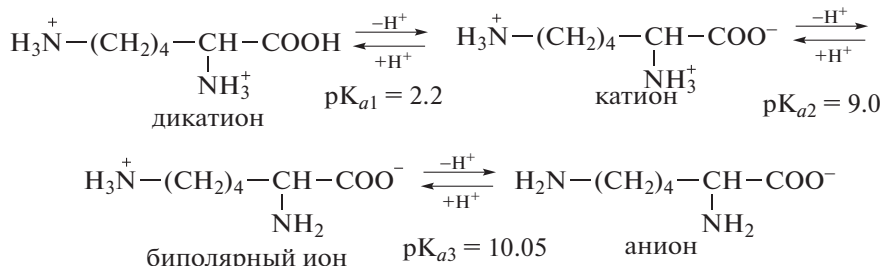
ветствует 0.0045 г карбоксильных групп), m – навеска образца, г.

Модификацию полиэлектролитов аминокислотами проводили по методике [23, 25]. Растворителем служила дистиллированная вода. Комплексы ПАМАХ с аминокислотами получали при рН 7–8, а комплексы арабиногалактана с аминокислотами при рН 5.6–5.8. Ионная сила была постоянной и равной 0.1. Постоянство ионной силы достигалось введением в растворы рассчитанного количества NaCl квалификации х.ч.

Аргинин, лизин и гистидин относятся к основным аминокислотам. Их химические формулы приведены ниже:



Основные аминокислоты содержат в радикале R дополнительный основной центр. В кислой среде они существуют в виде дикатиона и являются трехосновными кислотами. Изоэлектрическая точка основных аминокислот, как видно на примере лизина, лежит в области рН выше 7.



$$(\text{pI} = 0.5(9.0 + 10.05) = 9.74).$$

Содержание аминокислоты в модифицированных образцах рассчитывали по данным элементного анализа (по содержанию азота) (табл. 1).

При модификации полиэлектролитов, комплексобразование аминокислот с арабиногалактаном осуществляется посредством карбоксильных групп полисахарида с аминогруппами аминокислоты. В случае системы ПАМАХ–аминокислота во взаимодействие с поликатионом вовлекаются в основном карбоксильные группы аминокислоты.

Полиэлектролитные комплексы получали смешением соответствующих объемов растворов полиэлектролитов. Турбидиметрическое титрование проводили на спектрофотометре “UV–VIS Specord M-40” при длине волны 500 нм. Молярное соотношение компонентов z определяли как отношение молярной концентрации ионогенных групп полианиона к молярной концентрации ионогенных звеньев ПАМАХ ($z = [\text{арабиногалактан}] : [\text{ПАМАХ}]$). Массовую концентрацию ω ПАМАХ и арабиногалактана в растворе находили по отношению массы растворенного вещества к общей массе раствора с учетом влажности полимеров (составлявшей 4–5%).

Размеры частиц ПЭК определяли методом лазерной дифракции на приборе “Sald 7101” (“Shimadzu”). Длина волны полупроводникового лазера 375 нм. Рабочий диапазон измерения диаметров частиц 10 нм–300 мкм. Образцы сравнивали по модальному размеру частиц, который соответствует максимуму на дифференциальной кривой распределения. Ошибка измерения 1%. За время устойчивости системы принимали время до момента образования визуально наблюдаемого осадка ПЭК.

Осадок ПЭК выделяли следующим образом: дисперсию частиц ПЭК концентрировали путем испарения воды, комплекс выделяли ацетоном и далее высушивали.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе исходных и модифицированных аминокислотами полиэлектролитов были сформированы три вида ПЭК: ПАМАХ + арабиногалактан, (ПАМАХ–аминокислота) + арабиногалактан и ПАМАХ + (арабиногалактан–аминокислота).

Полиэлектролитные комплексы самопроизвольно образуются при смешении водных растворов

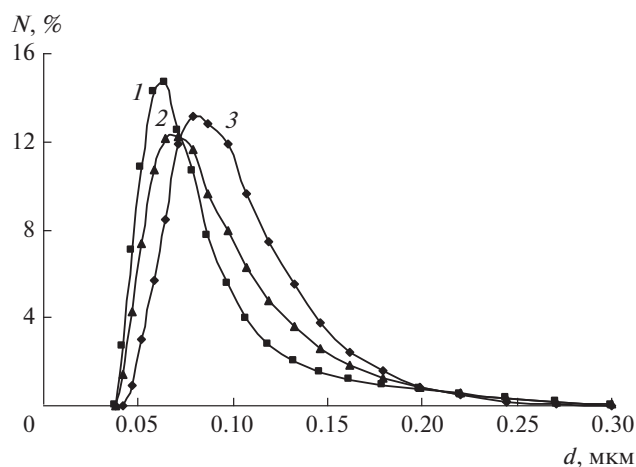


Рис. 1. Распределение по размерам d микрочастиц ПЭК: 1 – ПАМАХ + арабиногалактан); 2 – (ПАМАХ–His) + арабиногалактан; 3 – ПАМАХ + (арабиногалактан–His). $z = 0.86$ (1), 0.94 (2) и 0.64 (3); $\omega = 0.16$ (1), 0.19 (2) и 0.14 (3). Время выдержки 1 ч.

компонентов. При сливании растворов ПАМАХ и арабиногалактана в определенных мольных соотношениях z образуются дисперсные системы микрочастиц ПЭК, что обнаруживается по появлению устойчивой опалесценции смеси. Взаимодействие в системе изучали по изменению оптической плотности раствора в ходе турбидиметрического титрования. К водному раствору поликатиона (0.02 моль/л) при перемешивании частями добавляли 0.1% -ный водный раствор полианиона и измеряли оптическую плотность раствора, фиксируя момент начала роста оптической плотности и момент начала резкого роста оптической плотности. Состав реакционной смеси, соответствующий началу роста оптической плотности, принимали за $z_{\text{мин}}$, а состав реакционной смеси, отвечающий резкому росту оптической плотности, принимали за $z_{\text{пред}}$. В интервале от $z_{\text{мин}}$ до $z_{\text{пред}}$ образуются агрегативно устойчивые дисперсии частиц полиэлектролитных комплексов. Полиэлектролиты в зависимости от того, полика-

тион или полианион модифицированы аминокислотой, обладают разной лиофилизующей способностью, которая связана с количеством свободных от модификатора ионогенных групп в полиионе. Уменьшение лиофилизующей способности ПАМАХ–аминокислота при химической модификации, связанное с понижением содержания ионогенных групп, приводит к уменьшению z , т.е. количества арабиногалактана, необходимого для получения дисперсии, сопоставимой по оптическим характеристикам. При титровании ПАМАХ раствором арабиногалактан–аминокислота для электростатического связывания поликатионов ПАМАХ требуется большее количество полианионов арабиногалактан–аминокислота.

Образование микрочастиц ПЭК из исходных и модифицированных аминокислотами ПАМАХ и арабиногалактана было исследовано методами лазерной дифракции света. Масса комплекса, формирующегося при мольном соотношении компонентов $z_{\text{пред}}$, является наибольшей, и все дальнейшие исследования ПЭК проводили при таком соотношении компонентов. При мольном соотношении компонентов, близком к $z_{\text{пред}}$, размер основной массы частиц комплекса ПАМАХ + арабиногалактан находится в нанометровом диапазоне (составляет 0.065 мкм). На рис. 1 в качестве примера показано дифференциальное распределение по размерам для микрочастиц ПЭК на основе полиэлектролитов, модифицированных гистидином.

У комплексов (ПАМАХ–His) + арабиногалактан и ПАМАХ + (арабиногалактан–His) размер частиц составляет 0.071 и 0.083 мкм соответственно, т.е. размер микрочастиц у ПЭК с модифицированным полиэлектролитом выше. Размер микрочастиц ПЭК зависит от полиэлектролита, с которым аминокислота образует комплекс (табл. 2). Вероятно, данная зависимость связана с вовлечением большего числа функционализированных макромолекул при формировании ПЭК за счет усиления гидрофобных взаимодействий, обеспе-

Таблица 2. Характеристики и устойчивость во времени дисперсий ПЭК

ПЭК	$z_{\text{пред}}$	ω , мас. %	d (мкм) при времени диспергирования				
			1 ч	24 ч	48 ч	72 ч	120 ч
ПАМАХ + арабиногалактан	0.86	0.16	0.065	0.065	0.071	0.080	0.093
(ПАМАХ–His) + арабиногалактан	0.95	0.22	0.071	0.071	0.072	0.074	осадок
ПАМАХ + (арабиногалактан–His)	0.64	0.14	0.083	0.085	0.091	0.096	«
(ПАМАХ–Arg) + арабиногалактан	0.63	0.29	0.071	0.071	0.073	0.074	«
ПАМАХ + (арабиногалактан–Arg)	0.60	0.14	0.089	0.089	0.099	0.103	«
(ПАМАХ–Lys) + арабиногалактан	0.63	0.27	0.086	0.089	0.092	0.093	«
ПАМАХ + (арабиногалактан–Lys)	0.57	0.15	0.094	0.098	0.099	0.112	«

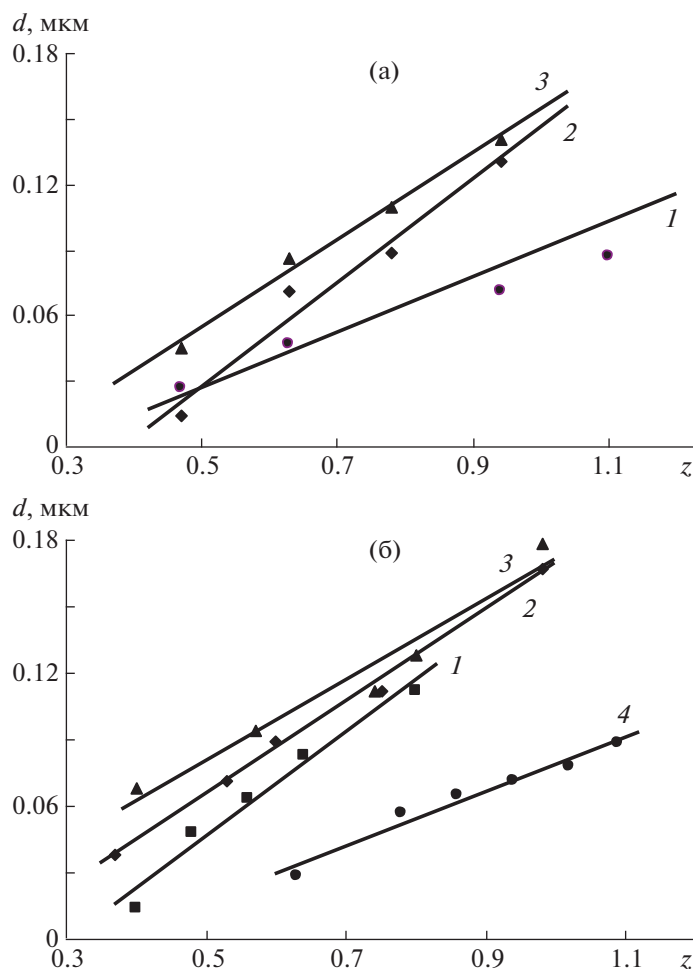


Рис. 2. Зависимости размеров частиц ПЭК от мольного соотношения полимеров. а: 1 – (ПАМАХ–His) + арабиногалактан, 2 – (ПАМАХ–Arg) + арабиногалактан, 3 – (ПАМАХ–Lys) + арабиногалактан; б: 1 – ПАМАХ + (арабиногалактан–His), 2 – ПАМАХ + (арабиногалактан–Arg), 3 – ПАМАХ + (арабиногалактан–Lys), 4 – ПАМАХ + арабиногалактан.

чиваемых аминокислотными остатками. Все кривые распределения частиц в известном интервале концентраций имеют довольно узкое распределение, что может свидетельствовать об агрегативной стабильности ПЭК.

Увеличение размеров микрочастиц модифицированных ПЭК характерно и для модификации полиэлектролита аргинином и лизином. При этом размеры микрочастиц возрастают в ряду Lys–Arg–His (табл. 2). При получении ПЭК из модифицированного поликатиона и арабиногалактана размеры микрочастиц комплекса остаются практически неизменными вплоть до выпадения осадка. При образовании ПЭК из модифицированной поликислоты размеры микрочастиц начинают возрастать уже через 1 сутки. Видимо, уменьшение количества ионогенных групп в полианионе вследствие комплексообразования с аминокислотой способствует усилению гидрофобных взаимодействий и соответственно увеличению размеров образующихся микрочастиц.

При оптимизации условий получения ПЭК рассмотрено влияние мольного соотношения компонентов в растворе на размер образующихся микрочастиц, а также на устойчивость дисперсий во времени. Размер частиц и устойчивость систем в отношении образования седиментационно нестабильных дисперсий зависят от соотношения полиэлектролитов в комплексе. При $z \leq z_{\text{пред}}$ полиэлектролитные комплексы оказываются агрегативно устойчивыми. Увеличение мольного соотношения выше $z_{\text{пред}}$ приводит не только к возрастанию размеров микрочастиц ПЭК, но и к потере устойчивости дисперсий. При высоких значениях z (2 и выше) размер частиц в дисперсной системе резко увеличивается до 0.300–0.500 мкм, и практически сразу начинает формироваться осадок.

Для каждого типа ПЭК размер частиц растет с увеличением z , а зависимость размера частиц от z можно представить как линейную (рис. 2).

При создании ПЭК важным является фактор устойчивости получаемых дисперсий. Однако по-

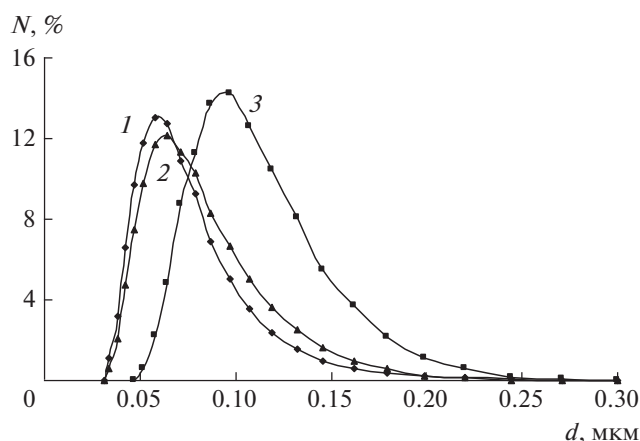


Рис. 3. Распределение по размерам микрочастиц комплекса ПАМАХ + арабиногалактан ($z = 0.86$) при времени выдержки 1 (1), 48 (2) и 120 ч (3).

лиэлектролитные комплексы (ПАМАХ–аминокислота) + арабиногалактан и ПАМАХ + (арабиногалактан–аминокислота) в исходном состоянии характеризуются не очень высокой устойчивостью, через 3–5 суток в них начинают формироваться осадки. У ПЭК на основе ПАМАХ + арабиногалактан через 5 суток размер частиц увеличивается в ~ 1.5 раза. Полное осаждение ПЭК происходит приблизительно через 10 дней.

Влияние времени выдержки растворов на распределение частиц по размерам на примере комплекса ПАМАХ + арабиногалактан показано на рис. 3. Наблюдение проводили в течение пяти суток. Видно, что средний размер частиц с течением времени увеличивается, а распределение расширяется, т.е. в дисперсиях продолжают агрегационные процессы.

С целью получения стабильных в хранении форм в модельном опыте были выделены в виде порошков ПЭК на основе ПАМАХ + арабиногалактан, (ПАМАХ–His) + арабиногалактан и ПАМАХ + (арабиногалактан–His); ПЭК выделяли из реакционных смесей высаживанием спиртом. Для приготовления осадков ПЭК были взяты оптимизированные соотношения компонентов комплекса, при которых размер частиц дисперсии находился в нанометровом диапазоне и системы были наиболее агрегативно устойчивы.

Лиофилизированные осадки были охарактеризованы методом ИК-спектроскопии. ИК-спектры систем ПАМАХ + (арабиногалактан–His) и (ПАМАХ–His) + арабиногалактан сравнивали со спектрами исходных соединений арабиногалактан–His, ПАМАХ–His, арабиногалактан и ПАМАХ. Комплексообразование в системе арабиногалактан–His происходит за счет карбоксильных групп полисахарида, аминогрупп и атома азота имидазольного кольца аминокислоты. В ИК-спектрах комплекса (ПАМАХ–His) + арабиногалактан обнаружены лишь незначительные изменения в положении и изменении интенсивности полос поглощения группы NH_2 соединения ПАМАХ–His в области 2728, 1168 и 1064 cm^{-1} , что свидетельствует о сохраняющемся взаимодействии карбоксильных групп арабиногалактана с аминогруппами ПАМАХ–His.

При диспергировании выделенных осадков в воде вновь появляются дисперсии микрочастиц. В табл. 3 представлены их характеристики и динамика изменения размеров во времени. При диспергировании осадков ПЭК образуются частицы, размер которых больше, чем размер частиц исходных комплексов, но имеет тот же порядок величины. Стабильность во времени у диспергированных осадков ПЭК ниже, чем у исходных ПЭК (табл. 3). Осадок начинает формироваться уже на вторые сутки. Соответственно использование диспергированных осадков наиболее эффективно сразу после приготовления. Таким образом, возможно выделение ПЭК в виде осадков в качестве устойчивой формы, пригодной для длительного хранения. Сравнительная легкость получения ПЭК в виде порошков определяет возможность и перспективность их дальнейшего использования как потенциальных объектов для биомедицинского применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламиний хлорида и карбоксиарабиногалактана, и их модифицированных аминокислотами – гистидином, аргинином и лизином форм при мольном соотношении компонентов в пределах $z_{\text{мин}} < z < z_{\text{пред}}$ и суммарной массовой концентрации

Таблица 3. Характеристики и устойчивость во времени повторно диспергированных осадков ПЭК

ПЭК	z	ω , мас. %	d , мкм	d (мкм) при времени повторного диспергирования				
				исходный ПЭК	0.05 ч	0.17 ч	4 ч	24 ч
ПАМАХ + арабиногалактан	0.86	0.16	0.065	0.073	0.177	0.243	0.285	0.390
(ПАМАХ–His) + арабиногалактан	0.94	0.16	0.071	0.077	0.089	0.224	0.178	0.562
ПАМАХ + (арабиногалактан–His)	0.64	0.14	0.083	0.085	0.164	0.282	0.280	0.677

комплексов в растворе 0.14–0.29 мас. % получены устойчивые в течение трех–пяти суток дисперсии микрочастиц полиэлектrolитных комплексов размером 0.071–0.094 мкм. Модификация макромолекул аминокислотами приводит к увеличению размеров микрочастиц ПЭК по сравнению с размерами микрочастиц ПЭК на основе немодифицированных форм. При повышении мольного соотношения компонентов от 0.4 до 1.6 размер микрочастиц увеличивается примерно в 2–4 раза в зависимости от соотношения компонентов ПЭК, и снижается устойчивость дисперсий.

Получены лиофилизированные осадки полиэлектrolитных комплексов. Средние размеры микрочастиц диспергированных осадков сопоставимы с размерами частиц исходного комплекса, что представляет собой несомненную практическую значимость. Перевод ПЭК в порошкообразное состояние позволяет получить стабильные в хранении формы полимерных нано- и микроносителей физиологически активных веществ.

Поскольку от размера полимерных микрочастиц, используемых в качестве носителей лекарственных соединений, зависит их транспорт и распределение в организме, влияние сопряжения полиэлектrolитов с лекарственными соединениями необходимо учитывать при целенаправленном конструировании лекарственных микрочастиц.

Анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования “Химия” Уфимского института химии Российской академии наук и Регионального центра коллективного пользования “Агидель” Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Работа подготовлена в рамках выполнения программы ФНИ государственных академий на 2022–2024 гг. Госзадание “Развитие фундаментальных основ управления структурой полимеров и кинетикой процесса в каталитической полимеризации, направленной модификации синтетических и биогенных полимеров и получение полимерных систем для биомедицинских приложений” № 1021062311391-0-1.4.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Izumrudov V.A., Mussabayeva B.K., Kassymova Z.S., Klivenko A.N., Orazzhanova L.K.* // Russ. Chem. Revs. 2019. V. 88. № 10. P. 1046.
2. *Pavlov G.M., Okatova O.V., Gavrilova I.I., Ul'yanova N.N., Panarin E.F.* // Polymer Science A. 2013. V. 55. № 12. P. 699.
3. *Machinskaya A.E., Vasilevskaya V.V.* // Polymer Science A. 2016. V. 58. № 4. P. 606.
4. *Palamarchuk I.A., Brovko O.S., Bogolitsyn K.G., Boitsova T.A., Ladesov A.V., Ivakhnov A.D.* // Russ. J. Appl. Chem. 2015. V. 88. № 1. P. 103.
5. *Одинцова О.И.* // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2009. Т. 52. № 8. С. 3.
6. *Горшкова М.Ю., Волкова И.Ф., Григорян Э.С.* // Изв. Уфимского научного центра РАН. 2018. Т. 3. № 3. С. 54.
7. *Izumrudov V.A.* // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 7. P. 513.
8. *Zhiryakova M.V., Izumrudov V.A.* // Polymer Science A. 2008. V. 50. № 10. P. 1057.
9. *Shilova S.V., Mirgaleev G.M., Tretyakova A.Y., Barabanov V.P.* // Polymer Science A. 2020. V. 62. № 6. P. 630.
10. *Petrova V.A., Orekhov A.S., Chernyakov D.D., Baklagina Y.G., Romanov D.P., Kononova S.V., Volod'ko A.V., Ermak I.M., Klechkovskaya V.V., Skorik Y.A.* // Crystal. Rep. 2016. V. 61. № 6. P. 945.
11. *Sabitha P., Vijaya Ratna J., Ravindra Reddy K.* // Int. J. Chem. Technol. Res. 2010. V. 2. № 1. P. 88.
12. *Мусабаева Б.Х., Мурзагулова К.Б., Ким М.Е., Изумрудов В.А., Арипжанова З.Ж.* // Фармация и фармакология. 2017. Т. 5. № 2. С. 164.
13. *Devi M.G., Dutta S., Al Hinai A.T., Feroz S.* // Korean J. Chem. Eng. 2015. V. 32. № 1. P. 118.
14. *Черняков Д.Д., Петрова В.А., Баклагина Ю.Г., Гофман И.В., Скорик Ю.А.* // Изв. Уфимского научного центра РАН. 2016. № 3–1. С. 99.
15. *Rafiee A., Alimohammadian M.H., Gazori T., Riazi-rad F., Fatemi S.M.R., Parizadeh A., Haririan I., Havaskary M.* // Asian Pacific J. Tropical Disease. 2014. V. 4. № 5. P. 372.
16. *Nishiyama N., Kataoka K.* // Pharmacol. Therapeutics. 2006. V. 112. P. 630.
17. *Nakanishi T., Fukushima S., Okamoto K., Suzuki M., Matsumura Y., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K.* // J. Controlled Release. 2001. V. 74. № 1–3. P. 295.
18. *Rijcken C.J.F., Soga O., Hennink W.E., van Nostrum C.F.* // J. Controlled Release. 2007. V. 120. № 3. P. 131.
19. *Babaev M.S., Vorobe'va A.I., Chernysheva Y.S., Zakir'yanova O.V., Spirikhin L.V., Kolesov S.V.* // Russ. J. Appl. Chem. 2015. V. 88. № 9. P. 1494.
20. *Kasaikin V.A., Litmanovich E.A., Zezin A.B., Kabanov V.A.* // Dokl. Phys. Chem. 1999. V. 367. № 1–3. P. 205.
21. *Vorob'eva A.I., Sultanova G.R., Bulgakov A.K., Zainchkovskii V.I., Kolesov S.V.* // Pharm. Chem. J. 2013. V. 46. № 11. P. 653.
22. *Vlasov P.S., Chernyi S.N., Domnina N.S.* // Russ. J. Gen. Chem. 2010. V. 80. № 7. P. 1314.
23. *Badykova L.A., Mudarisova R.K., Kolesov S.V.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2020. V. 14. № 1. P. 194.
24. *Slyusarenko N.V., Vasilyeva N.Y., Kazachenko A.S., Gerasimova M.A., Romanchenko A.S., Slyusareva E.A.* // Polymer Science B. 2020. V. 62. № 3. P. 272.
25. *Mudarisova R.Kh., Badykova L.A.* // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 2. P. 106.
26. *Gurina M.S., Vildanova R.R., Badykova L.A., Vlasova N.M., Kolesov S.V.* // Russ. J. Appl. Chem. 2017. V. 90. № 2. P. 219.
27. *Wandrey Ch., Jaeger W., Reinisch G., Hahn M., Engelhardt G., Jancke H., Ballschuh D.* // Acta Polym. 1981. V. 32. № 3. P. 177.
28. *Badykova L.A., Mudarisova R.Kh., Borisov I.M., Gurina M.S.* // Russ. J. Appl. Chem. 2016. V. 89. № 7. P. 1126.