

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА



На правах рукописи

Иванова Татьяна Александровна

**Закономерности высвобождения низкомолекулярных веществ из
матриц на основе полилактида, установленные методом
спинового зонда**

1.4.4. Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2025

Диссертация подготовлена в лаборатории химической кинетики кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Научные руководители

- **Голубева Елена Николаевна**
доктор химических наук, доцент
Зубанова Екатерина Михайловна
кандидат химических наук

Официальные оппоненты

- **Киселев Михаил Григорьевич** - доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН), дирекция, директор
Константинова Елизавета Александровна - доктор физико-математических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», физический факультет, кафедра общей физики и нанoeлектроники, профессор
Григорьев Тимофей Евгеньевич - кандидат физико-математических наук, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс НБИКС природоподобных технологий, заместитель руководителя по научной работе

Защита диссертации состоится «14» марта 2025 г. в 15:00 на заседании диссертационного совета МГУ.014.3 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ, аудитория СХА (преп.).

E-mail: mish@kinet.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3284>

Автореферат разослан «___» февраля 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета МГУ.014.3,
кандидат химических наук, доцент



Шилина М. И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы и степень ее разработанности. Одним из активно развивающихся направлений биомедицины является создание систем доставки лекарств (СДЛ), представляющих собой полимерную матрицу, внутрь которой введено биологически активное соединение (БАС), скоростью высвобождения которого можно управлять. В случае широко используемых в качестве матриц для СДЛ полилактидов и полилактогликолидов, процессы набухания и гидролиза в совокупности с диффузией БАС по образующимся в полимерной матрице порам определяют профиль высвобождения допантов из матрицы. Предложено немало моделей высвобождения БАС из алифатических полиэфиров, однако они применимы только к узкому кругу систем и обладают низкой предсказательной способностью.

Кроме того, в качестве материалов для СДЛ используют стимул-чувствительные, в том числе термочувствительные полимеры, что открывает дополнительные возможности регулирования кинетики высвобождения БАС. Высвобождение БАС из подобных матриц может происходить не только путем фиковской диффузии из полимерной матрицы или геля, но и за счет выброса допанта в окружающую среду при коллапсе полимерных цепей при температурах выше нижней критической температуры растворения (НКТР). В этом случае процессами высвобождения БАС можно управлять, изменяя НКТР путем варьирования состава полимера, в том числе введения гидрофобных фрагментов, например, олиголактидов. На наш взгляд, возможности применения и исследования стимул-чувствительных полимеров далеко не исчерпаны как в области новых подходов к получению СДЛ на их основе, так и для установления закономерностей, связывающих структуру полимерных матриц и физико-химические свойства БАС с особенностями кинетических профилей их высвобождения. Применение сверхкритического диоксида углерода (scCO_2) для формирования пористых полимерных матриц с одновременной импрегнацией БАС является перспективным и экологичным подходом, позволяющим изменять характеристики получаемых структур за счет варьирования параметров сверхкритического флюидного (СКФ) процесса. Использование в качестве моделей БАС нитроксильных спиновых зондов (НСЗ) позволяет характеризовать получаемые матрицы и происходящие с ними изменения при помощи спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

Цель работы: установление кинетических закономерностей и механизма высвобождения нитроксильных радикалов как моделей низкомолекулярных БАС из биodeградируемых и термочувствительных матриц на основе полилактида.

В соответствии с данной целью сформулированы следующие задачи:

1. Определение оптимальных параметров вспенивания и импрегнации нитроксильными спиновыми зондами поли-D,L-лактида (PDLLA) в среде scCO_2 с целью создания матриц для СДЛ, характеризующихся системой взаимосвязанных пор и равномерным распределением частиц допанта по матрице.
2. Установление взаимосвязи структуры матриц на основе PDLLA и природы нитроксильных спиновых зондов с кинетикой и механизмом высвобождения из них низкомолекулярных веществ.
3. Установление закономерностей коллапса полимерных цепей в водных растворах графт-сополимеров на основе N-изопропилакриламида и олиголактида P(NIPAM-*g*-PLA) с разным содержанием олиголактидных фрагментов.
4. Установление кинетических закономерностей высвобождения зонда ТЕМПО из глобул поли-N-изопропилакриламида (PNIPAM) и P(NIPAM-*g*-PLA).

Объекты исследования – пористые матриксы и пленки из PDLLA, содержащие НСЗ (TEMPOL, TEMPONE, DPI, R5) и спин-меченые лекарства sl-DHQ и sl-DCF, растворы и глобулы PNIPAM и P(NIPAM-*g*-PLA), содержащие ТЕМПО.

Предмет исследования – строение пористых матриксов из PDLLA, кинетические закономерности высвобождения НСЗ и спин-меченых лекарств из пористых матриксов и пленок из PDLLA, а также из глобул PNIPAM и P(NIPAM-*g*-PLA) *in vitro*, температурные зависимости глобулообразования в растворах P(NIPAM-*g*-PLA).

Методология и методы исследования. Пористые матриксы из PDLLA были получены путем вспенивания с одновременной импрегнацией НСЗ и спин-мечеными лекарствами в среде scCO_2 . Спектроскопия ЭПР в рамках методики спинового зонда была использована для определения параметров микроструктуры и микродинамики полимерных матриц на основе PDLLA. Для моделирования спектров ЭПР применяли пакет MATLAB с надстройкой Easyspin. Анализ спектров ЭПР использовали для оценки равномерности распределения НСЗ в матрице PDLLA. Метод спинового зонда был применен и для количественных оценок содержания парамагнитных частиц в

различных фазах систем «вода-полимер»; с этой целью была проведена оценка ошибок при количественном измерении содержания НСЗ в полимерных матрицах. Метод ЭПР использовали и для установления закономерностей глобулообразования в растворах P(NIPAM-*g*-PLA), кинетических закономерностей высвобождения ТЕМПО из глобул PNIPAM и P(NIPAM-*g*-PLA). Для характеристики полимерных матриц были также использованы СЭМ и оптическая микроскопия.

Научная новизна работы. Усовершенствована методика получения пористых матриц из PDLA с одновременной импрегнацией их НСЗ в среде scCO_2 путем определения параметров СКФ процесса (T , p , время выдерживания в scCO_2 и время сброса давления), позволяющих получать матрицы, удовлетворяющие заданным критериям однородности, пористости, взаимосвязанности пор, равномерности распределения допанта по матрице. Впервые показано, что высвобождение из пористого матрикса PDL04 контролируется фиковской диффузией зонда в заполненных жидкостью порах. С использованием pH-чувствительного зонда DPI было подтверждено образование пор в пленках PDL02, заполненных водным раствором, pH в которых был ≤ 2 на всех этапах набухания и деградации полимера. Установлены количественные закономерности высвобождения TEMPONE и DPI из пленок PDL02 и PDL04. Подтвержден и дополнен предложенный ранее механизм высвобождения низкомолекулярных веществ из пленок PDLA [1], позволяющий описывать профили высвобождения разного вида.

Обнаружено, что коллапс полимерных цепей в полуразбавленных водных растворах P(NIPAM-*g*-PLA) происходит в широком диапазоне температур (около 20-35 °C), при этом выше 40 °C образовавшиеся статические неоднородности переходят в динамические. Предложен метод формирования СДЛ из термочувствительных полимеров, основанный на захвате БАС глобулами при температурах выше НКТР. Показано, что высвобождение ТЕМПО из глобул PNIPAM и P(NIPAM-*g*-PLA) протекает по механизму фиковской диффузии.

Теоретическая и практическая значимость. Разработана методика формирования в среде scCO_2 пористых матриц из PDLA, содержащих низкомолекулярные БАС (НСЗ) и применимых в качестве временных протезов. Установленные в работе кинетика и механизм высвобождения НСЗ и спин-меченых

лекарств могут быть использованы для прогнозирования кинетических профилей высвобождения БАС из пористых матриц и пленок PDLA.

Показано, что коллапс полимерных цепей в растворах P(NIPAM-*g*-PLA) происходит в широком температурном интервале (около 20-35 °C), что может быть использовано для расширения области применения полимеров в качестве материалов для формирования СДЛ. Установлено, что при температурах выше 40 °C статические неоднородности переходят в динамические, что может влиять на стабильность СДЛ и кинетику высвобождения БАС.

Положения, выносимые на защиту:

1. Основным процессом, определяющим кинетику и механизм высвобождения спинного зонда TEMPONE из пористого матрикса PDL04, полученного в среде scCO_2 , в водный раствор, является фиковская диффузия зонда в порах, сформированных в ходе СКФ процесса.
2. Профили высвобождения низкомолекулярных веществ из пленок PDLA в водную среду могут быть описаны в рамках одной модели и определяются соотношением скоростей диффузии и гидролиза полимерных цепей, зависящим от толщины пленок, молекулярной массы полимера, строения молекулы допанта.
3. Процесс коллапса полимерных цепей в водных растворах сополимеров P(NIPAM-*g*-PLA) происходит в широком диапазоне температур (около 20-35 °C), при этом выше 40 °C образовавшиеся статические неоднородности переходят в динамические.
4. Высвобождение ТЕМПО из глобул термочувствительных полимеров PNIPAM и P(NIPAM-*g*-PLA), сформированных в результате коллапса полимерных цепей, при температурах выше НКТР протекает по механизму фиковской диффузии.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обеспечивается использованием современных высокочувствительных приборов и физико-химических методов (спектроскопия ЭПР, СЭМ, оптическая микроскопия), современных методов моделирования спектров, критическим анализом полученных результатов и сравнением их с литературными данными, широкой апробацией материалов диссертации на научных конференциях, семинарах и наличием ряда публикаций в высокорейтинговых журналах.

Апробация работы и публикации. Основное содержание работы в полной мере изложено в 10 публикациях, в том числе в 10 статьях (объемом 9.17 п.л.) в рецензируемых научных изданиях Web of Science, Scopus, RSCI, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.4 Физическая химия. Результаты работы были представлены в виде стендовых и устных докладов на международных и всероссийских конференциях: Международные научные конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2017, 2018 г.); XXXIV-XXXVI Всероссийских симпозиумах молодых ученых по химической кинетике (пос. Поведники, Московская обл., 2016, 2018, 2019 г.); IX, XI, XIII Всероссийских школах-конференциях молодых учёных «Сверхкритические флюидные технологии в решении экологических проблем» (Барнаул, 2018 г.; Архангельск, 2020 и 2022 г.) IX-XII Научно-практических конференциях с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Сочи, 2017 г.; Ростов-на-Дону, 2019 г.; Новосибирск, 2021 г.; Тверь, 2023 г.); XXXIII Симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2021 г.); Зезинской школе-конференции для молодых ученых «Химия и физика полимеров» (Москва, 2021 г.); VIII Международной конференции «Атмосфера, ионосфера, безопасность» (Калининград, 2021 г.); Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Девятой всероссийской Каргинской конференции «Полимеры-2024» (Москва, 2024 г.).

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в анализе литературы, проведении экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке текстов публикаций, представлении результатов на конференциях. Все экспериментальные данные получены лично автором или при его непосредственном участии. Моделирование профилей высвобождения HC_3 из пленок PDLLA проведено совместно с С.В. Кузиным. В большинстве работ, опубликованных в соавторстве, вклад Т.А. Ивановой является основополагающим и составляет от 20 до 70%.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 146 страницах машинописного текста и состоит из 7 разделов, включающих введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов, заключение,

приложения и список цитируемой литературы. Диссертационная работа содержит 58 рисунков и 12 таблиц. Список литературы включает 269 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована цель исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В Главе **Обзор литературы** рассмотрены перспективные полимерные материалы для формирования СДЛ – алифатические полиэфиры и термочувствительные полимеры (раздел 1.1.), а также модификация полимеров БАС (раздел 1.2.). В разделе 1.3. подробно обсуждены СКФ технологии, позволяющие получать СДЛ в отсутствие токсичных органических растворителей, а также изменять их свойства за счет варьирования параметров СКФ процесса. В разделе 1.4. описаны методы характеристики полимерных матриц, в том числе проиллюстрированы уникальные возможности спектроскопии ЭПР в рамках методики спинового зонда (раздел 1.4.3.). В разделе 1.5. рассмотрены особенности деградации конструкций на основе алифатических полиэфиров и тесно, но не напрямую связанных с ней механизмов высвобождения БАС из матриц разного типа. В разделе 1.6. описаны химические превращения, в которые могут вступать НСЗ, выступающие в данной работе в качестве допантов. Раздел 1.7. представляет собой заключение по представленному обзору литературы.

Глава **Экспериментальная часть** содержит перечень исходных материалов, методику импрегнации PDLLA парамагнитными молекулами в среде scCO_2 и приготовления растворов термочувствительных полимеров, методологию проведения экспериментов по регистрации и математической обработке спектров ЭПР, установлению стабильности $\text{P(NIPAM-}g\text{-PLA)}$ в водных растворах, регистрации кинетики высвобождения НСЗ из матриц в жидкую среду.

В Главе **Результаты и их обсуждение** в разделе 3.1.1. описана процедура выбора параметров СКФ процесса (T , p , время выдерживания в scCO_2 и время сброса давления) для формирования однородных пористых матриц на основе PDL04, допированных TEMPONE и характеризующихся взаимосвязанной системой пор и равномерным распределением зонда по матрице. Температура процесса ($40\text{--}43\text{ }^\circ\text{C}$) была выбрана на основании литературных данных. При давлениях ниже 16 МПа

Таблица 1. Зависимость отношения содержания TEMPONE в разных частях скаффолда, от условий СКФ импрегнации. Время спуска давления - 3 мин.

Время выдерживания в scCO_2 , мин	Давление 16 МПа	Давление 18 МПа	Давление 22 МПа
20	-	82 ± 17	-
40	-	40 ± 8	-
120	1.8 ± 0.4	2.3 ± 0.5	4.0 ± 0.8
480*	1.1 ± 0.2	-	-

*Время спуска давления составляло 50 мин.

образуются неравномерно вспененные полимерные конструкции. При 18 МПа соотношение содержания допанта в различных частях скаффолда варьируется в зависимости от времени выдерживания полимера в scCO_2 от 82 раз (20 минут) до 2.3 раз (120 минут) (табл.

1). Увеличение давления приводит к снижению равномерности распределения зонда. Наиболее равномерного распределения НСЗ по образцу, характеризующемуся взаимосвязанными порами, что контролировалось с использованием водного раствора красителя (см. Рис.1), удалось достичь при следующих параметрах процесса: 41-43 °С, 16 МПа, время выдерживания 480 минут и время спуска давления 50-80 минут (табл. 1). Полимер содержит как мезо- (5-10 мкм), так и макропоры (100 мкм и больше), которые связаны между собой и проницаемы для водной среды (рис. 1в). С использованием методики [2], основанной на анализе формы линий спектра ЭПР образца, зарегистрированного в отсутствие подвижности парамагнитных молекул (при 90 К), было установлено, что в спектрах всех полученных образцов диполь -

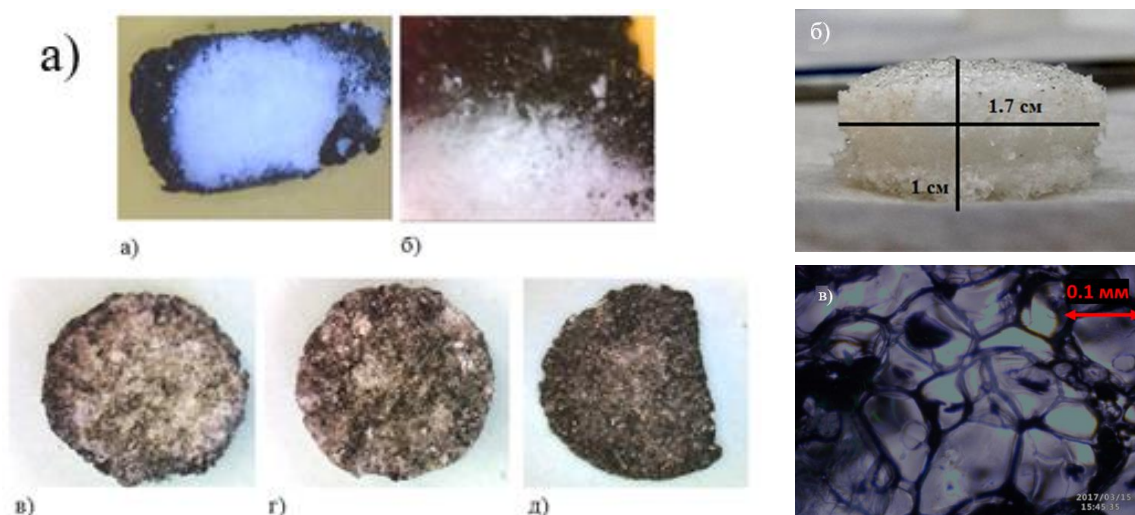


Рисунок 1. а - фотографии срезов образцов PDL04, сформированных при 16 МПа и разных временах спуска давления: а, б - 3 мин; в - 5 мин; г - 7 мин; д - 20 мин; б – внешний вид и в - микрофотография покрашенного скаффолда PDL04, полученного путем вспенивания в scCO_2 при 41 °С, 16 МПа, времени выдерживания 480 минут и времени спуска давления 50 минут.

дипольное уширение не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии локального концентрирования молекул допанта. Зависимость количества TEMPONE, высвободившегося из пористого матрикса PDL04 в PBS может быть описана законом Фика, следовательно, процесс высвобождения контролируется диффузией в сформированных в ходе СКФ процесса порах. Однако клетки, прорастающие в скаффолд, контактируют непосредственно со стенками пор матрикса, поэтому лимитирующим является процесс выхода БАС из полимерной матрицы. Хорошей моделью стенок скаффолда являются полимерные пленки, поэтому в дальнейшем именно они были выбраны в качестве объекта для установления механизма высвобождения малых органических молекул в водную среду. Раздел 3.1.2. посвящен характеристике процессов, происходящих с помещенными в жидкую среду пленками PDL02 и PDL04, допированными спиновыми зондами. На рисунке 2 приведены временные зависимости индекса набухания (SI) пленки из PDL04 и доли быстро вращающихся разных по размеру TEMPONE и sl-DCF в пленках PDL04, находящихся в PBS, от времени. Поглощение воды приводит к гидролизу полимерных цепей и образованию пор, заполненных водным раствором [1]. Высвобождение зонда в образующиеся поры приводит к изменению его подвижности, что проявляется в появлении в спектре ЭПР на фоне сигнала радикалов в ненабухшем полимере узкого триплета, форма которого близка к форме спектра ЭПР зонда в PBS (см. Рис. 3). Тот факт, что доля подвижных зондов зависит от времени выдерживания в PBS и от степени набухания, но практически не зависит от природы и размеров зонда (рис. 2б),

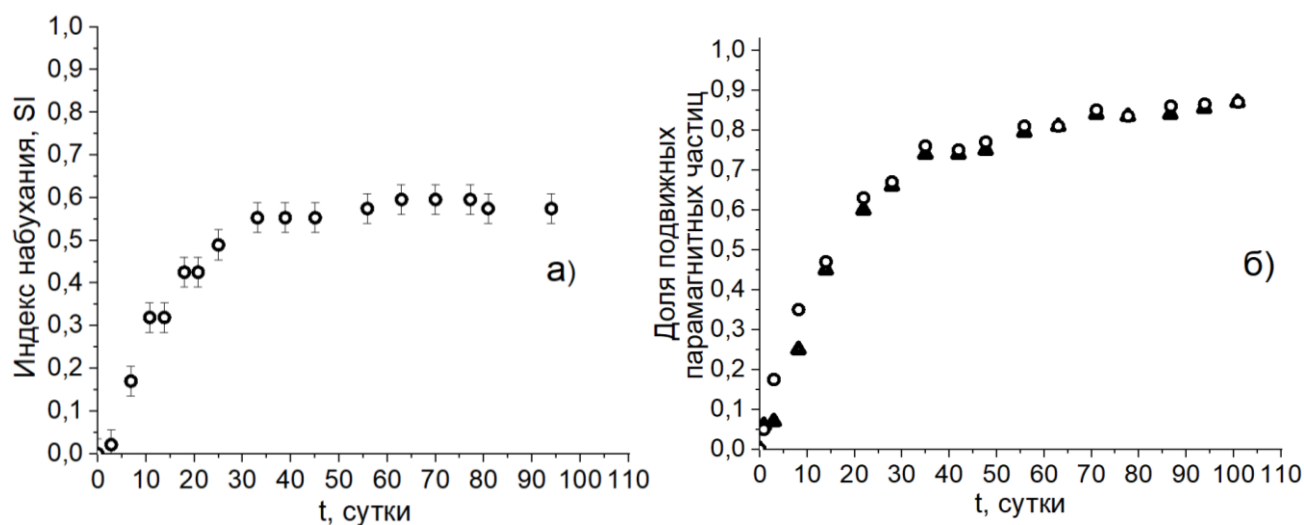


Рисунок 2. Зависимость а - SI от времени для пленки PDL04 (200 мкм, 0.0047 г, 28.5 мм²); б - количества быстро вращающихся TEMPONE (○) и sl-DCF (▲) в пленках PDL04 толщиной 200 мкм, находящихся в PBS от времени.

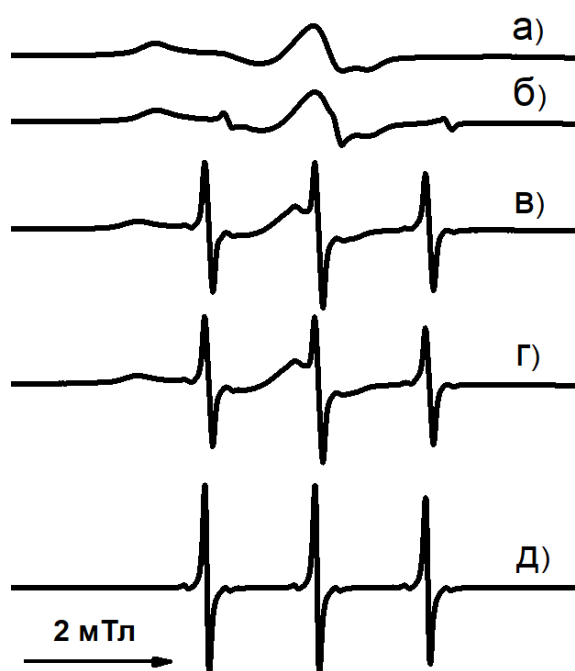


Рисунок 3. Изменение спектра ЭПР TEMPONE в пленке PDL04 (200 мкм) в ходе набухания в PBS при 37 °C: а – 0 суток; б – 1 сутки; в – 3 суток; г – 8 суток; д - спектр сравнения - TEMPONE в PBS.

свидетельствует о том, что процесс высвобождения зондов в поры, образующиеся в пленке в результате набухания и гидролиза, лимитируется скоростью образования этих пор.

Со временем общее количество допантов в пленках PDL04 уменьшается, при этом высвобождение во внешний раствор зондов разного размера (TEMPONE, sl-DCF, R5) в течение ~90 дней после погружения образцов в водную среду практически не наблюдается, то есть уменьшение количества парамагнитных частиц в пленке может быть связано только с их химическими превращениями.

Высвобождение TEMPONE из пленки PDL04 (рис. 4а) характеризуется длительным периодом индукции, составляющим около 100 дней (черный) [1]. Уменьшение содержания TEMPONE в системе в этот период времени происходит, вероятнее всего, в результате диспропорционирования радикалов в порах, заполненных раствором с

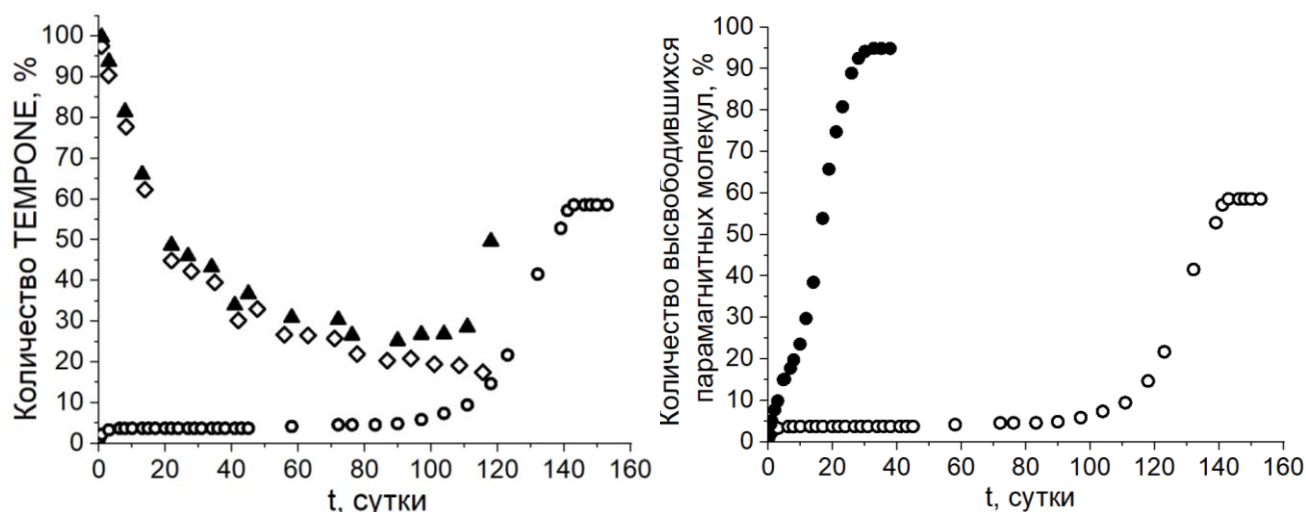


Рисунок 4. а - Временные зависимости количества TEMPONE в системе пленка PDL04 (200 мкм) – PBS: суммарная зависимость (▲), во внешнем растворе (○) и в пленке PDL04 (◇); б - кинетические кривые высвобождения зондов из пленок (200 мкм) в PBS для систем: TEMPONE/PDL04 (○), TEMPOL/PDL02 (●) [1].

низким pH, с образованием диамагнитных продуктов. Однако с началом высвобождения зондов во внешний раствор общее число парамагнитных центров резко возрастает, что свидетельствует о протекании обратной реакции в PBS с нейтральным pH, приводящей к частичному восстановлению парамагнетизма.

Скорость высвобождения низкомолекулярных веществ из матриц алифатических полиэфиров зависит от скорости гидролиза полимерного материала - высвобождение TEMPOL из PDL02 [1] протекает без периода индукции и значительно быстрее, чем в случае высвобождения близкого по строению зонда TEMPONE из PDL04, характеризующегося большей молекулярной массой (см. Рис. 4б). Дальнейшие эксперименты по установлению профилей высвобождения были проведены с участием пленок из PDL02. При помощи СЭМ (см. Рис. 5) была подтверждена гипотеза о протекании автокаталитической реакции гидролиза в глубине полимерной матрицы и образовании пор, не связанных с поверхностью. Только на 101 сутки на поверхности пленок PDL04 отчетливо видны участки, содержащие много крупных и мелких пор, связанных с поверхностью. Это согласуется с отсутствием высвобождения допанта из пленок PDL04 в течение 90 суток и началом высвобождения через ~100 суток. В случае пленки из PDL02 поры, связанные с поверхностью, возникают уже через 2 часа после погружения в PBS, что согласуется с данными по кинетике высвобождения TEMPOL [1].

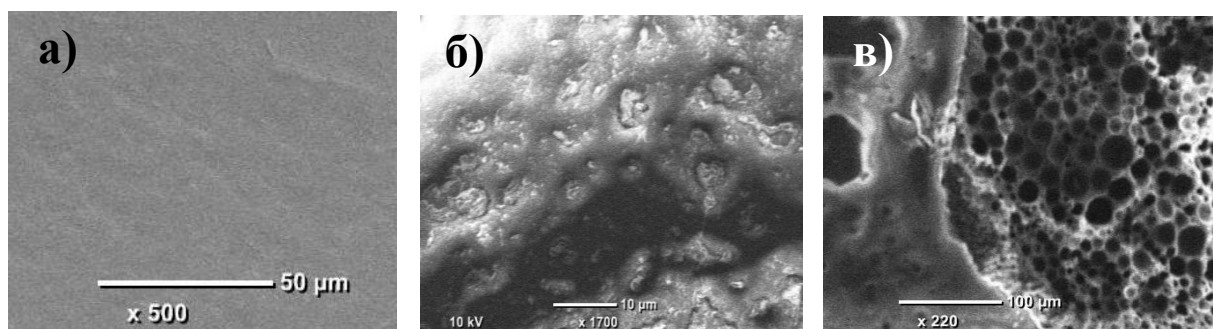


Рисунок 5. Изображения СЭМ пленки PDL04, находящейся в PBS в течение разного времени выдерживания: а - 1 сутки; б - 90 суток; в - 101 сутки.

Вопрос о механизме зарождения пор в матрицах алифатических полиэфиров неоднозначен. По нашему мнению, кислотные центры автокаталитического гидролиза могут формироваться при хранении и транспортировке полимера. Использование pH-чувствительного радикала DPI, существующего в нейтральной, протонированной и дважды протонированной форме в зависимости от pH, позволяет определить

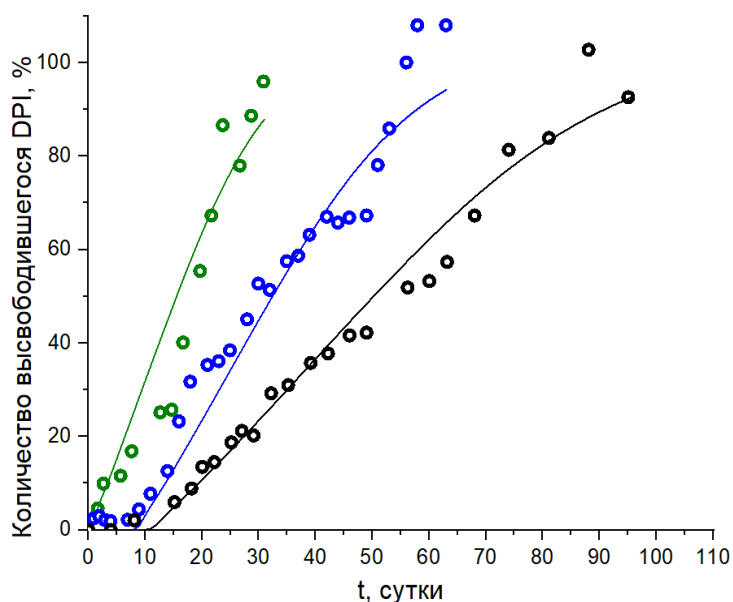


Рисунок 6. Результаты моделирования профилей высвобождения DPI из пленок PDL02: 110 мкм (зеленый), 130 мкм (синий), 160 мкм (черный).

локальный pH внутри заполненных жидкостью пор в набухших пленках. Каждая из форм характеризуется своим значением константы СТВ (a_{iso}), которое может быть определено как расстояние между компонентами спектров ЭПР свободно вращающихся радикалов. Спектр DPI в набухшей пленке представляет собой сумму спектра DPI, иммобилизованного в полимерной матрице, и

триплетного спектра зонда, свободно вращающегося в заполненных жидкостью порах. Расстояние между компонентами триплета (1.38 мТл) не зависит от времени выдерживания в PBS и соответствует дважды протонированной форме зонда и pH жидкой среды внутри пор ≤ 2 [3]. Во внешнем PBS с pH ~7 такое расстояние равно 1.52 мТл, что характерно для нейтральной формы DPI. Гибель НСЗ, как правило, затрудняет использование их в качестве спиновых зондов, однако данные о потере парамагнетизма также могут быть использованы для установления деталей механизма высвобождения НСЗ из полимерных матриц. На рисунке 6 представлены профили высвобождения DPI из пленок PDL02 разной толщины (110, 130, 160 мкм). Чем тоньше пленка, тем быстрее высвобождается зонд. В случае 160 и 130 мкм наблюдается период индукции, причем с уменьшением толщины он уменьшается и практически незаметен для 110 мкм. Во всех случаях высвобождение зонда после периода индукции протекает с постоянной скоростью вплоть до ~100%. Такой характер поступления БАС из матрицы в организм является наиболее желательным. При сравнении формы профилей высвобождения TEMPOL [1] и DPI из пленок PDL02 близкой толщины, видно, что и скорость высвобождения, и форма профиля существенно различаются. Меньший по размеру нейтральный TEMPOL высвобождается в несколько раз быстрее, чем DPI. Количество зонда в пленках после погружения в PBS быстро, в течение 10-15 дней, снижается почти

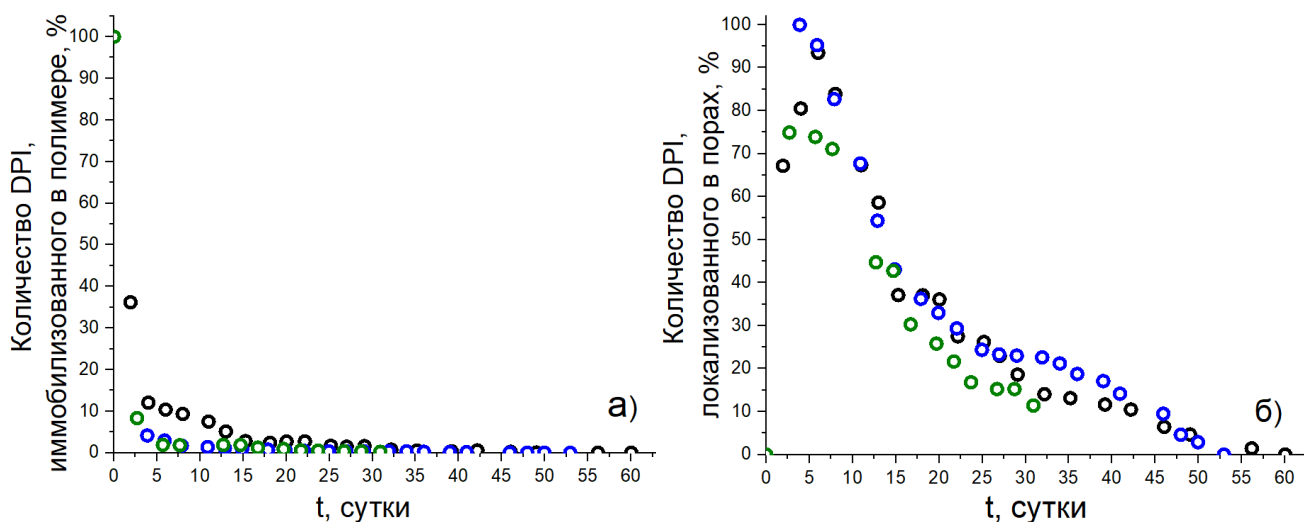


Рисунок 7. Зависимость количества DPI в пленках PDL02, находящихся в PBS, от времени - 110 мкм (зеленый), 130 мкм (синий), 160 мкм (черный): а – зонд, иммобилизованный в полимере; б – зонд в порах.

до нуля (см. Рис. 7а), при этом содержание подвижной формы DPI, локализованной в порах, проходит через максимум (рис. 7б). Так же как и в случае системы TEMPONE-PDL04 и в отличие от процессов с участием пленки PDL02, импрегнированной TEMPOL [1], общее количество парамагнитных частиц проходит через минимум, но затем восстанавливается до первоначального значения (рис. 8а). Более низкая по сравнению с TEMPOL скорость высвобождения DPI, на наш взгляд, обусловлена связыванием протонированной формы DPI с анионами олиголактида или полилактида

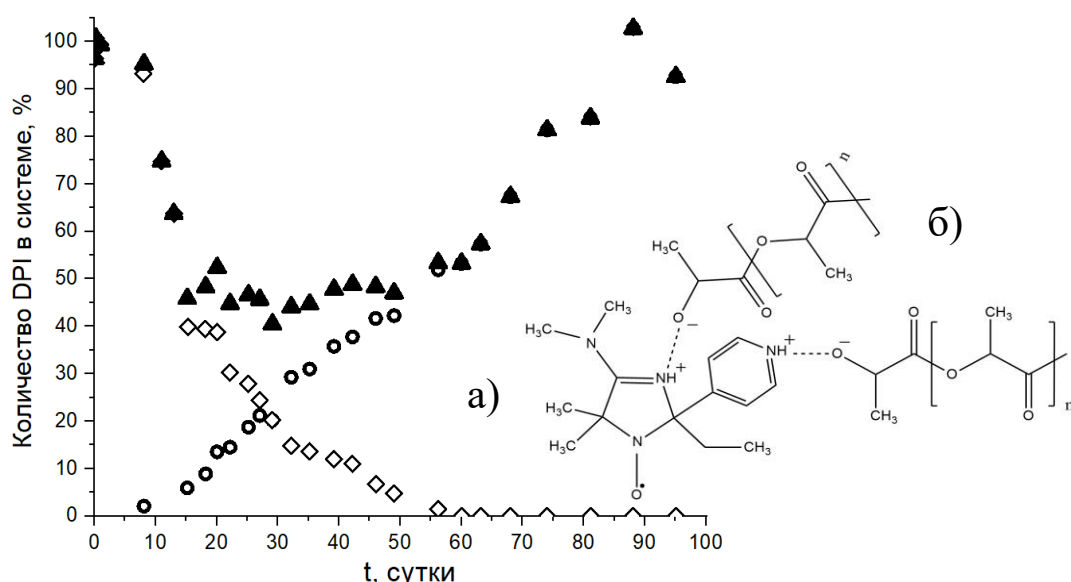


Рисунок 8. а - Суммарная зависимость количества DPI в системе (▲), представляющая собой сумму кинетических кривых высвобождения DPI в PBS из пленки PDL02 (160 мкм) (○) и уменьшения в ней зонда (◇).; б - связывание дважды протонированной формы DPI с анионами олиголактида.

(см. Рис. 8б), что приводит к существенному увеличению размеров диффундирующей частицы, а также замедлению диффузии за счет обмена

противоионов, в том числе локализованных на поверхности пор. С этим, вероятно, связано и пренебрежимо малое количество DPI во внешнем растворе на начальном этапе по сравнению с заметным выбросом TEMPOL. Тот факт, что скорость высвобождения DPI практически не зависит от его содержания в полимерной пленке, можно объяснить взаимной компенсацией двух эффектов: снижением общего количества зонда в пленке и увеличением доли пор, связанных с поверхностью, по которым и происходит диффузия.

Экстремальный характер зависимости количества парамагнитных частиц DPI связан с диспропорционированием радикалов в кислой среде в порах. Зонд, иммобилизованный в полимере в парамагнитном состоянии, высвобождается в поры, заполненные жидкостью с $pH \leq 2$, где протекает реакция его диспропорционирования, приводящая к образованию диамагнитных форм. Зонд в пара- и диамагнитном состояниях диффундирует по порам в PBS ($pH \sim 7$). В таких условиях диамагнитные

Таблица 2. Оптимальные параметры моделирования кривых высвобождения DPI из пленок PDL02

L, мкм	t_{lag} , сутки	k, сутки ⁻¹	kD_L , $\frac{\text{мкм}^2}{\text{сутки}}$	T_{pores} , сутки	T_D , сутки
110	0	0.060	144	17	42
130	8 ± 1	0.035		29	59
160	10 ± 1	0.020		50	89

продукты вступают в обратную реакцию с образованием HC3. На рисунке 6 и в таблице 2 приведены результаты моделирования профилей высвобождения DPI из пленок PDL02 разной толщины с

использованием модели, предполагающей образование и зарастание узких приповерхностных пор, гидролиз полимерных цепей с образованием в полимерной матрице пор, заполненных жидкостью, постепенно соединяющихся с поверхностью пленки [1]. Высвобождением из приповерхностных пор, образующихся на начальном этапе, пренебрегали. t_{lag} – параметр, отражающий время задержки высвобождения из внутренних пор, связанных с поверхностью, уменьшается и становится пренебрежимо малым с уменьшением толщины пленки. Параметры t_{lag} и k варьируемые, коэффициент диффузии допанта D_L и константа распределения k не могут быть определены отдельно, поэтому рассматриваются как составной переменный параметр kD_L , который приняли одинаковым для всех трех систем. Значение параметра k для более тонких пленок больше и примерно соответствует

закону L^{-3} . Это демонстрирует, что образовавшимся порам в тонких пленках требуется меньше времени, чтобы соединиться с внешним раствором, t_{lag} коррелирует с этим наблюдением. В диапазоне от 110 до 160 мкм скорость роста пор и их средние размеры достаточно близки. Основная разница между процессами высвобождения DPI и TEMPOL определяется природой лимитирующей стадии высвобождения: в случае DPI контролируется диффузией в образовавшихся порах, а для TEMPOL - образованием пор [1]. Количественно это различие оценивали при помощи величин $T_{pores}=1/k$ и $T_D=L^2/(2\kappa D_L)$, где T_{pores} — характерное время открытия пор на поверхности пленки, а T_D — характерное время диффузии допанта через пленку. Для каждой из пленок, допированных DPI, T_D больше, чем T_{pores} . В случае высвобождения TEMPOL из PDL02 значения $T_{pores}=100$ суток и $T_D=2$ суток демонстрируют обратную зависимость между скоростями диффузии зонда и раскрытия пор.

Благодаря модели [1] квазилинейный режим высвобождения можно объяснить как баланс нескольких факторов: задержки высвобождения в течение нескольких дней, когда материал подвергается частичному гидролизу, пластификации и образованию первичных закрытых пор, и выхода внутренних пор на поверхность на втором этапе без резких изменений в структуре материала, что делает диффузию допанта из пленок гладкой и равномерной. Небольшие отклонения от теоретических зависимостей, по-видимому, связаны с незначительной неоднородностью толщин и плотности получаемых пленок и с допущениями самой модели. Таким образом, предложенная в [1] модель позволяет описывать профили высвобождения разного вида. Полученные данные можно использовать для предсказания закономерностей высвобождения низкомолекулярных БАС в зависимости от толщины пленок, размера молекул и их заряда. Спектроскопия ЭПР в рамках методики спинового зонда дает уникальную возможность качественно и количественно контролировать одним методом процессы, происходящие как во внешней среде, так и в полимерной матрице.

В описанных ранее СДЛ использована способность PDLLA к химической деградации за счет гидролиза сложноэфирных связей. Раздел 3.2. посвящен использованию полилактида как компонента СДЛ на основе термочувствительных полимеров с целью регулирования их гидрофобности. Введение в боковую цепь PNIPAM гидрофобного заместителя олиголактида приводит к повышению гидрофобности полимера, снижению его НКТР [4]. Это может быть использовано для

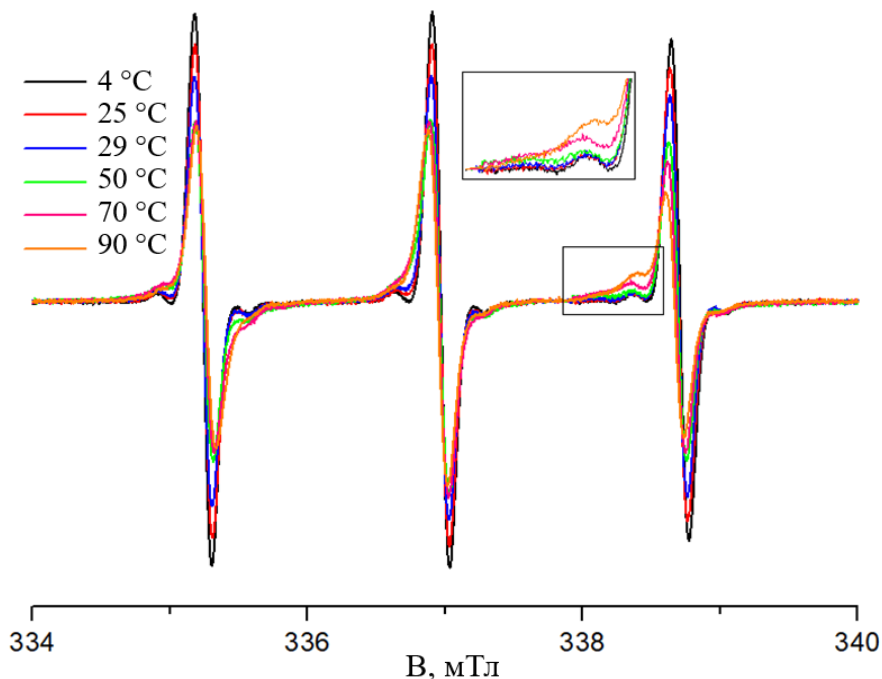


Рисунок 9. Спектр ЭПР ТЕМПО в 5 масс.% растворе полимера **IV** в PBS в диапазоне температур 4-90 °С.

физиологическим - 27 °С и 37 °С. Несмотря на снижение pH среды до ~4, существенных изменений в НКТР растворов P(NIPAM-*g*-PLA) в течение 8 недель при 37 °С не обнаружено, что свидетельствует о стабильности СДЛ на основе данных сополимеров. В [разделе 3.2.2.](#) показано, что введение в боковую цепь PNIPAM олиголактида, обладающего способностью к набуханию в скСО₂, позволяет использовать технологию СКФ импрегнации для введения БАС в полимеры на основе PNIPAM. [Раздел 3.2.3.](#) посвящен оценке влияния доли олиголактида в составе полимера на процесс коллапса полимерных цепей и НКТР P(NIPAM-*g*-PLA) разного состава при помощи спектроскопии ЭПР в варианте методики спинового зонда. В качестве зонда использовали амфифильный радикал ТЕМПО. Используемые полимеры обозначили цифрами: **I** – PNIPAM, **II** - P(NIPAM-*g*-PLA-MA600) 97:3, **III** - P(NIPAM-*g*-PLA-MA1200) 97:3, **IV** - P(NIPAM-*g*-PLA-MA600) 91:9, **V** - P(NIPAM-*g*-PLA-MA1200) 83:17. На рисунке 9 представлены изменения спектров ЭПР ТЕМПО в 5 масс.% растворе полимера **IV** в PBS при повышении температуры. Интенсивность сигнала снижается при 4-25 °С из-за уширения линий спектра аналогично сигналу ТЕМПО в PBS. Начиная с 25 °С (обозначено T_{start} , см. Табл. 3) амплитуда сигнала начинает падать быстрее, при этом число парамагнитных частиц остается постоянным, а при 60-70 °С в спектре явно проявляется дополнительный сигнал. Аналогичные тенденции наблюдаются для 5 и 10 масс.% растворов сополимеров

доставки БАС в матрицах на основе термочувствительных полимеров в более широком температурном диапазоне. В [разделе 3.2.1.](#) была оценена стабильность P(NIPAM-*g*-PLA) в водном растворе (начальное значение pH=7) при температурах выше НКТР и близких к

Таблица 3. Полученные в результате моделирования a_{iso} и $t_{corr,iso}$ ТЕМПО и НКТР 5 и 10 масс.% растворов P(NIPAM-*g*-PLA) в PBS. T_{sim} – температура раствора, для которого выполнено моделирование спектра, T_{start} – начало уменьшения амплитуды сигнала спектра, T_{glob} – начало образования глобул в растворах P(NIPAM-*g*-PLA) в присутствии ионов Cu^{2+} . T_{start} и T_{glob} получены методом ЭПР.

Система, концентрация	НКТР, °C** (ДСК/ турбидиметрия)	T_{sim} , °C	a_{iso} , мТл	$t_{corr,iso}$, пс	T_{start} , °C	T_{glob} , °C
ТЕМПО / PBS	- / -	0	1.74	12	-	-
I , 10 масс.% *	32 / 32	22	1.73	11	32±1	29±1
III , 5 масс.%	32 / 27	8	1.74	22	28±2	25±1
IV , 5 масс.%	28 / -	4	1.74	12	25±3	20±1
V , 5 масс.%	29 / 27	3	1.74	29	25±2	13±1
II , 10 масс. %	-	22	1.73	30	26±1	-
III , 10 масс. %	-	0	1.74	30	25±1	23±1
IV , 10 масс. %	-	3	1.74	50	25±1	21±1

* водный раствор, данные из работы [5], ** данные из работы [7].

другого состава. Полученные в результате моделирования таких спектров в рамках модели изотропного вращения a_{iso} и времена вращательной корреляции $t_{corr,iso}$ представлены в таблице 3. Ниже НКТР значения a_{iso} практически не зависят от состава сополимера, близки к аналогичным значениям в PBS, что указывает на близкое окружение спинового зонда в PBS в отсутствие и в присутствии полимеров. Судя по значениям $t_{corr,iso}$, вращение молекул ТЕМПО в 5 и 10 масс.% растворах сополимеров **II-V** происходит медленнее, чем в чистом PBS и растворах PNIPAM, и растет с ростом содержания олиголактида в полимерной цепи, что указывает на большую вязкостью растворов сополимеров. Подобные изменения наблюдались ранее для водных растворов PNIPAM [5]. Было показано, что уменьшение интенсивности сигнала выше НКТР связано с частичным переходом ТЕМПО в менее полярную и более плотную среду – полимерные глобулы, что свидетельствует о начале процессов коллапса полимерных цепей. Моделирование спектров ЭПР ТЕМПО в растворах P(NIPAM-*g*-PLA) в PBS при разных температурах может дать информацию о соотношении числа частиц в растворе и глобулах, а также о свойствах глобул (локальная полярность, микровязкость и др.). При этом моделирование экспериментальных спектров, представляющих собой сумму спектров двух видов частиц: **А** – ТЕМПО в водном растворе и **Б** – ТЕМПО в полимерных глобулах,

неоднозначно из-за близости их магнитно-резонансных параметров. Подавление сигнала подвижных радикалов **A** в водном растворе за счет спин-обменного уширения спектров ЭПР в присутствии других парамагнитных частиц, ионов Cu^{2+} , позволило получить индивидуальный спектр ЭПР ТЕМПО в глобулах и определить T_{glob} . В растворах полимеров **II-V** и CuCl_2 (0.12 M) при температуре ниже 12 °C наблюдается уширение сигнала частиц **A** вплоть до его слияния с базовой линией. При дальнейшем нагревании появляется спектр, форма которого существенно отличается от формы спектра ТЕМПО в аналогичных условиях в отсутствие Cu^{2+} и который соответствует частицам зонда, локализованным в полимерных глобулах и не контактирующим с ионами Cu^{2+} . Подобные изменения наблюдались и в случае гомополимера **I** [5].

Температуры появления сигнала частиц типа **B** (T_{glob}) в растворах полимеров приведены в таблице 3. Существенной разницы между T_{glob} для 5 и 10 масс.% растворов не наблюдается. Увеличение содержания олиголактида в сополимерах приводит к снижению T_{glob} . Во всех случаях T_{glob} меньше НКТР, измеренной макроскопическими методами, и T_{start} , что свидетельствует о преимуществе методики подавления сигнала подвижных радикалов для более раннего детектирования

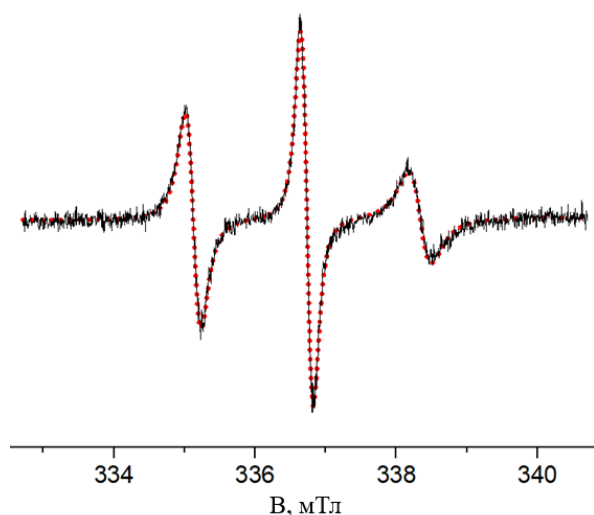


Рисунок 10. Спектр ЭПР ТЕМПО в глобулах раствора **V** (5 масс.%, PBS) в присутствии Cu^{2+} при 80 °C. Черный – экспериментальный спектр, красный – модельный спектр. Параметры моделируемого спектра: $g_{\text{iso}}=2.00607$, $a_{\text{iso}}=1.60$ мТл, $t_{\text{corr},x}=16.2$ нс, $t_{\text{corr},y}=0.3$ нс, $t_{\text{corr},z}=1.7$ нс ($t_{\text{corr},\text{iso}}=0.7$ нс).

образования глобул. При нагревании выше T_{glob} вплоть до 50 °C форма линий спектров ТЕМПО в водных растворах полимеров **II-V** в присутствии Cu^{2+} существенно не меняется. С повышением температуры интенсивность спектров увеличивается за счет роста количества молекул зонда, находящихся в глобулах, что может быть связано с увеличением размеров или числа глобул. Выше 50 °C проявляется сужение спектральных линий за счет увеличения подвижности ТЕМПО в глобулах, при этом наблюдается сдвиг правой компоненты спектра ТЕМПО в область высоких

полей. Спектры ЭПР ТЕМПО в 5 и 10 масс.% растворах P(NIPAM-*g*-PLA) в присутствии Cu²⁺ (спектры частиц типа **Б**) при различных температурах были успешно промоделированы в рамках модели анизотропного замедленного вращения НСЗ. Пример такого моделирования приведен на рисунке 10, а полученные в результате моделирования магнитно-резонансные и динамические параметры зонда при 70-90 °С представлены в таблице 4.

Таблица 4. Полученные в результате моделирования параметры спектров ЭПР ТЕМПО в 5 и 10 масс.% растворах полимеров в присутствии Cu²⁺ при 70-90 °С.

Полимер, концентрация	T, °C	g_{iso}	a_{iso} , мТл	$t_{corr,x}$, нс	$t_{corr,y}$, нс	$t_{corr,z}$, нс	$t_{corr,iso}$, нс
I , 10 масс.%	80	2.00615	1.60	21.9	1.9	0.3	0.7
III , 10 масс.%	90	2.00620	1.62	17.8	0.2	1.0	0.6
	80	2.00620	1.60	25.1	0.3	1.8	0.7
	70	2.00617	1.60	25.1	0.4	2.0	0.9
III , 5 масс.%	90	2.00610	1.62	17.8	0.3	1.1	0.7
	80	2.00607	1.60	25.1	0.3	1.8	0.8
	70	2.00607	1.60	25.1	0.4	2.1	1.1
IV , 10 масс.%	90	2.00613	1.62	17.8	0.3	1.1	0.7
	80	2.00613	1.60	17.8	0.3	1.9	0.8
	70	2.00607	1.60	18.6	0.4	2.2	1.1
IV , 5 масс.%	90	2.00597	1.62	17.8	0.3	1.1	0.7
	80	2.00597	1.60	17.8	0.3	1.9	0.8
	70	2.00590	1.60	18.6	0.4	2.2	1.1
V , 5 масс.%	90	2.00610	1.61	9.8	0.2	1.0	0.5
	80	2.00607	1.60	16.2	0.3	1.7	0.7
	70	2.00607	1.58	16.6	0.4	2.3	0.9

Значения a_{iso} ТЕМПО в глобулах сополимеров **II-IV** при 70 °С ниже, чем соответствующие значения в растворе PBS, и близки таковым в растворе гомополимера **I**. Полярность глобул в растворе **V** ниже по сравнению с

другими сополимерами. a_{iso} , g_{iso} и t_{corr} ТЕМПО в глобулах растворов **III** и **IV** и, следовательно, полярность и жесткость глобул не зависят от концентрации полимера и молекулярной массы олиголактида (600-1200 Да). При повышении температуры от 70 °С до 90 °С a_{iso} частиц **Б** в глобулах сополимеров **III** - **V** возрастает с 1.58-1.60 мТл до 1.61-1.62 мТл. Увеличение a_{iso} частиц **Б** связано с быстрым обменом молекул зондов между полярным внешним раствором, где a_{iso} выше, и гидрофобными глобулами. Такой обмен наблюдался ранее в водных растворах сополимеров полиоксамеров [4] и указывает на наличие динамических неоднородностей в растворах сополимеров. В водных растворах PNIPAM неоднородности остаются

статическими (то есть зонд в глобуле не обменивается с окружающей средой) вплоть до 80 °С [5]. Увеличение плотности прививки олиголактидных фрагментов приводит к трансформации статических неоднородностей в динамические при более низких температурах. Олиголактидные группы в привитых сополимерах способствуют образованию менее плотных глобул с большим свободным объемом по сравнению с PNIPAM.

Значения параметров спин-гамильтониана и динамические параметры ТЕМПО, полученные при моделировании спектров, зарегистрированных в присутствии Cu^{2+} , использовали в качестве начального приближения для параметров частиц типа **Б** при моделировании спектров ТЕМПО в растворах P(NIPAM-*g*-PLA). В качестве начального приближения параметров для частиц типа **А** во внешнем водном растворе использовали результаты моделирования спектров ТЕМПО в растворе PBS. Полученные параметры частиц типа **Б** при моделировании суммарных спектров сополимеров близки к полученным ранее для индивидуальных спектров (70-90 °С), то есть добавление Cu^{2+} практически не влияет на полярность и микровязкость образующихся глобул. На основании моделирования спектров была также оценена зависимость распределения частиц ТЕМПО между раствором и глобулами от температуры (см. рис. 11а). Видно, что для всех сополимеров количество зондов типа **Б** плавно увеличивается с ростом температуры в широком температурном интервале в

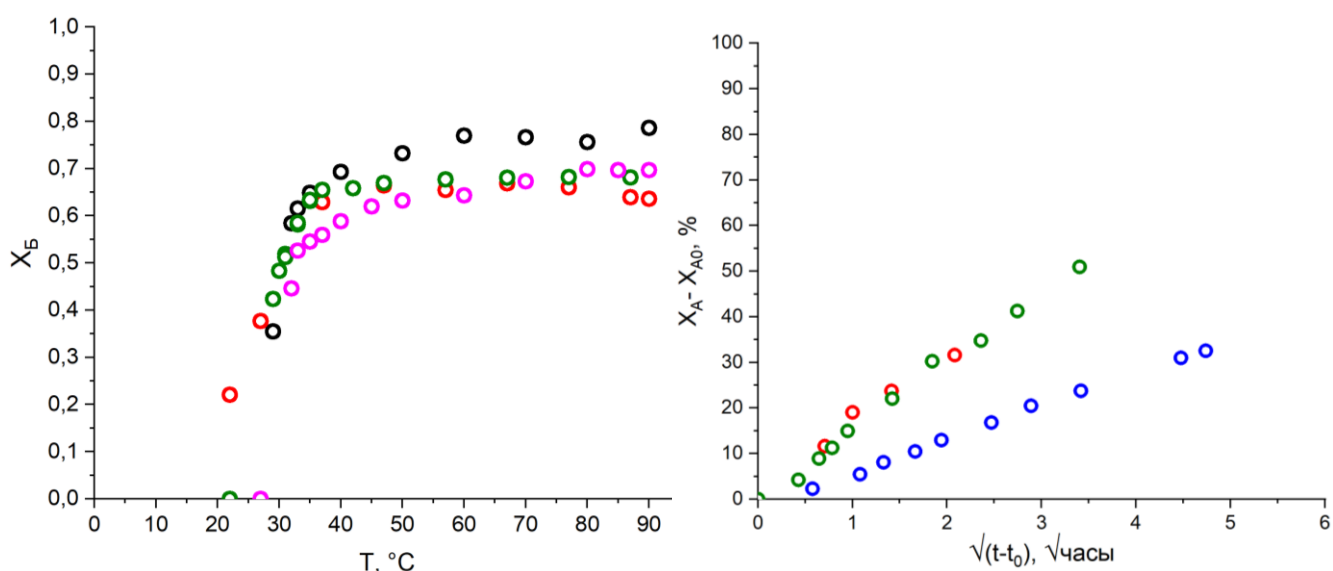


Рисунок 11. а - Температурная зависимость количества ТЕМПО в глобулах (X_B) для 10 масс.% растворов. I – пурпурный [5], II – зеленый, III – черный, IV – красный; б - Зависимости количества ТЕМПО, высвободившегося из неоднородностей 5 масс.% растворов полимеров от корня из времени: красный – P(NIPAM-*g*-PLA)/37 °С, синий- PNIPAM/37 °С, зеленый – P(NIPAM-*g*-PLA)/32 °С.

отличие от растворов PNIPAM, где концентрация частиц типа **Б** возрастает скачком от 0 до 40% при увеличении температуры на 1 градус вблизи НКТР, равной 32 °С. При температурах 50-70 °С содержание частиц типа **Б** практически не меняется и составляет около 55% и 60-70% для растворов с концентрацией 5 и 10 масс.%. В разделе 3.2.4. было описано формирование СДЛ из PNIPAM (**I**) и P(NIPAM-*g*-PLA) (**V**), допированных ТЕМПО, которое было осуществлено за счет захвата БАС полимерными глобулами, образующимися в результате коллапса полимерных цепей выше НКТР. Образовавшиеся выше НКТР глобулы отделяли путем декантации. Моделирование процесса высвобождения БАС из матрицы проводили путем замены удаленного PBS новой порцией PBS того же объема при 32 °С или 37 °С. Количество ТЕМПО, выделившегося из глобул, определяли путем моделирования спектров ЭПР, зарегистрированных через определенные промежутки времени. На рисунке 116 представлены зависимости количества зонда для систем PNIPAM-ТЕМПО и P(NIPAM-*g*-PLA)-ТЕМПО при температурах выше НКТР, построенные в координатах уравнения диффузии Фика. Эти зависимости линейны не менее чем до 60%, что позволяет сделать вывод, что основным механизмом высвобождения является механизм фиковской диффузии [6]. Угол наклона прямых, пропорциональный коэффициенту диффузии, для матриц P(NIPAM-*g*-PLA) при обеих температурах больше соответствующей величины для СДЛ из PNIPAM. На начальном этапе полученные зависимости для P(NIPAM-*g*-PLA)-ТЕМПО при 32 °С и 37 °С близки, но через 5 часов между глобулами и раствором при 37 °С устанавливается равновесие, при этом выделение при 32 °С продолжается. Это может быть связано с тем, что при более низких температурах коэффициент распределения зонда в системе полимер-вода снижается, например, за счет уменьшения гидрофобности глобул. Высвобождение из глобул PNIPAM происходит медленнее, что можно объяснить образованием более компактных и жестких глобул PNIPAM по сравнению с P(NIPAM-*g*-PLA).

В Главе **Заключение** представлены основные итоги выполненного исследования, результаты и выводы по проделанной работе, а также перспективы дальнейшей разработки темы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Определены оптимальные параметры формирования систем доставки лекарств, обладающих системой взаимосвязанных пор и равномерным распределением биологически активного вещества, путем вспенивания поли-D,L-лактида с его одновременной импрегнацией нитроксильными спиновыми зондами и спин-мечеными лекарственными веществами в среде сверхкритического CO₂. Показано, что основным процессом, определяющим кинетику и механизм высвобождения спинового зонда TEMPONE из полученных таким образом систем, в водный раствор, является фиковская диффузия зонда в порах, сформированных при вспенивании полимера.
2. Установлено, что профили высвобождения низкомолекулярных веществ из пленок поли-D,L-лактида в водную среду могут быть описаны в рамках одной модели, предполагающей образование и зарастание узких приповерхностных пор, гидролиз полимерных цепей с образованием пор, заполненных жидкостью, постепенно соединяющихся с поверхностью пленки, и определяются соотношением скоростей диффузии и гидролиза полимерных цепей, зависящим от толщины пленок, молекулярной массы полимера, строения молекулы допанта.
3. Процесс коллапса полимерных цепей в водных растворах сополимеров P(NIPAM-*g*-PLA) происходит в широком диапазоне температур (около 20-35 °C). Согласно измеренным магнитно-резонансным параметрам спинового зонда ТЕМПО неоднородности в водных растворах сополимеров P(NIPAM-*g*-PLA) имеют меньшую полярность, чем в растворах PNIPAM, и при нагревании выше 40°C из статических неоднородностей переходят в динамические.
4. Показано, что высвобождение нитроксильного радикала ТЕМПО из глобул термочувствительных полимеров PNIPAM и P(NIPAM-*g*-PLA), сформированных в результате коллапса полимерных цепей, протекает по механизму фиковской диффузии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chumakova N.A., Golubeva E.N., Kuzin S. V. et al. // Polymers (Basel). 2020. Vol. 12, № 12. P. 3046-3067.
2. Kokorin A.I. Forty Years of the d1/d Parameter // Nitroxides - Theory, Experiment and Applications. InTech, 2012.
3. Yankova T.S., Chumakova N.A. // Appl. Magn. Reson. 2023. Vol. 54. P. 311–320.
4. Kurzbach D., Schömer M., Wilms V.S. et al. // Macromolecules. 2012. Vol. 45, № 18. P. 7535–7548.
5. Zubanova E.M., Kostjuk S. V., Timashev P.S. et al. // Polymers (Basel). 2021. Vol. 13, № 21. P. 3829-3845.
6. Ritger P.L., Peppas N.A. // J. Control. Release,. 1987. Vol. 5. P. 23–36.
7. Ksendzov E.A., Nikishau P.A., Zurina I.M. et al. // ACS Appl. Polym. Mater. 2022. Vol. 4, № 2. P. 1344–1357.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАС – биологически активное соединение
НКТР – нижняя критическая температура растворения
НСЗ – нитроксильный радикал
СДЛ – системы доставки лекарств
СКФ - сверхкритический флюидный
скCO₂ - сверхкритический диоксид углерода
СТВ – сверхтонкое взаимодействие
СЭМ - сканирующая электронная микроскопия
ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
DPI - 5,5-диметил-4-(диметиламино)-2-этил-2-пиридин-4-ил-2,5-дигидро-1H-имидазол-1-оксил
PBS – фосфатный буферный раствор (pH~7.4)
PDLLA - поли-D,L-лактид
PNIPAM – поли-N-изопропилакриламид
P(NIPAM-*g*-PLA) - графт-сополимер на основе N-изопропилакриламида и олиголактида
R5 - 2,2,5,5–тетраметил-4-фенил-3-имидазолин-1-оксил-3-оксид
sl-DCF - спин-меченый диклофенак
sl-DHQ - спин-меченый дигидрокверцетин
TEMPO - 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
TEMPOl - 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид
TEMPONE - 4-оксо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид
T_{glob} - температура начала образования глобул в растворах P(NIPAM-*g*-PLA) в присутствии ионов Cu²⁺
T_{sim} – температура раствора, для которого выполнено моделирование спектра
T_{start} – температура начала уменьшения амплитуды сигнала спектра ЭПР

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.4. — Физическая химия:

1. Chumakova N.A., **Ivanova T.A.**, Golubeva E.N., Kokorin A.I. To the precision of measuring concentrations of nitroxide radicals in polymers by EPR technique // Applied Magnetic Resonance. – 2018. – Vol. 49 – P. 511–522. 0.63 п.л. DOI: 10.1007/s00723-018-0992-3 Вклад автора 20%. (JIF WoS 1.1)
2. Чумакова Н.А., Голубева Е.Н., **Иванова Т.А.**, Воробьева Н.Н., Тимашев П.С., Баграташвили В.Н. ЭПР диагностика пористых матриц на основе D,L-полилактида, сформированных в среде сверхкритического CO₂ // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2018. – Т. 13, №1. – С. 86–93. 0.67 п.л. Вклад автора 30%. (ИФ РИНЦ 0.340).
Chumakova N.A., Golubeva E.N., **Ivanova T.A.**, Vorobieva N.N., Timashev P.S., Bagratashvili V.N. EPR diagnostics of D,L-polylactide porous matrices formed in supercritical CO₂ // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 1255–1260. 0.59 п.л. DOI: 10.1134/S1990793118080031 Вклад автора 30%. (JIF WoS 1.4).
3. **Иванова Т.А.**, Чумакова Н.А., Голубева Е.Н., Лунин В.В. Кинетика высвобождения нитроксильного радикала TEMPONE из D,L-полилактида, вспененного в среде сверхкритического диоксида углерода // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2019. – Т. 14, №1. – С. 67–70. 0.27 п.л. Вклад автора 50%. (ИФ РИНЦ 0.340).
Ivanova T.A., Chumakova N.A., Golubeva E.N., Lunin V.V. Kinetics of release of the TEMPONE nitroxyl radical from poly-D,L-lactide foamed in the supercritical carbon dioxide medium // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2019. – Vol. 13, №7. – P. 1211–1213. 0.23 п.л. DOI: 10.1134/S199079311907025X Вклад автора 50%. (JIF WoS 1.4).
4. Chumakova N.A., Golubeva E.N., Kuzin S.V., **Ivanova T.A.**, Grigoriev I.A., Kostjuk S.V., Melnikov M.Y. New insight into the mechanism of drug release from poly(D,L-lactide) film by electron paramagnetic resonance // Polymers. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3046–3067. 1.53 п.л. DOI: 10.3390/polym12123046 Вклад автора 30%. (JIF WoS 4.7).
5. **Иванова Т.А.**, Зубанова Е.М., Попова А.А., Громов О.И., Голубева Е.Н., Ксендзов Е.А., Костюк С.В., Тимашев П.С. Диффузия радикала TEMPONE в графт-сополимере N-изопропилакриламида с олиголактидом в присутствии

сверхкритического диоксида углерода методом ЭПР in situ // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2021. – Т. 16, №3. – С. 33–41. 0.60 п.л. Вклад автора 30%. (ИФ РИНЦ 0.340).

Ivanova T.A., Zubanova E.M., Popova A.A., Gromov O.I., Golubeva E.N., Ksendzov E.A., Kostyuk S.V., Timashev P.S. The diffusion of TEMPONE radical in the graft copolymer of N-isopropylacrylamide with oligolactide in the presence of supercritical carbon dioxide by in situ EPR method // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2022. – Vol. 16, № 7. – P. 1208–1212. 0.58 п.л. DOI: 10.1134/S1990793122070089 Вклад автора 30%. (JIF WoS 1.4).

6. Zubanova E.M., **Ivanova T.A.**, Ksendzov E.A., Kostyuk S.V., Timashev P.S., Melnikov M.Y., Golubeva E.N. Structure and dynamics of inhomogeneities in aqueous solutions of graft copolymers of N-isopropylacrylamide with lactide (P(NIPAM-graft-PLA)) by spin probe EPR spectroscopy // Polymers. – 2022. – Vol. 14, № 21. – P. 4746–4763. 1.15 п.л. DOI: 10.3390/polym14214746 Вклад автора 60%. (JIF WoS 4.7).

7. **Иванова Т.А.**, Голубева Е.Н. Алифатические полиэфиры для биомедицинских целей: дизайн и кинетические закономерности деградации in vitro // Химическая физика. 2022. – Т. 41, №6. – С. 34–54. 2.02 п.л. Вклад автора 70%. (ИФ РИНЦ 0.316)

Ivanova T.A., Golubeva E.N. Aliphatic polyesters for biomedical purposes: Design and kinetic regularities of degradation in vitro // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 426–444. 2.02 п.л. DOI: 10.1134/S1990793122030162 Вклад автора 70%. (JIF WoS 1.4).

8. **Ivanova T.A.**, Melnikov M.Y., Timashev P.S., Golubeva E.N. pH-sensitive paramagnetic probe 4-(methylamino)-2-ethyl-5,5-dimethyl-4-pyridine-2-yl-2,5-dihydro-1h-imidazol-1-oxyl for controlling microacidity inside poly-D,L-lactide films during degradation in vitro // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2023. – Vol. 17, № 2. – P. 471–477. 0.52 п.л. DOI: 10.1134/S1990793123020276 Вклад автора 60%. (JIF WoS 1.4).

9. **Ivanova T.A.**, Zubanova E.M., Timashev P.S., Golubeva E.N. EPR study of controlled drug release from PNIPAM and P(NIPAM-g-PLA) globules // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2024. – Vol. 18, №. 3. – P. 780–787. 0.65 п.л. DOI: 10.1134/S1990793124700180 Вклад автора 60%. (JIF WoS 1.4).

10. Kuzin S.V., **Ivanova T.A.**, Timashev P.S., Golubeva E.N. Mechanism based on formation, closure and overgrowth of pores describing zero-order release from polylactide films // Moscow University Chemistry Bulletin. – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 442–451. 1.13 п.л. DOI: 10.3103/S0027131424700469 Вклад автора 50%. (JIF WoS 0.7).