

# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

Том 63, номер 3, серия Б, 2021

---

---

## СИНТЕЗ

Особенности кинетики процесса сшивания композиций на основе  
бутилкаучука и дисперсных наполнителей

*М. В. Миронова, Г. А. Шандрюк, А. А. Шабеко, И. Б. Мешков,  
В. Г. Куличихин, А. М. Музафаров*

163

Кремнийорганические ПАВ гребнеобразного строения для синтеза  
полимерных суспензий с узким распределением частиц по размерам

*А. А. Ежова, И. А. Грицкова, С. А. Гусев, С. А. Миленин,  
В. В. Городов, А. М. Музафаров, М. А. Лазов, С. Н. Чвалун*

174

---

## МОДИФИКАЦИЯ ПОЛИМЕРОВ

Влияние модификации гель-пленки бактериальной целлюлозы  
на ее механические свойства и способность ковалентно  
связывать ферменты

*Д. А. Кадималиев, А. А. Девятаева, И. П. Грунюшкин,  
А. Н. Малафеев, В. В. Ревин*

183

---

## МЕДИЦИНСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

Линейные и разветвленные полимеры лактида для систем направленной  
доставки лекарственных средств

*В. И. Гомзяк, Н. Г. Седуш, А. А. Пучков,  
Д. К. Поляков, С. Н. Чвалун*

190

---

Правила для авторов

207

---

---



УДК 541(127+64):547.313

## ОСОБЕННОСТИ КИНЕТИКИ ПРОЦЕССА СШИВАНИЯ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ БУТИЛКАУЧУКА И ДИСПЕРСНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ

© 2021 г. М. В. Миронова<sup>а,\*</sup>, Г. А. Шандрюк<sup>а</sup>, А. А. Шабеко<sup>а</sup>,  
И. Б. Мешков<sup>б</sup>, В. Г. Куличихин<sup>а</sup>, А. М. Музафаров<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук  
119991 Москва, Ленинский пр., 29, Россия

<sup>б</sup> Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук  
117999 Москва, ул. Профсоюзная, 70, Россия

\*e-mail: [mvmironova@ips.ac.ru](mailto:mvmironova@ips.ac.ru)

Поступила в редакцию 15.01.2021 г.

После доработки 01.02.2021 г.

Принята к публикации 09.02.2021 г.

Изучена кинетика формирования трехмерной структуры в композициях на основе бутилкаучука и кремнийсодержащих сверхсшитых полиметилсилсесквиоксанов и MQ-сополимеров в сравнении с композициями, содержащими традиционные дисперсные фазы – технический углерод и кремнезём. Особенности химического строения синтезированных кремнийорганических полимеров позволяют рассматривать морфологию их элементарных частиц как ядро–оболочка. Роль неорганического “ядра” играют кремнеземные структуры, в то время как метильные оболочки должны обеспечивать совмещение с карбоцепной матрицей каучука. В качестве сшивающего агента по двойным связям изопреновой части каучука использовали хиноловый эфир. Процесс сшивания проводили в режиме непрерывного нагревания композиций с регистрацией тепловых эффектов методом дифференциальной сканирующей калориметрии и динамических модулей методом осцилляционной реометрии. С помощью различных моделей рассчитаны значения кажущейся энергии активации процесса химической сшивки в неизотермических условиях. Показано, что кажущаяся энергия активации сшивки снижается для наполненных систем. Это отражает частичную потерю макромолекулами каучука участия в химическом сшивании в результате адсорбции и потери релаксационной подвижности. По разнице величин энергии активации для исходного каучука и наполненных композиций оценили адсорбционную активность наполнителей, которая оказалась минимальной для полиметилсилсесквиоксанов.

DOI: 10.31857/S2308113921030116

### ВВЕДЕНИЕ

Резиновая промышленность начала свое активное развитие еще в начале XX века, когда на смену натуральному каучуку пришли каучуки синтетические. Традиционно резиновые смеси состоят из каучука и активных наполнителей, таких как технический углерод, диоксид кремния и т.д. [1]. Введение наполнителей в эластомеры приводит к улучшению их механических характеристик, а также свойств резин на их основе. Традиционный и наиболее популярный наполнитель – технический углерод (ТУ). Однако современной тенденцией развития шинной промышленности является частичная или полная замена ТУ на диоксид кремния, знаменующая переход к более экологичным “зеленым” шинам, вследствие снижения вредных выбросов при производстве ТУ и устранения черных тормозных следов на дорогах. Таким образом, наряду с техническим углеродом

диоксид кремния используется в технологии производства многих резиновых изделий в качестве высокоактивной усиливающей добавки [2, 3].

Тем не менее, кремнезем не является 100%-ной альтернативой ТУ и по некоторым эксплуатационным характеристикам уступает ему, поэтому поиск кремнийсодержащих наполнителей продолжается. Один из перспективных путей развития химии кремнекислотных наполнителей состоит в модификации поверхности соединениями с активными функциональными группами [4–7]. Не меньший интерес представляет и другое направление – синтез новых кремнийорганических соединений, которые потенциально могут быть использованы в качестве усиливающих добавок. В качестве таких наполнителей каучуков можно рассматривать MQ-сополимеры, силиказоли и другие кремнийорганические продукты [8–13]. Для них был введен термин “наногели” – сшитые

полимерные системы, имеющие наноразмеры [14]. При сохранении усиливающего кремнезема “ядра” такие соединения демонстрируют достаточно высокую совместимость с карбоцепными и силиконовыми каучуками за счет варьирования состава периферийных групп (“оболочки”) [15, 16].

Конечные свойства материалов на основе наполненных каучуков проявляются на стадии образования сшитых структур, т.е. их превращения в резины за счет вулканизации или отверждения. При этом большое значение имеет эволюция реологических характеристик в процессе формирования композита, поскольку именно вязкоупругие характеристики непосредственно связаны с плотностью поперечных связей в образующейся сетке [17–20]. По изменению механических характеристик наполненной системы в процессе отверждения можно косвенно судить о кинетике химических превращений и таким образом оценить влияние активного наполнителя на химизм процесса сшивки. Более строго, следует дополнить кинетику изменения реологических характеристик данными термодинамического метода, в качестве которого использовали дифференциальную сканирующую калориметрию.

Именно поэтому в настоящей работе особенности процесса сшивки наполненного бутилкаучука оценивали не только реологическим, но и калориметрическим методом. В качестве активного наполнителя были рассмотрены как новые кремнийорганические соединения MQ-сополи-

меры и полиметилсилсесквиоксан, так и традиционные диоксид кремния и технический углерод.

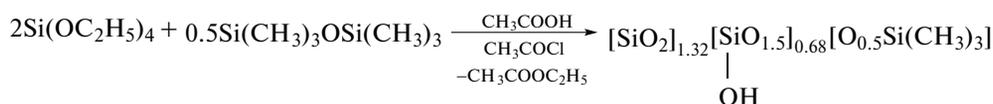
## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Объекты исследования

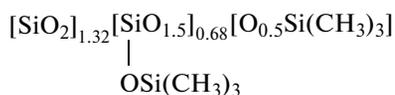
Полимерной матрицей в работе служил бутилкаучук марки Kalene 1300 (“Royal Elastomers”, Индия) с содержанием ненасыщенных изопреновых звеньев 3.5%. Данный сополимер характеризуется небольшими значениями молекулярной массы ( $4.2 \times 10^4$ ) и сдвиговой вязкости (1300 Па с при  $T = 60^\circ\text{C}$ ). Указанные характеристики полимера позволили создавать модельные композиции с высоким содержанием наполнителя и проводить реологические исследования в удобном температурном диапазоне.

Кремнийорганические соединения MQ-сополимеры и сверхразветвленный полиметилсилсесквиоксан были выбраны в качестве “активных” наполнителей. MQ-сополимеры – гибридные наноразмерные органо-неорганические материалы, состоящие из неорганической ( $\text{SiO}_{4/2}$ ) и органической ( $\text{R}_3\text{SiO}_{1/2}$ ) компонент. В работе исследовали MQ-сополимеры с соотношением звеньев M и Q, равным 1 : 2.

Синтез MQ-сополимеров осуществляли по методу гетерофункциональной поликонденсации в активной среде тетраэтоксисилана и гексаметилдисилоксана в присутствии хлористого ацетила [11]:



Гидроксильные группы сополимера были блокированы триметилхлорсиланом с формированием следующей повторяющейся единицы:



Полиметилсилсесквиоксан общей формулы  $[\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5}]_\infty$ , получали смешением 178.3 г (1 моль) метилтриэтоксисилана и 142 г 96%-ного этанола. К смеси добавляли раствор 9.1 г (0.23 моля) гидроксида натрия в 284 г воды. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут на магнитной мешалке и выдерживали в течение 15 часов при комнатной температуре. Образовавшийся созревший гель отмывали на фильтре до нейтральной реакции промытых вод (по фенолфталеину). В результате получили 700 г геля с сухим остатком 6%. Далее гель разбавляли ацетоном до 2%-ного раствора и сушили в распылительной су-

шилке. Полученный продукт представляет собой мелкодисперсный порошок белого цвета с удельной поверхностью 520 м<sup>2</sup>/г [21]. Полимер не растворяется в известных органических растворителях и термостабилен до температуры 300°C. Указанные свойства полимера объясняются плотной сетчатой структурой, аналогичной широко известному метилкремнегелю.

Выбранные наполнители являются гидрофобными, и, следовательно, должны хорошо совмещаться с карбоцепной полимерной матрицей.

Для проведения сравнительного анализа реологического поведения наполненных систем использовали известные промышленные наполнители – пирогенную двуокись кремния (белая сажа) марки HDK H2000 (“Wacker Chemi AG”, США) и технический углерод (Lamp Black 101, “Orion Engineered Carbons”, Германия). Данные наполнители также гидрофобные.

В качестве вулканизирующего агента Kalene1300 выбрали хиноловый эфир ЭХ-1 – 0,0-*бис*-(1,3,5-*три-трет*-бутил-4-оксо-2,5)циклогексадиенил-*n*-бензохинондиоксима (Общество с ограниченной ответственностью “Ангара-Реактив”, Россия) [22]. Производные *n*-хинондиоксима способны совмещаться с полимером и являются эффективными низкотемпературными сшивающими агентами композиций на основе непредельных каучуков [23, 24]. Порошок ЭХ-1 вводили в композицию в количестве 5 мас. ч. на 100 мас. ч. каучука.

#### Методы исследования

В работе исследовали композиции с содержанием наполнителя 20 мас. %. Такое значение выбрано на основе результатов предыдущего исследования [25], в котором было показано, что характер изменения реологических параметров для высоконаполненных систем с различным содержанием наполнителя идентичен. Концентрация наполнителя 20 мас. % приводит к заметному улучшению механических свойств композиций по сравнению с ненаполненным полимером. При этом реологические параметры композиций позволяют вести эксперимент с помощью ротационного реометра, не применяя узкоспециализированное оборудование для резиновой промышленности.

Для приготовления композита использовали два метода смешения: в растворе и в расплаве. MQ-сополимер вводили в полимерную матрицу из раствора с применением вакуумного роторного испарителя. Методика смешения заключалась в предварительном растворении каучука в органическом растворителе (метил-*трет*-бутиловом эфире) на ультразвуковой бане ПСБ-Галс (рабочая частота 60 кГц). К полученному раствору добавляли раствор MQ-сополимера в том же растворителе. Растворитель отгоняли и вакуумировали смесь при 60°C в течение 2 часов на роторном испарителе “Rotavapor” (“Buchi”, Швейцария). Растворное смешение обеспечивает равномерное распределение компонентов в полимерной матрице.

Достаточно однородное распределение полиметилсилескквиоксана (ПМСС), белой сажи (БС) и ТУ в полимерной матрице Kalene1300 (БК) достигалось в ходе длительного механического смешения на трехвалковом лабораторном смесителе (“ЕХАКТ”, “Otto Herrmann”, Германия).

Для измерения теплового эффекта процесса сшивки регистрировали тепловой поток методом дифференциальной сканирующей калориметрии на приборе совмещенного термического анализа ДСК – DSC823<sup>e</sup> (“Mettler Toledo”, Швейцария) с охлаждением жидким азотом (сенсор FRS5). Тер-

мограммы получали в неизотермическом режиме при скорости нагревания 2.5, 5.0, 10.0 и 20.0 град/мин в температурном диапазоне 25–280°C. Измерения вели в атмосфере азота, расход 50 мл/мин.

Реокинетику процесса сшивки композита изучали на ротационном реометре “RheoStress600” (“Thermo Haake”, Германия). Использовали измерительную ячейку плоскость–плоскость (диаметр 20 мм). Изменение динамических модулей наполненного композита регистрировали при непрерывном повышении температуры в интервале 25–225°C. Скорость нагревания составляла 1, 2, 5, и 10 град/мин. Эксперимент проводили при постоянной амплитуде деформации 1% и частоте 1 Гц.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

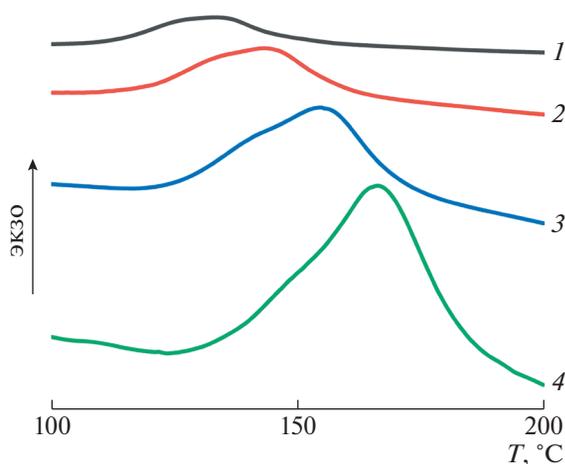
### Калориметрические измерения кинетики отверждения

Дифференциальная сканирующая калориметрия – один из методов, широко используемых для изучения кинетики вулканизации. Регистрация изменения теплового потока в процессе реакции отверждения позволяет оценивать степень, а в некоторых случаях и природу химических сшивок. По мере увеличения скорости нагревания пики на термограммах, соответствующие процессу сшивки ненаполненного бутилкаучука, смещаются в сторону более высоких температур (рис. 1). Изменение скорости нагревания от 2.5 до 20.0 град/мин приводит к сдвигу максимума тепловыделений от 133 до 166°C.

Аналогичная ситуация наблюдается и для наполненных систем (рис. 2). С увеличением скорости нагревания максимумы на термограммах смещаются от 129–133°C при скорости 2.5 град/мин до 162–166°C при скорости 20 град/мин.

Значения температур, соответствующих максимуму теплового потока ( $T_m$ ) при различных скоростях нагрева, а также значения энтальпии приведены в табл. 1.

Энтальпия реакций сшивания не зависит от скорости нагревания и воспроизводится с точностью  $\pm 1.2$  Дж/г. Значения энтальпии процесса сшивки для систем с наполнителями оказываются меньше, чем для ненаполненного эластомера. Интересно, что для систем, наполненных ТУ, значения энтальпии процесса сшивки заметно ниже, что указывает на меньшую интенсивность химических превращений. Это, по всей видимости, связано с тем, что часть каучука адсорбирована на частицах активного наполнителя, что снижает подвижность макромолекул и их доступность к взаимодействию с отвердителем. Другими словами, некоторая доля реакционноспособных диеновых двойных связей не участвует в реакции сшивки [26]. Значения температур, соответствующие максимуму экзотермы  $T_m$ , для наполнен-



**Рис. 1.** Термограммы, отражающие процесс сшивки БК, полученные при скорости нагревания 2.5 (1), 5 (2), 10 (3) и 20 град/мин (4). Для наглядности ДСК-кривые смещены по вертикали. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

ных систем сдвинуты в область более низких температур. Наименьшие значения  $T_m$  зафиксированы для систем, наполненных БС, что свидетельствует об активизации химического взаимодействия бутилкаучука с отвердителем в присутствии диоксида кремния.

Для анализа кинетики процесса был применен метод “безмодельной кинетики”. Данная методика широко используется в программном обеспечении оборудования “Mettler Toledo” [27–29]. Метод подходит для описания кинетики сложных реакций в многокомпонентных системах, в частности, процессов отверждения каучуков в резинах [30]. При этом никаких априорных знаний о механизме реакции не требуется, что позволяет избежать ошибок из-за неправильного выбора модели [31]. В основе метода заложено уравнение Аррениуса:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k_0 \cdot e^{-\frac{E(\alpha)}{RT}} \cdot f(\alpha), \quad (1)$$

где  $d\alpha/dt$  – скорость реакции,  $k_0$  – константа скорости реакции,  $\alpha$  – степень конверсии,  $E(\alpha)$  – энергия активации как функция степени

конверсии,  $f(\alpha)$  – модель реакции,  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $T$  – температура образца.

Еще одним распространенным уравнением, наиболее часто применяемым для оценки данных термического анализа в неизотермическом режиме, является уравнение Киссинджера. Метод основан на определении положения максимумов теплового потока на шкале температур с учетом скорости нагревания. Энергия активации рассчитывается с применением следующего уравнения [32–34]:

$$\ln \frac{\beta}{T_m^2} = -\left(\frac{E}{R}\right) \frac{1}{T_m} + \ln \left(\frac{A \cdot R}{E}\right) \quad (2)$$

Здесь  $E$  – энергия активации реакции,  $A$  – предэкспоненциальный множитель,  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $T_m$  – температура максимума теплового потока,  $\beta$  – скорость нагревания.

Исходные данные для расчета энергии активации в координатах уравнения Киссинджера приведены на рис. 3.

Величины энергии активации наполненных композиций, рассчитанные по методу “безмодельной кинетики” с использованием программного обеспечения “Mettler Toledo”, практически не зависели от степени конверсии. В табл. 2 приведены значения энергии активации, полученные с применением методов “безмодельной кинетики” и Киссинджера.

Данные методов “безмодельной кинетики” и Киссинджера хорошо согласуются. Наблюдается общая тенденция – снижение энергии активации для наполненных систем по сравнению с ненаполненной полимерной матрицей. При этом композиты с разными наполнителями отличаются по абсолютным значениям энергии активации  $E_a$ . Так, наименьшие изменения наблюдаются для системы с ПМСС (значение  $E_a$  практически не отличается от полимерной матрицы). Существенное снижение  $E_a$  характерно для систем, наполненных ТУ. Можно предположить, что для композитов с ТУ имеет место частичная иммобилизация (“связывание”) каучука, и исключение некоторой доли эластомера из процесса вулканизации, т.е. для осуществления химической реак-

**Таблица 1.** Характеристики неизотермического процесса вулканизации, полученные методом ДСК

Наполнитель	$T_m$ , 2.5 град/мин	$T_m$ , 5 град/мин	$T_m$ , 10 град/мин	$T_m$ , 20 град/мин	$\Delta H$ , Дж/г
БК	133.4	143.1	154.5	166.2	34.3
БК/ПМСС	132.7	141.9	153.5	166.0	24.5
БК/МҚ	130.6	141.1	152.0	164.3	26.7
БК/БС	129.9	138.6	151.6	162.0	27.1
БК/ТУ	131.3	141.3	154.3	165.8	19.4

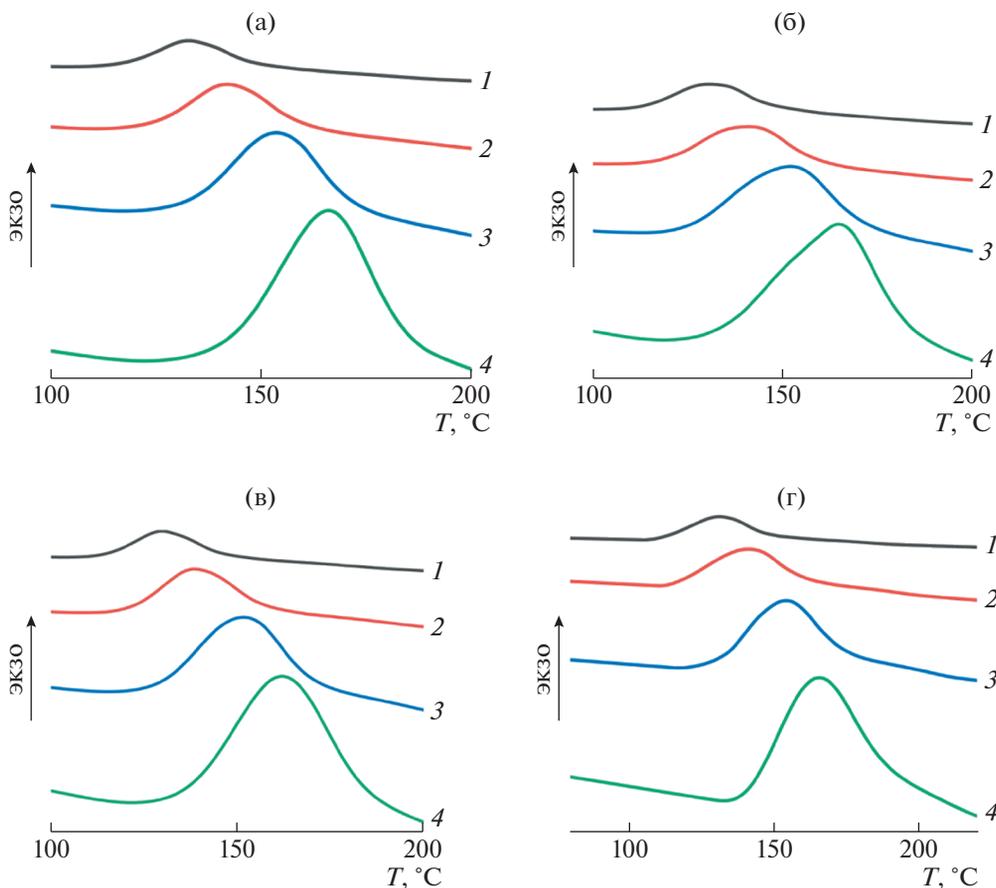


Рис. 2. Термограммы процесса отверждения наполненных композиций на основе БК, полученные при скорости нагрева 2.5 (1), 5 (2), 10 (3) и 20 град/мин (4) с наполнителями ПМСС (а), MQ-сополимер (б), БС (в) и ТУ (г).

ции требуются меньшие энергетические затраты. Аналогичное предположение было высказано и при анализе температур начала химической сшивки.

#### Реокинетика процесса образования сшитого полимера

Методом ротационной реометрии была проанализирована кинетика изменения динамического модуля в процессе сшивания композиций на основе БК с различными наполнителями в режиме постоянного нагрева.

Для бутилкаучука без наполнителей наблюдается следующая реокинетическая картина (рис. 4). При постепенном повышении температуры модуль упругости начинает резко уменьшаться, что объясняется снижением вязкоупругих характеристик полимерной матрицы. На начальном участке температурной зависимости снижение модуля упругости происходит линейно в соответствии с экспоненциальной температурной зависимостью, характерной как для диссипативных, так и для упругих характеристик. В некоторый момент

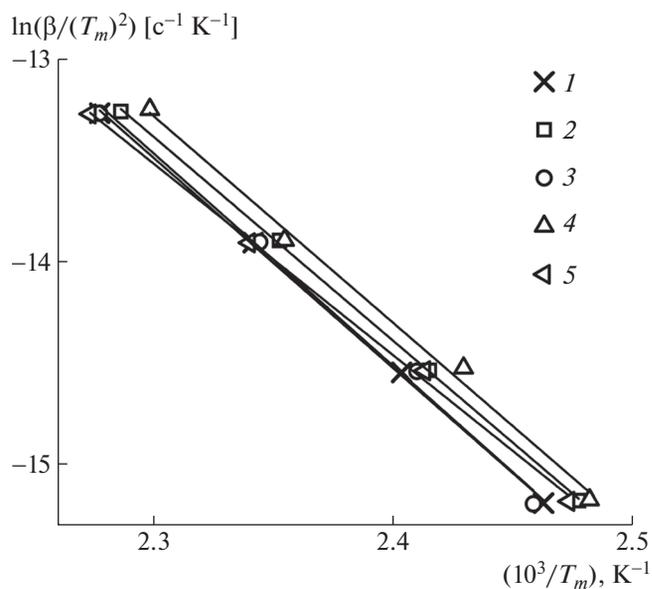


Рис. 3. Определение энергии активации процесса сшивания наполненных композиций на основе БК (1) с применением метода Киссинджера. Наполнитель – MQ (2), ПМСС (3), БС (4), ТУ (5).

**Таблица 2.** Сравнение значений энергии активации композиций, рассчитанных различными методами

Метод	Энергия активации, кДж/моль				
	БК	БК/ПМСС	БК/МQ	БК/БС	БК/ТУ
Безмодельная кинетика	91	88	90	82	73
Уравнение Киссинджера	86	87	84	85	79

времени, зависящий от природы системы и скорости нагревания, угол наклона прямолинейного участка зависимости резко снижается, после чего происходит нарастание модуля вследствие начала процесса химической реакции сшивания.

Температура, соответствующая началу подъема модуля, зависит от величины тепловой энергии, переданной образцу в процессе нагревания. Согласно уравнению теплопередачи, приведение системы к состоянию равновесия (при прочих равных условиях) определяется временем, а в нашем случае – скоростью подъема температуры:

$$Q = K \cdot F \cdot \Delta T \cdot t, \quad (3)$$

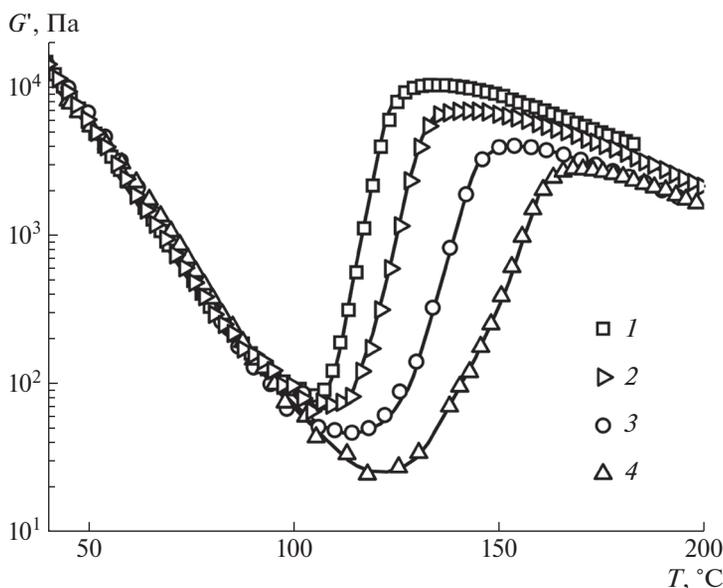
где  $K$  – коэффициент теплопередачи,  $F$  – площадь поверхности теплообмена,  $\Delta T$  – разность температур между нагревателем и объектом,  $t$  – время.

Чем ниже скорость, тем большее количество тепла передано образцу. Естественно, что началу химической реакции соответствует определенное количество тепловой энергии. Именно по этой причине наблюдается рост температуры начала

подъема модуля с повышением скорости нагревания (рис. 5).

Переход материала из вязкотекучего в высокоэластическое состояние на температурной зависимости регистрируется по достижению максимума  $G'$ . Здесь важно еще и то, что положение максимума по оси температур также сдвигается в сторону более высоких температур с повышением скорости нагревания (рис. 5). Другими словами, чем медленнее происходит нагревание, тем большее количество тепловой энергии передается образцу и тем быстрее достигаются как интенсивное сшивание, так и переход модуля через максимум в области высокоэластического состояния вследствие увеличения подвижности участков цепей между сшивками вследствие подъема температуры.

Похожая реокинетическая картина наблюдается и для наполненных систем на основе БК, ПМСС и MQ (рис. 6). Характер изменения динамического модуля с ростом температуры не меняется, изменяются лишь абсолютные значения модулей. При увеличении скорости нагревания системы максимум  $G'$  смещается в область более



**Рис. 4.** Температурная зависимость динамического модуля упругости БК в процессе сшивки. Скорость нагревания 1 (1), 2 (2), 5 (3) и 10 град/мин (4).

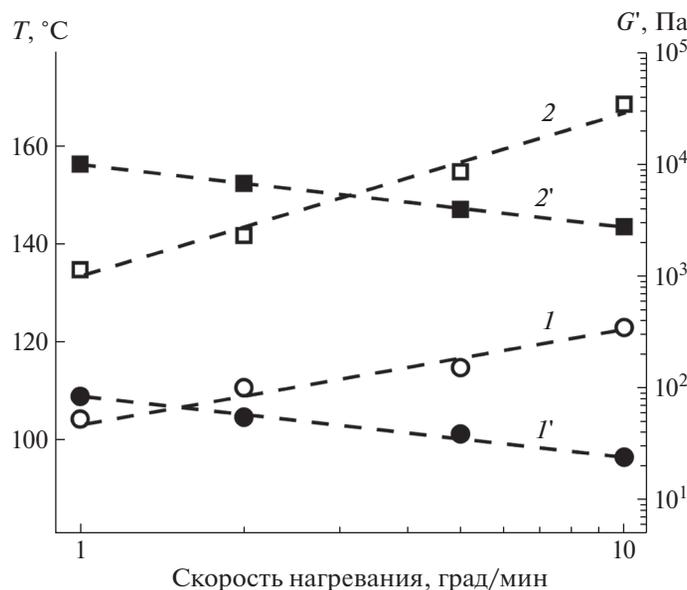


Рис. 5. Зависимость температур, соответствующих минимуму (1, 1') и максимуму (2, 2') модуля упругости и его значений в экстремальных точках, от скорости нагрева БК в процессе сшивки.

высоких температур, при этом абсолютное значение модуля снижается.

Для наглядности графики на рис. 6 были построены в одном масштабе по ординате. Как видно, на начальном участке кривых с ростом температуры наибольшее уменьшение модуля упругости характерно для композиции с MQ (рис. 6б), наименьшее — для систем с БС (рис. 6г). Поскольку можно считать постоянным температурный коэффициент вязкости матрицы, изменение угла наклона температурных зависимостей модуля наполненных композиций на участке “индукционного” периода сшивки связано с различной интенсивностью адсорбции макромолекул каучука на поверхности частиц и снижении ими релаксационной подвижности. Отсюда следует промежуточный вывод: чем активнее протекает адсорбция, тем меньше наклон начальной стадии температурной зависимости модулей. Значения тангенсов угла наклона  $\text{tg}\alpha$  кривых на начальном участке температурной зависимости следующие: 0.0405 (БК), 0.0398 (БК/MQ), 0.0376 (БК/ПМСС) и 0.0324 (БК/ТУ). Обращает на себя внимание двухступенчатое изменение угла наклона в случае композиций с белой сажей. В диапазоне температур 45–85°C он равен 0.0053, а при 85–100°C возрастает до величины 0.0486, превышающей найденную для исходного БК. Сейчас трудно достоверно объяснить причины такого поведения композиции с БС, хотя в качестве гипотезы можно рассматривать наличие активных примесей в пирогенной двуокиси кремния, способных взаимодействовать с хиноловым эфиром. Можно полагать, что на первой стадии идет взаимодей-

ствие отвердителя с примесями на частицах белой сажи, а на второй происходит десорбция макромолекул БК с поверхности частиц и активизация процесса сшивания. Таким образом, основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что наиболее активно физическая адсорбция протекает на частицах ТУ и наименее интенсивно — на частицах MQ-сополимера. Для выяснения адсорбционной активности БК на частицах БС планируется проведение спектральных исследований.

Для анализа кинетики процесса сшивки, т.е. стадии роста модуля упругости, реологические данные могут быть также рассмотрены в “плоскости” подхода Киссинджера (уравнение (2)). Приложение такого подхода к неизотермическому процессу формирования сетки химических связей, регистрируемому реологическими характеристиками, носит “искусственный” характер, поскольку в этом случае невозможно разделить два неизотермических процесса — вязкого течения и реакции отверждения (сшивки). Однако для количественной оценки некоторой “кажущейся” энергии активации процесса сшивки применение метода Киссинджера является вполне допустимым.

Температуру максимума теплового потока (уравнение (4)) следует выбрать только для стадии роста реологических характеристик.

$$Q = q \cdot F \cdot t, \quad (4)$$

где  $Q$  — полное количество тепла,  $q$  — плотность теплового потока,  $F$  — площадь, через которую тепло передается,  $t$  — время.

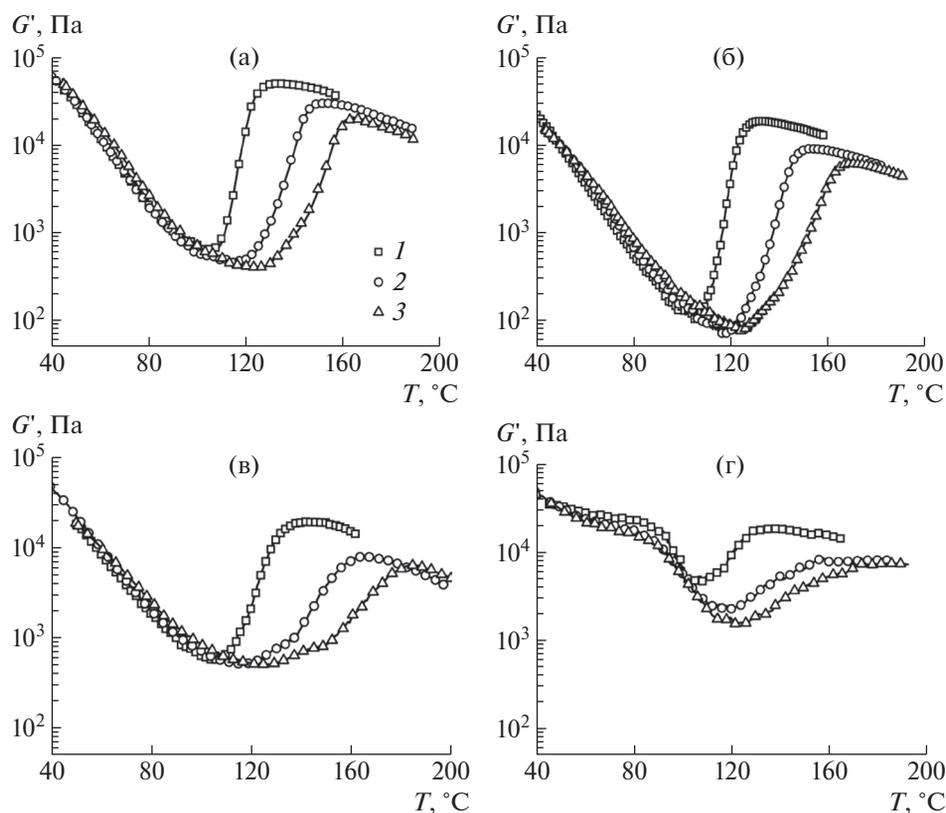


Рис. 6. Температурные зависимости динамических модулей упругости в процессе отверждения композиций на основе БК с наполнителями ПМСС (а), MQ-сополимер (б), ТУ (в) и БС (г). Скорость нагревания 1 (1), 5 (2) и 10 град/мин (3).

Для сравнения  $T_m$  для разных композиций должно соответствовать условию постоянства  $t$ , т.е. одинаковой скорости нагревания. Учитывая сказанное выше,  $T_m$  была выбрана следующим образом. Первый вариант – температура, соответствующая равенству динамических модулей  $G'$  и  $G''$  (точка “кроссовера” частотных зависимостей модулей упругости и потерь). В этот момент происходит достижение так называемой гел-точки для многих отверждаемых полимерных материалов, и материал теряет текучесть [35–37]. На рис. 7 приведены участки температурных зависимостей модулей упругости и потерь с точкой “кроссовера” для ненаполненной и наполненных композиций. Второй вариант – в качестве  $T_m$  бы-

ла выбрана температура, соответствующая достижению максимума динамического модуля при заданной скорости нагревания. В указанный момент времени материал переходит в высокоэластическое состояние. В случае композиций с белой сажой из-за ее высокой структурированности модули потерь близки к модулям упругости, и пересечение их частотных зависимостей происходит не при фиксированном значении температуры, а в широком температурном диапазоне 80–110°C, хотя максимум  $G'$  проявляется достаточно четко. Это еще раз подчеркивает необычное поведение БС и необходимость дополнительных спектральных исследований.

Соответствующие зависимости в координатах уравнения Киссинджера для обоих вариантов оценки  $T_m$ , для всех композиций при скорости нагревания 1, 5 и 10 град/мин представлены на рис. 8. Рассчитанные значения энергии активации приведены в табл. 3.

Прежде всего следует отметить, что значения энергии активации отверждения для всех композиций достаточно близки в отличие от стадии “индукционного периода”, обсужденной выше. Кроме того, значения кажущейся энергии активации процесса сшивки, полученные в результате

Таблица 3. Значения кажущейся энергии активации композиций, рассчитанных для двух вариантов определения  $T_m$

Параметр	Кажущаяся энергия активации, кДж/моль				
	БК	ПМСС	MQ	БС	ТУ
$G' = G''$	79	85	78	–	81
$G_{\max}$	94	93	86	82	82

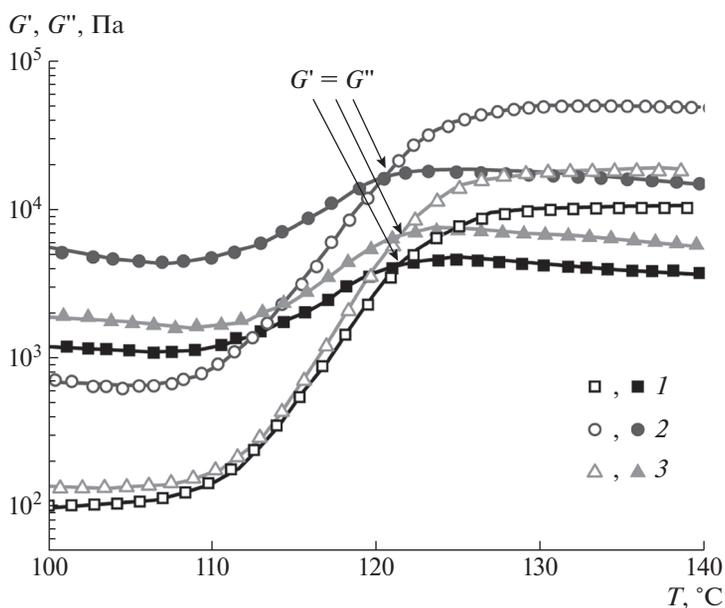


Рис. 7. Температурная зависимость модулей упругости (светлые точки) и потерь (темные) БК (1) с наполнителями ПМСС (2) и MQ (3). Скорость нагрева 1 град/мин.

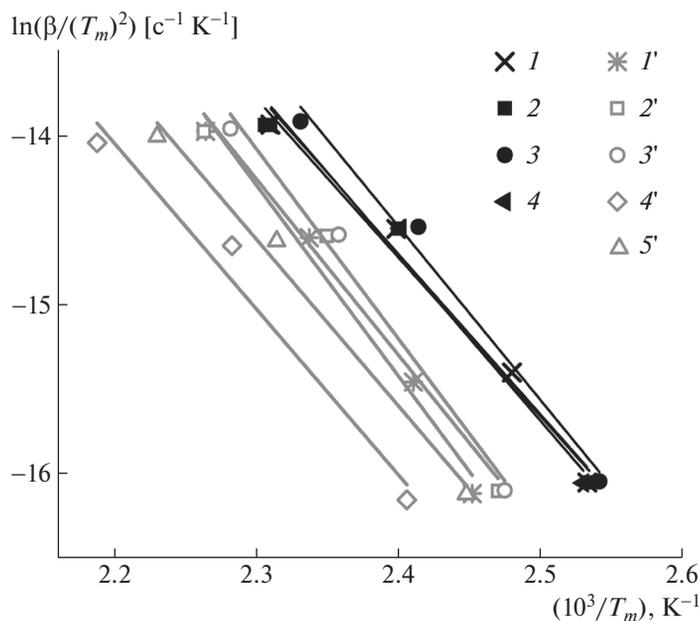


Рис. 8. Определение кажущейся энергии активации процесса сшивания в координатах уравнения Киссинджера для двух вариантов определения  $T_m$ . 1, 1' – БК; 2, 2' – БК/MQ; 3, 3' – БК/ПМСС; 4, 4' – БК/ТУ; 5, 5' – БК/БС. Пояснения в тексте.

анализа рекинетических кривых, соответствуют данным ДСК-анализа.

В целом характер изменения энергии активации при использовании обоих критериев достаточно близок, кроме данных, относящихся к сшиванию исходного каучука. В первом случае, когда в качестве  $T_m$  выбрана температура, соот-

ветствующая равенству  $G' = G''$ , для него наблюдается наименьшая  $E_a$ , в то время как при  $T_m$ , отвечающей максимальному значению  $G'$ , для ненаполненного эластомера характерно наибольшее значение энергии активации, сопоставимое с композицией, содержащей ПМСС. Величина  $E_a$  значительно снижается для систем с MQ-сополи-

мером и, особенно, для композиций, наполненных белой сажей и ТУ. По-видимому, по разнице величин энергии активации композиций и исходного бутилкаучука можно говорить о доле вовлеченных в сшивку изопреновых звеньев. Такая разница максимальна для композиций с кремнезёмом и техническим углеродом и достаточно велика для композиций с MQ-сополимером. Одновременно это означает, что ПМСС на стадии сшивки наиболее слабо связывает макромолекулы каучука, и интенсивность химической сшивки для таких композиций выше. Можно полагать, что это обусловлено “блокированием” реакционноспособных связей каучука за счет возникновения физических взаимодействий полимер–наполнитель и снижения вследствие этого подвижности адсорбированных на частицах макромолекул.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены особенности сшивки полимерных композиций на основе бутилкаучука Kalene с кремнийорганическими наполнителями – MQ-сополимерами и полиметилсилсесквиоксаном, а также техническим углеродом и белой сажей. Методами ДСК и реометрии определены основные параметры процесса сшивки. Энергия активации рассчитана с применением “безмодельной кинетики” и подхода Киссинджера к неизотермическим процессам. Энергия активации наполненных систем снижается по сравнению с ненаполненным эластомером. Это, по-видимому, связано с наличием физического взаимодействия полимер–наполнитель. Высокая степень наполнения приводит к частичному подавлению реакции сшивания полимера, поскольку часть адсорбированных макромолекул каучука исключена из химического взаимодействия со сшивающим агентом. В этой связи адсорбционная активность макромолекул каучука к наполнителю снижается в ряду ТУ ~ БС > MQ > ПМСС. Проявление каталитической активности наполнителей в процессе отверждения каучука хиноловым эфиром возможно только для композиции, содержащей БС.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 18-33-20247).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mark J.E., Erman B., Eirich F.R.* // Science and Technology of Rubber. New York: Acad. Press, 2005.
2. *Samaržija-Jovanović S., Jovanović V., Marković G.* // J. Therm. Anal. Calorim. 2008. V. 94. № 3. P. 797.
3. *Chen L., Jia Z., Tang Y., Wu L., Luo Y., Jia D.* // Compos. Sci. Technol. 2017. V. 144. P. 11.

4. *Каблов В.Ф., Аксёнов В.И.* // Промышленное производство и использование эластомеров. 2018. № 3. С. 24.
5. *Li Y., Han B., Liu L., Zhang F., Zhang L., Wen S., Lu Y., Yang H., Shen J.* // Compos. Sci. Technol. 2013. V. 88. P. 69.
6. *Zhang C., Tang Z., Guo B., Zhang L.* // Compos. Sci. Technol. 2018. V. 156. P. 70.
7. *Zhang C., Tang Z., Guo B., Zhang L.* // Compos. Sci. Technol. 2019. V. 169. P. 217.
8. *Temnikov M.N., Zimovets S.N., Vasil'ev V.G., Buzin M.I.* // INEOS OPEN. 2020. V. 3. I. 3. P. 112.
9. *Migulin D., Tatarinova E., Meshkov I., Cherkaev G., Vasilenko N., Buzin M., Muzafarov A.* // Polym. Int. 2016. V. 65. P. 72.
10. *Amirova A.I., Golub O.V., Migulin D.A., Muzafarov A.M.* // Int. J. Polym. Anal. Charact. 2016. V. 21. P. 214.
11. *Tatarinova E., Vasilenko N., Muzafarov A.* // Molecules. 2017. V. 22. P. 1768.
12. *Serenko O.A., Shevchenko V.G., Zhiltsov A.S., Zaderenko T.V., Gritsenko O.T., Gorbatshevich O.B., Kazakova V.V., Muzafarov A.M., Chuprakov V.E., Mironova M.V., Kulichikhin V.G.* // Nanotechnol. Russia. 2013. V. 8. P. 81.
13. *Serenko O.A., Muzafarov A.M., Mironova M.V., Kulichikhin V.G., Novozhilova N.A., Strashnov P.V., Getmanova E.V., Shevchenko V.G., Askadskii A.A.* // Mater. Chem. Phys. 2015. V. 156. P. 16.
14. *Meshkov I.B., Kalinina A.A., Kazakova V.V., Demchenko A.I.* // INEOS OPEN. 2020. V. 3. I. 4. P. 118.
15. *Serenko O.A., Muzafarov A.M.* // Polymer Science C. 2016. V. 58. № 1. P. 93.
16. *Karpukhina E.A., Il'in S.O., Makarova V.V., Meshkov I.B., Kulichikhin V.G.* // Polymer Science A. 2014. V. 56. № 6. P. 798.
17. *Малкин А.Я., Куличихин С.Г.* Реология в процессах образования и превращения полимеров. М.: Химия, 1985.
18. *Донской А.А., Куличихин С.Г., Шеринёв В.А., Юловская В.Д., Малкин А.Я.* // Высокомолек. соед. А. 1992. Т. 34. № 1. С. 62.
19. *Dreval' V.E., Emel'yanov S.V., Shershnev V.A., Kulichikhin V.G., Chalykh A.E., Aliev A.D., Vokal' M.V.* // Polymer Science A. 2005. V. 47. № 7. P. 730.
20. *Lipińska M., Imiela M.* // Polym. Test. 2019. V. 75. P. 26.
21. *Meshkov I.B., Mazhorova N.G., Zhemchugov P.V., Kalinina A.A., Vasil'ev S.G., Bystrova A.V., Lyubimov S.E., Tereshchenko A.S., Muzafarov A.M.* // INEOS OPEN. 2019. V. 2. I. 4. P. 140.
22. *Беляев Е.Ю., Гах И.Г., Гареев Г.А., Добронравова З.А., Махова Е.А., Лихошерстов В.М., Шако А.М., Шиннель Я.И.* Пат. 1594173А1 СССР. 1990.
23. *Gan L.M., Chew C.H.* // Rubber Chem. Technol. 1983. V. 56. № 5. P. 883.
24. *Klyuchnikov I.O., Klyuchnikov O.R., Stoyanov O.V.* // Polymer Science D. 2016. V. 9. № 2. P. 157.
25. *Mironova M.V., Meshkov I.B., Shabeko A.A., Shutov V.V., Kulichikhin V.G., Tatarinova E.A.* // INEOS OPEN. 2020. V. 3. I. 1. P. 29.

26. *Samaržija-Jovanović S., Jovanović V., Marković G., Marinović-Cincović M.* // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2009. V. 98. P. 275.
27. *Vyazovkin S., Sbirrazzuoli N.* // *Macromolecules.* 1996. V. 29. P. 1867.
28. *Vyazovkin S., Wight C.A.* // *Thermochim. Acta.* 1999. V. 340–341. P. 53.
29. *Saha B., Ghoshal A.K.* // *Thermochim. Acta.* 2006. V. 451. № 1–2. P. 27.
30. *Wang Jinwu, Laborie Marie-Pierre G., Wolcott Michael P.* // *Thermochim. Acta.* 2005. V. 439. № 1–2. P. 68.
31. *Kandelbauer A., Wuzella G., Mahendran A., Taudes I., Widsten P.* // *Chem. Eng. J.* 2009. V. 152. № 2–3. P. 556.
32. *Kissinger H.E.* // *Anal. Chem.* 1957. V. 29. № 11. P. 1702.
33. *Sánchez-Jiménez P.E., Criado J.M., Pérez-Maqueda L.A.* // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2008. V. 94. № 2. P. 427.
34. *Schulz H.* // *Chem. Text.* 2018. V. 4. № 3. P. 9.
35. *Tung C.Y.M., Dynes P.J.* // *J. Appl. Polym. Sci.* 1982. V. 27. P. 569.
36. *Малкин А.Я., Куличихин С.Г., Народицкая Е.Я., Поздняков В.Я., Юницкий И.Н., Куреев В.В.* // *Высокомолек. соед. А.* 1985. Т. 27. № 10. С. 2040.
37. *Слонимский Г.Л., Роговина Л.З.* // *Высокомолек. соед. А.* 1998. Т. 40. № 6. С. 994.

УДК 541.64:547.245

## КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ ПАВ ГРЕБНЕОБРАЗНОГО СТРОЕНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА ПОЛИМЕРНЫХ СУСПЕНЗИЙ С УЗКИМ РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ ЧАСТИЦ ПО РАЗМЕРАМ

© 2021 г. А. А. Ежова<sup>а,\*</sup>, И. А. Грицкова<sup>а</sup>, С. А. Гусев<sup>б</sup>, С. А. Миленин<sup>с</sup>,  
В. В. Городов<sup>с</sup>, А. М. Музафаров<sup>с</sup>, М. А. Лазов<sup>а</sup>, С. Н. Чвалун<sup>а,д</sup>

<sup>а</sup> МИРЭА – Российский технологический университет  
119571 Москва, пр. Вернадского, 78, Россия

<sup>б</sup> Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины  
Федерального медико-биологического агентства 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А, Россия

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

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

\*e-mail: ezhova.anna.a@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.08.2020 г.

После доработки 13.01.2021 г.

Принята к публикации 27.01.2021 г.

Исследованы закономерности полимеризации стирола в присутствии кремнийорганического поверхностно-активного вещества гребнеобразного строения –  $\alpha,\omega$ -бис-(триметилсилокси-олигодиметилметил-(10-карбоксидецил)силоксана. В результате реакции образуются агрегативно устойчивые полистирольные суспензии с содержанием полимера до 50% и высокой концентрацией карбоксильных групп на поверхности с диаметром частиц до 2.2 мкм. Проведен сравнительный анализ кинетических закономерностей полимеризации и свойств полимерных суспензий в присутствии поверхностно-активного вещества гребнеобразного, димерного и линейного строения.

DOI: 10.31857/S2308113921030050

Использование нерастворимых в воде ПАВ в качестве стабилизаторов полимерных суспензий позволяет проводить синтез при значениях концентрации много меньших, чем в присутствии водорастворимых углеводородных ПАВ (1–2 и 4–5 мас. % в расчете на мономер соответственно) [1–3]. Перспективными нерастворимыми в воде ПАВ оказались кремнийорганические соединения. Так, в присутствии ПАВ линейного и димерного строения [4–8] были получены агрегативно устойчивые полимерные суспензии с диаметрами частиц до 1.0 мкм. Такие суспензии с узким распределением по размерам не удавалось получить в присутствии водорастворимых ПАВ. Было также обнаружено, что строение кремнийорганического ПАВ и его концентрация влияет на диаметр частиц полистирольных суспензий. Видимо, этим и объясняется то, что размеры частиц полистирольных суспензий, синтезируемых в их присутствии, много больше размеров частиц, выделенных в присутствии водорастворимых ПАВ [1–3].

Эти результаты позволяют думать, что использование кремнийорганических ПАВ гребнеоб-

разного строения, характеризующихся более высокими поверхностно-активными свойствами, чем ПАВ димерного и линейного строения [9–14], позволит получить полистирольные суспензии с большим диаметром частиц непосредственно в процессе полимеризации [15].

В данной работе приводятся результаты исследования кинетических закономерностей полимеризации стирола в присутствии ПАВ гребнеобразного строения, содержащего 46 силоксановых звеньев и 14 карбоксидецильных спейсеров –  $\alpha,\omega$ -бис-(триметилсилокси-олигодиметилметил-(10-карбоксидецил)силоксана (ОДКС). Представленные результаты сопоставляются с данными по полимеризации стирола в аналогичных условиях, но в присутствии ПАВ димерного (с двумя карбоксильными концевыми группами) и линейного (с одной карбоксильной группой) строения.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве ПАВ использовали нерастворимые в воде карбоксифункциональные кремнийорга-

Таблица 1. Молекулярные характеристики кремнийорганических ПАВ

ПАВ	Структура	$M_w$ , г/моль	$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	$n_d^{20}$
ПДМС, $n = 8$	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{O}-\left[ \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{O} \right]_n-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{CH}_3$	812	1.0	1.410
ПДМС(СООН), $n = 30$	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{10}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{O}-\left[ \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{O} \right]_n-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$	2750	0.97	1.411
ОДКС, $m = 14, n = 32$	$\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{O}-\left[ \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{O} \right]_m-\left[ \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{O} \right]_n-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{CH}_3$ $\text{COOH}$	4750	0.98	1.431

нические олигомеры, разного строения (табл. 1). Они различаются длиной диметилсилоксановой цепи и концентрацией функциональных групп. Синтез и свойства полидиметилсилоксанов приведены в работах [6, 8, 16, 17].

Значение ММ кремнийорганических соединений определяли методом ГПХ, откалиброванной по полистиролу. Плотность веществ измеряли пикнометрически [18], а показатель преломления – рефрактометрически на рефрактометре “Аббе Аtago NAR-2Т” (Япония) [19] при температуре 20°C.

В качестве мономера применяли стирол (“Aldrich”) с содержанием основного вещества  $\geq 99\%$ , в качестве инициатора – персульфат калия (ПСК) (“Sigma-Aldrich”) с содержанием основного вещества 99.9%. Стирол очищали от стабилизатора перегонкой в вакууме, а инициатор использовали без дополнительной очистки.

Измерение межфазного натяжения проводили методом отрыва кольца Дю-Нуи на границе раствор ПАВ в толуоле–вода с помощью тензиометра К-9 марки “KRUSS” (Германия).

Синтез полимерных суспензий и исследование кинетики гетерофазной полимеризации стирола изучали dilatометрическим методом [20]. Полимеризацию стирола осуществляли при 80°C и разных объемных соотношениях стирол : вода (от 1 : 9 до 1 : 1). Концентрацию инициатора варьировали в интервале от 0.5 до 2.0 мас. %, концентрацию ПАВ – в интервале от 0.25 до 3.0 мас. % (в расчете на мономер). Синтез проводили при постоянном перемешивании при 300 об/мин.

Средний диаметр частиц полимерной суспензии определяли методом динамического рассеяния света с помощью анализатора размера частиц “Zetasizer Nano-ZS” фирмы “Malvern” (Велико-

британия), снабженного гелий-неоновым лазером с длиной волны 633 нм и мощностью источника света 5 мВт. Диапазон измерения частиц 0.6–6000 нм. Угол детектирования рассеяния света 173°. Полученные дисперсии предварительно разбавляли водой до слабой опалесценции. Измерения выполняли при комнатной температуре по методике, рекомендованной производителем, в автоматическом режиме.

Для определения размеров частиц применяли также световой микроскоп “Motic B Series”, оснащенный цветной оптической камерой KY-F32. Образец суспензии (0.1%) наносили на предметное стекло и фотографировали световым микроскопом. Диаметр частиц определяли по полученным микрофотографиям, используя программу “Image-Pro Plus 6.0” (“Vtdia Cybernetics Inc.”).

Измерения  $\xi$ -потенциала частиц осуществляли на приборе “Zetasizer Nano ZS” (“Malvern”, Великобритания) по стандартной методике [21].

Средневязкостную ММ полимеров [22] рассчитывали по уравнению Марка–Куна–Хауинка. Константы  $K$  и  $\alpha$  для полистирола в толуоле при температуре 25°C составляют:  $K = 7.5 \times 10^3$ ,  $\alpha = 0.75$ .

Концентрацию функциональных групп на поверхности полимерных частиц определяли методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. Фотоэлектронные спектры образцов измеряли на электронном спектрометре “ESCALAB MK-2” (“VG Scientific”, Великобритания). В качестве источника использовали немонахроматизированное излучение анода  $MgK\alpha$  с энергией фотона 1253.6 эВ. Образцы полимерных суспензий в виде водного раствора наносили на кремниевую подложку, высушивали в камере ввода спектрометра (давление до  $4 \times 10^{-2}$  мбар  $\sim 4$  Па), камере подго-

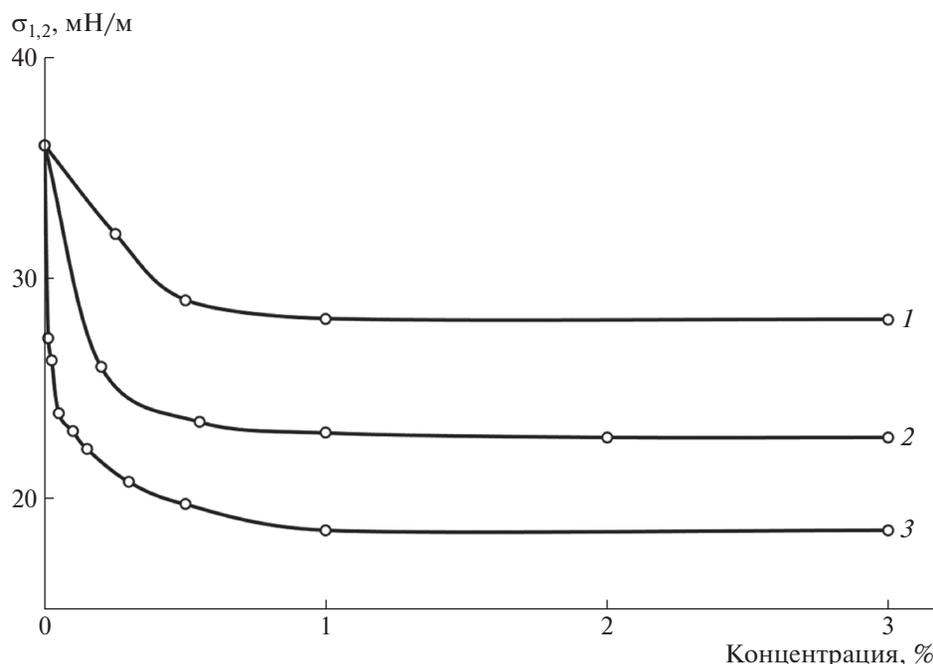


Рис. 1. Изотермы межфазного натяжения на границе толуольный раствор ПАВ–вода: 1 – ПДМС(СООН), 2 – ПДС, 3 – ОДКС.

товки спектрометра и камере анализа, после чего измеряли при давлении до  $5 \times 10^{-9}$  мбар ( $5 \times 10^{-7}$  Па).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Коллоидно-химические свойства ПАВ в значительной степени влияют на механизм формирования частиц и образ на их поверхности межфазных адсорбционных слоев, определяющие устойчивость суспензии. На рис. 1 и в табл. 2 представлены зависимость межфазного натяжения от концентрации ОДКС и рассчитанные по ней коллоидно-химические характеристики ОДКС по данным работы [9]. Для сравнения приведены данные для ПАВ димерного ( $\alpha, \omega$ -бис-(10-карбоксидецил)олиго-диметилсилоксана – ПДМС(СООН)) и линейного строения (2-(карбоксиитил)- $\omega$ -(триметилсилокси)полидиметилсилоксана – ПДС).

Из табл. 2 видно, что кремнийорганическое ПАВ гребнеобразного строения характеризуется большей поверхностной активностью ( $G = 4.9$  Мн м<sup>2</sup>/моль), образует межфазные слои большей толщины ( $\delta = 18.4$  нм), чем ПАВ димерного и линейного строения, а также снижает межфазное натяжение на границе толуольный раствор ПАВ–вода до  $18.5$  мДж/м<sup>2</sup> ( $\sigma_{1,2}$ ). Площадь, занимаемая молекулой ОДКС, составляет  $0.44$  нм<sup>2</sup> ( $S_0$ ), а максимальная Гиббсовская адсорбция ( $\Gamma_{\text{макс}}$ )  $3.8 \times 10^{-6}$  моль/м<sup>2</sup>.

На рис. 2 приведены кинетические кривые в координатах “конверсия–время” в присутствии ПАВ гребнеобразного строения при различном объемном соотношении мономер : вода. Видно, что эта зависимость имеет типичную для гетерофазной полимеризации форму [23–25]. В зависимости от содержания мономера в эмульсии величина нестационарного участка составляет от 10 до

Таблица 2. Коллоидно-химические характеристики кремнийорганических ПАВ [9]

ПАВ	$\sigma^{1,2}$ , мДж/м <sup>2</sup>	$\Gamma_{\text{макс}} \times 10^6$ , моль/м <sup>2</sup>	$G$ , мН м <sup>2</sup> /моль	$S_0$ , нм <sup>2</sup>	$\delta \times 10^9$ , м
ПДМС(СООН)	28.1	3.3	5.6	0.72	9.5
ПДС	25.2	5.9	3.6	1.55	4.6
ОДКС	18.5	3.8	4.9	0.44	18.4

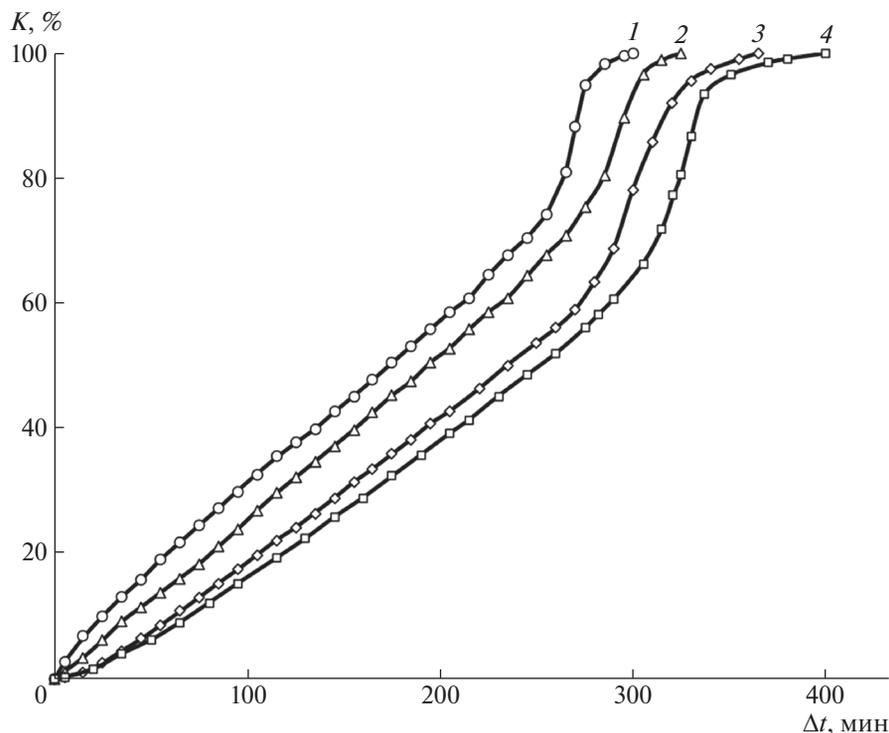


Рис. 2. Кривые конверсия—время при 80°C в присутствии ОДКС при концентрации ПСК и ПАВ 1 мас. %, объемном соотношении раствор ПАВ : вода = 1 : 9 (1), 1 : 6 (2), 1 : 4 (3) и 1 : 2 (4).

25 мин, участка постоянной скорости от 60 до 80% превращения, полная конверсия стирола до-

Таблица 3. Характеристики полистирольных суспензий, стабилизированных кремнийорганическими ПАВ при различном объемном соотношении фаз

Соотношение фаз	[ПАВ], %	$d$ , мкм	$\zeta$ , мВ	$M_{\eta} \times 10^{-5}$
ОДКС				
1 : 9	1.0	0.70	-22.0	5.6
1 : 6	1.0	0.70	-21.1	4.5
1 : 4	1.8	1.70	-27.6	2.8
1 : 2	2.0	1.99	-29.3	2.1
1 : 1	3.0	2.20	-30.2	—
ПДМС(СООН)				
1 : 9	1.0	0.55	-36.7	4.20
1 : 6	1.0	0.73	-33.5	3.26
1 : 4	1.0	0.80	-31.9	2.49
1 : 2*	1.0	—	—	—
ПДМС				
1 : 9	1.0	0.43	-21.5	2.4
1 : 6	1.0	0.55	-22.0	2.9
1 : 4	1.0	0.60	-25.3	3.7
1 : 2**	1.0	0.70	-26.2	2.4

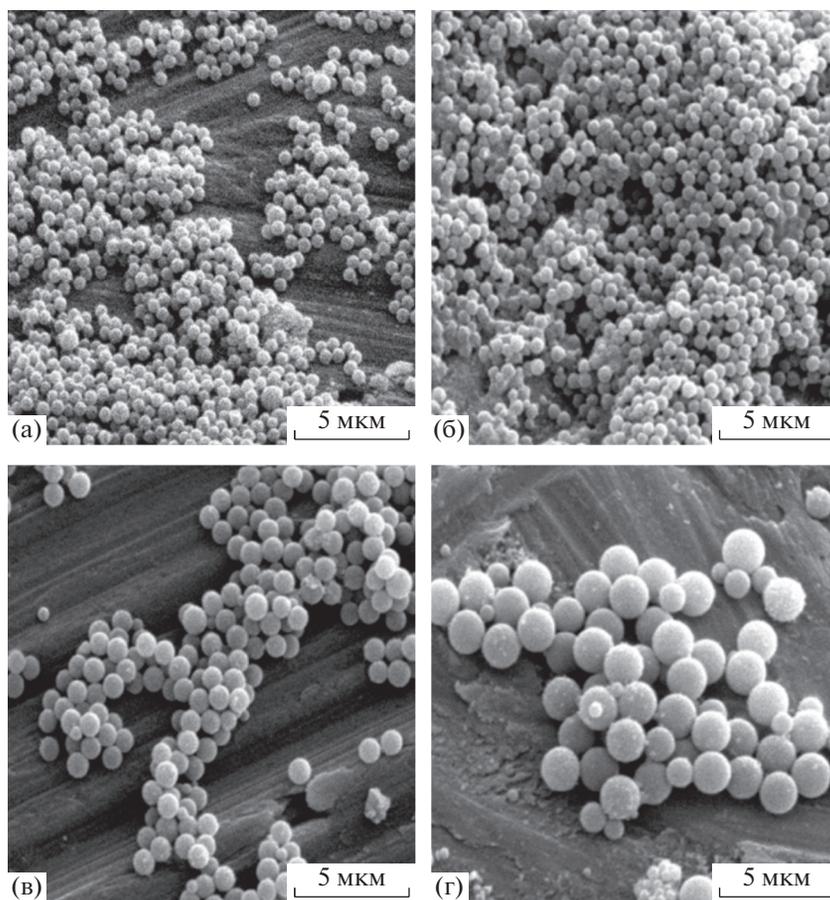
\*Содержание коагулюма 33%; \*\*коагулюма 3%.

стигается за 5.0–6.5 ч. Характеристики полистирольных суспензий, стабилизированных кремнийорганическими ПАВ, приведены в табл. 3.

Так, в выбранных условиях в присутствии ОДКС реакционная система устойчива в процессе синтеза и содержит полимерные частицы с узким распределением по размерам со средним диаметром от 0.7 до 2.2 мкм в зависимости от объемного соотношения мономер : вода. Молекулярная масса полимера зависит от объемного соотношения фаз и изменяется в интервале от  $2.1 \times 10^5$  и до  $5.6 \times 10^5$ .

Обращает на себя внимание то, что устойчивость реакционной системы в процессе полимеризации сохраняется до объемного соотношения мономер : водная фаза = 1 : 4 соответственно. Это значит, что ПАВ гребнеобразного строения при концентрации 1 мас. % не обеспечивает устойчивости реакционной системы при объемном соотношении мономер : вода выше 1 : 4, так же как это имело место в присутствии кремнийорганических ПАВ линейного и димерного строения.

Однако в отличие от этих ПАВ, устойчивость полимерной суспензии удалось повысить путем увеличения концентрации ОДКС до 3 мас. %. В данном случае были синтезированы полимерные суспензии с диаметром частиц 2.2 мкм и содержанием полимера 50%. Эти результаты уникальны, поскольку методом гетерофазной полимеризации суспензии с таким размером частиц получить



**Рис. 3.** Микрофотографии полимерных частиц, полученных при объемном соотношении фаз мономер : вода = 1 : 9 (а), 1 : 6 (б), 1 : 4 (в) и 1 : 2 (г). Концентрация ОДКС и ПСК 1 мас. %,  $T = 80^{\circ}\text{C}$ .

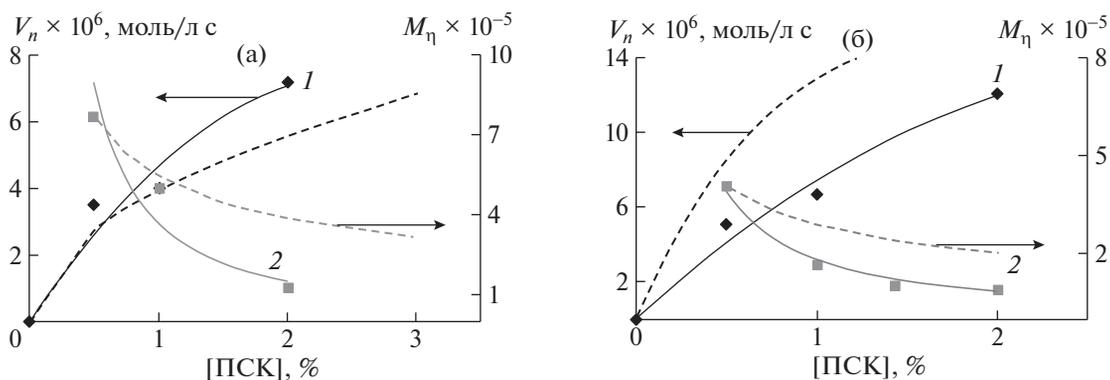
невозможно, для этого используют либо затравочную полимеризацию, либо дисперсионную полимеризацию мономеров в неводных средах [26–29].

Сравнительный анализ характеристик полистирольных суспензий, синтезированных в присутствии кремнийорганических ПАВ различного строения, показан в табл. 2. В присутствии ПАВ линейного строения были получены суспензии с диаметром частиц от 0.43 до 0.70 мкм, в присутствии ПАВ димерного строения – от 0.55 до 0.80 мкм, а в присутствии ПАВ гребнеобразного строения – от 0.7 до 2.2 мкм. Наглядно прослеживается влияние строения кремнийорганических ПАВ на диаметр полимерных частиц. Молекулярная масса полимеров уменьшается с ростом диаметра полимерных частиц, данная зависимость наблюдается для ПАВ различного строения. Значения  $\xi$ -потенциала не зависят от строения ПАВ и располагаются в интервале значений от  $-21.5$  до  $-36.7$  мВ.

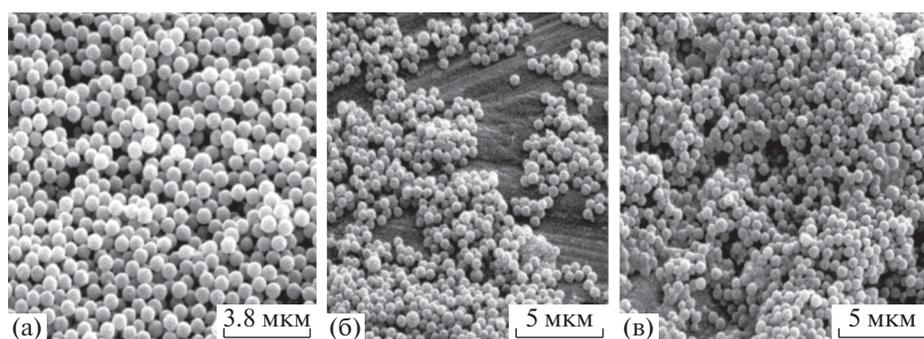
На рис. 3 представлены микрофотографии полистирольных суспензий, полученных в присутствии ОДКС.

Зависимости скорости полимеризации и ММ полимера от концентрации инициатора показаны на рис. 4. Видно, что при увеличении концентрации персульфата калия скорость полимеризации увеличивается (в степени 0.5), ММ уменьшаются обратно пропорционально степени 0.5. По мере роста концентрации инициатора происходит незначительное увеличение диаметра полимерных частиц суспензий как в присутствии димерного, так и гребнеобразного ПАВ (от 0.7 до 0.8 мкм для ОДКС и от 0.4 до 0.5 мкм для ПДМС(СООН)) (рис. 5, 6). Микрофотографии полистирольных частиц показывают, что при всех значениях концентрации инициатора сохраняется узкое распределение частиц по размерам.

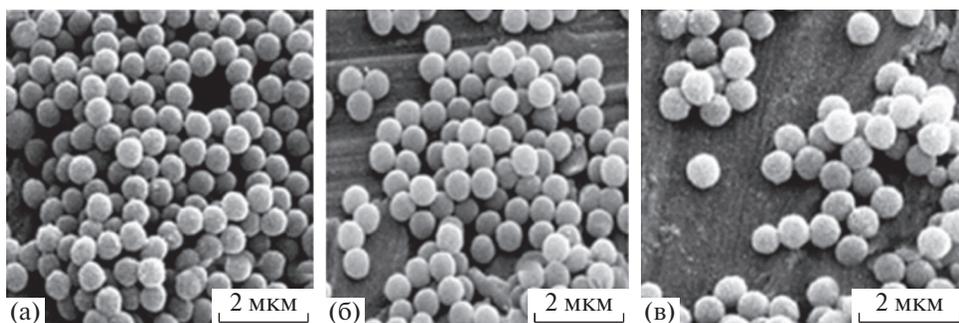
Влияние концентрации кремнийорганического ПАВ гребнеобразного строения на кинетические закономерности полимеризации были изучены при объемном соотношении стирол : водная фаза 1 : 9, концентрация ПСК 1.0 мас. % в расчете на мономер, температуре  $80^{\circ}\text{C}$ . Концентрация ПАВ была изменена от 0.25 до 3.0 мас. % в расчете на мономер (табл. 4; рис. 7 и 8). В табл. 4 для срав-



**Рис. 4.** Зависимости скорости полимеризации стирола (1) и ММ полимера (2) от концентрации ПСК: а – ОДКС, б – ПДМС(СООН) при объемном соотношении фаз мономер : вода = 1 : 9; штриховые линии – теоретические зависимости скорости полимеризации и ММ в степени 0.5 [24]. Концентрация ПАВ 1 мас. %,  $T = 80^{\circ}\text{C}$ .



**Рис. 5.** Микрофотографии, полученные при объемном соотношении мономер : вода = 1 : 9 и концентрациях ПСК 0.5 (а), 1.0 (б), 2.0% (в). Концентрация ОДКС 1 мас. %,  $T = 80^{\circ}\text{C}$ .



**Рис. 6.** Микрофотографии, полученные при объемном соотношении мономер : вода = 1 : 9 и концентрациях ПСК 1 (а), 2 (б), 5% (в). Концентрация ПДМС(СООН) 1 мас. %,  $T = 80^{\circ}\text{C}$ .

нения приведены данные, полученные в присутствии димерного ПАВ в аналогичных условиях.

С изменением концентрации ПАВ (ОДКС и ПДМС(СООН)) сохраняется узкое распределение частиц по размерам. Диаметр частиц практически не зависит от концентрации олигодиметилсилоксанов, что отличается от результатов, наблюдаемых при использовании водорастворимых ПАВ, в присутствии которых с увеличением кон-

центрации ПАВ размеры частиц уменьшаются [3]. Молекулярная масса полимера растет с увеличением концентрации ПАВ и составляет от  $5.3 \times 10^5$  до  $6.5 \times 10^5$  для ОДКС и от  $3.1 \times 10^5$  до  $5.6 \times 10^5$  для ПДМС(СООН). Можно думать, что образование полимера с высокой ММ при полимеризации в присутствии кремнийорганических ПАВ связано с повышенной вязкостью реакционной среды, содержащей растворенное в моно-

**Таблица 4.** Характеристики полистирольных суспензий при разных концентрациях ПАВ

[ПАВ], %	$d$ , мкм	$\bar{D}$	$V_n \times 10^7$ , моль/л с	$M_n \times 10^{-5}$
ОДКС				
0.25	0.58	1.02	22.0	—
0.5	0.56	1.06	5.2	5.3
1.0	0.68	1.01	4.0	5.7
3.0	0.53	1.02	3.7	6.5
ПДМС(СООН)				
1.0	0.50	1.03	5.2	3.1
2.0	0.50	1.01	3.9	4.2
5.0	0.55	1.11	3.3	5.6

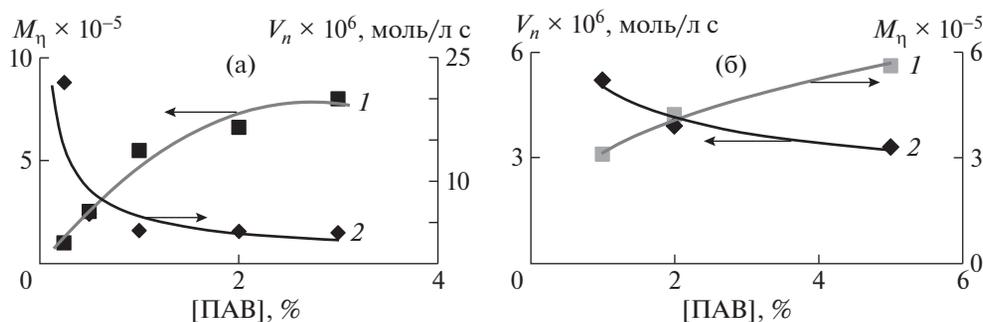
мере ПАВ, и уменьшением роли реакции обрыва цепи.

Особенностью полимеризации мономеров в присутствии нерастворимых в воде ПАВ является то, что на формирование полимерно-мономерных частиц влияет эффективность диспергирования, процесс Освальдова созревания и иницирование полимеризации, которые протекают одновременно. Дисперсность мономера определяется скоростью перемешивания эмульсии и возрастает при ускорении иницирования полимеризации [20]. Освальдово созревание протекает только до определенной степени конверсии мономера [30, 31]. Влияние этих процессов на диаметр частиц и их распределение по размерам подробно исследовано при объемном соотношении стирол : водная фаза = 1 : 2 соответственно и концентрации ПАВ 2.0 мас. % (рис. 9; табл. 5). Приведенные данные наглядно иллюстрируют изменение диаметра частиц на начальной стадии полимеризации (до 30% конверсии) и сужение распределения частиц по размерам. Эти результаты свидетельствуют о том, что процесс Освальдова созревания протекает во времени вплоть до

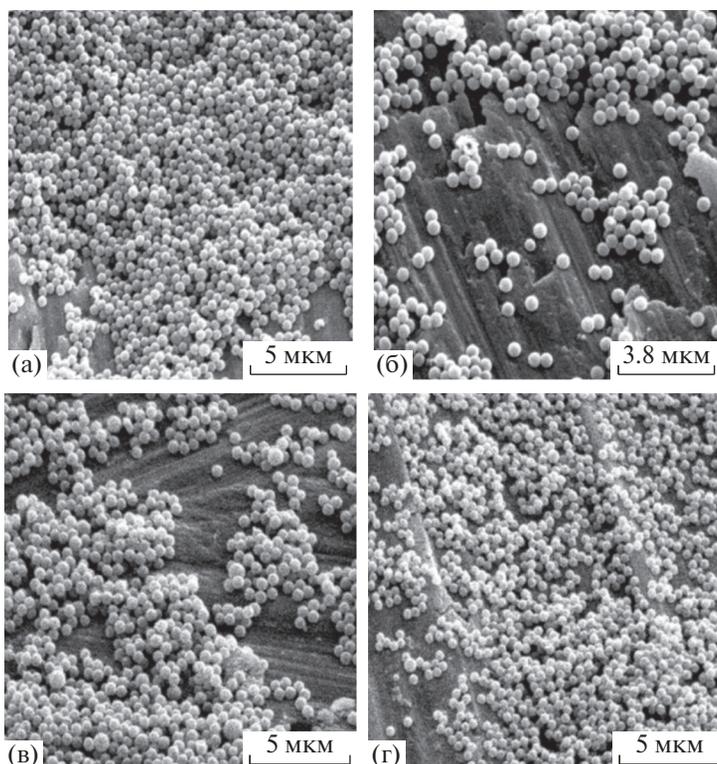
20% конверсии, после которой полимерные суспензии характеризуются узким распределением частиц по размерам до конца полимеризации. Следует отметить высокую агрегативную устойчивость полистирольных суспензий, начиная с ранних степеней конверсии (с 6% конверсии), о чем указывает отсутствие коагулюма.

Полученные результаты доказывают то, что полимерные суспензии, полученные в присутствии ПАВ гребнеобразного строения, характеризуются высокой агрегативной устойчивостью, начиная с малых значений конверсии мономера и при невысоких значениях концентрации ПАВ (меньше 1 мас. %). Это может быть только при условии формирования прочного межфазного адсорбционного слоя на поверхности полимерно-мономерных частиц уже на начальных стадиях полимеризации. Механизм формирования межфазного адсорбционного слоя был предложен в статье [32]. Он предполагает совместное участие полимера, образуемого при иницировании полимеризации, и ПАВ, адсорбируемого из мономерной фазы в формировании прочного межфазного слоя. Важную роль в его формировании играет несовместимость полимера и олигодиметилсилоксанов, которая в процессе полимеризации приводит к принудительному вытеснению молекул ПАВ на границу раздела фаз [33, 34]. В этом случае на поверхности полимерно-мономерных частиц молекулы ПАВ образуют оболочку, ориентируясь функциональными группами в водную фазу. Такое строение полимерных частиц открывает возможность их использования для биотехнологии, например для замены бионосителей полимерными частицами при получении диагностических тест-систем.

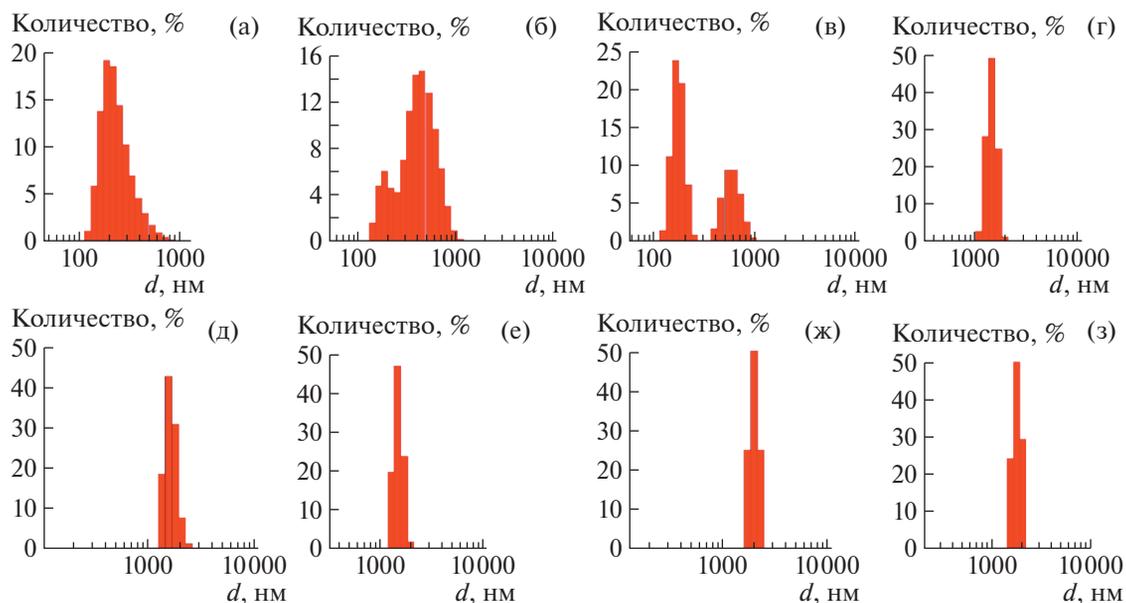
С помощью метода рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии была определена концентрация карбоксильных групп на поверхности полистирольных частиц, синтезированных в присутствии карбоксилсодержащего ОДКС при его концентрации 2 мас. % и объемном соотношении



**Рис. 7.** Зависимости ММ полимера при 100% конверсии мономера (1) и скорости полимеризации стирола при конверсии мономера от 10 до 50% (2) от концентрации ОДКС (а) и ПДМС(СООН) (б), полученных при объемном соотношении мономер : вода = 1 : 9, концентрации ПАВ и ПСК 1 мас. % в расчете на мономер.



**Рис. 8.** Микрофотографии, полученные при объемном соотношении мономер : вода = 1 : 9 и концентрации ОДКС 0.25 (а), 0.5 (б), 1.0 (в), 3.0% (г). Концентрация ПСК 1 мас. %,  $T = 80^{\circ}\text{C}$ .



**Рис. 9.** Гистограммы распределения частиц по размерам, на стадиях конверсии 6 (а), 9 (б), 13 (в), 21 (г), 33 (д), 63 (е), 83 (ж) и 100% (з) при объемном соотношении фаз мономер : вода = 1 : 2. Концентрация ОДКС 2 мас. % и ПСК 1 мас. %,  $T = 80^{\circ}\text{C}$ .

мономер : вода = 1 : 2 соответственно. Согласно результатам, на поверхности полистирольных частиц содержится 16.4 атм. % кислорода, 16.7 атм. % кремния и 66.9 атм. % углерода, из которых

72 атм. % углерода приходится на карбоксильные группы, 24 атм. % на алифатический углерод и 4 атм. % на углерод в эфирной группе. Появление эфирных групп может быть связано с остатками

**Таблица 5.** Характеристики полистирольных суспензий, стабилизированных ОДКС на разных стадиях конверсии

Конверсия, %	<i>d</i> , мкм	$\xi$ , мВ	<i>D</i>
6	0.35	-20.9	1.42
9	0.54	-23.6	1.14
13	0.61, 0.18	-15.0	бимодальное
21	1.10	-24.8	
33	1.64	-16.2	
63	1.71	-16.7	
83	1.99	-9.9	
100	1.99	-6.9	1.01

триметилсилильных защитных групп, используемых в синтезе кремнийорганических ПАВ. Отсутствие сигналов сульфогрупп инициатора, вероятно, обусловлено тем, что их концентрация находится на пределе точности прибора (~0.5–1.0 атм. %). Отсутствие гидрофильных сульфогрупп на поверхности можно отнести к их ориентации в сторону подложки или к “случайной” ориентации внутрь полимерной частицы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-33-60053 и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на оборудовании Центра коллективного пользования “Центр исследований полимеров” Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ronco L.I., Minari R.J., Gugliotta L.M. // Braz. J. Chem. Eng. 2015. V. 32. № 1. P. 191.
- Yildiz U., Capek I. // Polymer. 2003. V. 44. № 8. P. 2193.
- Men'shikova A.Yu., Evseeva T.G., Shabsel's B.M., Balanina I.V., Sirotkin A.K., Ivanchev S.S. // Russ. J. Appl. Chem. 2005. V. 78. № 6. P. 1008.
- Kadantseva A.I. // Plastics. 2012. V. 8. P. 26.
- Gritskova I.A., Papkov V.S., Krashennnikova I.G., Evtushenko A.M. // Polymer Science A. 2007. V. 49. № 3. P. 235.
- Gritskova I.A., Shragin D.I., Levachev S.M., Ezhova A.A., Milushkova E.V., Kopylov V.M., Gusev S.A., Prokopov N.I., Lobanova N.A. // Fine Chem. Technol. 2016. V. 11. № 2. P. 5.
- Левшенко Е.Н. // Биотехнология. Т. 29. № 6. С. 54.
- Shragin D.I. // Silicon. 2015. V. 7. № 2. P. 217.
- Gritskova I.A., Ezhova A.A., Chalykh A.E., Levachev S.M., Chvalun S.N. // Russ. Chem. Bull. 2019. V. 68. № 1. P. 132.
- Ezhova A.A., Gritskova I.A., Chalykh A.E., Levachev S.M., Shragin D.I., Chvalun S.N., Malakhova Yu.N., Muzafarov A.M. // Polymer Science A. 2019. V. 61. № 2. P. 149.
- Mehta S.C., Somasundaran P., Maldarelli C., Kulkarni R. // Langmuir. 2006. V. 22. P. 9566.
- Malakhova Yu.N. // Surface. 2018. V. 4. P. 51.
- Kim C., Gurau M.C., Cremer P.S., Yu H. // Langmuir. 2008. V. 24. P. 10155.
- Esker A.R. // Silicone Surf. Sci. Netherlands: Springer, 2012. P. 195. Ch. 7.
- Грицкова И.А. // Изв. РАН. Сер. Хим. 2018. № 10. С. 1908.
- Gorodov V.V., Milenin S.A., Demchenko N.V., Muzafarov A.M. // INEOS OPEN. 2020. <https://doi.org/10.32931/io2011r>
- Gorodov B.B. // Изв. РАН. Сер. Хим. 2017. № 7. С. 1290.
- State Standard 53654.1-2009. Paint Materials. Method for Determination of Density. Moscow: Standartinform Publ., 2010, 22. Pt 1 (in Russian).
- Иоффе Б.В. Рефрактометрические методы химии. Л.: Химия, 1974.
- Ежова А.А. Дис. ... канд. хим. наук. М.: РТУ-МИРЭА, 2019.
- State Standard 18249-72. Plastics. Method for Viscosity Determination of Diluted Polymer Solution. Moscow: Standartinform Publ., 2000, 11 (in Russian).
- Braun D., Cherdron H., Rehahn M., Ritter H., Voit B. // Polymer Synthesis: Theory and Practice. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2013.
- Chern C.S. // Prog. Polym. Sci. 2006. V. 31. P. 443.
- Harkins W.D. // J. Chem. Phys. 1945. V. 13. P. 381.
- Macková H., Horák D. // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2006. V. 44. № 2. P. 968.
- Hwang H.S., Gal Y.-S., Johnston K.P., Lim K.T. // Macromol. Rapid Commun. 2006. V. 27. № 2. P. 121.
- Xu Z.-S., Deng Z.-W., Hu X.-X., Li L., Yi C.-F. // J. Polym. Sci. 2005. V. 43. № 11. P. 2368.
- Шевченко Н.Н., Евсеева Т.Г., Шевалдышева Д.И., Панкова Г.А., Шабсельс Б.М., Меньшикова А.Ю. // Коллоидный журн. 2013. Т. 75. № 4. С. 511.
- Wang D., Dimonie V.L., Sudol E.D., El-Aasser M.S. // Appl. Polym. 2002. V. 84. № 14. P. 2710.
- Кабальнов А.С. // Коллоидный журн. 1985. Т. 47. № 6. С. 1048.
- Кабальнов А.С. // Коллоидный журнал. 1984. Т. 46. № 6. С. 1108.
- Chalykh A.E. // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 2019. V. 68. № 9. P. 1735.
- Потеряев А.А., Чалых А.Е., Стоянов О.В., Суровяткина Е.В. // Вестн. технол. ун-та. 2015. Т. 18. № 8. С. 62.
- Чалых А.Е., Герасимов В.К., Стоянов О.В. // Вестн. технол. ун-та. 2018. Т. 21. № 7. С. 25.

## МОДИФИКАЦИЯ ПОЛИМЕРОВ

УДК 541(49+64):547.458.8

### ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ ГЕЛЬ-ПЛЕНКИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА ЕЕ МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СПОСОБНОСТЬ КОВАЛЕНТНО СВЯЗЫВАТЬ ФЕРМЕНТЫ

© 2021 г. Д. А. Кадималиев<sup>а,\*</sup>, А. А. Девятаева<sup>а</sup>, И. П. Грунюшкин<sup>а</sup>,  
А. Н. Малафеев<sup>а</sup>, В. В. Ревин<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева  
430019 Саранск, ул. Ульянова, 26Б, Россия

\*e-mail.ru: cadimded@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.10.2020 г.

После доработки 23.12.2020 г.

Принята к публикации 06.01.2021 г.

Оптимизированы правила модификации гель-пленки бактериальной целлюлозы без нарушения ее пленочной структуры. Методом ИК-фурье-спектроскопии и титрования показано, что окисление периодатом натрия позволяет получить диальдегидпроизводные гель-пленки с различным количеством альдегидных групп. Подобраны условия иммобилизации ферментов пепсина и  $\beta$ -галактозидазы на модифицированные гель-пленки. Анализ ИК-спектров продемонстрировал, что ферменты удерживаются на гель-пленке за счет образующихся азометиновых связей между аминоклассами белка и альдегидными группами пленки. Эффективность иммобилизации зависит от вида фермента и условий проведения реакции привития; при одних и тех же условиях гель-пленка связывала больше  $\beta$ -галактозидазы, чем пепсина.

DOI: 10.31857/S2308113921030086

Современные знания о патогенезе раневого процесса определяют необходимость применения различных видов перевязочных материалов, среди которых текстильные, пленочные, пены, гидрогелевые, гидроколлоидные, импрегнированные покрытия [1, 2]. Такие материалы должны соответствовать целому ряду свойств: дренирование поверхности, создание и сохранение определенной величины влажности и воздухопроницаемости, предохранение от контаминации, отсутствие адгезии к раневой поверхности [3].

Главная роль в осуществлении перечисленных функций перевязочного средства принадлежит полимерной матрице, на которой фиксируют методами иммобилизации медикаментозные средства. Способ иммобилизации фермента и выбор полимера-носителя в первую очередь должны определяться особенностями эксплуатации раневых покрытий. В связи с доступностью и дешевой в качестве матрицы многие исследователи продолжают использовать текстильные ткани, прежде всего медицинскую марлю [4–7]. Однако высокая степень адгезии к ране, болезненность при снятии, образование благоприятной среды для развития гнойных процессов требуют создания нового поколения полимерных и наноконпозиционных материалов.

Наиболее подходящим материалом для этих целей являются полимеры, в частности целлюлоза. На сегодняшний день, исследованиям свойств нативной целлюлозы, подбором условий ее обработки с целью изготовления биомедицинских материалов на ее основе уделено большое внимание [8–15].

Широкий интерес к материалам на основе растительной целлюлозы оправдан их способностью к биологическому разложению, биосовместимостью, хорошими механическими свойствами, доступностью, устойчивостью и низкой цитотоксичностью [16–18]. Однако получение матриц из растительной целлюлозы для иммобилизации лекарственных препаратов довольно сложный процесс.

Вместе с тем некоторые бактерии, в частности *Glucanacetobacter sucrofermentans*, способны при культивировании в статических условиях образовывать целлюлозную гель-пленку, которую можно использовать для различных материалов медицинского назначения [19–21]. Однако из-за отсутствия реакционно-способных групп, гель-пленка бактериальной целлюлозы не способна прочно удерживать лекарственные препараты, в том числе протеолитические ферменты.

В качестве окислителя гель-пленки бактериальной целлюлозы в работе использовали периодат натрия, который активно применяют на практике. Периодатное окисление целлюлозы характеризуется специфическим расщеплением связи C<sub>2</sub>–C<sub>3</sub> глюкопиранозного кольца, в результате чего образуются две альдегидные группы на элементарное звено. Альдегидные группы целлюлозы, вводимые окислением, могут адсорбировать или связывать вещества, содержащие аминокислоты (например, аминокислоты, белки, ферменты и т.д.) [22, 23].

Цель настоящей работы – подбор условий и получение модифицированной гель-пленки бактериальной целлюлозы без нарушения структуры, а также иммобилизация пепсина и β-галактозидазы на синтезированную матрицу ковалентной сшивкой.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Гель-пленку бактериальной целлюлозы (ГПБЦ) получали культивированием *Glucosacetobacter sucrofermentans* ВКПМ-11267 в стационарных условиях при комнатной температуре в течение семи суток в среде Хестрина–Шрамма [17, 19].

Количество образовавшейся бактериальной целлюлозы определяли весовым методом. Для этого предварительно отмытую целлюлозу помещали на полиэтиленовую пленку и оставляли до высыхания при комнатной температуре, после чего переносили ее в сушильный шкаф и выдерживали при температуре 50°C. Высушивание и взвешивание повторяли до тех пор, пока масса полисахарида не достигала постоянного значения, т.е. колебание массы не превышало значения ±0.0001 г [24].

Окисленную гель-пленку бактериальной целлюлозы получали следующим образом. В склянку из темного стекла с притертой пробкой помещали 0.1 г (0.06 моля) ГПБЦ и заливали 20 мл водного раствора NaIO<sub>4</sub>. Взбалтывали и оставляли в темном месте при температуре от 16 до 20°C.

Затем окисленную ГПБЦ последовательно промывали дистиллированной водой, подкисленной до pH 1, смесью ацетон : вода (1 : 8), ацетоном и несколько раз дистиллированной водой до pH промывных вод ~5.0–5.5. Высушивали окисленную ГПБЦ до постоянной массы при температуре 50°C [25, 26].

Определение образовавшихся альдегидных групп после модификации осуществляли с помощью йодометрического метода. Для этого в коническую колбу с притертой пробкой помещали 10 мл раствора Буры и 20 мл раствора йода. Затем быстро добавляли 0.1 г целлюлозы и закрывали пробкой. Раствор с целлюлозой выдерживали 6 ч при температуре 25°C в термостате, периодически

ски перемешивая. Через 6 ч в колбу добавляли 15 мл 0.1 н. раствора соляной кислоты, избыток йода оттитровывали раствором тиосульфата натрия, прибавляя в конце титрования 2–3 мл раствора крахмала.

Содержание СНО-групп  $\bar{x}$  вычисляли по формуле:

$$\bar{x} = \frac{(V_2 - V_1)K \times 0.013 \times 10}{m} \times 100(\%),$$

где V<sub>2</sub> и V<sub>1</sub> – объем 0.013 н. раствора тиосульфата натрия, израсходованный на титрование в контрольном опыте и в определенном образце соответственно, мл; K – коэффициент поправки для 0.013 н. раствора тиосульфата натрия; значение 0.013 – концентрация раствора тиосульфата натрия, н.; m – масса навески высушенной целлюлозы, г [27].

Эффективность модификации и количество образовавшихся альдегидных групп определяли химическим методом и методом ИК-спектроскопии.

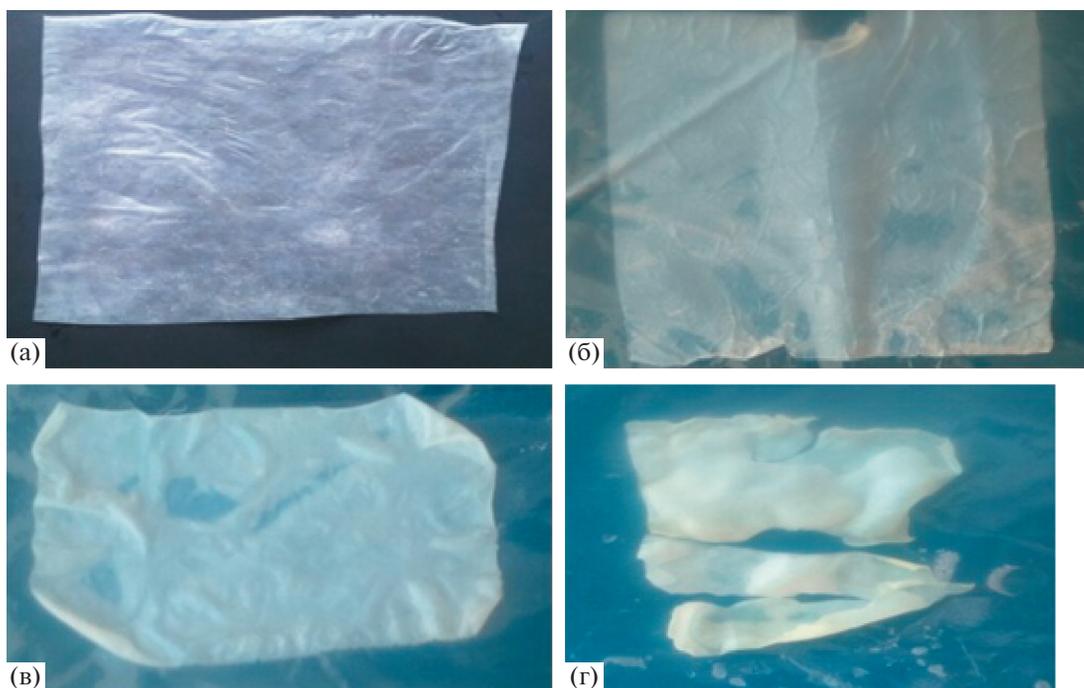
Прочность и растяжение образцов гель-пленки выполняли на универсальной испытательной машине “XLW”, толщину на толщиномере “СНУ–С2”, в соответствии со стандартами ISO 4593, ГОСТ 17035-86, ГОСТ 7855-84 (ASTM D645).

Анализируемые образцы в виде полупрозрачных пленок предварительно высушивали, а затем регистрировали спектры поглощения на ИК-фурье-спектрометре “IRPrestige-21” в спектральном диапазоне 450–4500 1/см с шагом 4. Обработку полученных данных проводили при помощи программы “OriginPro2015”.

Количество белка устанавливали по методу Бредфорда по калибровочному графику с сывороточным белком [28].

Иммобилизацию фермента осуществляли следующим образом. 1 мл раствора фермента – пепсина (Pepsin, “Acrosorganics” >= 0.5 Ph. Eur. U/mg) или β-галактозидазы (β-Galactosidase, From *Aspergillus oryzae*, 9.9 units, “Sigma”) в фосфатном буфере с pH 7.0 при концентрации от 0.01 до 0.10 мг/мл белка наносили на кусок исходной и модифицированной ГПБЦ размером 2.5 × 4.0 см (0.027 ± 0.002 г) и толщиной 43–46 мкм в чашке Петри и оставляли при 4°C до высыхания. Для удаления не связавшихся или слабосвязанных ферментов пленки промывали до отсутствия белка в промывных водах. Количество связавшегося с гель-пленкой фермента рассчитывали по разнице между количеством внесенного фермента и его количеством в промывных водах. Образование связей между ферментом и гель-пленкой регистрировали методом ИК-фурье-спектроскопии.

О наличии протеолитической активности и стабильности гель-пленки с пепсином судили по



**Рис. 1.** Внешний вид гель-пленок исходной промытой (а) и после выдержки в 0.5 н. растворе  $\text{NaIO}_4$  в течение 3 (б), 6 (в) и 24 ч (г).

коагуляции молока, а  $\beta$ -галактозидазы — по превращению хромогенного субстрата (5-Bromo-4-chloro-3-indoxyl- $\beta$ -D-Galactopyranoside, “Sigma”). Субстрат разводили в фосфатном буфере (рН 7) 1 : 1. Несколько капель субстрата наносили на пленку, о присутствии пепсина судили по появлению синей окраски. В случае  $\beta$ -галактозидазы от субстрата отщепляется индольная структура, которая спонтанно окисляется и выпадает в виде осадка синего цвета. Это свойство широко используют в молекулярной и клеточной биологии.

Все эксперименты повторяли пятькратно, результаты обрабатывали статистически.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный продукт представлял собой гель-пленку желтоватого цвета (после очистки от остатков питательной среды и избытка клеток гель-пленка становилась белого цвета) толщиной от 43.0 до 46.6 мкм, поверхность пленки была гладкая, равномерная без уплотнений (рис. 1а). Гель-пленка бактериальной целлюлозы — это полимер, состоящий из остатков D-глюкозы, соединенных между собой  $\beta$ -1,4-гликозидными связями (соотношение сухой полимер : вода около 1 : 100). Гель-пленка — чистый внеклеточный продукт, не содержит лигнина, смол, жиров, восков и не требует отбеливания. ГПБЦ не загрязняет окружающую среду, способна к биоразложению и абсолютна нетоксична. Молекулы бакте-

риальной целлюлозы располагаются строго параллельно друг другу и образуют кристаллические микрофибриллы в 100 раз тоньше микрофибрилл растительной целлюлозы [17, 19, 24].

Исследования показали, что количество образующихся альдегидных групп в модифицированной гель-пленке зависит от времени выдержки и концентрации окислителя (табл. 1). Наибольшее количество альдегидных групп содержали образцы со временем выдержки 24 ч в растворах периодата натрия с концентрацией 0.2 и 0.5 н.

Количество альдегидных групп в модифицированной целлюлозе было установлено при помощи йодометрического метода. Из табл. 1 видно, что увеличение времени выдержки и концентрации окислителя приводит к повышению содержания альдегидных групп.

Результаты табл. 2 свидетельствуют о том, что прочность всех образцов при окислении понижается. Значительное уменьшение прочности продемонстрировал образец, полученный с использованием раствора с концентрацией модификатора 0.5 н. При увеличении времени воздействия окислителя до 24 ч прочностные показатели резко понижались. Как видно на рис. 1б–1г, при длительном окислении пленка становится хрупкой и даже разрушается при незначительном воздействии. С учетом имеющихся данных для иммобилизации ферментов использовалась окисленная ГПБЦ, полученная обработкой 0.5 н. периодатом в течение 6 ч.

**Таблица 1.** Содержание альдегидных групп в зависимости от времени выдержки в модификаторе и его концентрации

Время выдержки, ч	Концентрация NaIO <sub>4</sub> , н	Толщина пленки, мкм	Содержание альдегидных групп, %
3	0.1	45.1 ± 1.8	9.4
	0.2	33.2 ± 1.5	11.1
	0.5	32.7 ± 1.4	18.5
6	0.1	39.6 ± 2.7	14.4
	0.2	34.9 ± 1.6	18.3
	0.5	35.3 ± 1.9	22.0
24	0.1	30.5 ± 1.2	16.6
	0.2	27.8 ± 1.8	21.6
	0.5	27.2 ± 1.6	22.6
Контроль	—	44.8 ± 1.8	3.0

**Таблица 2.** Влияние продолжительности выдержки и концентрации модификатора на механические свойства ГПБЦ

Время выдержки, ч	Концентрация NaIO <sub>4</sub> , н	Толщина, мкм	Прочность, МПа	Растяжение, %
Контроль	—	44.8 ± 1.8	52.8 ± 2.6	8.2 ± 0.4
3	0.1	45.1 ± 1.8	51.3 ± 2.8	7.8 ± 0.3
	0.2	33.2 ± 1.5	47.1 ± 2.3	6.4 ± 0.3
	0.5	32.7 ± 1.4	35.5 ± 1.5	6.7 ± 0.4
	0.1	39.6 ± 2.7	49.7 ± 2.3	7.3 ± 0.3
6	0.2	34.9 ± 1.6	44.2 ± 2.2	8.1 ± 0.5
	0.5	35.3 ± 1.9	24.2 ± 1.6	6.4 ± 0.3
	0.1	30.5 ± 1.2	15.2 ± 1.1	5.2 ± 0.3
24	0.2	27.8 ± 1.8	4.1 ± 0.3	4.5 ± 0.3
	0.5	27.2 ± 1.6	1.5 ± 0.1	3.7 ± 0.1

При взаимодействии целлюлозы с периодатом происходит окисление вторичных гидроксильных групп элементарного звена до альдегидных, сопровождающееся разрывом связи между вторым и третьим атомами углерода элементарного звена.

Целлюлоза из древесины или бактериальная целлюлоза, полученная в динамических условиях, представляет собой отдельные фрагменты структуры, не связанные между собой ковалентными связями. Процессы окисления таких фрагментов, в конечном счете, не приводят к полному изменению надмолекулярной структуры.

В случае с гель-пленкой, являющейся единой пространственной структурой в виде тесно переплетенных и связанных друг с другом ковалентными связями элементарных звеньев отдельных нитей, все происходит несколько иначе. С увеличением количества разрывов может нарушиться и

даже разрушиться пространственная трехмерная структура гель-пленки.

За счет частичной деструкции целлюлозы, а именно разрыва пиранозного кольца и образования альдегидных групп, нарушается взаимодействие макромолекул целлюлозы, тем самым значительно уменьшаются прочностные характеристики окисленной ГПБЦ и повышается хрупкость пленки, что можно назвать проблемой в дальнейшем ее использовании.

Было проведено сопоставление ИК-спектров контрольных и опытных образцов гель-пленки бактериальной целлюлозы (рис. 2).

В целом ИК-спектры контрольных и опытных образцов подобны, соответствуют ИК-спектрам целлюлозы, представленным в работах [29, 30]. В ИК-спектрах окисленной ГПБЦ, полученной периодатным окислением, наблюдается заметное увеличение интенсивности полосы поглощения в области 750–900 1/см. Эта полоса связана с по-

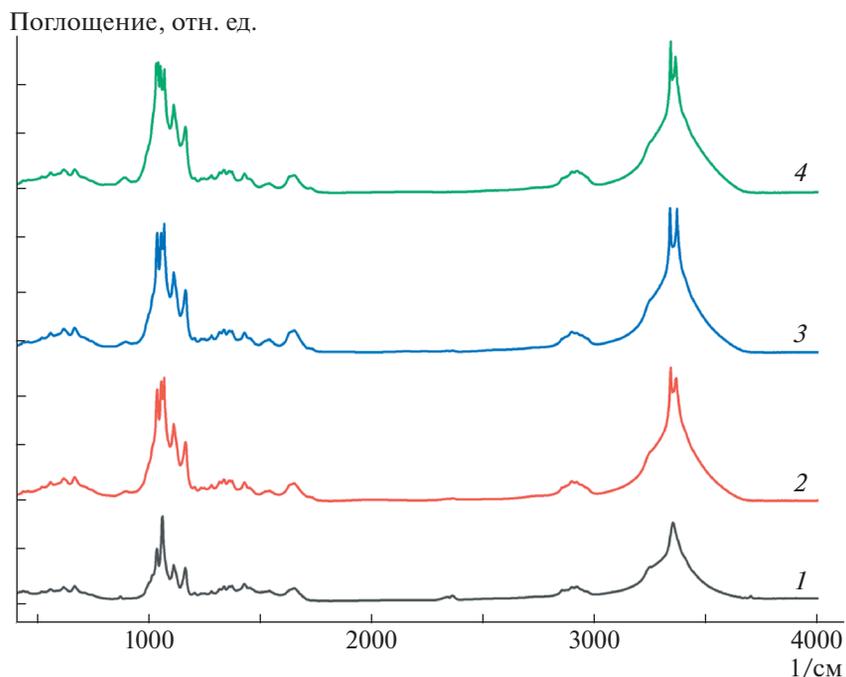


Рис. 2. ИК-спектры исходной ГПБЦ (1) и окисленной ГПБЦ, полученной обработкой ГПБЦ 0.5 н. раствором  $\text{NaIO}_4$  в течение 3 (2), 6 (3) и 24 ч (4).

глошением полуацетальных связей, образование которых обусловлено взаимодействием групп СНО с гидроксильными группами. В образцах окисленной ГПБЦ появляется пик в области 1720–1740  $1/\text{см}$ , который указывает на наличие алифатических альдегидов. Вероятно, альдегидные группы, зафиксированные в этой области, относятся к концевым группам СНО (рис. 2) [31–35].

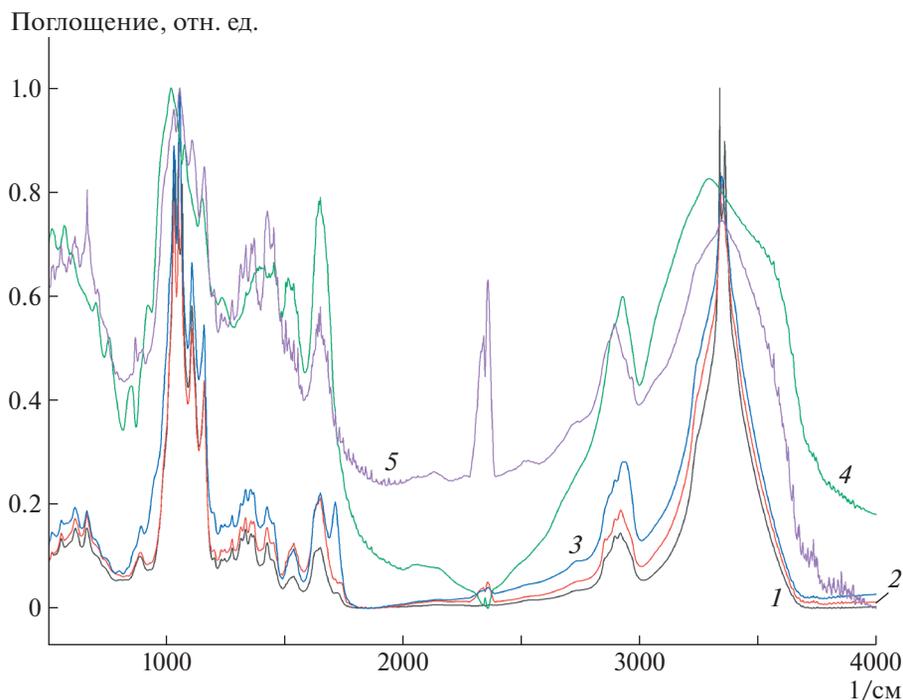
Окисленная ГПБЦ использовалась в качестве носителя для пепсина и  $\beta$ -галактозидазы. Поскольку ожидаемые азометиновые связи между аминогруппами ферментов и диальдегидными группами окисленной ГПБЦ устойчивы в слабощелочной и щелочной среде, то процедура иммобилизации проводилась при рН 7.0 [36, 37]. Полученные образцы были проанализированы ИК-спектроскопическим методом и оценивали наличие фермента по проявлению активности (табл. 3).

Количество иммобилизованных ферментов зависело от концентрации белка в исходном растворе. Наибольшее их количество связывалось с пленкой при концентрации белка в исходном растворе  $70.4 \pm 2.5$  мкг/мл. При использовании пепсина количество максимальное иммобилизованного фермента составило  $21.3 \pm 0.9$  мкг (пепсин) и  $25.9 \pm 1.0$  мкг ( $\beta$ -галактозидазы), при увеличении же концентрации белка в исходном растворе, сверх указанного выше, практически не влияло на количество связанных ферментов. Вероятно, это обусловлено с насыщением активных центров на поверхности пленки. В пересчете на грамм окисленной ГПБЦ, количество связанного

фермента для пепсина составило 727 мкг, а для  $\beta$ -галактозидазы – 862 мкг. Эти результаты согласуются с литературными данными, согласно которым количество иммобилизованного биоактивного препарата на перевязочных материалах обычно составляет менее 1000 мкг на 1 г материала. Например, такие результаты были получены при иммобилизации протеолитических ферментов на текстильные материалы [38, 39]. При одних и тех же условиях количество иммобилизованной  $\beta$ -галактозидазы было больше, чем пепсина. По-

Таблица 3. Эффективность иммобилизации ферментов на окисленной ГПБЦ (площадь пленки  $10.5 \pm 0.5$   $\text{см}^2$ , вес  $0.029 \pm 0.001$  г)

Количество фермента в исходном растворе, мкг	Количество иммобилизованного фермента, мкг	
	пепсина	$\beta$ -галактозидазы
$10.5 \pm 0.5$	$4.2 \pm 0.2$	$6.7 \pm 0.4$
$20.3 \pm 0.9$	$6.1 \pm 0.3$	$8.4 \pm 0.5$
$30.2 \pm 1.5$	$7.1 \pm 0.3$	$8.9 \pm 0.5$
$40.4 \pm 1.8$	$8.3 \pm 0.5$	$11.8 \pm 0.5$
$50.2 \pm 1.8$	$14.4 \pm 0.5$	$15.9 \pm 0.8$
$60.1 \pm 2.5$	$20.5 \pm 0.9$	$22.6 \pm 0.9$
$70.4 \pm 2.5$	$21.3 \pm 0.9$	$25.9 \pm 1.0$
$80.6 \pm 3.2$	$22.4 \pm 1.1$	$26.8 \pm 1.0$
$90.3 \pm 3.4$	$23.5 \pm 1.1$	$26.7 \pm 1.5$



**Рис. 3.** ИК-спектры окисленной ГПБЦ, полученной обработкой ГПБЦ 0.5 н. раствором  $\text{NaIO}_4$  в течение 24 ч (1), пепсина (2) и продукта его взаимодействия с окисленной ГПБЦ (3),  $\beta$ -галактозидазы (4) и продукта его взаимодействия с окисленной ГПБЦ (5).

видимому, это обусловлено более низким содержанием свободных аминогрупп в пепсине.

С контрольных не модифицированных гель-пленок ферменты смывались полностью после первой промывки, что свидетельствует об отсутствии или слабой связи белков с пленкой. Пленки окисленной ГПБЦ удерживали ферменты и после промывки. Определение истинной ферментативной активности иммобилизованного на окисленной ГПБЦ белка было затруднено, выделяющимися в результате протеолиза продуктами (белки молока, хромофор), которые сорбируются носителем как за счет ионогенных групп, так и за счет физической сорбции. Поэтому о присутствии ферментов на носителе можно судить качественно. При нанесении на пленку молока происходит его коагуляция за счет иммобилизованного фермента пепсина, появление синей окраски наблюдается при нанесении специфического субстрата на гель-пленку с  $\beta$ -галактозидазой. Соответствующая активность ферментов сохранялась и после промывания.

Для подтверждения образования азометиновой связи при взаимодействии окисленной ГПБЦ с ферментами дано сравнение ИК-спектров исходных и образовавшихся образцов (рис. 3).

Видно, что при иммобилизации ферментов существенно понижается интенсивность пика в области 750–900  $1/\text{см}$ , обусловленное связыванием

групп СНО с аминогруппами. В ИК-спектре образца окисленной ГПБЦ с пепсином (спектр 3) и с  $\beta$ -галактозидазой (спектр 5) появляются полосы при частоте 1660–1670  $1/\text{см}$  соответственно. Согласно литературным данным валентным колебаниям связи  $\text{C}=\text{N}$  в азометинах соответствует полоса 1620–1650  $1/\text{см}$ . Однако в процессе взаимодействия этих связей с окружающими молекулами, полоса поглощения может сместиться, как в нашем случае, в область 1660–1670  $1/\text{см}$  [40].

Согласно работам [36, 38], ковалентные связи с аминогруппами ферментов стабильны и практически не разрушаются при  $\text{pH} > 6.5$ . Известно, что  $\text{pH}$  крови человека, являясь величиной постоянной, может изменять свои значения только в строго обозначенных пределах – от 7.36 до 7.44 (в среднем – 7.4), т.е. имеет слабощелочной характер. Привитые биологические активные соединения не могут диффундировать в биологическую жидкость и вызывать аллергические или другие не желательные реакции организма. Поэтому пленки с иммобилизованными ферментами можно использовать для получения различных перевязочных материалов путем химической иммобилизации различных лекарственных препаратов, имеющих в своем составе аминогруппы. В зависимости от привитого лекарственного средства, такие материалы можно будет использовать в различных областях медицины.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (выполнение Госзадания) в рамках научного проекта № FZRS-2020-0003.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Morton L.M., Phillips T.J.* // J. Semin. Cutan. Med. Surg. 2012. V. 31. № 1. P. 33.
2. *Boateng J.S., Matthews K.H., Stevens H.N.* // J. Pharm. Sci. 2008. V. 97. P. 2892.
3. *Юданова Т.Н., Решетов И.В.* // Хим.-фарм. журн. 2006. Т. 40. № 8. С. 24.
4. *Белов А.А., Филатов В.Н., Белова Е.Н., Филатов Н.В.* Пат. 2268751 Россия. 2006.
5. *Белов А.А., Филатов В.Н., Белова Е.Н.* Пат. 2323748 Россия. 2008.
6. *Филатов В.Н., Рыльцев В.В., Макаров В.А., Белозерская Г.Г.* Пат. 238011 Россия. 2010.
7. *Белов А.А., Бурмака В.В., Медушева Е.О., Мельниченко В.И.* Пат. 2203684 Россия. 2003.
8. *Zyu L., Kumar V., Banker G.* // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2004. V. 5. № 4. P. 145.
9. *Liu S.A., Cheng S.S., Chen J.S., Huang Y.W., Chen F.J., Chiu Y.T.* // J. Chin. Med. Assoc. 2012. V. 75. P. 178.
10. *Качмазов А.А., Жернов А.А.* // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 4. С. 69.
11. *Solár P., Suchý P., Muselík J., Vujarová M., Havelka P., Sopuch T.* // Ceska a Slovenska Farmacie. 2008. V. 57. № 1. P. 13.
12. *Hoenic N.* // Bioresources. 2006. V. 1. № 2. P. 275.
13. *Wei B., Yang G., Hong F.* // Carbohydr. Polym. 2011. V. 5. № 84. P. 536.
14. *Громовых Т.И., Садыкова В.С., Луценко С.В., Дмитренко А.С., Фельдман Н.Б., Данильчук Т.Н., Каширин В.В.* // Прикл. биохим. микробиол. 2017. Т. 53. № 1. С. 73.
15. *Grunin L.Y., Grunin Y.B., Talantsev V.I., Nikolskaya E.A., Masas D.C.* // Polymer Science A. 2015. V. 57. № 1. P. 43.
16. *Tkacheva N.I., Morozov S.V., Grigoryev I.A., Loginov D.M., Kolchanov I.A.* // Polymer Science B. 2013. V. 55. № 7–8. P. 409.
17. *Revin V.V., Pestov N.A., Shchankin M.V., Mishkin V.M., Platonov V.I., Petrov P.S., Uglanov D.A.* // Biomacromolecules. 2019. V. 20. № 3. P. 1406.
18. *Кузнецова Т.А., Пестов Н.А., Ревин В.В.* // Химия растительного сырья. 2020. Т. 2. С. 315.
19. *Revin V.V., Liyas'kina E.V., Sapunova N.B., Bogatyreva A.O.* // Microbiology. 2020. V. 89. № 1. P. 88.
20. *Трофимов В.А., Кадималиев Д.А., Ревин В.В., Пузанов С.Ю., Петрова Е.С.* Пат. 2659175 Россия. 2018.
21. *Девятаева А.А., Пестов Н.А.* // Материалы науч. конф. “XLVII Огарёвские чтения”. Саранск, 2019. С. 12.
22. *Huanhuan Ge, Liming Zhang, Meng Xu, Jie Cao, Caicai Kang* // Lecture Notes Electrical Eng. 2018. V. 444. P. 545.
23. *Ревин В.В., Лияськина Е.В.* Пат. 2523606 Россия. 2014.
24. *Ревин В.В., Лияськина Е.В., Назаркина М.И.* Пат. 2536973 Россия. 2014.
25. *Эльчепарова С.А.* Дис. ... канд. хим. наук. Нальчик: КБГУ, 2014.
26. *Кадималиев Д.А., Ревин В.В., Леднева Е.В., Герасимова Л.В.* Пат. 2720099 Россия. 2020.
27. *Роговин З.А.* Химические превращения и модификация целлюлозы. М.: Химия, 2009.
28. *Bradford M.M.* // Anal Biochem. 1976. V. 72. P. 249.
29. *Yin X., Koschella A., Heinz Th.* // React. Functional Polym. 2009. V. 69. № 6. P. 341.
30. *Cook J.R.* // Monograph “Amine Functionalization of Bacterial Cellulose for Targeted Delivery Applications”. Canada, 2013. P. 256.
31. *Ciolacu D., Ciolacu F., Popu I.V.* // Cellulose Chem. Technol. 2011. V. 45. № 1–2. P. 16.
32. *Applied Infrared Spectroscopy: Fundamentals, Techniques, Analytical Application* / Ed. by *A.L. Smith*. New York: Wiley, 1979.
33. *Determining the Structure of Organic Compounds* / Eds. by *E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter*. Berlin; Heidelberg; NewYork: Springer-Verlag, 2006.
34. *Kristiansen K.A., Potthast A., Christiansen B.E.* // Carbohydr. Res. 2010. V. 345. P. 1269.
35. *Глунова З.А., Жанситов А.А., Эльчепарова С.А., Хаширова С.Ю.* // Фундаментальные исследования. Химические науки. 2012. № 11. P. 973.
36. *Paloma J.M., Fernandez-Lorente G., Mateo C., Ortiz C., Guisan J.M.* // Enzyme Microbial Technol. 2002. V. 31. № 6. P. 781.
37. *House J.L., Anderson E.M., Ward W.K.* // J. Diabetes Sci. Technol. 2007. V. 1. № 1. P. 23.
38. *Белов А.А., Филатов В.Н., Белова Е.Н., Казанская Н.Ф.* // Вестн. МГУ. Сер. Химия. 2006. Т. 47. № 2. С. 88.
39. *Белов А.А., Рыльцев В.В., Игнатюк Т.Е.* // Химико-фармацевтический журн. 1992. № 11–12. С. 102.
40. *Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К.* ИК- и ЯМР-спектроскопия полимеров / Пер. с англ. под редакцией Г.М. Семенович. М.: Мир, 2006.

## ЛИНЕЙНЫЕ И РАЗВЕТВЛЕННЫЕ ПОЛИМЕРЫ ЛАКТИДА ДЛЯ СИСТЕМ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

© 2021 г. В. И. Гомзяк<sup>а,\*</sup>, Н. Г. Седуш<sup>а</sup>, А. А. Пучков<sup>а</sup>, Д. К. Поляков<sup>а</sup>, С. Н. Чвалун<sup>а</sup>

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

\*e-mail: vgomzyak@gmail.com

Поступила в редакцию 15.12.2020 г.

После доработки 30.01.2021 г.

Принята к публикации 12.02.2021 г.

В обзоре представлены современные достижения в области синтеза биоразлагаемых полимеров на основе лактида различной топологии, а также проведен анализ основных методов получения наночастиц, перспективных для создания систем адресной доставки лекарственных препаратов.

DOI: 10.31857/S2308113921030062

### ВВЕДЕНИЕ

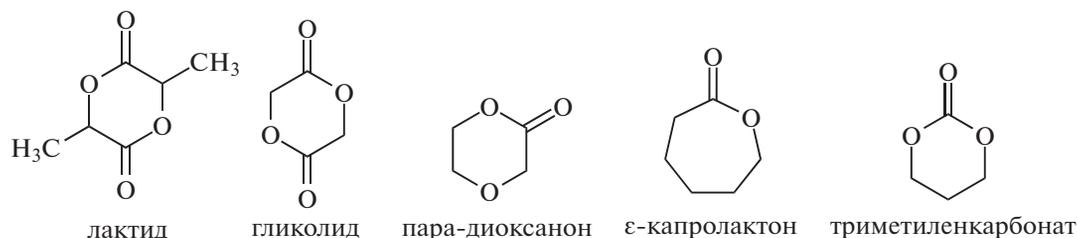
Полимерные нано- и микрочастицы являются перспективной платформой для создания на их основе терапевтических систем адресного и пролонгированного действия. Наносомальные лекарственные формы характеризуются повышенной эффективностью и сниженной выраженностью побочных эффектов по сравнению с классическими лекарственными формами. Большинство таких систем основано на биоразлагаемых и биосовместимых материалах, в основном на алифатических сложных и простых полиэфирах, полиангиридах, полиамидах, полиортоэфирах и т.д. Наиболее востребованными из них являются сложные полиэфиры  $\alpha$ -гидроксикислот: полилактид, полигликолид, поли( $\epsilon$ -капролактон), полидиоксанон, а также их сополимеры [1–6]. Регулирование молекулярной и надмолекулярной структуры, а также архитектуры биоразлагаемых полимеров позволяет управлять их физико-химическими свойствами и профилем высвобождения активного вещества, что имеет важное значение для создания фармацевтических систем пролонгированного действия. В настоящее время в литературе описано огромное количество полимеров лактида разной

топологии: линейные, разветвленные, звездообразные, привитые и т.д. В настоящем обзоре обобщены литературные данные о методах синтеза биоразлагаемых полимеров на основе лактида различной топологии, а также об основных технологиях получения наноструктур для применения в системах адресной доставки лекарственных агентов.

### СОПОЛИМЕРЫ ЛАКТИДА С ГЛИКОЛИДОМ

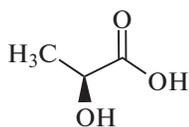
Полимеризация с раскрытием цикла (ring-opening polymerization – ROP) в последние десятилетия привлекает повышенное внимание в связи с возможностью синтеза широкого круга биоразлагаемых полимерных структур, совместимых с организмом человека. В организме протекает процесс гидролитической деструкции (разрыв сложноэфирных связей) этих полимеров, который на позднем этапе дополняется биodeградацией под действием ферментов. Продукты гидролиза выводятся, включаясь в метаболизм, а скорость гидролиза можно легко регулировать, изменяя химический состав и структуру сополимера [2, 4].

Ниже представлены некоторые циклические мономеры, полимеризуемые методом ROP.

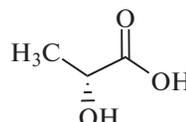


Среди них лактид и его сополимеры привлекают наибольшее внимание как материалы для биodeградируемых хирургических шовных нитей, систем доставки лекарственных веществ, сердечно-сосудистых, стоматологических и ортопедических временных крепежных элементов, матриц для тканевой инженерии и биоискусственных органов и т.д. Основным сырьем для получения полимолочной кислоты, а также внутреннего циклического диэфира молочной кисло-

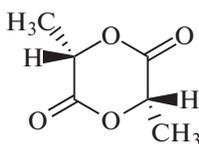
ты – лактида, является молочная кислота. Молочная кислота ( $\alpha$ -гидроксипропионовая) – простейшая  $\alpha$ -гидроксикислота, имеющая асимметрический атом углерода. Она существует в трех формах: две оптически активные (энантиомеры) и оптически неактивная рацемическая смесь, из которых получают оптически активные *L*- и *D*-изомеры лактида и оптически неактивные мезо- и *D,L*-формы [7–11]:



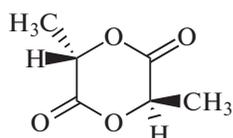
*L(S)*-молочная кислота ( $T_m = 16.8^\circ\text{C}$ )



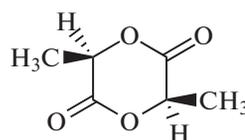
*D(R)*-молочная кислота ( $T_m = 16.8^\circ\text{C}$ )



*L,L*-лактид ( $T_m = 95\text{--}98^\circ\text{C}$ )



мезо-лактид ( $T_m = 52^\circ\text{C}$ )



*D,D*-лактид ( $T_m = 95\text{--}98^\circ\text{C}$ )

В промышленности молочную кислоту обычно получают из таких видов сырья, в которых содержатся глюкоза, сахароза и мальтоза, например рафинадная патока, меласса, крахмал (кукурузный, картофельный). Молочную кислоту можно получать также из нефтехимического сырья, однако ферментативный способ гораздо экологичнее. Более того, нефтехимическим синтезом получают, как правило, оптически неактивную смесь (примерно 50 : 50) *L*- и *D*-форм молочной кислоты, тогда как молочная кислота, производимая бактериальной ферментацией, образуется почти исключительно в *L*-форме [8, 9].

Существует два основных метода синтеза полилактида: поликонденсация молочной кислоты и полимеризация лактида с раскрытием цикла. Методом поликонденсации, ввиду необходимости отвода выделяющейся воды из реакционной среды, довольно сложно синтезировать полимер с высокой молекулярной массой и хорошими физико-механическими характеристиками, пригодный для изготовления изделий медицинского назначения. Для смещения равновесия и получения высокомолекулярного продукта, необходимо отгонять или химически связывать образующуюся в процессе поликонденсации воду. Молекулярная масса полимолочной кислоты, синтезированной методом поликонденсации без использования дополнительных сшивающих агентов, как правило, не превышает  $10 \times 10^3$ .

Полимеризация с раскрытием цикла алифатических циклических сложных эфиров – это постоянно и динамично развивающаяся область исследований. Преимуществами ROP перед поликонденсацией являются: более мягкие условия реакции, отсутствие побочных продуктов и возможность использования даже шестичленных или семичленных лактонов [4, 6]. Механизмы ионных и координационных процессов полимеризации алифатических циклических эфиров систематически рассматриваются с конца 1960-х годов. Эти механизмы обеспечивают достаточно хороший контроль характеристик полимера (т.е. предсказуемую молекулярную массу, узкое молекулярно-массовое распределение, высокую степень конверсии) и особенно хорошо подходят для макромолекулярной инженерии с получением гомо- и сополимеров различной архитектуры (например, двойных и тройных блок-сополимеров, привитых, звездообразных, сверхразветвленных и других) [4].

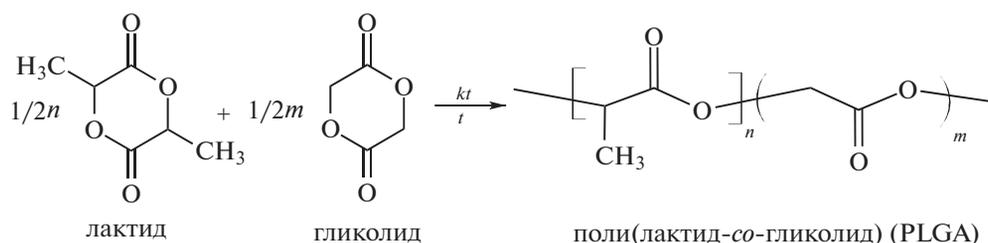
В зависимости от структуры мономера, каталитической/инициирующей системы и природы образующихся активных частиц ROP может протекать по свободнорадикальному механизму, механизму координации–внедрения, по анионному (или катионному) механизму [3]. Анионная и координационная ROP позволяют достичь самых высоких выходов полимеризации и молекулярных масс за короткое время реакции. В анионной полимеризации с раскрытием цикла (AROP) в ка-

честве инициаторов используются нуклеофильные реагенты (металлоорганические соединения, амиды металлов, амины, алкоксиды, спирты, вода и т.д.). В литературе описано огромное количество каталитических систем для ROP [4, 12].

В зависимости от используемых металлоорганических производных металлов (таких как Al, Sn, Nd, Y, Yb, Sm, La, Fe, Zn, Zr, Ca, Ti и Mg) ROP протекает главным образом через два основных механизма. Некоторые из них действуют как катализаторы и активируют мономер за счет образования комплекса с карбонильной группой. Затем полимеризация инициируется любым нуклеофилом, например водой или спиртом, которые присутствуют в полимеризационной среде в виде примесей, или добавляются в контролируемом количестве. Металлоорганическое соединение играет роль инициатора, а полимеризация протекает по механизму координация–внедрение. В ROP молекулы инициатора, содержащие гидроксил, могут служить регуляторами молекулярной

массы полимеров. Скорость полимеризации можно контролировать, применяя широкий спектр каталитических систем, таких как октанат олова и 2-этилгексановая кислота [4].

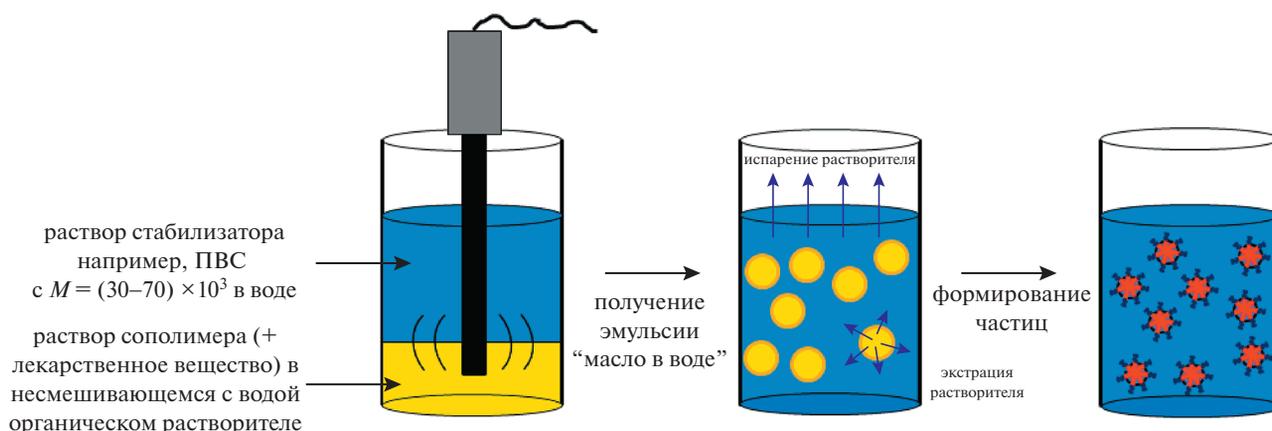
Для получения биоразлагаемых материалов с заранее заданными свойствами и сроками деградации проводят сополимеризацию нескольких форм лактида между собой, а также сополимеризацию с другими циклическими сложными эфирами: гликолидом,  $\epsilon$ -капролактоном,  $\delta$ -валеролактоном, триметиленкарбонатом и т.д.). Широкое применение нашли в медицине сополимеры лактида с гликолидом (PLGA), они одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA). Как и соответствующие гомополимеры (PLA и PGA), PLGA являются термопластичными сложными полиэфирами, которые синтезируют методом полимеризации с раскрытием цикла:



Из-за различной реакционной способности лактида и гликолида могут быть получены сополимеры с разной микроструктурой. Варьируя химический состав, молекулярную массу и надмолекулярную структуру, можно “управлять” физико-механическими характеристиками материала, его растворимостью, теплофизическими свойствами и сроками биodeградации. Важно подобрать оптимальные условия реакции, позволяющие добиться высокой конверсии и молекулярной массы полимера. Гидрофобность полилактида намного выше, чем у полигликолида, из-за наличия боковой метильной группы, вследствие чего скорость гидролиза основной цепи оказывается гораздо ниже, а растворимость в органических растворителях – выше.

Гомополимеры *L*-лактида и гликолида – высококристаллические материалы с относительно длительным сроком деградации, однако при их сополимеризации нарушается стереорегулярность цепей и снижается степень кристалличности. Поскольку аморфные области материала существенно доступнее для воды, чем кристаллические, в сополимерах лактида с гликолидом гидролитическая деструкция проходит быстрее, по сравнению с соответствующими гомополимерами.

Сополимеры, содержащие более 30% гликолидных звеньев, полностью аморфны. Температура стеклования варьируется от 40 до 60°C и зависит от микроструктуры сополимера и его состава. Скорость биоразложения также зависит от соотношения звеньев, наиболее быстро разлагаются сополимеры с составом лактид : гликолид = 50 : 50. Благодаря биосовместимости, а также возможности регулирования физико-механических свойств и сроков биodeградации, полимеры и сополимеры лактида с гликолидом широко используются для изготовления шовных материалов для хирургии, крепежных изделий для травматологии и ортопедии, матриц для регенеративной медицины, систем направленной доставки и пролонгированного высвобождения лекарств. В настоящее время хорошо изучены и коммерчески доступны сополимеры PLGA различного состава (50 : 50, 65 : 35, 75 : 25 и 85 : 15) и молекулярной массы ((10–200) × 10<sup>3</sup>). Большая часть работ сосредоточена на сополимерах двух типов: поли-*L*-лактид-*co*-гликолиде (PLGA) и поли-*D,L*-лактид-*co*-гликолиде (PDLGA). R.A. Miller с соавторами [13, 14] показали, что PDLGA состава 50 : 50 разлагается примерно за 1–2 месяца, 75 : 25 – за 4–5 месяцев и 85 : 15 – за 5–6 месяцев [15].



**Рис. 1.** Схема формирования наночастиц путем эмульгирования органического раствора лекарственного вещества с полимером в водной среде с последующей экстракцией/испарением растворителя. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

PLGA имеет низкую токсичность, превосходную биологическую совместимость и относительно высокую совместимость с другими полимерами и физиологически активными веществами, поэтому его широко используют в медицине, в частности, для создания нано- и микрочастиц, нагруженных лекарственными веществами. Разработан ряд методов, позволяющих получать наночастицы PLGA с заданным размером и степенью нагрузки лекарственным соединением. Выбор метода определяется преимущественно типом используемого сополимера и лекарственного вещества и методом введения в организм. Нано- и микрочастицы получают химическими, физическими и физико-химическими методами. Большинство из них представляют собой модификацию трех основных способов: распылительной сушки, фазового разделения (коацервации) и экстракции (испарения) растворителя.

#### Эмульсионные методы

**Простые эмульсии.** Метод экстракции/испарения растворителя является наиболее распространенным методом инкапсулирования (рис. 1). Он не требует повышенных температур или введения дополнительных компонентов (например, агентов фазового разделения). Путем тщательного подбора реагентов и условий инкапсулирования, можно получать нано- и микрочастицы регулируемых размеров. Самый простой вариант этого метода включает образование эмульсий “масло в воде” или “вода в масле”.

Данный метод широко применяется для загрузки нерастворимых или плохо растворимых в воде физиологически активных веществ. PLGA растворяют в хорошем, не смешивающемся с водой растворителе (например, дихлорметане, хлороформе, этилацетате) для получения однофаз-

ного раствора. Из-за токсичности хлороформ не рекомендуется использовать для получения лекарственных форм. Дихлорметан обладает высокой летучестью и, как сообщается, полученные с его помощью частицы имеют однородную сферическую форму. Этилацетат более предпочтителен, поскольку менее токсичен, но частично смешивается с водой. В связи с этим поиск нетоксичного растворителя с соответствующими свойствами до сих пор остается важной задачей для исследователей, применяющих этот метод. Лекарственное вещество и полимер (например, PLGA) растворяют в органическом растворителе, затем добавляют к воде, которая содержит поверхностно-активное вещество (часто – поливиниловый спирт), при необходимой температуре и режиме перемешивания. Затем органический растворитель постепенно выпаривают или экстрагируют, а частицы PLGA выделяются в виде сфер [16–19]. Первоначально эмульсию выдерживают при пониженном или атмосферном давлении, контролируя скорость перемешивания при испарении растворителя. Позже эмульсию переносят в большой объем воды (с поверхностно-активным веществом или без него) или в другую закалочную среду для удаления остатков органического растворителя. Подготовленные твердые нано- или микрочастицы затем промывают и сушат в подходящих условиях для получения конечного препарата микросфер для инъекций. Варьируя скорость перемешивания, концентрацию поверхностно-активного вещества и химическую структуру PLGA, можно контролировать размер частиц. На сегодняшний день многие гидрофобные препараты разных терапевтических групп были успешно загружены данным методом: антагонисты наркотических анальгетиков (налтрексон, циклазопин), местные анестетики (лидокаин), противораковые агенты (цисплатин, 5-фтор-

урацил), стероиды (прогестерон) и многие другие [20]. Метод испарения растворителя с использованием эмульсии “масло в воде” подходит для инкорпорирования гидрофобных соединений, но он не эффективен для гидрофильных лекарственных средств. Загрузка гидрофильных активных соединений с использованием эмульсии “масло в воде” способствует низкой эффективности загрузки и резким профилям высвобождения. Кроме того, препарат может диффундировать в непрерывную водную фазу во время эмульгирования, что приводит к большой потере лекарства. Для преодоления этих потерь было предложено несколько модифицированных методов, среди которых одним из наиболее эффективных является метод двойной эмульсии “вода в масле/в воде”.

**Метод двойных эмульсий.** Методы множественных эмульсий (например, “вода в масле/в воде”) хорошо подходят для загрузки гидрофильных соединений и лекарственных препаратов, таких как белки, пептиды и гидрофильные противораковые агенты. В отличие от методов простых эмульсий, которые идеально подходят для не растворимых в воде лекарств, двойные эмульсии лекарственного препарата, подлежащего введению в частицы, обычно получают следующим путем: готовят водный раствор гидрофильного лекарственного вещества и эмульгируют его в органической фазе, представляющей собой раствор полимера в органическом растворителе. Это приводит к образованию первой (или первичной) эмульсии, в которой водные капли, содержащие лекарственное средство, суспендированы в органической фазе (эмульсия типа “вода в масле”). Эмульсию затем диспергируют в основной водной среде, содержащей поверхностно-активные вещества, чтобы предотвратить агрегацию капель, формируя двойную эмульсию “вода/масло/вода”. Размеры получаемых капель можно регулировать, изменяя режимы диспергирования и гомогенизации. Добавление первичной эмульсии к раствору ПАВ и удаление органического растворителя приводит к формированию жесткой полимерной оболочки вокруг гидрофильного лекарственного вещества. Таким способом получают микрочастицы на основе гидрохлорида налтрексона, гидрохлорида псевдоэфедрина, пептида лейпролидацетата, вакцин и других веществ. Частицы на основе PLGA чувствительны к влаге, поэтому их сушат лиофилизацией для длительного хранения, часто вводя криопротекторы (обычно сахарозу или глюкозу) [21–23]. По сравнению с другими методами получения частиц метод испарения растворителя довольно трудоемок. Его продолжительность зависит от скорости испарения растворителя, которая может быть увеличена путем нагревания системы. Таким образом, возникает проблема стабильности лекарственного

средства, особенно при работе с термочувствительными веществами. Важно не допустить в конечном продукте остатков токсичных растворителей (метилхлорида, хлороформа, ацетонитрила, тетрагидрофурана или метанола), что достигается за счет длительной сушки. Очень часто процесс сушки приходится проводить при низких температурах из-за низких температур стеклования применяемых полимеров. Сообщается, что в некоторых случаях сушка может длиться более одной недели. Перечисленные выше недостатки метода испарения растворителя являются аргументом в пользу того, чтобы сосредоточить внимание на других методах приготовления микрочастиц, таких как сушка распылением, которая может обеспечить эффективное инкапсулирование широкого спектра лекарств – как гидрофобных, так и гидрофильных, более короткое время приготовления и более мягкие условия сушки.

#### *Распылительная сушка*

Распылительная сушка – сравнительно простой, недорогой и производительный метод получения полимерных микрочастиц с включенным биологически активным веществом. Процесс распылительной сушки является гибким и позволяет получать микрочастицы хорошего качества. Тип лекарственного средства (гидрофобное или гидрофильное) определяет выбор растворителя, который будет использоваться в процессе. Традиционно процесс представляет собой распыление раствора/твердой дисперсии полимера с активным веществом в горячую сухую среду, например в поток нагретого воздуха. На выходе из распылительного сопла поток раствора/дисперсии дробится на мелкие капли, которые в результате быстрого испарения растворителя переходят в твердое высушенное состояние. Это выполняется в три этапа: образование аэрозоля, контакт аэрозоля с теплым воздухом и сушка аэрозоля, а также разделение высушенного продукта и воздуха, насыщенного растворителем. Таким способом получают как микрочастицы с относительно равномерным распределением активного вещества по объему (в данном случае распылительной сушке подвергают совместный раствор полимера и активного вещества в органическом растворителе), так и микрочастицы типа “ядро–оболочка” (в данном случае распылительной сушке подвергают дисперсию вещества, образующего ядро микрочастицы и не растворимого в дисперсионной среде, в концентрированном растворе вещества, образующего оболочку). В литературе описана технология получения микросфер на основе PLGA для доставки диазепамы, пироксикама, прогестона, теофиллина, витамина D<sub>3</sub> и для инкапсуляции водорастворимых материалов (альбумина и вакцинных антигенов). Размер частиц микросфер,

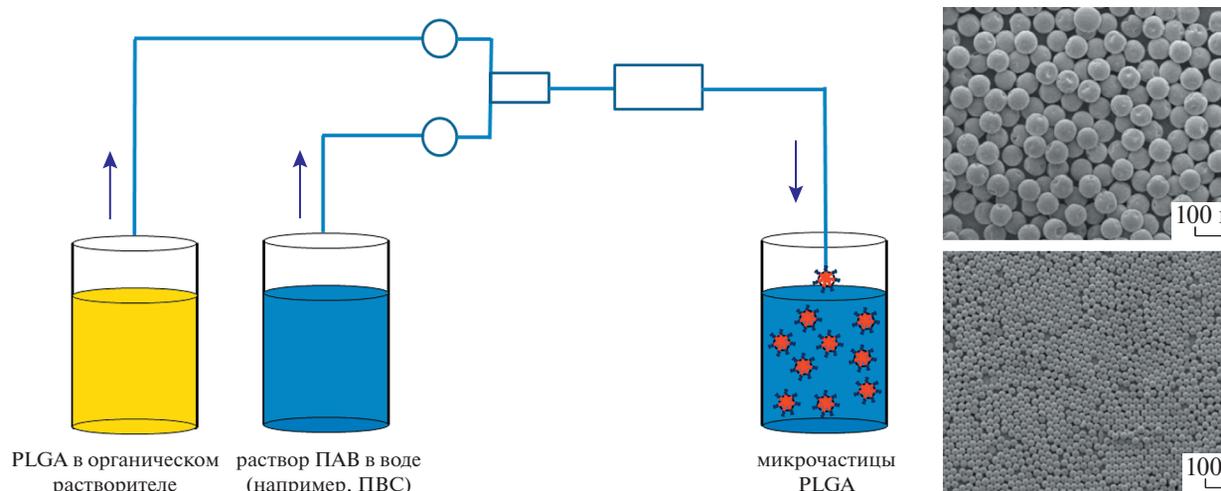


Рис. 2. Схема формирования наночастиц PLGA методом микрофлюидных технологий.

полученных методом распылительной сушки, составлял от нескольких микрон до нескольких десятков микрон и имел относительно узкое распределение [24]. Распылительную сушку раствора PLGA с активным веществом часто проводят в присутствии водного раствора углеводов (маннита, лактозы, трегалозы), кроме того, для снижения склонности к агломерации, вводят стабилизаторы (полиэтиленгликоли, полиэтиленмин и т.д.).

### Микрофлюидные технологии

Перспективным подходом при получении полимерных частиц является использование микрофлюидных технологий (рис. 2). Данный метод подразумевает возможность манипулирования потоками жидкости и единичными каплями, что в свою очередь открывает широкие возможности использования микрофлюидных технологий для синтеза и сборки “умных” частиц, создания микрокапсул и полимеросом, биосовместимых клеточных матриц, а также высокопроизводительных методов анализа в экспериментальной биологии. Генерация монодисперсной эмульсии контролируемого размера и морфологии в максимально мягких условиях является одним из основных преимуществ капельной микрофлюидики по сравнению с классическими подходами к эмульсификации, основанными на механическом воздействии. Данный метод позволяет не только принципиально улучшить качество получаемых микро/наночастиц, но и обеспечить получение частиц сложной структуры (многослойных, многоядерных). Преимущество полимерных частиц, полученных в микрореакторах, заключается в более узком распределении частиц по размерам, что достигается за счет строгого и полного

контроля условий в микрореакторе (давление, температура и скорость потоков).

Микрожидкостные устройства могут представлять собой капиллярные системы с прямыми потоками, с фокусировкой потока, а также сочетающие оба этих принципа. В капиллярных устройствах с прямоточным потоком водная фаза (например, ПВС в воде) вводится в два боковых канала, а органическая фаза, содержащая лекарство и полимер, направляется в центральный канал устройства с помощью шприцевых насосов с постоянной скоростью. Капли монодисперсной эмульсии непрерывно образуются в точках соединения объединенных микроканалов, используемых в капиллярном устройстве, с прямыми потоками для приготовления микросфер, нагруженных лекарственным препаратом (например, бупивакаином – местным анестетиком). В капиллярных устройствах с фокусировкой потока две жидкие фазы (т.е. органическая фаза, содержащая лекарство и полимер, и непрерывная водная фаза) вводятся с противоположных направлений в микрожидкостную смесительную ячейку. Внутренняя органическая фаза гидродинамически фокусируется потоком внешней водной жидкости через отверстие. Когда органическая фаза попадает в отверстие, она распадается (в условиях капания или недостаточного обдува) с образованием капель монодисперсной эмульсии [25–27]. По сравнению с методом простых эмульсий “масло в воде”, пустые микросферы PLGA, которые были получены методом фокусировки потока, имели более узкое распределение частиц по размерам. Все методы, используемые для получения микрочастиц, могут быть использованы для производства наночастиц PLGA (наносфер и микрокапсул) путем регулирования параметров процесса. За последние два десятилетия было разработа-

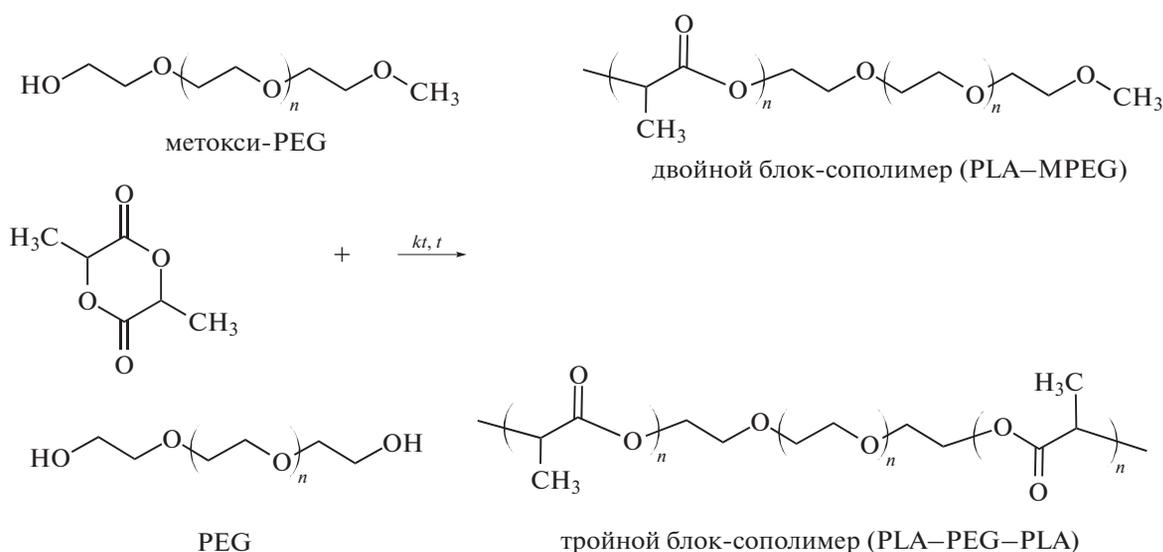
но множество лекарственных форм на основе PLGA, которые использовали для лечения различных заболеваний [28–30]. Наиболее популярны PLGA с относительным составом (молярное соотношение лактид : гликолид) 50 : 50 и 75 : 25 [31]. Из-за гидролиза PLGA такие свойства, как температура стеклования  $T_g$ , содержание влаги и молекулярная масса, изменяются со временем. Эти изменения свойств PLGA также влияют на скорость высвобождения загруженного лекарственного вещества, которая зависит и от природы лекарства [32].

Перспективным типом полимеров для создания наночастиц являются амфифильные блок-сополимеры на основе лактида и этиленоксида. В отличие от PLGA, которые являются гидрофобными и нуждаются в обязательной стабилизации поверхностно-активными веществами, склонность к агрегации сополимеров лактида и этиленоксида заложена уже в самой их структуре. Отсутствие необходимости в удалении несвязанного с наночастицами стабилизатора дает большое технологическое преимущество.

### БЛОК-СОПОЛИМЕРЫ ЛАКТИДА С ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

Полиэтиленгликоль (PEG) – биосовместимый, нетоксичный, неиммуногенный водорастворимый полимер, широко используемый в фармацевтических и биомедицинских техноло-

гиях. Хотя PEG с молекулярной массой ниже определенной не разлагается в биологических средах, он может выводиться из организма через экскрецию. Показано, что PEG с молекулярной массой  $4 \times 10^3$  на 98% выводится из организма человека [33]. Широкое использование производных PEG в системах направленной доставки лекарств связано с резистентностью PEG к белкам, поскольку образующиеся водородные связи PEG с водой исключают адсорбцию на них белков. Так как PEG является хорошо растворимым, высокополярным полимером, способным к образованию статистического клубка, который может эффективно стерически защищать поверхность различных нано- и микрочастиц, при использовании PEG разной функциональности и молекулярных масс возможно получать блок-сополимеры с различными гидрофобными блоками. Полимеризация лактида с раскрытием цикла – широко используемый метод синтеза двойных и тройных блок-сополимеров с PEG. Полимеризацию, как правило, проводят в блоке при 140–170°C в инертной среде, с использованием катализатора и макроинициатора (монофункциональный метоксиполиэтиленгликоль для синтеза двойных сополимеров или бифункциональный полиэтиленгликоль – для тройных блок-сополимеров) [34]. ROP позволяет синтезировать высокомолекулярные сополимеры в мягких условиях и контролировать молекулярную массу и молекулярно-массовое распределение [4].



Такие блок-сополимеры возможно модифицировать по концевым гидроксильным группам. Например, H. Asadi с соавторами получали триблок-сополимеры PLA–PEG–PLA с концевыми диакриловыми фрагментами [35]. Также они характеризуются хорошей биосовместимостью и

способностью к самоассоциации в водной среде, а наличие концевых двойных связей позволяет проводить фотосшивание этих мицелл, получая полимерные наногели.Metalлоорганические соединения широко используются для катализа ROP лактида, а октаноат двухвалентного олова

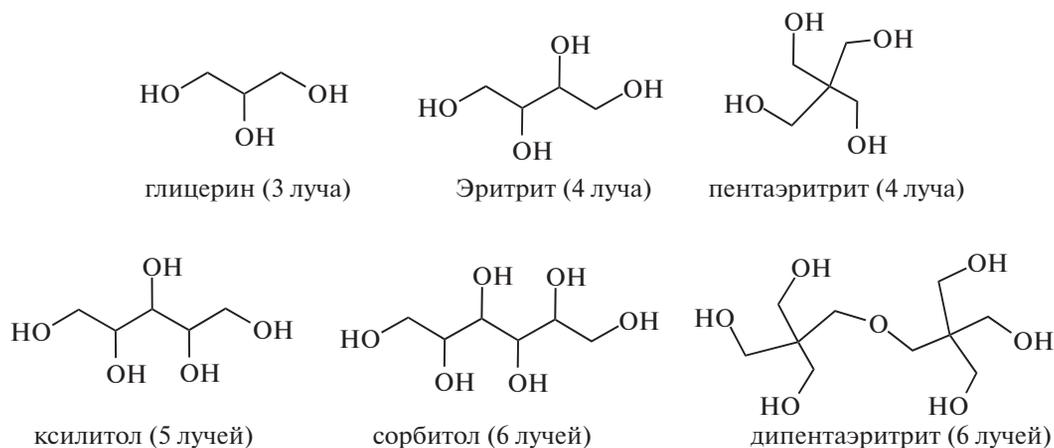
является одним из самых популярных катализаторов полимеризации лактонов в присутствии гидроксилсодержащих соединений [4, 36]. Чистота полимера и его ММР влияет на ожидаемые ключевые характеристики нанообъектов после агрегации (например, дзета-потенциал, гидродинамический диаметр частиц). Кроме того, возможное образование побочного продукта – гомополимера PLA, либо свободных блоков PEG, тоже может влиять на физико-химические характеристики получаемых наночастиц. Например, смешивание гомополимера PLA с сополимерами PLA-PEG изменяет поверхностную плотность PEG на наночастицах PLA-PEG [37, 38]. Как обсуждалось выше, поверхностная плотность PEG является важной характеристикой наночастиц, которая может влиять на коллоидную стабильность, а также на взаимодействие с белками плазмы, включая белки комплемента. Важно контролировать чистоту исходных макроинициаторов, поскольку присутствие примеси PEG-диола в метокси-PEG, используемом для синтеза диблок-сополимеров, может привести к образованию побочного продукта – триблок-сополимера, и, следовательно, к смеси блок-сополимеров разной топологии [39].

Амфифильные блок-сополимеры лактида с полиэтиленгликолем в водной среде способны самоорганизовываться в надмолекулярные структуры – мицеллы. В простейшем случае происходит образование сферических мицелл типа ядро-корона, в которых гидрофобный блок PLA формирует ядро, а гидрофильный PEG – корону. Мицеллы на основе данных блок-сополимеров являются биосовместимыми, биodeградируемыми, нетоксичными, а формирующий корону PEG обеспечивает необходимый стерический барьер и препятствует адсорбции белков плазмы на по-

верхности частиц, увеличивая тем самым время их циркуляции в организме. Таким образом, варьируя гидрофильно-липофильный баланс амфифильных сополимеров, а также стереоспецифичность и длину составляющих их блоков, можно получать частицы с регулируемым размером и морфологией. Несомненно, такие наночастицы имеют большой потенциал для создания на их основе средств пролонгированной и адресной доставки лекарств.

### ЗВЕЗДООБРАЗНЫЕ ПОЛИЛАКТИДЫ

Стремительное развитие синтетических методологий позволяет получать полимеры со сложной архитектурой (звездообразные, сверхразветвленные, дендритные, полимерные щетки и другие), в которой полимерные сегменты разного типа (гидрофобные и/или гидрофильные, аморфные и/или кристаллизующиеся) объединены в одной макромолекуле. Звездообразные полимеры – это простейшие разветвленные полимеры, состоящие из нескольких линейных цепей, связанных с центральным разветвляющим центром. Согласно номенклатуре, рекомендованной IUPAC, звездообразные полимеры характеризуются наличием одной единственной точки разветвления, из которой берут начало линейные цепи. Функциональность этой точки обозначается числом отходящих от нее лучей (линейных цепей). Существует два основных способа синтеза звездообразных полимеров: дивергентный (расходящийся) и конвергентный (сходящийся). В качестве ядра используют низкомолекулярные вещества (например, многоатомные спирты) или макромолекулы с реакционноспособными функциональными группами. Ниже приведены примеры инициаторов для синтеза звездообразных полилактидов.



Звездообразные полимеры обладают уникальными свойствами по сравнению с их линейными аналогами. Благодаря высокой плотности сег-

ментов разветвление приводит к более компактным структурам, что резко влияет на механические, вязкоупругие свойства и характеристики

**Таблица 1.** Примеры звездообразных (3-, 4- и 6-лучевых) PLA-полимеров, синтезированных методом ROP (катализатор Sn(Oct)<sub>2</sub>)

Структура ядра	Структура луча	Число лучей PLA	Молекулярная масса полимера $M_n \times 10^{-3}$	Литература
Глицерин	PDLLA	3	4.0–100.0	[50]
Триметилпропан	PDLLA	3	14.6–75.5	[50, 51]
Пентаэритрит	PDLLA	4	2.7–64.6	[50, 52, 53]
Дипентаэритрит	PDLLA	6	5.9–86.0	[51, 54, 55]
Инозитол	PDLLA	6	4.6–66.8	[50, 56]
Сорбитол	PDLLA	6	1.0–33.6	[57, 58]
Ксилитол	PDLLA	6	2.8–33.6	[57]
Холевая кислота	PDLLA	3	3.3–23.1	[50]
Триметилпропан	PLLA	3	2.3–75.5	[59, 60]
Глицерин	PLLA	3	2.8–130.0	[61, 62]
Пентаэритрит	PLLA	4	2.7–320.0	[59, 63, 64, 68]
Дипентаэритрит	PLLA	6	2.3–88.0	[50, 65, 66]
Инозитол	PLLA	6	11.0–34.0	[50, 56, 67]
Сорбитол	PLLA	6	1.0–37.0	[57, 58]
Ксилитол	PLLA	6	1.8–33.6	[57]

растворов [40]. Изучение этих свойств является предметом многочисленных теоретических и экспериментальных исследований. Для синтеза звездообразных полимеров используют стратегии “сначала ядро”, “сначала луч”, а также различные их сочетания [41–49]. В табл. 1 приведены примеры звездообразных полилактидов, синтезированных в присутствии ядер с различной функциональностью.

В случае производных лактида стратегия “сначала ядро” используется более широко, чем стратегия “сначала луч”. Звездообразные биоразлагаемые полиэфиры синтезируют методом ROP в блоке при 140–200°C в инертной среде, с использованием катализатора и многофункционального инициатора, а также в растворителях, например, тетрагидрофуране, *m*-ксилоле, толуоле, хлористом метиле, хлорбензоле, хлороформе, ДМСО. В то время как линейные полимеры получают ROP с моно- или дифункциональным спиртом, использование полиола приводит к образованию сильно разветвленных (звездообразных) структур.

Обычно количество “лучей” в полимере соответствует числу функциональных групп в инициаторе. Положение гидроксильной группы в ядре и отношение мономера к инициатору определяют, все ли гидроксильные группы инициируют рост цепи PLA. Показано, что первичные гидроксильные группы более эффективны в инициировании полимеризации лактида. Целью исследований

[68] была систематическая оценка влияния количества гидроксильных групп инициатора на скорость полимеризации и оптимизация времени полимеризации, необходимого для образования высокомолекулярных полилактидов. Полимеризацию лактида проводили при 200°C (катализатор Sn(Oct)<sub>2</sub>), используемые инициаторы содержали от 1 до 12 гидроксильных групп. Было показано, что скорость полимеризации возрастает с увеличением количества гидроксильных групп в инициаторе, что видно из анализа кинетических кривых. Для всех инициаторов конверсия лактида составляла около 95%. Из полученных результатов следует, что функциональность инициатора влияет на скорость полимеризации, но не на равновесие мономер–полимер. Использование инициаторов с разным числом гидроксильных групп позволило получить PLLA с разным количеством лучей. Важным условием эффективной инициирующей активности является растворимость инициатора в полимеризационной смеси. Плохой растворимостью характеризуются инициаторы с высокой температурой плавления: пентаэритрит, дипентаэритрит, и β-циклодекстрин, что заметно осложняло полимеризацию, как показано в работе [69]. Используя многофункциональные инициаторы, можно получать различные молекулярные архитектуры со строго определенным числом лучей: от 3 до 32. Например, применяя дендритные инициаторы, полученные из производных 2,2-бис-(гидроксиметил)пропионовой кислоты (*bis*-MPA), получены звездообразные

PDLLA, PLLA и PCL с 2, 4, 6 или 12 лучами, соответствующими количеству гидроксильных, и узким ММР (менее 1.1). Звезды с большим количеством лучей (до 160) получают, используя сверхразветвленные полимеры и/или дендримеры [44–48, 70, 71]. Более сложные полиолы также могут служить инициаторами, например октафункциональный полиэдрический олигомерный силсесквиоксан (POSS) [72]. Почти во всех работах в качестве катализатора применяют  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ . Также использовали и другие катализаторы, такие как гидрид кальция, ацетилацетонат олова, гексаметилдисульфид калия, тетрафенилолово, ацетат Bi (III) ( $\text{Bi}(\text{OAc})_3$ ) и даже фермент липаза. Система на основе  $\text{Bi}(\text{OAc})_3$  была сопоставима по своей каталитической эффективности с  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  при  $140^\circ\text{C}$ . Публикаций о получении звездообразных полилактидов методом поликонденсации немного. Синтезированные полимеры обычно имели относительно низкие молекулярные массы ( $M_n < 4.7 \times 10^3$ ). Полимолочная кислота с более высокой молекулярной массой ( $M_n \sim 67 \times 10^3$ ) была получена прямой поликонденсацией молочной кислоты, иницированной дипентаэритритом и пентаэритритом, с триоксидом сурьмы и *n*-толуолсульфоновой кислотой в качестве катализаторов соответственно. Кроме того, звездообразные 3- и 4-лучевые сополимеры PEG–PLA были получены из разветвленного полиэтиленгликоля [73–75]. Также звездообразный полилактид получали путем ROP *D,L*-лактида в сверхкритическом диоксиде углерода с *D*-сорбитом в качестве инициатора. Этот процесс выполнялся при значительно более низких температурах (до  $80^\circ\text{C}$ ) по сравнению с реакциями в блоке ( $140^\circ\text{C}$ ). В результате наблюдалось уменьшение образования побочных продуктов, что привело к более узкой дисперсности полимера и хорошему контролю степени разветвления [76]. Обычно звездообразные полилактиды синтезируют методом ROP, однако известно о применении других подходов, например RAFT и ATRP [77, 78]. Многие звездообразные полимеры на основе лактонов в конечном счете могут использоваться для получения наночастиц для направленной доставки лекарственных препаратов. Недавно было показано, что 3-, 4- и 6-лучевые блок-сополимеры PLGA–PEG (соответственно инициированные триметилпропаном, пентаэритритом и дипентаэритритом) демонстрируют пониженные значения критических концентраций мицеллообразования более медленное высвобождение инкапсулированного доксорубина и определенное усиление интернализации в клетках линии HeLa [79]. Эти звездообразные полимеры, вероятно, не образуют мономолекулярные мицеллы: средний размер их агрегатов в воде находится в диапазоне 80–200 нм и увеличивается с ростом степени разветв-

ления. Это свидетельствует о том, что коллоиды образуются посредством агрегации полимера и становятся более стабильными из-за более частых зацеплений в результате наличия точек ветвления (отсюда более низкие значения критической концентрации мицеллообразования). В ряде работ показано, что наночастицы на основе звездообразных полимеров можно нагружать такими препаратами, как индометацин, ибупрофен и другие [72, 80–82].

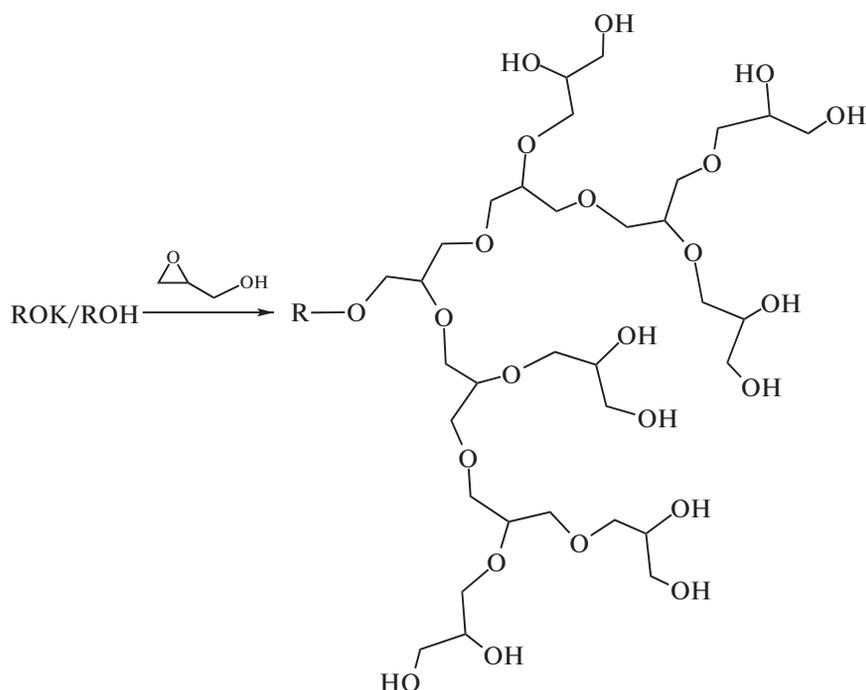
## РАЗВЕТВЛЕННЫЕ ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИГЛИЦЕРИНА

Для получения звездообразных полимеров, число лучей в которых более 10, необходимо использовать инициаторы, содержащие большое количество реакционноспособных групп – сверхразветвленные полимеры и дендримеры. Физико-химические свойства сверхразветвленных полимеров можно менять в достаточно широких пределах, не изменяя существенно исходную макромолекулу, а лишь варьируя набор функциональных групп в концевых цепях и степень их модификации. В последние годы дендримеры, а также сверхразветвленные полимеры привлекают серьезное внимание из-за их уникальных свойств, обусловленных разветвленной архитектурой и большим количеством функциональных групп. Сильно разветвленная и плотная, но нерегулярная, структура сверхразветвленных полимеров приводит к повышенной растворимости по сравнению с линейными аналогами, низкой вязкости раствора и высокой концентрации функциональных концевых групп [83–85].

Исследование звездообразных полимеров со сверхразветвленным высокомолекулярным ядром представляет особый интерес. Сверхразветвленные полимеры являются особым типом дендритных полимеров и имеют очень высокую плотность ветвления с возможностью разветвления в каждом мономерном звене. Их обычно получают одностадийным синтезом, при котором сложно контролировать разветвления и молекулярную массу с высокой точностью, что приводит к продуктам с широким ММР. Это отличает сверхразветвленные полимеры от идеально разветвленных и монодисперсных дендримеров. В литературе имеется большое количество работ, посвященных исследованию сверхразветвленного полиглицерина и его производных в медицинских приложениях [81–89]. Одобренные FDA олиго- и полиглицерины (PG) занимают особое положение в сфере наномедицины благодаря своей топологической однородности, биосовместимости и многофункциональности. Кроме того, PG могут разлагаться ферментами с образованием нетоксичных легко выводимых метаболитов. По этим причинам он нашел множество применений

в качестве носителя для доставки лекарств. PG получают полимеризацией с раскрытием цикла. Описано множество подходов к синтезу PG разной структуры, которые предполагают большое

разнообразие по степени разветвления, размера, топологии поверхности и химических свойств в целом. Ниже приведена схема синтеза сверхразветвленного полиглицерина из глицидола.



Наряду с синтезом сверхразветвленных полиглициеринов (**НВРГ**) в последнее десятилетие также сообщалось о путях синтеза идеальных дендритных PG, дендронов, микрогелей и гидрогелей. Высокомолекулярный PG обладает высокой гидрофильностью и имеет большое количество концевых гидроксильных групп, которые можно легко модифицировать для получения широкого круга соединений [86].

Модификация гидроксильных групп PG гидрофобными блоками позволяет получать амфифильные системы с гидрофильным ядром и гидрофобной внешней оболочкой, которые проявляют свойства “хозяин–гость”. За последние десятилетия синтезирован широкий ряд PG различной топологии и молекулярных масс. I. Arganitouannis с соавторами [87] синтезировали трехлучевую звездообразную PLLA через ROP, используя глицерин в качестве ядра. Синтезированный полиэфир обладал низкой степенью кристалличности, пониженной вязкостью расплава и высокой молекулярной массой. Многолучевые звездообразные блок-сополимеры были получены с использованием олигомеров сверхразветвленного PG в качестве инициаторов. На первом этапе синтезировали сверхразветвленный полиглицерин (ядро), а затем проводили полимеризацию L-лактида на концевых группах НВРГ в различных соотношениях, получая линейно-разветвленные

сополимеры с разной длиной полилактидного блока [88]. ROP лактида проводили при 115°C в течение 24 ч (катализатор  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ). Аналогичные линейно-дендритные сополимеры могут быть получены химическим связыванием полилактидных блоков карбодиимидным методом с НВРГ [89]. Преимущество этого метода состояло в том, что все ветви PLA имели одинаковый молекулярный вес. Установлено, что скорость высвобождения кверцетина (плохо растворимого в воде лекарственного средства) снижалась с увеличением  $M_n$  сополимеров НВРГ–PLA. Аналогично методом ROP были синтезированы сополимеры с гликолидом. Сополимеры НВРГ–PGA были частично кристаллическими со значениями  $T_g = 10–18^\circ\text{C}$  и  $T_m$  в диапазоне 170–190°C. Агрегация НВРГ–PLA в воде приводит к образованию наночастиц со структурой “ядро–корона”. Описан синтез сополимеров НВРГ–PLGA карбодиимидным методом. Эти сополимеры могли образовывать наночастицы, функционализированные антигенами к трансферрину [90]. В ряде исследований показана возможность регулировать размеры и морфологию наноструктур на основе НВРГ–PLA, инкапсулировать в них терапевтические агенты и высвобождать их контролируемым образом. В работах [91–96] показано, что гидрофобная оболочка наночастиц на основе

**Таблица 2.** Сверхразветвленные полимеры Boltorn-PLA (катализатор Sn(Oct)<sub>2</sub>)

Структура ядра	Структура луча	Число лучей PLA	Молекулярная масса сополимера $M_n \times 10^{-3}$	Литература
Boltorn H20	PLLA	16	17.8–157.7	[115]
Boltorn H20	PLLA- <i>b</i> -PCL	16	51.8–104.3	[114]
Boltorn H20	PLLA PLLA- <i>b</i> -PTMC	16	45.4 45.4–56.0	[116]
Boltorn H40	PDLA	64	260.0	[114]
Boltorn H40	PLLA PLLA- <i>b</i> -TPGS	64	26.0 55.0	[114]
Boltorn H40	PLLA- <i>b</i> -PEG	64	108.5	[117]
Boltorn H40	PLLA- <i>b</i> - <i>m</i> PEG PLLA- <i>b</i> -PEG-FA	20	108.5	[118]
Boltorn H40	PDLLA	26	26.0	[114]

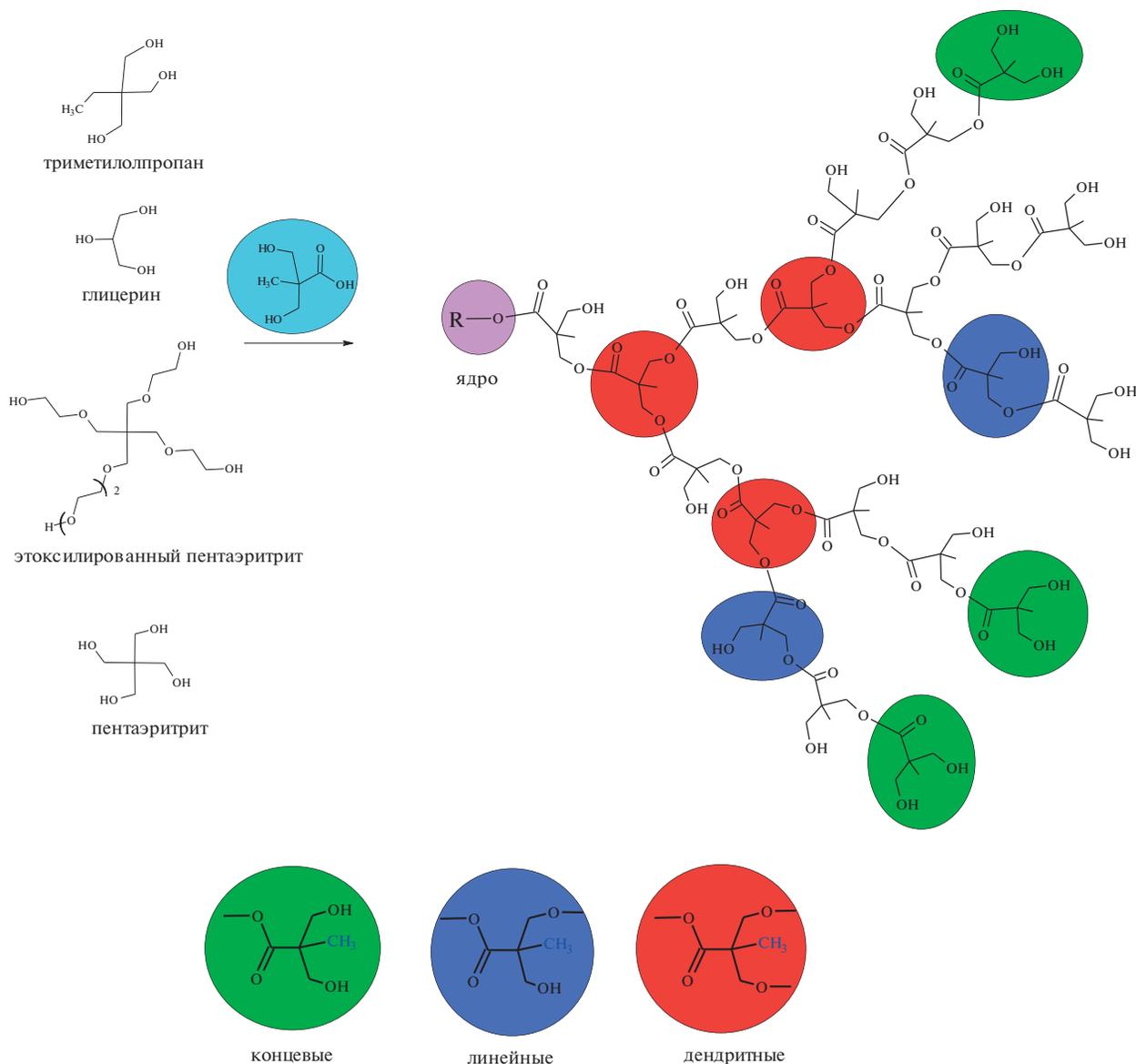
НВРРG–PLA способна контролировать скорость высвобождения инкапсулированных водорастворимых лекарств. Чтобы рассмотреть возможность использования НВРРG-подобных структур в неврологии, Т. Liu с соавторами разработали новую систему доставки лекарств в мозг на основе НВРРG-PLGA наночастиц, поверхность которых была функционализирована антителом к трансферрину. Наночастицы получали методом двойной эмульсии [128].

#### РАЗВЕТВЛЕННЫЕ ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭФИРОВ BOLTORN

В связи с широкими возможностями модификации и потенциальным использованием в медицине, в настоящее время уже коммерчески доступны следующие сверхразветвленные полимеры: полиамидоамин (РАМАМ), полипропиленимин (РРI), также известный как Astromol, а также полиэфиры марки Boltorn. Одним из перспективных сверхразветвленных полимеров является сверхразветвленный полиэфир, получаемый конденсацией 2,2-бис(метилол)пропионовой кислоты с многоатомными спиртами (торговое название – полиэфир Boltorn). Будучи целиком построенным из биосовместимых биоразлагаемых блоков, данный полиэфир может быть использован в качестве “платформы” для синтеза целого ряда соединений, которые могут найти применение в самых разных отраслях человеческой деятельности, включая целевую доставку лекарственных веществ. При этом чрезвычайно важным является исследование структуры как исходного полиэфира, так и его модифицирован-

ных аналогов. Boltorn представляет собой алифатический сверхразветвленный полиэфир, получаемый поликонденсацией 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропионовой кислоты (или 2,2-бис-(метилол)пропионовой кислоты, *bis*-МРА), которая является мономером типа АВ<sub>2</sub> и содержит одну карбоксильную (А = –СООН) и две гидроксильные (В = –ОН) функциональные группы. Синтез сверхразветвленных полимеров на основе *bis*-МРА может быть осуществлен как с использованием гидроксилсодержащего “ядра”  $B_f(f$  – число функциональных гидроксильных групп), так и без него. Полиэфиры Boltorn марок Н20, Н30 и Н40 представляют собой прогрессивно разветвляющиеся дендритоподобные макромолекулы, содержащие три ветви (в случае разветвляющего центра триметилолпропана) с большим количеством гидроксильных и сложноэфирных групп, они являются биосовместимыми биodeградируемыми полимерами, обладают биодоступностью, биопроницаемостью и низкой токсичностью (ЛД<sub>50</sub> = 2000 мг/кг). Полиэфирполиолы данной серии малорастворимы в воде, причем с ростом генерации растворимость в воде снижается, их гидрофобность менее выражена, чем гидрофобность полиолефинов. Известно, что с увеличением генерации сверхразветвленных полимеров возрастает их степень разветвленности, а также размеры и емкость для гостевых молекул.

В структуре полиэфира Boltorn кроме разветвляющего центра (ядра), присутствуют линейные, дендритные и концевые звенья, из соотношения которых может быть рассчитана степень разветвленности:



Активными центрами являются гидроксильные группы, которые расположены в терминальных и линейных единицах. Наличие большого числа свободных гидроксильных групп (как внутри, так и по периферии макромолекул) делает их особо привлекательными для химической модификации с целью применения в биологии и медицине. В результате такой модификации получены сверхразветвленные макромолекулы, содержащие по периферии карбоксильные, amino-, амидо- и силиламинные группы, а также серо-, фосфор- и фторсодержащие группировки. Модифицированные полимеры приобретают способность к самосборке в водных растворах и образованию наноструктур, способных удерживать лекарственные препараты. Показана перспективность использования модифицированных PEG полиэфигов Boltorn для контролируемого высво-

бождения доксорубицина при терапии рака груди [97, 98].

Для увеличения времени циркуляции и загрузки лекарственным препаратом, в ряде работ Boltorn H40 модифицировали поли-L-лактодом [99], поли-ε-капролактоном [100–102], поли-L-аспаратом [103] и поли-L-глутаматом [104], после чего гидрофилизировали блоки PEG и получили на их основе наноструктуры.

Синтез многолучевых линейно-дендритных полимеров на основе Boltorn, проводят, как правило, ROP лактонов в блоке, в инертной среде при температурах 140–160°C. Концевые гидроксильные группы модифицируют либо PEG, что позволяет увеличить время циркуляции *in vivo*, либо фолатами или RGD-пептидами [105–113]. В табл. 2 представлен перечень линейно-дендритных сополимеров, описанных в литературе.

В линейно-дендритных блок-сополимерах Boltorn–PLA–PEG полилактидные блоки способствуют загрузке лекарственного средства, как это очевидно, например, когда доксорубин ковалентно присоединяется к ним через рН-чувствительные связи [110, 119]. Данное преимущество, возможно, менее очевидно в случае физической загрузки лекарств, поскольку гидрофобные соединения, такие как паклитаксел, могут быть физически загружены также в пэгилированном Boltorn H40, не имеющим промежуточных цепей [120]. На основе Boltorn H40 были разработаны amino-функционализированные системы в качестве катионных носителей для нуклеиновых кислот [121], аналогично тому, что было изучено с использованием сверхразветвленных поли(аминоэфиров) [122, 123]. По сравнению с одним из лучших агентов трансфекции на основе сверхразветвленного полиэтиленимина, аминофункциональный Boltorn H40 в целом оказывается менее эффективным, но значительно менее цитотоксичным. Например, он использовался в концентрациях до 1 мг/мл без какой-либо значительной потери жизнеспособности клеток [121]. Для производных Boltorn обычно наблюдаются очень низкие значения критической концентрации агрегации: в диапазоне нескольких мкг/мл [101, 102, 110, 124], и они могут просто отражать недостаточную чувствительность аналитических методов (определяется обычно флуоресценцией пирена), чем реальная деагрегация, которая поддерживала бы концепцию гидрофобных доменов с очень небольшой зависимостью от концентрации. Кроме того, эти системы обычно имеют размеры от нескольких десятков до 100–200 нм, что, тем не менее, предполагает мультимолекулярную природу коллоидных частиц. В работе [125] получены мономолекулярные мицеллярные наноразмерные препараты на основе Boltorn–PCL, модифицированные PEG и яблочной кислотой. Некоторые блоки PEG были модифицированы фолиевой кислотой, а DOX был конъюгирован через рН-чувствительные гидразоновые связи, которые расщепляются в кислой среде [125]. Аналогичным образом октреотид конъюгирован на Boltorn–PLLA–PEG [126, 127], демонстрируя повышенную противораковую активность.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается заметный рост интереса к биоразлагаемым полиэфирам для использования в медицине и фармацевтике. Обзор показывает, что в настоящее время разработаны методы синтеза гидрофобных и амфифильных биоразлагаемых полимеров различной топологии: линейных, звездообразных, сверхразветвленных и т.д. Такой широкий ассортимент структур и составов позволяет гибко кон-

струировать системы доставки лекарств, выбирая оптимальный материал для каждого активного агента. Разработка новых катализаторов, а также методов синтеза функциональных биоразлагаемых полимеров с контролируемой топологией и физико-химическими характеристиками является актуальным направлением исследований.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение с РФФ 18-73-10079 от 01.08.2018 г.). Разделы о полимерах PLGA и материалах на основе полиглицерина подготовлены при поддержке внутреннего гранта НИЦ “Курчатовский институт” (Приказ №1058 от 02.07.2020 г.).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Demina T.S., Gilman A.B., Zelenetskii A.N. // High Energy Chem. 2017. V. 51. № 4. P. 302.
2. Nair L.S., Laurencin C.T. // Prog. Polym. Sci. 2007. V. 32. P. 762.
3. Demina T.S., Sotnikova Yu.S., Istomin A.V., Grandfils Ch., Akopova T.A., Zelenetskii A.N. // Adv. Mater. Sci. Eng. 2018. P. 8518016.
4. Jerome C., Lecomte P. // Adv. Drug Delivery Rev. 2008. V. 60. № 9. P. 1056.
5. Demina T.S., Akopova T.A., Zelenetskii A.N., Vladimirov L.V., Markvicheva E.A., Grandfils C. // Mater. Sci. Eng. C. 2016. V. 59. P. 333.
6. Kalinin K.T., Sedush N.G., Dmitryakov P.V., Chvalun S.N. // Chem. Open. 2020. V. 9. P. 1027.
7. Platel R.H., Hodgson L.M., Williams C.K. // Polym. Rev. 2008. V. 48. P. 11.
8. Sawyer D.J. // Macromol. Symp. 2003. V. 201. P. 271.
9. Malafeev K.V., Moskalyuk O.A., Yudin V.E., Sedush N.G., Chvalun S.N., Elokhoyskii V.Yu., Popova E.N., Ivan'kova E.M. // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 1. P. 53.
10. Shuklov I.A., Jiao H., Börner A., Schulze J., Tietz W., Kühlein K. // Tetrahedron Lett. 2011. V. 52. № 9. P. 1027.
11. Gomzyak V.I., Demina V.A., Razuvaeva E.V., Sedush N.G., Chvalun S.N. // Fine Chem. Technol. 2017. V. 12. № 5. P. 5.
12. Penczek S., Cypriak M., Duda A., Kubisa P., Słomkowski S. // Prog. Polym. Sci. 2007. V. 32. P. 247.
13. Gunatillake P., Mayadunne R., Adhikari R. // Biotechnol. Ann. Rev. 2006. V. 12. P. 301.
14. Pradip J., Mousumi S., Sneha S., Venkatesan J., Abhithanyu D. // Eur. Polym. J. 2021. V. 142. P. 110155.
15. Middleton J.C., Tipton A.J. // Biomaterials. 2001. V. 21. № 23. P. 2335.
16. Chung T.-W., Huang Y.-Y., Liu Y.-Z. // Int. J. Pharm. 2001. V. 212. P. 161.
17. Almeida A.J., Alpar H., Brown M. // J. Pharm. Pharmacol. 1993. V. 45. P. 198.

18. *Asmatulu R., Zalich M.A., Claus R.O., Riffle J.S.* // *J. Magn. Magn. Mater.* 2005. V. 92. P. 108.
19. *Zielhuis S.W., Nijssen J.F.W., Figueiredo R., Feddes B., Vredenberg A.M., Van Het Schip A.D., Hennink W.E.* // *Biomaterials.* 2005. V. 26. P. 925.
20. *Li M., Rouaud O., Poncet D.* // *Int. J. Pharmaceut.* 2008. V. 363. P. 26.
21. *Arshady R.* // *J. Control. Release.* 1991. V. 17. P. 1.
22. *Chaisri W., Hennink W.E., Okonogi S.* // *Curr. Drug Deliv.* 2009. V. 6. P. 69.
23. *Mao S., Xu J., Cai C., Germershaus O., Schaper A., Kissel T.* // *Int. J. Pharm.* 2007. V. 334. P. 137.
24. *He P., Davis S., Illum L.* // *Int. J. Pharm.* 1999. V. 187. P. 53.
25. *Perez A., Hernández R., Velasco D., Voicu D., Mijangos C.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2015. V. 441. P. 90.
26. *Xu Q., Hashimoto M., Dang Tram T., Hoare T., Kohane D.S., Whitesides G.M., Langer R., Anderson D.G.* // *Small.* 2009. V. 5. № 13. P. 1575.
27. *Petrova E.A., Kedik S.A., Alekseev K.V., Blynskaya E.V., Panov A.V., Suslov V.V., Tikhonova N.V.* // *Pharmaceut. Chem. J.* 2014. V. 48. P. 65.
28. *Makadia H.K., Siegel S.J.* // *Polymers.* 2011. V. 3. P. 1377.
29. *Lee L.Y., Ranganath S.H., Fu Y., Zheng J.L., Lee H.S., Wang C.-H., Smith K.A.* // *Chem. Eng. Sci.* 2009. V. 64. P. 4341.
30. *Alonso-Sande M., des Rieux A., Fievez V., Sarmiento B., Delgado A., Evora C., Remuñán-López C., Préat V., J. Alonso M.* // *Biomacromolecules.* 2013. V. 14. P. 4046.
31. *Konan Y.N., Radovan C., Joselyne F., Myriam B., Gurny R., Allémann E.* // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2003. V. 55. P. 115.
32. *Siegel S.J., Kahn J.B., Metzger K., Winey K.I., Werner K., Dan N.* // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006. V. 64. P. 287.
33. *Goddard P., Hutchinson Lusie E., Brown J., Brookman L.J.* // *J. Control. Release.* 1989. V. 10. P. 5.
34. *Zhu K.J., Xiangzhou L., Shilin Y.* // *J. Appl. Polym. Sci.* 1990. V. 39. P. 1.
35. *Asadi H., Rostamizadeh K., Salari D., Hamadi M.* // *Int. J. Pharm.* 2011. V. 416. № 1. P. 356.
36. *Hedrick J.L., Kiesewetter M.K., Shin E.J., Waymouth R.M.* // *Macromolecules.* 2010. V. 43. P. 2093.
37. *Vittaz M., Bazile D., Spenlehauer G., Verrecchia T., Veillard M., Puisieux F., Labarre D.* // *Biomaterials.* 1996. V. 17. P. 1575.
38. *Lee D., Teraoka I., Fujiwara T., Kimura Y.* // *J. Chromatogr. A.* 2002. V. 966. P. 41.
39. *Bouissou C., Rouse J.J., Price R., van der Walle C.F.* // *Pharm. Res.* 2006. V. 23. P. 1295.
40. *Angot S., Murthy K.S., Taton D., Gnanou Y.* // *Macromolecules.* 1998. V. 31. P. 7218.
41. *Yuan W., Zhu L., Huang X., Zheng S., Tang X.* // *Polym. Degrad. Stab.* 2005. V. 87. № 3. P. 503
42. *Li M., Jahed N.M., Min K., Matyjaszewski K.* // *Macromolecules.* 2004. V. 37. P. 2434.
43. *Matyjaszewski K., Miller P.J., Pyun J., Kickelbick G., Diamanti S.* // *Macromolecules.* 1999. V. 32. P. 6526.
44. *Matyjaszewski K., Gaynor S.G.* // *Macromolecules.* 1997. V. 30. P. 7042.
45. *Gao H., Matyjaszewski K.* // *Progr. Polym. Sci.* 2009. V. 34. P. 317.
46. *Gao H., Matyjaszewski K.* // *Macromolecules.* 2006. V. 39. P. 3154.
47. *Gao H., Matyjaszewski K.* // *Macromolecules.* 2007. V. 40. P. 399.
48. *Dong C.-M., Qiu K.-Y., Gu Z.-W., Feng X.-D.* // *Macromolecules.* 2001. V. 34. P. 4691.
49. *Rainbolt E.A., Washington K.E., Biewer M.C., Stefan M.C.* // *Polym. Chem.* 2015. V. 6. № 13. P. 2369.
50. *Zhang W., Zheng S.* // *Polym. Bull.* 2007. V. 58. P. 767.
51. *Yuan M., He Z., Li H., Jiang L.* // *Polym. Bull.* 2014. V. 71. № 6. P. 1331.
52. *Matsumura S., Mabuchi K., Toshima K.* // *Macromol. Rapid Commun.* 1997. V. 18. P. 477.
53. *Michalski A., Makowski T., Biedron T., Brzezinski M., Biela T.* // *Polymer.* 2016. V. 90. P. 242.
54. *Li Z., Tan B.H., Lin T., He C.* // *Progr. Polym. Sci.* 2016. V. 62. P. 22.
55. *Numata K., Srivastava R.K., Finne-Wistrand A., Albertsson A.C., Doi Y., Abe H.* // *Biomacromolecules.* 2007. V. 8. № 10. P. 3115.
56. *Hao Q., Li F., Li Q., Li Y., Jia L., Yang J., Fang Q., Cao A.* // *Biomacromolecules.* 2005. V. 6. № 4. P. 2236.
57. *Arvanitoyannis I., Nakayama A., Psomiadou E., Kawasaki N., Yamamoto N.* // *Polymer.* 1996. V. 37. № 4. P. 651.
58. *Kundys A., Plichta A., Florjanczyk Z., Zychewicz A., Lisowska P., Parzuchowski P., Wawrzynska E.* // *Polym. Int.* 2016. V. 65. № 8. P. 927.
59. *Kricheldorf H.R., Hachmann-Thiessen H., Schwarz G.* // *Biomacromolecules.* 2004. V. 5. № 2. P. 492.
60. *Tsuji H., Miyase T., Tezuka Y., Saha S.K.* // *Biomacromolecules.* 2005. V. 6. № 1. P. 244.
61. *Socka M., Brzezinski M., Michalski A., Kacprzak A., Makowski T., Duda A.* // *Langmuir.* 2018. V. 34. № 12. P. 3701.
62. *Wang L., Dong C.M.* // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2006. V. 44. № 7. P. 2226.
63. *Kim S.H., Han Y.K., Kim Y.H., Hong S.I.* // *Makromol. Chem.* 1992. V. 193. № 7. P. 1623.
64. *Cai C., Wang L., Dong C.* // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2006. V. 44. № 6. P. 2034.
65. *Shaver M.P., Cameron D.* // *Biomacromolecules.* 2010. V. 11. № 12. P. 3673.
66. *Meihua Xie, Juan Ge, Yumeng Xue, Yuzhang Du, Bo Lei, Peter X Ma* // *J. Mech. Behav. Biomed.* 2015. V. 51. P. 163.
67. *Asadi H., Rostamizadeh K., Salari D., Hamadi M.* // *Int. J. Pharm.* 2011. V. 416. № 1. P. 356.

68. *Cornelis A.P., Joziase, Grablowitz H., Albert J. Pennings* // *Macromol. Chem. Phys.* 2000. V. 201. P. 107.
69. *Atthoff B., Trollsås M., Claesson H., Hedrick J.L.* // *Macromol. Chem. Phys.* 1999. V. 200. P. 1333.
70. *Coulembier O., Kiesewetter M.K., Mason A., Dubois P., Hedrick J.L., Waymouth R.M.* // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007. V. 46. P. 4719.
71. *Shi-He Luo, Qun-Fang Wang, Jin-Feng Xiong, Zhao-Yang Wang* // *J. Polym. Res.* 2012. V. 19. P. 9962.
72. *Lele B.S., Leroux J.C.* // *Polymer.* 2002. V. 43. P. 5595.
73. *Kim S.H., Kim Y.H.* // *Macromol. Symp.* 1999. V. 144. P. 277.
74. *Lin Y., Zhang A., Wang L.* // *J. Appl. Polym. Sci.* 2012. V. 124. P. 4496.
75. *Goddard A.R., Pérez-Nieto S., Howdle S.M., Carmichael K., Passos T.M., Quilty B., Irvine D.J.* // *Green. Chem.* 2016. V. 18. P. 4772.
76. *Xiao-Hui Dai, Zhi-Ming Wang, Wei Liu, Chang-Ming Dong, Jian-Ming Pan, Si-Song Yuan, Yong-sheng Yan, Dong-Ming Liu, Lin Sun* // *Colloid Polym. Sci.* 2014. V. 292. P. 2111.
77. *Zhao Y., Shuai X., Chen C., Xi Fu* // *Macromolecules.* 2004. V. 37. P. 8854.
78. *Arvanitoyannis I., Nakayama A., Kawasaki N., Yamamoto N.* // *Polymer.* 1995. V. 36. P. 2947.
79. *Doganci E., Tasdelen M.A., Yilmaz F.* // *Macromol. Chem. Phys.* 2015. V. 216. P. 1823.
80. *Dai X.H., Dong C.M.* // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2008. V. 46. P. 817.
81. *Gou P.-F., Zhu W.-P., Shen Z.-Q.* // *Biomacromolecules.* 2010. V. 11. P. 934.
82. *Wang F., Rauh R.D., Bronich T.K., Kabanov A.V., Roovers J.* // *Bioconjug. Chem.* 2008. V. 19. P. 1423.
83. *Voit B.I.* // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2000. V. 38. P. 2505.
84. *Jikei M., Kakimoto M.* // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2004. V. 42. P. 1293.
85. *Lim M.P.A., Lee W.L., Widjaja E., Chye S., Loo J.* // *Biomater. Sci.* 2013. V. 1. P. 486.
86. *Burgath A., Sunder A., Neuner I., Mülhaupt R., Frey H.* // *Macromol. Chem. Phys.* 2000. V. 201. P. 792.
87. *Gottschalk C., Wolf F., Frey H.* // *Macromol. Chem. Phys.* 2007. V. 208. P. 1657.
88. *Xiujun Gao, Xinge Zhang, Xuejiao Zhang, Yanxia Wang, Lei Sun, Chaoxing Li* // *J. Pharm. Pharmacol.* 2011. V. 63. P. 757.
89. *Wolf F.K., Fischer A.M., Frey H.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2010. V. 6. P. 67.
90. *Mohiuddin M.C., Quadir A., Sunil Q., Sharma K., Haag R.* // *Adv. Mater.* 2010. V. 22. P. 190.
91. *Deng Y., Saucier-Sawyer J.K., Hoimes C.J., Zhang J., Seo Y.-E., Andrejcsk J.W., Saltzman W.M.* // *Biomaterials.* 2014. V. 35. P. 6595.
92. *Vijayakumar M.R., Muthu M.S., Singh S.* // *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2013. V. 10. P. 529.
93. *Mehrabadi S.F., Hirsch O., Zeisig R., Posocco P., Laurini E., Pricl S., Haag R., Kemmner W., Calderón M.* // *RSC Adv.* 2015. V. 5. P. 78760.
94. *Gao X., Zhang X., Wu Z., Zhang X., Li C.* // *J. Control. Release.* 2009. V. 140. P. 141.
95. *Hecht S., Vladimirov N., Fréchet J.M.J.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. V. 123. P. 18.
96. *Biela T., Duda A., Rode K., Pasch H.* // *Polymer.* 2003. V. 44. P. 1851.
97. *Zeng X., Morgenstern R., Nystrom A.M.* // *Biomaterials.* 2014. V. 35. № 4. P. 1227.
98. *Bao J., Chang X., Xie Q., Yu C., Shan G., Bao Y., Pan P.* // *Macromolecules.* 2017. V. 50. № 21. P. 8619.
99. *Chen S., Zhang X.-Z., Cheng S.-X., Zhuo R.-X., Zhong W.-G.* // *Biomacromolecules.* 2008. V. 9. P. 2578.
100. *Aryal S., Prabakaran M., Pilla S., Gong S.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2009. V. 44. P. 346.
101. *Wang D., Chen H., Su Y., Qiu F., Zhu L., Huan X., Zhu B., Yan D., Guo F., Zhu X.* // *Polym. Chem.* 2013. V. 4. № 1. P. 85.
102. *Prabakaran M., Grailer J.J., Pilla S., Steeber D.A., Gong S.* // *Biomaterials.* 2009. V. 30. № 29. P. 5757.
103. *Xiao Y., Hong H., Javadi A., Engle J.W., Xu W., Yang Y., Zhang Y., Barnhart T., Cai W., Gong S.* // *Biomaterials.* 2012. V. 33. № 11. P. 3071.
104. *Corneillie S., Smet M.* // *Polym. Chem.* 2014. V. 6. № 6. P. 850.
105. *Lukowiak M.C., Thota B.N.S., Haag R.* // *Biotechnol. Adv.* 2015. V. 33. № 6. P. 1327.
106. *Prabakaran M., Grailer J.J., Pilla S., Steeber D.A., Gong S.* // *Biomaterials.* 2010. V. 30. № 16. P. 3009.
107. *Yang H., Zhao X., Zhang X., Ma L., Wang B., Wei H.* // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2018. V. 56. № 13. P. 1383.
108. *Istratov V.V., Krupina T.V., Vasnev V.A., Gomzyak V.I.* // *High Performance Polymers.* 2017. V. 29. № 6. P. 708.
109. *Sun C., Sze R., Zhang M.* // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2006. V. 78. № 3. P. 550.
110. *Istratov V.V., Gomzyak V.I., Krupina T.V., Vasnev V.A., Chvalun S.N.* // *Polymer Science B.* 2017. V. 59. № 6. P. 730.
111. *Li X., Qian Y., Liu T., Hu X., Zhang G., You Y., Liu S.* // *Biomaterials.* 2011. V. 32. № 27. P. 6595.
112. *Wu Y., Xu G., Jin X., Zhu X.* // *Sci. China Mater.* 2018. V. 61. № 11. P. 144.
113. *Rezaei S.J.T., Abandansari H.S., Nabid M.R., Niknejad H.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2014. V. 425. P. 27.
114. *Zhang W., Zheng S.* // *Polym. Bull.* 2007. V. 58. P. 767.
115. *Coady D.J., Engler A.C., Yang Y.Y., Hedrick J.L.* // *Polym. Chem.* 2011. V. 2. № 11. P. 2619.
116. *Suneel K.S., Buzza D.M.A., Groves D.J., McLeish T.C.B., Parker D., Keeney A.J., Feast W.J.* // *Macromolecules.* 2002. V. 35. № 25. P. 9605.

117. *Smart Polymer Materials for Biomedical Applications* / Ed. by S. Li, A. Tiwari, M. Prabaharan, S. Aryal. New York: Nova Sci. Publ., 2010.
118. *Yang X., Grailer J.J., Pilla S., Steeber D.A., Gong S.* // *Bioconjug. Chem.* 2010. V. 21. № 3. P. 496.
119. *Kedik S.A., Zhavoronok E.S., Sedishev I.P., Panov A.V., Suslov V.V., Petrova E.A., Sapelnikov M.D., Shatalov D.O., Eremin D.V.* // *Res. Development of New Drug Prod.* 2013. V. 2. № 3. P. 18.
120. *Chen H., Li G., Chi H., Wang D., Tu C., Pan L., Zhu L., Qiu F., Guo F., Zhu X.* // *Bioconjug. Chem.* 2012. V. 23. P. 1915.
121. *Pang Y., Zhu Q., Liu J., Wu J., Wang R., Chen S., Zhu X., Yan D., Huang W., Zhu B.* // *Biomacromolecules.* 2010. V. 11. № 3. P. 575.
122. *Wu D., Liu Y., Jiang X., He C., Goh S.H., Leong K.W.* // *Biomacromolecules.* 2006. V. 7. № 6. P. 1879.
123. *Ornatska M., Peleshanko S., Genson K.L., Rybak B., Bergman K.N., Tsukruk V.V.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. № 31. P. 9675.
124. *Ma G., Zhang C., Zhang L., Sun H., Song C., Wang C., Kong D.* // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2016. V. 27. № 1. P. 17.
125. *Indoria S., Singh V., Hsieh M.-F.* // *Int. J. Pharmaceut.* 2020. V. 582. P. 119314.
126. *Jaskula-Sztul R., Xu W., Chen G., Harrison A., Dammalapati A., Nair R., Cheng Y., Gong S., Chen H.* // *Biomaterials.* 2016. V. 91. P. 1.
127. *Zeng X., Zhang Y., Wu Z., Lundberg P., Malkoch M., Nystrom A.M.* // *J. J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2012. V. 50. № 2. P. 280.
128. *Bao H., Jin X., Li L., Lv F., Liu T.* // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2012. V. 23. № 8. P. 1891.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

DOI: 10.31857/S2308113921330019

### 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

“Высокомолекулярные соединения” – журнал Российской академии наук, публикующий оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям науки о полимерах, а также информацию о различных событиях научной жизни. Журнал выходит в трех сериях – А, Б, С и полностью переводится на английский язык. Английская версия (“Polymer Science”) печатается одновременно с изданием на русском языке.

Серия А (Физика полимеров) посвящена физико-химическим исследованиям структуры и свойств полимеров и композитов с полимерной матрицей, серия Б (Химия полимеров) – проблемам синтеза, кинетики, катализа и химических превращений макромолекул, серия С включает в себя заказные обзоры и тематические номера.

Журнал принимает статьи от авторов независимо от места их проживания. Редколлегия отбирает для публикации наиболее важные и интересные работы, содержащие новые результаты и концепции или оригинальный анализ литературных данных за последние 5–10 лет. В первую очередь публикуются результаты фундаментальных исследований, отличающиеся новизной и представляющие интерес для широкого круга читателей. Представленные рукописи, как правило, направляются на отзыв двум независимым рецензентам. Авторы могут предлагать подходящие кандидатуры с указанием их ФИО, места работы и электронного адреса, но окончательный выбор рецензентов, равно как и распределение статей по сериям журнала, остается за Главным редактором.

На основании полученных рецензий может быть принято решение о предварительном приеме статьи к публикации. Далее рукопись проходит научное и литературное редактирование с тем, чтобы обеспечить ясность и логику изложения, пригодность иллюстративного материала для воспроизведения в журнале и соблюдение правил и норм русского языка. После согласования изменений с авторами и внесения их в рукопись статья считается принятой в печать окончательно и направляется редакцией в издательство «Академкнига». Издательство присылает авторам корректуру статьи на русском и английском языках в виде PDF-файлов по электронной почте и после опубликования статьи бесплатно предо-

ставляет PDF-файлы с ее русской и английской версиями без права их коммерческого использования.

Редколлегия принимает на себя обязанность соблюдения этических норм, основанных на рекомендациях международного Комитета по этике публикаций (<http://publicationethics.org>). Авторам и рецензентам также следует придерживаться этих правил, размещенных в Интернете по адресу <http://polymsci.ru/static/ANK0441.pdf>. Приведенные в них примеры нарушения авторами этических норм (фальсификация данных, плагиат, самозаимствование, неадекватное цитирование, представление статей, уже опубликованных или направленных в другие журналы) могут служить поводом для безусловного отклонения как представленной, так и будущих статей таких авторов, а также исключения уже опубликованных статей.

### 2. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Статьи, написанные коллективно, представляет один из авторов (далее – Автор), который имеет идентификатор ORCID (<https://orcid.org>) и ведет переписку с редакцией и издательством.

Рукописи следует направлять в редакцию через Интернет-сайт <http://polymsci.ru>. Журнал не принимает статьи, присланные в бумажном виде или по электронной почте. Одновременно с рукописью нужно представить перевод на английский язык аннотации статьи и упоминающихся в ней специальных терминов (к ним не относятся названия химических соединений), а также электронные копии заполненных на компьютере и подписанных договоров о передаче авторского права для русской и английской версии; договор для английской версии необходимо заполнять на русском и английском языках. Если авторы желают опубликовать английскую версию статьи по модели открытого доступа, то им необходимо для этой версии вместо договора заполнить письменное согласие. Бланки авторских договоров и письменное согласие доступны в Интернете по адресу <http://polymsci.ru/СТА>.

Кроме того, если исследования, результаты которых описаны в статье, выполнялись в российских учреждениях, нужно приложить копию направления от одного из этих учреждений. Статья не может быть окончательно принята к печат-

ти, пока Автор не представил указанных документов. Если статья отклоняется Редколлегией, то присланный договор о передаче авторского права издателем не подписывается.

Рукописи после их переработки авторами представляются аналогичным образом. Срок переработки рукописи не должен превышать **одного месяца**, кроме исключительных случаев, требующих согласования с редакцией. Переработанные статьи, присланные с нарушением срока, рассматриваются как новые работы с новой датой поступления.

### 3. ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Принимаются статьи на русском или английском языке. Статьи на русском языке переводятся на английский издателем. Авторы, свободно владеющие английским языком, могут предложить свой перевод, при этом заключение о его пригодности выносится отделом переводов Издательства. Статьи, представленные на английском языке, печатаются только в английской версии журнала.

Части рукописи располагаются в такой последовательности: *первая страница, аннотация и ключевые слова, основной текст, рисунки*. Схемы и химические формулы обязательно выполняются на компьютере и помещаются непосредственно в тексте. Страницы рукописи должны иметь сквозную нумерацию.

*Первая страница* оформляется строго по образцу, представленному по адресу <http://polymsci.ru/static/page1R.pdf>. Фамилии иностранных авторов пишутся на языке оригинала, для языков с нелатинским шрифтом дается английская транскрипция (так же и в тексте статьи).

*Аннотация* объемом 150–200 слов должна содержать краткое описание основных результатов исследования и путей их достижения с акцентом на новизну. В названии статьи и аннотации не допускается использование аббревиатур.

*Ключевые слова* (от трех до пяти), наиболее точно отражающие тематику статьи, приводятся в алфавитном порядке. Не менее трех из этих слов следует выбрать из списка, размещенного на странице <http://polymsci.ru/static/keywordsR.pdf>.

*Основной текст* должен начинаться с новой страницы и быть логично структурированным. При необходимости (в обзорах) ему может предшествовать оглавление. Основной текст может содержать следующие разделы: введение, экспериментальная часть (в работах по теории и моделированию — модель и метод исследования), результаты и их обсуждение, заключение, приложения, таблицы, подписи к рисункам, список литературы.

Введение должно быть написано понятным языком для привлечения интереса широкого круга читателей к научной проблеме, затронутой в данной работе. Следует упомянуть полученные ранее результаты, в первую очередь, за последние 5–10 лет, четко сформулировать основную задачу работы и обосновать актуальность исследования.

Описание экспериментов приводится настолько подробно, чтобы сделать возможным их воспроизведение. Необходимо указать источники и степень чистоты использованных соединений, марки задействованного оборудования и условия проведения экспериментов. Образцы, полученные в ходе экспериментов, должны быть охарактеризованы.

При обозначении соединений, структур, методов испытаний следует придерживаться международных стандартов, принятых ИЮПАК и доступных в Интернете по адресу <http://www.iupac.org/wp-content/uploads/2016/07/ONLINE-IUPAC-PB2-Online-June2014.pdf>. Переводы номенклатурных правил публиковались в журнале “Высокомолекулярные соединения”, серия А: 1978. Т. 20. № 5. С. 1165, 1167, 1178; 1982. Т. 24. № 1. С. 196, 198; 1986. Т. 28. № 5. С. 1095, 1096, 1111; 1988. Т. 30. № 12. С. 2608; 1990. Т. 32. № 8. С. 1760; 2008. Т. 50. № 10. С. 1842; серия Б: 1997. Т. 39. № 12. С. 2095; 1998. Т. 40. № 4. С. 704. В случае употребления отечественных обозначений необходимо использовать сокращения, принятые в нашем журнале и размещенные по адресу <http://polymsci.ru/static/abbreviationsR.pdf>. При упоминании отечественных ГОСТов в скобках обязательно должна быть ссылка на международный аналог: например, ГОСТ 11262 (ASTM D 638; 882). Размерность всех физических величин указывается в единицах СИ. Описание известных методов и свойств заменяется литературными ссылками. Номера ссылок ставятся на строке в квадратных скобках строго по порядку.

Аббревиатуры и формулы химических соединений, употребляемые как прилагательные, пишутся через дефис: ИК-спектроскопия, ЖК-состояние, ОН-группа (но группа ОН). В тексте используются “кавычки”, но не «кавычки». Буква “ё” заменяется на “е” везде, кроме фамилий. Пробел ставится: между инициалами и фамилией; цифрой и размерностью (кроме градусов, процентов, промилле); знаком номера или параграфа и числом (№ 3), в сокращениях из нескольких слов (кроме и т.д., и т.п., т.е.); в ссылках на рисунки и таблицы (рис. 1, табл. 2); в географических названиях после точки (г. Москва). Пробел не ставится: между кавычками или скобками и заключенными в них словами; числом и буквой в обозначениях (IVd, рис. 1a). Точка ставится: после сносок (в том числе в таблицах), примечаний к таблице, подписей к рисункам, сокращений (г. — год, млн., т. пл.), кроме подстрочных индек-

сов, соответствующих одному слову ( $T_{ин}$ , но  $T_{ф.н.}$ ). Точка не ставится: после УДК, названия статьи и таблиц, фамилий авторов, адресов, заголовков и подзаголовков, размерностей (с, г – грамм, мин, ч, град), а также формул, приведенных на отдельной строке.

По всей статье необходимо соблюдать единый принцип условных обозначений с первоначальным их объяснением в скобках или в контексте. Недопустимо использовать одинаковые обозначения для разных величин. Следует избегать смешанного употребления русских и латинских индексов. Математические формулы, размещаемые на отдельных строках, последовательно нумеруются арабскими цифрами в круглых скобках, а химические структуры – римскими цифрами. Текст должен содержать ссылки на все таблицы и рисунки. Не следует приводить экспериментальные данные и результаты расчетов, которые не обсуждаются в тексте статьи, а также использовать таблицы и графики для представления одних и тех же результатов.

Заключение не должно дублировать аннотацию. В этом разделе может быть обоснована значимость полученных результатов для развития исследуемой области науки, перспективы изучения затронутой проблемы.

Далее могут приводиться благодарности за финансовую поддержку и помощь в работе, заявление об отсутствии конфликта интересов (обязательно), информация о вкладе каждого из соавторов и ссылка на наличие дополнительных материалов, оформленные в соответствии с правилами, размещенными на странице [pleiades.online/ru/authors/guidelines/reference-information/](http://pleiades.online/ru/authors/guidelines/reference-information/).

Таблицы должны иметь порядковый номер, название и читаться по вертикали. Графы должны иметь заголовки и разделяться вертикальными линиями. Следует избегать сокращений слов в таблицах.

Подписи к рисункам даются на отдельной странице, не следует помещать в них маркеры (кружки, треугольники и т.п.), использованные на рисунках.

Список литературы должен начинаться с новой страницы и содержать только те публикации, на которые есть ссылки в тексте. Рекомендуемая длина списка – 30–40 ссылок для оригинальной статьи и не менее 100 ссылок – для обзора. Следует избегать ссылок на неопубликованные результаты и свести к минимуму цитирование источников, недоступных англоязычному читателю. Самоцитирование (ссылка на работу с участием любого из соавторов) не должно превышать 25%. Если статья находится в печати, то указывается название журнала и ее идентификатор DOI. Описание публикаций дается на языке оригинала, кроме языков с нелатинским шрифтом, для кото-

рых приводится перевод на русский язык. При цитировании публикаций, вышедших после 1995 г. в российских журналах, имеющих переводную версию, следует ссылаться исключительно на нее. Такие ссылки оформляются на английском языке. Содержание выпусков переводных версий журналов доступно на сайте [pleiades.online](http://pleiades.online). Ссылки на книги, переведенные на русский язык, должны сопровождаться ссылками на оригинальные издания с указанием выходных данных.

Образцы библиографического описания приведены ниже.

1. *Платэ Н.А., Литманович А.Д., Ноа О.В.* Макромолекулярные реакции. М.: Химия, 1977.

2. *Transreactions in Condensation Polymers / Ed. by S. Fakirov.* Weinheim: Wiley, 1999.

3. *Дой М., Эдвардс С.* Динамическая теория полимеров / Пер. с англ. под ред. С.И. Кучанова, В.В. Кислова. М.: Мир, 1998. *Doi M., Edwards S.F.* // *Theory of Polymer Dynamics.* New York: Acad. Press, 1986.

4. *Ерухимович И.Я.* // *Высокомолек. соед. А.* 1979. Т. 21. № 2. С. 427.

5. *Shibaev V.P.* // *Polymer Science, Ser. A.* 2009. V. 51. № 11–12. P. 1131.

6. *Yashin V.V., Balazs A.C.* // *J. Chem. Phys.* 2004. V. 121. № 6. P. 2833.

7. *Kressler J.* // *Abstrs 1 Int. Symp. "Reactive Polymers in Inhomogeneous Systems, in Melts and at Interfaces"*. Dresden, Germany, 2000. P. L10.

8. *Спиридонова В.И.* М., 1984. 24 с. – Деп. в ВИНТИ 27.09.84, № 18391.

9. *Чиркова М.В.* Дис. ... канд. хим. наук. М.: ИНХС РАН, 2004.

10. *Самсонов Ю.М., Суворов Н.В.* А. с. 163514 СССР // Б.И. 1986. № 2. С. 44. 11. Пат. 3386968 США. 1968 // РЖХим. 1969. 24С395.

12. *Langsam M., Savoca A.C.L.* Pat. 4759776 USA. 1988.

*Рисунки* должны быть обязательно выполнены на компьютере. Цветные рисунки публикуются только в электронной версии журнала. При выборе цветов авторы должны избегать неоднозначностей, которые могут возникнуть при черно-белой печати. Рекомендуется, чтобы размер рисунка в рукописи позволял его воспроизведение в журнале без масштабирования. На рисунках следует оставлять минимальное количество словесных и цифровых обозначений, а все пояснения включать в подрисуночные подписи. Для фотографий необходимо указать ориентацию (верх-низ) и масштаб.

Статья может содержать также *дополнительные материалы*, включающие в себя детали экспериментов, схемы, таблицы и графики (в том числе цветные), перегружающие основной текст, но су-

шественные для специалистов, работающих в данной области. При подаче статьи авторам в письме в редакцию следует указать на наличие дополнительных материалов.

Дополнительные материалы представляются на том же языке, что и основной текст статьи. Они публикуются в авторской редакции и размещаются в электронной версии журнала. Для этого необходимо заключить отдельный авторский договор, бланк которого размещен на странице <http://pleiades.online/ru/authors/guidlines/prepare-electronic-version/supplementary-materials>. Для статей на русском языке авторы самостоятельно переводят дополнительные материалы на английский язык.

#### 4. ПОДГОТОВКА ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ

Электронная версия статьи состоит из файла с текстом статьи и файлов с рисунками (по одному на рисунок). Для удобства рецензирования Автор может также представить файл в формате DOC, RTF или PDF, в котором рисунки расположены непосредственно в тексте статьи. При наличии дополнительных материалов они должны быть сведены в единый zip-архив. Правила оформления дополнительных материалов размещены по адресу <http://www.springer.com/authors/manuscript+guidelines?SGWID=0-40162-12-339499-0>

Подготовленные файлы пересылаются в редакцию через Интернет на сайт <http://polymsci.ru>, следуя указаниям на этом сайте. При представлении переработанной рукописи необходимо загрузить все файлы, независимо от того, в какие из них реально вносились изменения.

Файл с текстом статьи должен быть подготовлен в формате Microsoft Word for Windows последней доступной авторам версии. Текст набирается через два интервала 14 шрифтом Times New Roman. Слова разделяются одним пробелом. Клавиша Enter используется только для начала нового абзаца. Абзац начинается с красной строки (отступ 1 см). Со всех сторон страницы оставляются поля 3 см. Для подготовки текста можно использовать специальный стилевой DOT-файл (шаблон), который доступен для скачивания по адресу <http://polymsci.ru/static/AuthorTools.dot.php> вместе с подробной инструкцией по работе с ним.

Для создания таблиц необходимо применять стандартную функцию программы Word, а для набора сложных математических формул – Редактор формул (Equation Editor или MathType). Обозначения физических величин даются курсивом, а единиц измерения и специальных математических символов ( $\sin$ ,  $\ln$ ,  $\nabla$ ) – прямым шрифтом. Десятичная часть числа отделяется точкой, а не запятой. Примеры:  $L = 7.3 \times 10^3$  м,  $E_a = 14$  кДж/моль,  $T = 50^\circ\text{C}$ . В таблицах и на графиках размерность

пишется через запятую:  $\lambda$ , м, для подлогарифмических величин – в квадратных скобках без запятой:  $\ln t$  [мин]. При перечислении, а также в числовых интервалах размерность приводится лишь для последнего числа, за исключением угловых градусов.

Химические структуры желательно рисовать с помощью специализированных программ (например, ChemDraw).

Принимаются также рукописи, подготовленные в формате LaTeX с использованием специальных стилевых файлов, доступных по адресу <http://pleiades.online/ru/authors/guidlines/prepare-electronic-version/tex-latex>

Наилучшим форматом представления рисунков является TIFF для растровой графики и фотографий и EPS для векторной графики. Допускаются также рисунки, выполненные в форматах JPEG, GIF и DOC. Рисунки, сделанные от руки и впоследствии отсканированные, не принимаются. Желательно использовать разрешение не менее 600 dpi (точек на дюйм) для черно-белой графики и 200 dpi – для полутонной (оттенки серого) графики и фотографий. Толщина линий на рисунках в журнале должна быть не менее 0.5 pt, а размер букв – не менее 5 pt. Если Автор предполагает, что его рисунки при воспроизведении будут уменьшены, он должен соответственно увеличить размер букв и толщину линий в рукописи. Наилучшие шрифты для надписей на рисунках – Arial и Helvetica.

Пошаговая инструкция по загрузке статей представлена по адресу [http://polymsci.ru/static/Manual\\_rus.pdf](http://polymsci.ru/static/Manual_rus.pdf).

Авторам рекомендуется проверять файлы, входящие в электронную версию статьи, на наличие в них вредоносных программ (вирусов). При обнаружении таких программ редакцией посланные файлы будут немедленно удалены. Редакция использует в работе только лицензионное программное обеспечение. Авторы несут персональную ответственность в случае использования ими для подготовки статей программных продуктов, приобретенных или установленных незаконным путем.

Рукопись, оформленная с нарушением настоящих Правил, будет возвращена Автору без рассмотрения по существу.

Редколлегия журнала желает авторам успехов в научной деятельности и окажет им всяческую поддержку в публикации новых интересных результатов.

**Адрес редакции:** 119991 ГСП-1, Москва, Ленинский просп. 29, Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН. Зав. редакцией Горшенина Елена Геннадьевна (телефон (495)955-48-95, факс (495)633-85-20, e-mail [vms@ips.ac.ru](mailto:vms@ips.ac.ru))