УДК 547.458:544.136:543.51 doi: 10.33609/0041-6045.85.10.2019.102–115

Л.В.Кобріна*, В.В.Бойко, С.В.Рябов, Л.А.Орел, С.І.Сінельніков, В.І.Штомпель

ПОЛІАКРЛИЛАМІДНІ МАТРИЦІ НА ОСНОВІ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНВМІСНОГО ПСЕВДОРОТАКСАНУ ДЛЯ ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ: СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, вул. Харківське шосе, 48, Київ, 02160, Україна
** e-mail: sergii.riabov@gmail.com*

Проведено синтез β-циклодекстринвмісного псевдоротаксану (β-ЦД-ПР) на основі β-циклодекстрину (β-ЦД) і поліоксипропілендиметакрилату та одержані полімерні матриці на основі зшитого поліакриламіду з різним вмістом β-ЦД-ПР. Отримані сполуки охарактеризовано методом ІЧ-спектроскопії. Структурні дослідження полімерних систем виконували методами ширококутового та малокутового розсіювання рентгенівських променів та піролітичної мас-спектрометрії. Методом ДСК досліджено теплофізичні характеристики зразків. Встановлено вплив кількості псевдоротаксану у матриці на кінетику вивільнення лікарських препаратів. Під час дослідження впливу псевдоротаксану на кінетику вивільнення лоратадину та метопролол-сукцинату встановлено, що введення 10 % мас. псевдоротаксану в полімерну матрицю є оптимальним для істотного уповільнення десорбції лікарських препаратів.

Ключові слова: β-циклодекстринвмісний псевдоротаксан, поліакриламідна матриця, пролонгована дія, лікарський препарат.

ВСТУП. Олігомерні та полімерні матеріали знаходять останнім часом широке використання у фармацевтичній галузі, зокрема, для одержання лікарських засобів пролонгованої дії. Доведено ефективність застосування полімерних носіїв ліків у гематології, онкології, при лікуванні шкірних захворювань, гормональних розладів тощо [1–4]. Подовження терміну дії лікарських препаратів є важливим, оскільки в багатьох випадках необхідно підтримувати оптимальний рівень концентрації препаратів у біологічних рідинах і тканинах організму протягом зазначеного часу, що практично неможливо при використанні традиційних лікарських форм (таблеток, розчинів для ін'єкцій, мазей, гелів тощо). Між тим лише мала частка активної речовини (приблизно до 10 %) досягає хворого органу-мішені, а решта може викликати токсичну дію в інших частинах організму. Зазвичай фармакологічний ефект одноразово прийнятого лікарського препарату проявляється протягом 3–6 годин, тому необхідність підтримання терапевтичної дії ліків зумовлює потребу повторного багаторазовго введення їх і, як наслідок, посилюється шкідлива побічна дія.

Таким чином, основна мета в розробці засобів адресної доставки ліків полягає в успішному вирішенні проблем, пов'язаних з доставкою лікарського препарату до місця терапевтичної дії, при одночасному зниженні

© Л.В.Кобріна, В.В.Бойко, С.В.Рябов, Л.А.Орел, С.І.Сінельніков, В.І.Штомпель , 2019

побічних ефектів. Застосування препаратів програмованої пролонгованої дії з адресним вивільненням інкорпорованих активних лікарських субстанцій зменшує ймовірність небажаних наслідків у разі порушення графіка прийому ліків, а також зменшує час, що витрачається на процедури (одна процедура замість 4–5 прийомів або ін'єкцій) [5–6]. Пролонгованої дії ліків можна досягти використанням різних методів, наприклад, введенням лікарської речовини в полімерні матриці, а також за рахунок комплексоутворення (наприклад формування комплексів типу гість–хазяїн). Системи матричного типу з контрольованим вивільненням лікарських речовин нині виготовляють зі співполімеру етилену і вінілового спирту (співполімер ЕВС), поліакриламіду, а також полі [N-2(гідроксипропіл)метакриламіду] [2]. Останнім часом на основі матриць акриламідів створюють гідрогелеві системи, здатні до інкорпорації лікарських препаратів і зміни характеристик (зокрема дифузійних) під впливом змін у оточуючому середовищі (pH, температура) [7–11].

Проте специфіка використання таких матеріалів створює певні обмеження, пов'язані з їх сумісністю з біологічними тканинами і здатністю до біодеструкції. Цим вимогам найкраще відповідають матеріали на основі природних полімерів — полімолочної кислоти, пектину, декстрину, хітозану, колагену, желатину, агарози та ін. Такі носії мають стійкі властивості й біосумісність із тканинами організму. Вони стабільні в крові та інших фізіологічних рідинах, нетоксичні, нетромбогенні, неімуногенні, незапальні, не активують нейтрофіли, біодеградабельні та придатні для інкапсуляції різноманітних лікарських препаратів, білків, пептидів чи нуклеїнових кислот [12, 13].

Ефективним методом пролонгації, а водночас і збільшення стабільності лікарських речовин, є спосіб включення їх у структуру клатратів (клатратоутворення) або ж одержання комплексів включення типу гість–хазяїн. До речовин, що утворюють клатратні сполуки, а також комплекси включення, належать сечовина, холеїнові кислоти, протеїни, циклодекстрини та ін. Саме циклодекстрини (ЦД) привертають велику увагу фахівців завдяки їх унікальним комплексотвірним властивостям [14]. Скажімо, у фармакології вони використовуються найчастіше як солюбілізатори ліпофільних молекул лікарських засобів для поліпшення їх біодоступності і зниження негативного ефекту після орального, парентерального чи іншого застосування, для одержання препаратів з контрольованим виходом активної речовини [15–20].

Циклодекстрини важко піддаються гідролізу і деградації ферментами людини, про що свідчить їх виведення в незмінній формі при нирковій фільтрації [14]. Завдяки інертності й незначному проникненню в тканини циклодекстрини нешкідливі для організму. Кінетика вивільнення лікарських препаратів з циклодекстринвмісних систем зумовлюється станом молекул ЦД у полімерній сітці – вони можуть бути ковалентно зв'язаними або виступати як наповнювач, фізично диспергований у полімерній матриці [21]. Диспергованi циклодекстрини прискорюють вивільнення лікарського засобу з полімерних систем, якщо дози препарату перевищують насичення. І навпаки, вони можуть знизити швидкість вивільнення лікарського препарату, якщо концентрація ліків не досягає насичення або якщо лікарська форма утворює стійкий комплекс із ЦД [22]. Прикладом такої поведінки є системи гідроксипропілметилцелюлози з β-ЦД для назальної форми мелатоніну [23].

Ковалентнозв'язані з полімерною матрицею циклодекстрини також суттєво впливають на дифузію лікарських засобів. У літературі наведено численні відомості про взаємодію між циклодекстринами й полімерами чи співполімерами, які містять гідрофоб-

ні фрагменти [24]. Перспективним завданням, на наш погляд, є одержання зшитих ротаксанвмісних полімерних систем на основі поліакриламіду та прищеплених циклодекстринів і комплексне дослідження їх структури та властивостей. Це дає змогу одержати нові полімерні матриці — носії біологічно активних сполук, здатні до регульованої десорбції молекул–гостей (наприклад, лікарських речовин). При цьому важливим є те, що в таких системах можна очікувати посилення пролонгованого ефекту поліакриламідних гідрогелів з ротаксанвмісними фрагментами і уникнення міграції (вимивання) циклодекстринів у процесі їх експлуатації.

Раніше [25, 26] нами було одержано псевдоротаксан (ПР) на основі β-циклодекстрину і поліоксипропілендиметакрилату (ПОПДМ), комплексом різних методів підтверджено його утворення та досліджено структуру. Тому дана робота присвячена створенню і дослідженню структури полімерних матриць на основі зшитого поліакриламіду з різним вмістом ПР та встановленню його впливу на кінетику вивільнення лікарських препаратів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Для проведення експериментальної роботи використовували такі реагенти: β-циклодекстрин (β-ЦД) молекулярної маси (ММ) 1135 фірми Cyclolab Ltd. (Угорщина); акриламід (АА) ММ 71; метилен-біс-акриламід (МБАА) ММ 154; амоній персульфат (АПС) ММ 228 фірми Aldrich. Досліджувані ліки лоратадин (ЛР) ММ 383 та метопрололсукцинат (МТП) ММ 385 належать до найпоширеніших лікарських препаратів.

ІЧ-спектри записували на ІЧ-спектрометрі з Фур'є-перетворенням Bruker Tensor-37 (Німеччина) у діапазоні частот 400–4000 $см^{-1}$ з роздільною здатністю 4 $см^{-1}$. Структурні дослідження полімерних систем виконували методами ширококутового та малокутового розсіювання рентгенівських променів (ШКРРП і МКРРП) та піролітичної мас-спектрометрії (ПМС), який дозволяє оцінювати хімічні перетворення в полімерних речовинах за складом продуктів їх термодеструкції [27, 28]. Особливості близького упорядкування фрагментів макроланцюгів об'єктів вивчення при трансляції їх у просторі досліджували методом ШКРРП за допомогою рентгенівського дифрактометра ДРОН-4-07, рентгенооптична схема якого виконана на «проходження» первинного пучка рентгенівських променів крізь досліджуваний зразок. Наявність гетерогенної структури нанорозмірного типу в об'ємі полімерних систем встановлювали методом МК-РРП з використанням рентгенівської камери КРМ-1, в якій колімацію первинного пучка рентгенівських променів виконали за методом Краткі. Отримані експериментально ширококутові рентгенівські дифрактограми та профілі малокутового розсіювання рентгенівських променів нормували на величину розсіювального об'єму зразка та на фактор поглинання ним первинного пучка рентгенівського випромінювання. Усі рентгенографічні дослідження виконували в CuK_α-випромінюванні (довжина хвилі λ = 0.154 нм), монохроматизованому Ni-фільтром.

Мас-спектри були отримані на мас-спектрометрі МХ-1321, який забезпечує визначення компонентів газових сумішей у діапазоні масових чисел 1–4000, у відповідності з методикою, описаною у роботі [29]. Маса зразків становила 0.25 мг. Одержані мас-спектри продуктів деструкції порівнювали з наведеними в каталогах [30].

Теплофізичні характеристики зразків досліджували методом ДСК на установці Universal V4.7A TA Instruments DSC Q2000 (США). Аналіз проводили в температурному інтервалі від –80 до 200 °С, маса зразка становила 10–20 мг, швидкість нагрівання — 20 град/хв. УФ-спектри записували на UV-Vis-спектрофотометрі UV-2401 PC фірми Shi-

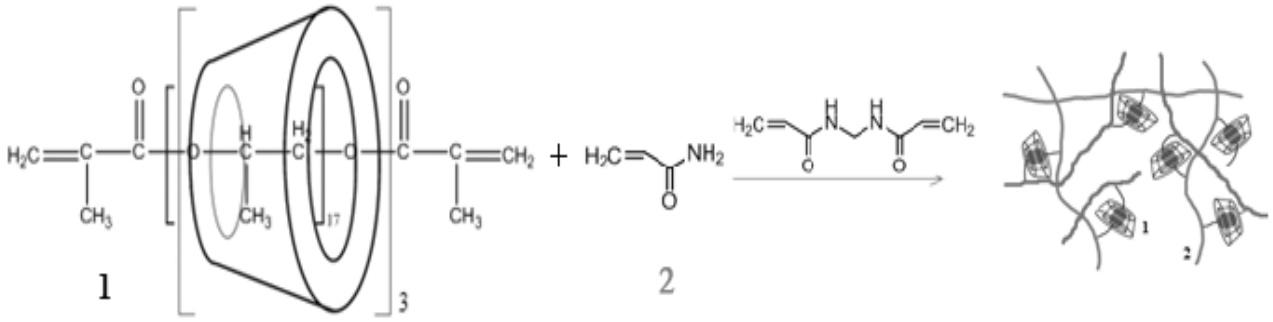

Рис. 1. Схема одержання полімерних матриць на основі β-циклодекстринвмісного псевдоротаксану (*1*) та поліакриламіду (*2*).

madzu (Японія) з діапазоном частот 190–800 нм.

Синтез β-циклодекстринвмісного псевдоротаксану (β-ЦД-ПР) на основі β-циклодекстрину (β-ЦД) та поліоксипропілендиметакрилату (ПОПДМ) виконували за методикою, описаною в роботах [25, 26]. Полі - акриламідні матриці з β-ЦД-ПР одержували за методикою, згідно з якою приєднання молекул β-ЦД-ПР до поліакриламідних (ПАА) ланцюгів відбувається одночасно з формуванням ПАА матриці з акриламіду та метилен-біс-акриламіду, як показано на рис. 1.

Наважки 0.01, 0.017, 0.02, 0.04 ммоль (або 0.05, 0.08, 0.1, 0.2 г) ПР розчиняли в 1 мл диметилформаміду та додавали (0.015 г) АПС. Потім додавали 4 ммоль АА (0.3 г) і 0.097 ммоль МБАА (0.015 г), перемішували за кімнатної температури до розчинення суміші. Розчин реагентів витримували при 80 ºС протягом 2 год і залишали на добу за кімнатної температури. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою на фільтрі Шотта, сушили і подрібнювали. Отриманий порошок висушували до сталої ваги за температури 80 ºС. Вихід полімерів становив від 70 до 90 %.

Досліджували зразки (1–4) матриць з різною концентрацією ПР, а саме: 5 % мас. β-ЦД-ПР (1), 8 (2), 10 (3), 20 % мас. (4).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Отримані сполуки охарактеризовано методом ІЧ-

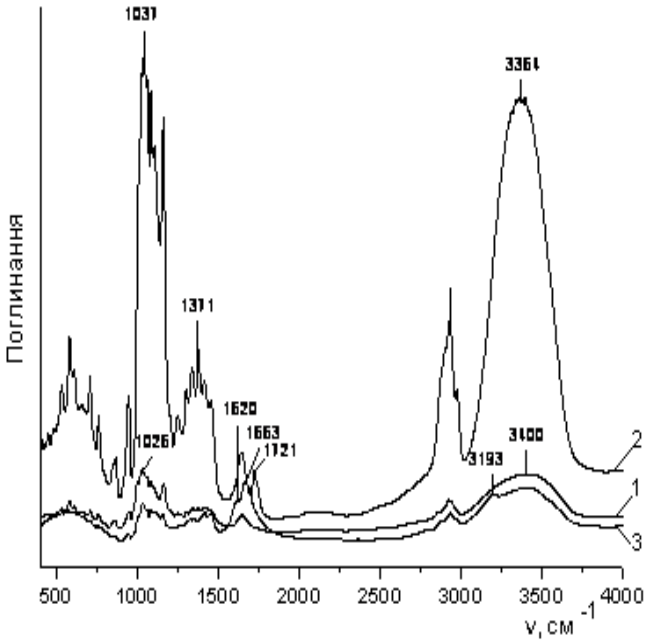

Рис. 2. ІЧ-спектри ПАА (*1*), β-ЦД-ПР (*2*) і полімерної матриці з 20 мас.% β-ЦД-ПР (*3*).

спектроскопії. У спектрі ПАА матриці, яка містить 20 % мас. ПР (рис. 2, крива *3*) спостерігаються смуги поглинання амідних груп (ν C=O та δNH_2) при 1653 і 1620 $см^{-1}$ відповідно, а також плече з δNH при 1528 $см^{-1}$, що характерно для поліакриламіду. Спостерігаються також смуги, пов'язані з валентними і деформаційними коливаннями CH_3-, CH_2-групи алкільного фрагмента ПОПДМ (2700–3100, 1300–1500 $см^{-1}$), смуга поглинання з ν 1721 $см^{-1}$, яка відповідає ν C=O естер-

ного фрагмента ПОПДМ, а також частоти валентних коливань ν ОН β-ЦД 3364 см$^{-1}$ (для вихідного β-ЦД — 3400 см$^{-1}$). У даному ІЧ-спектрі є також смуги поглинання в області 1000–1100 см$^{-1}$, що відповідають коливанням ν С–О глюкозидного кільця і глюкозидного містка макроциклу β-ЦД. Таким чином, аналіз ІЧ-спектра зразка 3 показує наявність β-циклодекстринвмісного ПР у поліакриламідній матриці.

Аналіз результатів піролітичної мас-спектрометрії показує, що термодеструкція β-ЦД-ПР відбувається з одним максимумом виділення летких компонентів за температури 280–290 °С (*J* = 167 ум.од.) (рис. 3, крива *1*). Мас-спектр β-ЦД-ПР при 280 °С фіксує наявність іонних фрагментів з *m*/*z* 59 (C_3H_7O), 87 ($C_5H_{11}O$), 101 ($C_5H_9O_2$) та 116 ($C_6H_{12}O_2$), які можна віднести до метакрилатних кінцевих груп, і таких самих летких компонентів, утворених при деструкції оксипропіленового ланцюга, а також летких продуктів термодеструкції глюкопіранозного кільця β-ЦД у положеннях 4, 5, 6 (іонні фрагменти з *m*/*z* 59, 60, 61, 73, 44, 57, 31 та ін.) та іонних фрагментів з масовим числом *m*/*z* 57 ($OCH(CH_3)CH$), 69 (C_3HO_2), 85 (C_5H_9O), 87 ($C_5H_{11}O$), 99 ($C_5H_7O_2$). Крім того, в мас-спектрі за цієї температури реєструються іонні фрагменти з *m*/*z* 126 та 144, які можна ідентифікувати як фрагменти глюкопіранозного кільця без двох ($C_6H_{10}O_5$–$2H_2O$) та без однієї ($C_6H_{10}O_5$–H_2O) молекули води відповідно.

Термограма ПАА (рис. 3, крива 2) містить три максимуми утворення іонних фрагментів — при 100, 272 і 340 °С. Мас-спектр ПАА при 100 °С фіксує лише три леткі продукти з *m*/*z* 17 (NH_3), 18 (H_2O) і 44 (CH_3CHO). При 272 °С у мас-спектрі реєструються 28 іонних фрагментів, серед яких леткі з *m*/*z* 15, 16, 47, 48, 54, 76 відсутні в мас-спектрі β-ЦД-ПР. При 340 °С відбувається, вочевидь, повне руйнування поліакриламідних молекул, оскільки кількість іонних фрагментів зростає до 50 одиниць. У мас-спектрі ПАА за цієї температури характерними є леткі з *m*/*z* 15, 16, 39, 54, 56, 67, 68, 96, 127 і 139.

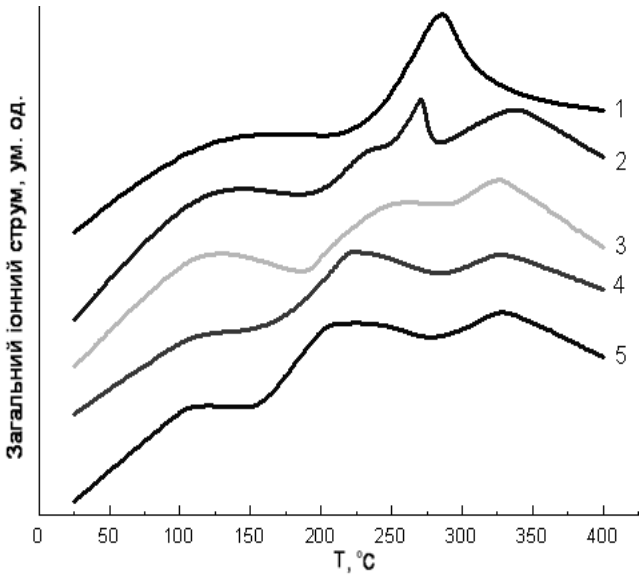

Рис. 3. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції псевдоротаксану β-ЦД-ПР (*1*), ПАА (*2*), зразків 1 (*3*), 3 (*4*) та 4 (*5*).

Термограми поліакриламідних матриць з різним вмістом псевдоротаксану, як і термограма ПАА, мають три інтервали термодеструкції (рис. 3, криві *3*–*5*), які зсуваються в бік нижчої температури порівняно з термограмою ПАА, при цьому показники загального іонного струму летких продуктів для зразків 1–3 також менші, ніж у ПАА (табл. 1). У мас-спектрах зразків 1–3 за температури максимуму виділення іонних фрагментів, а саме при 250, 220 і 210 °С відповідно, відсутні іонні фрагменти з *m*/*z* 47, 48, 54, 76, характерні для ПАА, а також іонні фрагменти з *m*/*z* 59, 61, 85, 87, 99, 126, 144, що реєструються, як було сказано вище, у мас-спектрі β-ЦД-ПР. Останнє може слугувати доказом утворення зв'язків між β-ЦД-ПР і макромолекулами ПАА за наведеною на рис. 1 схемою. Натомість в інтервалі третього мак-

Питома інтенсивність (*I*) основних іонних фрагментів у мас-спектрах досліджуваних об'єктів

m/z / *I* 10^4, ум. од.									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ПАА, 272 °C, *J* = 164 ум. од.									
18/5.08	**17**/2.83	**16**/1.08	**44**/1.07	**76**/0.31	**47**/0.23	**48**/0.22	**60**/0.20	**32**/0.18	**28**/0.15
β-ЦД-ПР, 280 °C, *J* = 163 ум. од.									
43/2.72	**44**/2.48	**31**/2.46	**60**/2.38	**29**/2.11	**57**/1.58	**73**/1.43	**41**/0.84	**126**/0.27	**144**/0.24
ПАА + 5% β-ЦД-ПР (зразок1), 250 °C, *J* = 124 ум. од.									
17/4.38	**16**/2.75	**18**/2.40	**44**/0.46	**73**/0.34	**43**/0.31	**57**/0.15	**30**/0.14	**55**/0.13	**15**/0.13
ПАА +10% β-ЦД-ПР (зразок 3), 220 °C, *J* = 123 ум. од.									
73/1.23	**17**/1.03	**18**/0.80	**44**/0.70	**16**/0.59	**42**/0.25	**30**/0.14	**58**/0.13	**28**/0.11	**15**/0.09
ПАА +20% β-ЦД-ПР (зразок 4), 210 °C, *J* = 132 ум. од.									
18/1.91	**17**/1.51	**73**/1.04	**44**/0.79	**16**/0.77	**28**/0.35	**42**/026	**30**/0.19	**29**/0.14	**60**/0.11
ПАА, 340 °C, *J* = 155 ум. од.									
43/1.10	**56**/0.82	**18**/0.67	**28**/0.57	**41**/044	**17**/0.43	**40**/0.36	**27**/0.33	**42**/0.32	**96**/0.30
β-ЦД-ПР, 320 °C, *J* = 110 ум. од.									
18/0.62	**44**/0.37	**43**/0.34	**28**/0.22	**27**/0.20	**41**/0.19	**57**/0.16	**29**/0.12	**17**/0.11	**69**/0.10
ПАА + 5% β-ЦД-ПР (зразок 1), 328 °C, *J* = 138 ум. од.									
44/1.69	**56**/1.09	**42**/0.95	**18**/0.92	**29**/0.79	**43**/0.72	**41**/0.49	**55**/0.46	**113**/0.43	**127**/0.43
ПАА +10% β-ЦД-ПР (зразок 3), 335 °C, *J* = 118 ум. од.									
18/0.59	**44**/0.42	**43**/0.26	**28**/0.23	**56**/0.22	**17**/0.16	**42**/0.14	**41**/0.13	**27**/0.11	**55**/0.08
ПАА +20% β-ЦД-ПР (зразок 4), 335 °C, *J* = 141ум. од.									
18/1.01	**44**/0. 87	**43**/0.72	**41**/0.44	**42**/0.43	**60**/0.43	**29**/0.42	**17**/0.30	**28**/0.27	**56**/0.22

симуму (температура понад 320 °C) у мас-спектрах зразків 1 і 3 реєструються ті самі леткі продукти, що і в мас-спектрі ПАА. Взагалі показники термодеструкції (загальний іонний струм, кількість іонних фрагментів та їх питома інтенсивність) для зразків 1 і 4 вищі, ніж для зразка 3, як видно з таблиці, де наведено десять летких продуктів з найбільшою питомою інтенсивністю, що реєструються в мас-спектрах усіх досліджуваних об'єктів. Таким чином, зразок 3, який містить 10 % мас. β-ЦД-ПР у поліакриламідній матриці, за всіма показниками є найбільш термостабільним. Вочевидь, ці 10 % забезпечують оптимальну структурну організацію полімерної матриці на основі зшитого поліакриламіду та β-ЦД-вмісного псевдоротаксану.

Результати піролітичної мас-спектрометрії корелюють з даними, одержаними методом диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК). На рис. 4 наведено термограми полімерної матриці ПАА (крива *1*), β-ЦД ПР (крива *2*) та полімерних матриць із різним вмістом β-ЦД-ПР (криві *3–5*). На термогра-

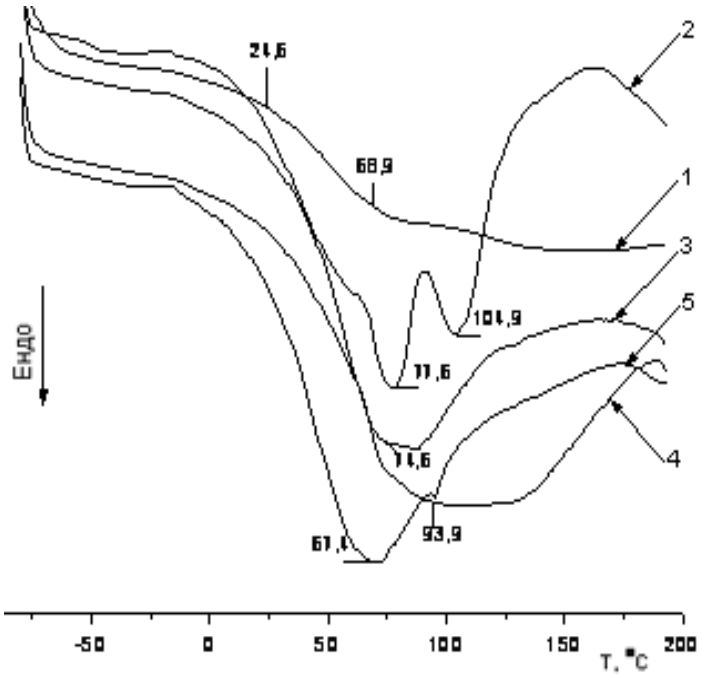

Рис. 4. Калориметричні криві ПАА (*1*), β-ЦД-ПР (*2*) і полімерних матриць з вмістом β-ЦД-ПР 5 (*3*), 10 (*4*), 20 % мас. (*5*).

мі β-ЦД-ПР спостерігається температура склування поліоксипропіленових гнучких ланцюгів ПОПДМ (рис. 4, крива *2*) і два широкі піки плавлення з максимумами при 77.5 і 104.9 °С (для β-ЦД — 85.5 °С), що може бути пов'язано з утворенням комплексів β-ЦД-ПР з різною кількістю молекул β-ЦД.

При введенні β-ЦД-ПР у полімерну матрицю ПАА на термограмах проявляється ендотермічний пік плавлення β-ЦД-ПР. Як видно з рис. 4, при зростанні вмісту β-ЦД-ПР у матриці ПАА сильніше проявляються його характеристики. Скажімо, при вмісті 20 % мас. β-ЦД-ПР (крива *5*) на термограмі маємо два ендотермічні піки. При вмісті 10 % мас. β-ЦД-ПР (крива *4*) ендотермічний пік широкий і зміщений у високотемпературну область, що може свідчити про рівномірний розподіл β-ЦД-ПР у матриці ПАА.

При проведенні аналізу рентгенівських дифрактограм зразків β-ЦД-ПР, полімерної матриці ПАА та полімерних матриць із різним вмістом β-ЦД-ПР виявлено, що кількість псевдоротаксану у полімерній матриці суттєво впливає на структуру полімерних систем (рис. 5). У вихідному стані β-ЦД-ПР має частково кристалічну структуру, на що вказує прояв кількох інтенсивних та малоінтенсивних дифракційних максимумів дискретного типу, судячи з їх кутової напівширини (крива *1*). Найбільш інтенсивні синглетні максимуми мають кутові положення ($2\theta_m$): 11.4°, 17.5° і 23.6°. Розмір кристалітів (L) β-ЦД-ПР у напрямку кутового положення вказаних трьох синглетних дифракційних максимумів, який визначали за методом Шеррера [31], становить, в середньому, $L \approx$ 6.0 нм. Оцінку відносного рівня кристалічності ($X_{кр}$) β-ЦД-ПР виконували за методом авторів роботи [32]. Встановлено, що в інтервалі кутів розсіювання від 9.4° до 26.8° рівень кристалічності β-ЦД-ПР $X_{кр} \approx$ 58 %.

На відміну від β-ЦД-ПР зразок поліме-

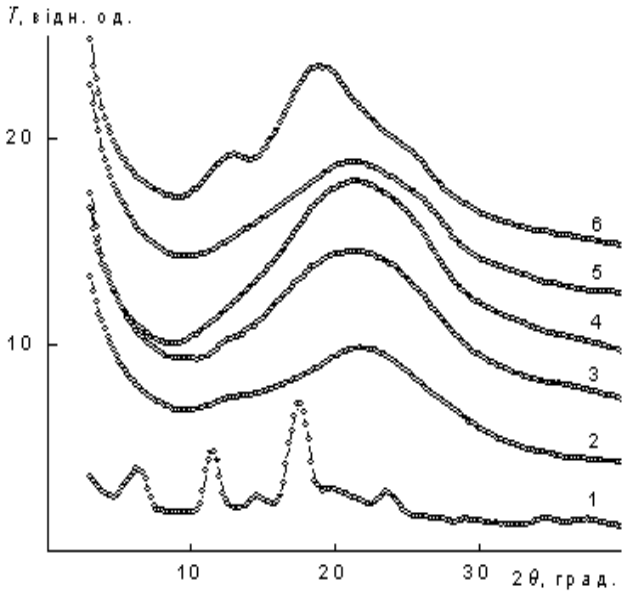

Рис. 5. Ширококутові рентгенівські дифрактограми β-ЦД-ПР (*1*), ПАА (*2*), зразків 1 (*3*), 2 (*4*), 3 (*5*) та 4 (*6*).

рної матриці ПАА характеризується близьким порядком при трансляції у просторі фрагментів міжвузлових молекулярних ланок акриламіду та зшиваючих молекулярних ланцюгів. На це вказує прояв на рентгенівській дифрактограмі цього зразка двох дифракційних максимумів дифузного (судячи з кутової напівширини) типу (аморфних гало) — малоінтенсивного дифракційного максимуму при $2\theta_m \sim 12.8^o$ та інтенсивного при $2\theta_m \approx 22.0^o$ (рис. 5, крива *2*). Якщо малоінтенсивне аморфне гало при $2\theta_m \sim 12{,}8^o$ характеризує близький трансляційний порядок фрагментів міжвузлових зшиваючих молекулярних ланцюгів, то інтенсивне аморфне гало при $2\theta_m \approx 22.0^o$ є проявом близького порядку при трансляції у просторі фрагментів акриламідних молекулярних ланок з амідними групами у бічних відгалуженнях. Період *d* близького упорядкування (тобто період чергування у просторі) фрагментів міжвузлових зшиваючих молекулярних ланцюгів та міжвузлових акриламідних молекулярних ланок з бічними амідними групами, згідно з рівнянням Брегга ($d = \lambda(2\sin\theta_m)^{-1}$), становить 0.69 і 0.40 нм відповідно.

Введення в об'єм полімерної матриці ПАА 5 % мас. β-ЦД-ПР (рис. 5, крива *3*) приводить до розширення вершини інтенсивного аморфного гало при зміні його кутового положення з $2\theta_m \approx 22.0^o$ (на дифрактограмі полімерної матриці) до $2\theta_m \approx 21.4^o$, тоді як незмінним залишається кутове положення вторинного по інтенсивності дифракційного максимуму дифузного типу ($2\theta_m \sim 12.8^o$), тобто в зразку 1 спостерігаються незначні зміни бреггівського періоду *d* близького порядку (з 0.40 до 0.41 нм) полімерної матриці.

При підвищенні вмісту β-ЦД-ПР (зразок 2) до 8 % мас. в об'ємі полімерної матриці суттєво зростає інтенсивність аморфного гало (рис. 5, крива *4*). Крім цього, на рентгенівській дифрактограмі полімерної матриці, в об'єм якої ввели 8 % мас. β-ЦД-ПР, відсутній вторинний по інтенсивності дифракційний максимум дифузного типу, що ідентифікує близький трансляційний порядок міжвузлових зшиваючих молекулярних ланок поліакриламіду.

На рентгенівській дифрактограмі зразка 3 (10 % мас. β-ЦД-ПР) на фоні аморфного гало при $2\theta_m \approx 21.4^o$ спостерігається прояв менш інтенсивного дифракційного максимуму дифузного (судячи по кутовій напівширині) типу при $2\theta_m \sim 25.2^o$ (рис. 4, крива *5*). Звертає також на себе увагу значно вища (порівняно з дифрактограмою зразка 1) інтенсивність розсіювання рентгенівських променів в інтервалі кутів 2θ від 11° до 18°, при цьому кутова залежність інтенсивності має лінійний характер. Це вказує на існування в цій області кутів інших структурних ефектів.

На дифрактограмі зразка 4 спостерігається прояв трьох дифракційних максимумів дифузного типу при $2\theta_m \approx 12.8^o$, $19{,}0^o$ та $\sim 24.6^o$. Останній ($2\theta_m \sim 24.6^o$) дифракційний максимум спостерігається і для зразка 2, але при $2\theta_m \sim 25.2^o$. Вочевидь, внаслідок значної кількості міжмолекулярних водневих зв'язків за участю первинних гідроксильних груп β-ЦД-ПР та амідних груп полімерної матриці ПАА вказані вище дифракційні максимуми, які характеризують частково кристалічну структуру β-ЦД-ПР, при концентрації 10 і 20 % мас. β-ЦД-ПР в об'ємі полімерної матриці мають вигляд дифракцйних максимумів дифузного типу, зсунутих на $1–1.5^o$ в область більших кутів розсіювання 2θ.

Аналіз профілів інтенсивності малокутового розсіювання рентгенівських променів, проведений згідно з роботами [33, 34], показав, що полімерна матриця є структурно однорідною (гомогенною), тобто контраст електронної густини в її об'ємі $\Delta\rho \approx 0$ (рис. 5, крива *1*).

Натомість зразки 1, 2 і 4 мають гетерогенну структуру нанорозмірного типу, тобто в об'ємі цих зразків контраст електронної

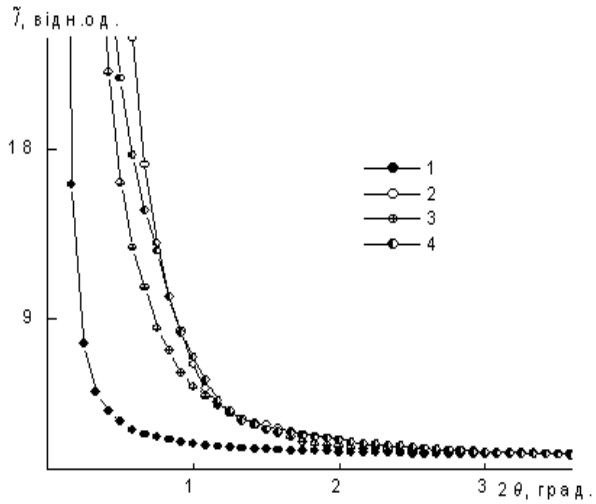

Рис. 6. Профілі інтенсивності малокутового розсіювання рентгенівських променів зразків вихідної полімерної матриці ПАА (*1*) та з вмістом в її об'ємі 5 (*2*), 8 (*3*) і 20 % мас. β-ЦД-ПР (*4*).

густини $\Delta\rho \neq 0$ ($\Delta\rho = \rho - \langle\rho\rangle$, де ρ, $\langle\rho\rangle$ — локальне і середнє значення електронної густини в двохфазовій системі [34]) (рис. 6, криві *2, 3*). Встановлено, що ці зразки мають значну інтенсивність розсіювання рентгенівських променів в області кутів (2θ) від 0.08 до 0.60°. Це може означати, що порівняно з вихідною полімерною матрицею в об'ємі зразків ПАА з β-ЦД-ПР існують досить значні за розміром області гетерогенності. Відсутність інтерференційного максимуму на профілях інтенсивності зразків 1 і 3 вказує на хаотичне розміщення областей гетерогенності нанорозмірного типу з різною величиною локальної електронної густини в об'ємі полімерної матриці.

За методом, описаним в роботі [35], визначали такий структурний параметр, як діапазон гетерогенності l_p (range of homogeneity) [36]. Цей структурний параметр безпосередньо пов'язаний із середнім розміром областей гетерогенності ($\langle l_1\rangle$і$\langle l_2\rangle$):

$$l_p = \varphi_2\langle l_1\rangle = \varphi_1\langle l_2\rangle,$$

де φ_1, φ_2 — об'ємні частки у двохфазовій системі ($\varphi 1+\varphi 2 = 1$).

Розрахунки показують, що зразок 1 має значення l_p = 41 нм, а для зразка 4 – l_p = 23 нм. Така різниця в показниках l_p може свідчити про те, що β-ЦД-ПР розподіляється в поліакриламідній матриці у зразку 1 більш неоднорідно, ніж у зразку 4.

Таким чином, комплексом фізико-хімічних методів встановлено утворення поліакриламідної матриці, яка містить приєднані

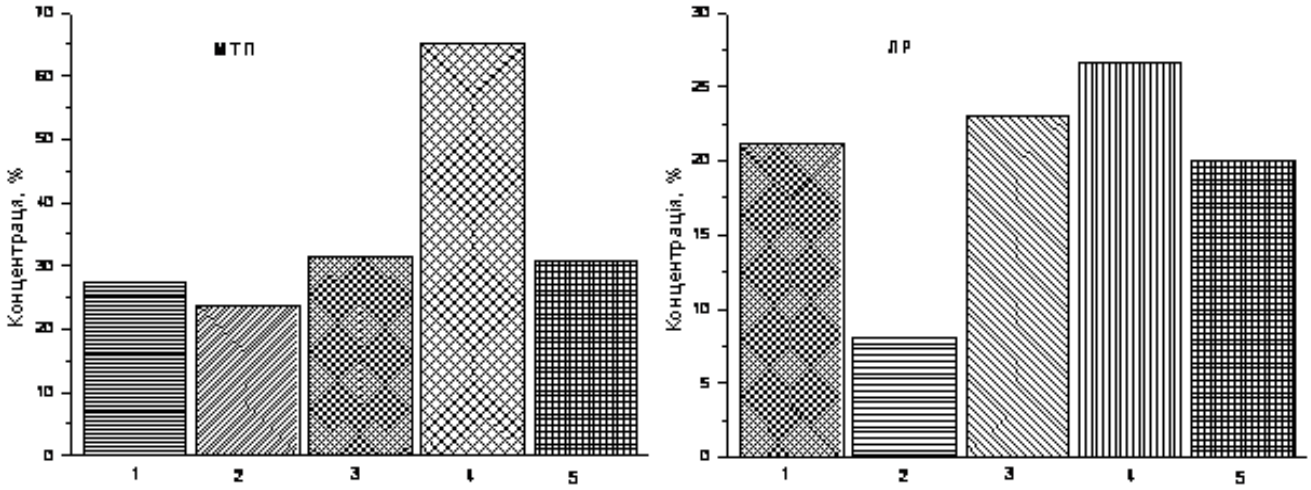

Рис. 7. Десорбція МТП та ЛР з полімерних матриць у водному середовищі з різним вмістом β-ЦД-ПР: 20 (1), 10 (2), 8 (3), 5 (4), 0 % мас. (5).

до поліакриламідних ланцюгів ланки β-циклодекстринвмісного псевдоротаксану.

Згідно з метою цієї роботи було виконано експерименти з вивчення здатності синтезованих матриць сорбувати та вивільняти лікарські речовини. У синтезовані матриці вводили лікарські препарати (ЛП) метопролол та лоратадин шляхом набухання матриць у водно-спиртовому розчині ЛП і досліджували кінетику вивільнення останніх. Для цього 30 мг кополімеру з ЛП заливали 4 мл дистильованої води. Після чого відбирали (відразу та через певні проміжки часу) проби по 3 мл, вимірювали концентрацію ЛП і повертали пробу до досліджуваного розчину. Відбір проб здійснювали протягом 24 год. Концентрацію вивільнених сполук встановлювали за допомогою УФ-спектроскопії, розраховуючи кількість препарату в розчині за допомогою калібрувального графіка. Оптичну густину для обчислення концентрації вимірювали в максимумах поглинання в більш довгохвильовій області (МТП — 274 нм, ЛР — 247 нм).

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що наявність β-ЦД впливає на десорбцію ЛП з полімерних матриць залежно від його вмісту. Наведені на рис. 7 результати дослідження кінетики вивільнення ЛП зі зразків полімерів вказують на те, що десорбція МТП та ЛР істотно уповільнюється (майже у 1.5 для МТП та в 2.5 рази для ЛР) за наявності 10 % мас. β-ЦД-ПР. Проте при подальшому збільшенні вмісту β-ЦД-ПР десорбція МТП не уповільнюється, а десорбція ЛР навіть прискорюється. Тому введення 10 % мас. β-ЦД-ПР у полімерну матрицю є оптимальним для уповільнення десорбції цих ЛП.

ВИСНОВКИ. Таким чином, комплексом фізико-хімічних і аналітичних методів було досліджено структуру та властивості полімерних матриць на основі зшитого поліакриламіду з різним вмістом β-ЦД-ПР. Методом ІЧ-спектроскопії та піролітичної мас-спектрометрії доведено наявність β- ЦД-ПР у полімерній матриці за характеристичними смугами поглинання β-ЦД. Методом ДСК виявлено, що за вмісту 10 % мас. β-ЦД-ПР рівномірно розподіляється в матриці ПАА, що також підтверджується даними рентгеноструктурного аналізу. Під час дослідження впливу β-ЦД-ПР на кінетику вивільнення лікарських препаратів лоратадину та метопрололу сукцинату було встановлено, що введення 10 % мас. β-ЦД-ПР у полімерну матрицю є оптимальним для уповільнення десорбції зазначених ліків.

ПОЛИАКРИЛАМИДНЫЕ МАТРИЦЫ НА ОСНОВЕ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНСОДЕРЖАЩЕГО ПСЕВДОРОТАКСАНА ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Л.В.Кобрина*, В.В.Бойко, С.В.Рябов., Л.А.Орел, С.И.Синельников, В.И.Штомпель

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Харьковское шоссе, 48, Киев, 02160, Украина
** e-mail: sergii.riabov@gmail.com*

Синтезирован β-циклодекстринсодержащий псевдоротаксан (β-ЦД-ПР) на основе β-циклодекстрина (β-ЦД) и полиоксипропилендиметакрилата и получены полимерные матрицы на основе сшитого полиакриламида с различным содержанием β-ЦД-ПР. Полученные соединения охарактеризованы методом ИК-спектроскопии. Структурные исследования полимерных систем выполняли методами широкоуглового и малоуглового рассеяния рентгеновских лучей и пиролитической масс-спектрометрии. Методом ДСК изучены теплофизические характеристики образцов. Установлено влияние количества псевдоротаксана в матрице на кинетику высвобождения лекарственных препаратов. В ходе исследования влияния псевдоротаксана на кинетику высвобождения лоратадина и метопролол-сукцината установлено, что введение 10 % мас. псевдоротаксана в полимерную матрицу является оптимальным для существенного замедления десорбции лекарственных препаратов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: β-циклодекстрин-содержащий псевдоротаксан, полиакриламидная матрица, пролонгированное действие, лекарственный препарат.

POLYACRYLAMIDE MATRIX BASED ON β-CYCLODEXTRIN-CONTAINING PSEUDOROTAXANE FOR DRUGS RELEASE: SYNTHESIS AND PROPERTIES

L.V.Kobrina, V.V.Boyko, S.V.Riabov, L.A.Orel, S.I.Sinelnikov, V.I.Stompel*

Institute of Macromolecular Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 48 Kharkivske shosse Str., Kyiv, 02160, Ukraine
** e-mail: sergii.riabov@gmail.com*

Formation and studying of different inclusion complexes, which could be attributed to the supramolecular structures, are still remaining among an actual topics in the modern polymer chemistry. The ability of cyclodextrins to selectively interact with a range of their size complementary molecules makes them promising objects for supramolecular chemistry. Therefore, we obtained polymer matrices involving acrylamide and methylene-bis-acrylamide with different content of pseudorotaxane based on β-cyclodextrin and polyoxypropylenedimethacrylate and confirmed their structures by different techniques (FTIR-spectroscopy, DSC and X-ray analysis). The presence of pseudorotaxane in polymer matrices was proved by monitoring β-cyclodextrin's bands stretching vibration (FTIR method). When analyzing X-ray profiles of polymer matrices with different content of pseudorotaxane, we found that the influence of pseudorotaxane is insignificant at its content of 5 and 8 % wt. In addition, the study of pseudorotaxane effect on the kinetics of drugs release revealed that the introduction of 10 wt.% of pseudorotaxane into the polymer matrices appreciably decelerates desorption of drugs and, thus this content being considered as an optimal one for this purpose. Also the polymer matrices' structure was studied by the pyrolysis mass spectrometry method. It has been determined the temperature decomposition, rate of total ion current, probable composition of ion fragments of samples and intensity of their isolation in the mass spectra of polyacrylamide with different content of pseudorotaxane during pyrolysis. Thus, the results obtained can be explained by the formation of specific intermolecular bonds emerged between pseudorotaxane fragments and chains of polymer matrice.

K e y w o r d s: polymer matrices, pseudorotaxane, β-cyclodextrin, polyacrylamide, realease kinetics, drug, pyrolysis mass spectrometry, structure.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Kumari A., Yadav S. K., Yadav S. C.* Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. - 2010. - **75**. -P. 1–18.
2. *Polymeric* Drugs and Drug delivery systems / Ed. Ottenbrite R.M., Kim S.W. -CRC Press LLC, 2019.
3. *Senapati S., Mahanta A. K., Kumar S., Maiti P.* Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance // Signal Transduction and Targeted Therapy. -2018.- **3**. - P. 1–9.
4. *Орел Л.А., Рябов С.В., Кобріна Л.В., Гончаренко Л.А.* Полімери природного походження як наноматриці для транспорту лікарських препаратів // Полімер. журн. -2016. -**38**, № 3. -С. 185–191.
5. *Jain K. K.* Drug Delivery Systems – An Overview // Methods in Molecular Biology. -2008. -**437**. -P. 1–50.
6. *Balamuralidhara V., Pramodkumar T.M., Srujana N. et al.* pH Sensitive Drug Delivery Systems: A Review // Amer. J. Drug Discovery and Development. -2011. -**1**. -P. 24–48.
7. *Вакулюк П. В., Фуртат І. М., Вортман М. Я. та ін.* Синтез та характеристика pH-чутливих гідрогелів як матриць для інкорпорації лікарських препаратів // Наук. записки НаУКМА. Хімічні науки і технології. -2012 -**131**. -С. 23–27.
8. *Самченко Ю.М., Коновалова В.В., Крикля С.О. Пасмурцева Н.О.* Нанорозмірні ферогідрогелі на основі N-ізопропілакриламіду для контрольованого транспорту лікарських препаратів // Полімер. журн. -2015. -**37**, № 4. -С. 416–422.

9. *Фігурка Н.В., Носова Н.Г., Стасюк А.В. та ін.* Синтез та властивості гетерогідрогелевих матеріалів // Вісн. Націон. ун-ту «Львівська політехніка». Сер. Хімія, техноогія речовин та їх застосування. -Львів: Вид-во Львів. Політехніки. -2017.-№ 868. -С. 333–340.

10. *Chen W.-H., Liao W.-C., Sohn Y. et al.* Drug Carriers: Stimuli-Responsive Nucleic Acid-Based Polyacrylamide Hydrogel-Coated Metal–Organic Framework Nanoparticles for Controlled Drug Release // Adv. Funct. Materials. -2018. -**28**, № 8. 1705137.

11. *Liu X., Zhang Q., Li K. et al*. Multipurpose and Durable Adhesive Hydrogel Assisted by Adenine and Uracil from Ribonucleic Acid. // Chem. A Europ. J. -2018. -**24**, № 56. -P. 15119–15125.

12. *Panyam J., Labhasetwar V.* Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue // Adv. Drug Deliv. Rev. -2003. -**55**, № 3. -P. 329–347.

13. *Kumari A., Yadav S. K., Yadav S. C.* Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. -2010. -**75**. -P. 1–18.

14. *Loftsson T., Duchene D.* Cyclodextrins and their pharmaceutical applications // Int. J. Pharm. -2007. - **329**, № 1–2. -P. 1–11.

15. *Sharma N., Baldi A.* Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview // Drug Delivery. -2016. -**23**, № 3. -P. 729–747.

16. *Орел Л.А., Рябов С.В., Кобріна Л.В., Гончаренко Л.А.* Полімерні гідрогелі на основі циклодекстринів як носії лікарських препаратів: синтез і фізико-хімічні властивості // Полімер. журн. -2015. -**37**, № 4. -С. 330–340.

17. *Brewster M. E., Loftsson T.* Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers // Adv. Drug Delivery Rev. -2007. -**59**, № 7. -P. 645–666.

18. *Shelley H.,Babu R.J.* Role of cyclodextrins in nanoparticle-based drug delive-rysystems // J. Pharm. sciences. -2018. -**107**, № 7. -P. 1741–1753.

19. *Poudel A. J., He F., Huang L. et al.* Supramolecular hydrogels based on poly (ethylene glycol)poly (lactic acid) block copolymer micelles and α-cyclodextrin for potential injectable drug delivery system. // Carbohydrate Polymers. -2018. -**194**. -P. 69–79.

20. *Hammoud Z., Khreich N., Auezova L. et al.* Cyclodextrin-membrane interaction in drug delivery and membrane structure maintenance // Int. J. Pharm. -2019. -**564**. -P. 59–76.

21. *Alvarez Lorenzo C., Rosa dos Santos J.F., Sosnik A. et al.* Hydrogels with cyclodextrins as highly versatile drug delivery systems // Hanbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications, D.B. Stein Ed. -New York: Nova Science Publ., 2009. -P. 1–42.

22. *Bibby D.C., Davies N.M., Tucker I.G.* Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems // Int. J. Pharm. –2000. **–197**. –P. 1–11.

23. *Babu R.J., Dayal P., Singh M.* Effect of cyclodextrins on the complexation and nasal permeation of melatonin // Drug Deliv. -2008. -**15**. -P. 381–388.

24. *Tonelli A.E.* Nanostructuring and functionalizing polymers with cyclodextrins // Polymer. -2008. -**49**. -P. 1725–1736.

25. *Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В. та ін.* Синтез та властивості β-циклодекстринвмісного псевдоротаксану // Укр. хим. журн. -2017. -**83**, № 8. -С. 88–93.

26. *Orel L., Kobrina L., Sinelnikov S. et al.* β-cyclodextrin-containing pseudorotaxanes as building blocks for cross-linked polymers // J. Inclusion Phenomena and Macrocycl. Chem . -2018. -№ 9. –P. 1–8.

27. *Бейнон Дж.* Масс-спектрометрия и ее применение в органической химии. -Пер. с англ. -М.: Мир, 1964.

28. *Хмельницкий Р.А., Лукашенко И.М., Бродский Е.С.* Пиролитическая масс-спектрометрия высокомолекулярных соединений. -М.: Химия, 1980.

29. *Бойко В.В., Рябов С.В., Кобрина Л.В. та ін.* Процеси біодеградації сегментованих поліуретанів // Укр. хим. журн. -2007. -**73**, № 7. -С. 51–60. *Каталог* сокращенных масс-спектров. -Новосибирск: Наука, 1981.

30. *Каталог* сокращенных масс-спектров. -Новосибирск: Наука, 1981.

31. *Mathews J.L., Peiser H.S., Richards R.B.* The X-ray measurement of the amorphous content of

polyethelene samples // Actacryst. -1949. **-2**, № 1. -P. 85–90.

32. *Мартынов М.А., Вылегжанина К.А.* Рентгенография полимеров. -Л.: Химия, 1972.
33. *Ruland W.* Small-angle scattering of two-phase systems: Determonation and significance of systematic deviations from Porod's law // J. Appl. Cryst. -1971. **-4**, № 1. -P.70–73.
34. *Штомпель В.И., Керча Ю.Ю.* Структура линейных полимеров. -Киев: Наук. думка, 2008.
35. *Perret R., Ruland W.* Eine verbesserte Auswertungsmethode fur die Rontgen-kleinewinkelstreuung von Hochpolymeren // Kolloid Z.–Z. Polymere. -1971. **-247**, №.1–2. -P. 835–843.
36. *Guinier A., Fourner G.* Small-angle scattering of X-rays. -New York: John Wiley Sons, 1955.

REFERENCES

1. Kumari A., Yadav S. K., Yadav S. C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems . *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2010. **75:** 1.
2. Polymeric Drugs and Drug delivery systems .Ed. Ottenbrite R.M., Kim S.W. (CRC Press LLC, 2019).
3. Senapati S., Mahanta A. K., Kumar S., Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2018. **3**: 1.
4. Orel L.A., Riabov S.V., Kobrina L.V., Goncharenko L.A. Natural polymers as a nanomatrices for the transport of drugs. *Polymer Journal*. 2016. **38** (3): 185. [in Ukrainian].
5. Jain K.K. Drug Delivery Systems – An Overview. *Methods in Molecular Biology*. 2008. **437**: 1.
6. Balamuralidhara V., Pramodkumar T. M., Srujana N., Venkatesh M.P., Gupta N.V., Krishna K.L., Gangadharappa H.V. pH Sensitive Drug Delivery Systems: A Review. *American Journal of Drug Discovery and Development.* 2011. **1**: 24.
7. Vakuliuk P., Furtat I., Vortman M., Sheremet A., Bondarenko K., Burban A., Shevchenko V. Synthesis and characterization of ph-sensitive hydrogel as matrices for incorporation of medications. *NaUKMAchem.* 2012. **131**: 23. [in Ukrainian].
8. Samchenko Yu., Konovalova V., Kryklua S., Pasmurceva N. Nanosized ferrohydrogels based on N-isopropilacrylamide for controlled drug resease. *Polymer Journal*. 2015. **37** (4): 416. [in Ukrainian].
9. Fihurka N.V., Nosova N.G., Stasiuk A.V., Nagornyak M.I., Hermanovych S.B., Samaryk V.Ya**.** Synthesis and properties of heterohydrogel materials. *Visnyk Natsionalnoho universytetu "Lvivska politekhnika". Ser. Khimiia, tekhnolohiia rechovyn ta yikh zastosuvannia.* 2017. **868**: 333. [in Ukrainian].
10. Chen W.-H., Liao W.-C., Sohn Y.S., Fadeev M., Cecconello A., Nechushtai R., Willner I. Drug Carriers: Stimuli-Responsive Nucleic Acid-Based Polyacrylamide Hydrogel-Coated Metal–Organic Framework Nanoparticles for Controlled Drug Release. *Advanced Functional Materials.* 2018. **28** (8): 1705137.
11. Liu X., Zhang Q., Li K., Duan L., Gao G. Multipurpose and Durable Adhesive Hydrogel Assisted by Adenine and Uracil from Ribonucleic Acid. *Chemistry A European Journal*. 2018. **24** (56): 15119.
12. Panyam J., Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. **55** (3): 329.
13. Kumari A., Yadav S.K., Yadav S.C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010.**75**: 1.
14. Loftsson T., Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics.* 2007. **329** (1–2): 1.
15. Sharma N., Baldi *A.* Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview . *Drug Delivery*. 2016. **23** (3): 729.
16. Orel L.A., Riabov S.V., Kobrina L.V., Goncharenko L.A. Polymer hydrogels based on cyclodextrins as carriers for drugs: synthesis and physicochemical propeties. *Polymer Journal*. 2015. **37** (4): 330. [in Ukrainian].
17. Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as

pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. **59** (7): 645.

18. Shelley H., Babu R.J. Role of cyclodextrins in nanoparticle-based drug delivery systems . *Journal of pharmaceutical sciences.* 2018. **107** (7): 1741.

19. Poudel A.J., He F., Huang L., Xiao L., Yang G. Supramolecular hydrogels based on poly (ethylene glycol)-poly (lactic acid) block copolymer micelles and α-cyclodextrin for potential injectable drug delivery system. *Carbohydrate Polymers*. 2018. **194**: 69.

20. Hammoud Z., Khreich N., Auezova L., Fourmentin S., Elaissari A., Greige-Gerges H. Cyclodextrin-membrane interaction in drug delivery and membrane structure maintenance. *International Journal of Pharmaceutics* . 2019. **564**: 59.

21. Alvarez Lorenzo C., Rosa dos Santos J.F., Sosnik A., Torres Labandeira J.J., Conchei-ro A. Hydrogels with cyclodextrins as highly versatile drug delivery systems. In: *Hanbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications*. D.B.Stein Ed. (New York: Nova Science Publishers, 2009).

22. Bibby D.C., Davies N.M., Tucker I.G. Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. *Int. J. Pharm.* 2000. **197**: 1.

23. Babu R.J., Dayal P., Singh M. Effect of cyclodextrins on the complexation and nasal permeation of melatonin. *Drug Deliv*. 2008. **15**: 381.

24. Tonelli A.E. Nanostructuring and functionalizing polymers with cyclodextrins. *Polymer.* 2008. **49**: 1725.

25. Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I., Shtompel V.I., Boyko V.V., Riabov S.V. Synthesis and properties of β-cyclodextrin-containing pseudorotaxane. *Ukrainian Chemistry Journal.* 2017. **83** (8): 88. [in Ukrainian].

26. Orel L., Kobrina L., Sinelnikov, S. Boiko V., Dem--chenko V., Riabov S. β-cyclodextrin-containing pseudorotaxanes as building blocks for cross-linked polymers. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* . 2018. (9): 1.

27. Beynon J.H. Mass-spectrometry and its applications to organic chemistry. Trans. From English. (Moscow: World, 1964). [in Russian].

28. Hmelnitskiy R.A., Lukashenko I.M., Brods-kiy E.S. Pyrolysis Mass-spectrometry of Macromolecular Compounds. (Moscow: Chemistry, 1980). [in Russian].

29. Boyko V.V., Riabov S.V., Kobrina L.V., Dmitrieva T.V., Shtompel' V.I., Gayduk R.L., Kercha Yu.Yu. Biodegradation processes of segmented polyurethanes. *Ukrainian Chemistry Journal.* 2007. **73** (7): 51. [in Russian].

30. *Catalogue of downsized mass spectra*. (Novosibirsk: Science, 1981). [in Russian].

31. Mathews J.L., Peiser H.S., Richards R.B. The X-ray measurement of the amorphous content of polyethelene samples. *Actacryst.* 1949. **2** (1): 85.

32. Martynov M.A, *Radiography of polymers*. (Leningrad: Chemistry, 1972). [in Russian].

33. Ruland W. Small-angle scattering of two-phase systems: Determenation and significance of systematic deviations from Porod's law. *J. Appl. Cryst.*1971. **4** (1): 70.

34. Shtompel V.I., Kercha Y.Y. *Structure of linear polymers*. (Kiev: Naukova dumka, 2008). [in Russian].

35. Perret R., Ruland W. Eine verbesserte Auswertungsmethode fur die Rontgen-kleine-winkel-streuung von Hochpolymeren. *Kolloid Z.–Z. Polymere.* 1971. **247**. (1–2): 835.

36. Guinier A., Fourner G. Small-angle scattering of X-rays. (New York: John Wiley Sons, 1955).

Надійшла 4.07.2019