

А. А. Ханнанов, М. П. Кутырева, Н. А. Улахович,  
А. Р. Гатаулина, Л. Я. Захарова, Г. А. Кутырев, М. А. Воронин, Е. В. Халдеева

## ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ДОКСОРУБИЦИНА ГИПЕРРАЗВЕТВЛЕННЫМИ ПОЛИЭФИРОПОЛИКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

*Ключевые слова:* гиперразветвленные полимеры, самоорганизация, транспорт лекарственных препаратов.

*Изучено инкапсулирование противоракового лекарственного препарата доксорубицина карбоксильными производными гиперразветвленного полиэфиropолиола третьей генерации (Boltorn H30). Размеры частиц совместных агрегатов доксорубицин-гиперразветвленная полиэфиropолиакриловая кислота варьируются от 30 до 200 нм. Размер агрегатов стабилен после загрузки и не меняется с течением времени.*

*Keywords:* hyperbranched polymers, self-organization, drug delivery.

*Studied the encapsulation of the anticancer drug doxorubicin carboxyl derivatives hyperbranched polyols third generation (Boltorn H30). The particle size of the joint units doxorubicin-hyperbranched polyesterpolyacrylic acid range from 30 to 200 nm. Size of the aggregates is stable after loading and does not change with time.*

### Введение

Одной из актуальных проблем современной биомедицинской химии является создание веществ, способных селективно захватывать, транспортировать в целевые органы и высвободить лекарственные препараты, имеющие малую биодоступность. Инкапсулирование подобных лекарств является наиболее перспективным и дешевым способом улучшения их фармацевтического действия. Например, известный антираковый препарат доксорубицин чрезвычайно эффективен, но обладает низкой биодоступностью. Улучшить биодоступность доксорубицина можно заключив его в биodeградируемые и нетоксичные макромолекулярные наноконтейнеры.

Гиперразветвленные полимеры (ГРП) являются наиболее подходящими системами для этих целей. Это обусловлено большим количеством функциональных групп на поверхности макромолекулы и уникальной сферической структурой ГРП [1-3]. Так гиперразветвленные полиэфиры на основе 2,2-бис(гидроксиметил)пропионовой кислоты (2,2-бис-МПА), вследствие небольшого размера мономерных звеньев обладают плотной упаковкой терминальных ОН-групп, но в то же время их ядро стерически не загружено. Синтез ГРП существенно менее трудоемок по сравнению с синтезом аналогичных по строению дендримеров [4].

В данной работе в качестве исходной платформы был использован коммерческий гиперразветвленный полиэфиropолиол Boltorn H третьей генерации (рис.1).

Модификация терминальных ОН-групп гиперразветвленного полиэфиropолиола различными функционализирующими реагентами является одним из самых эффективных методов вариации его структуры и свойств [5]. В результате такой модификации были синтезированы гиперразветвленные системы, содержащие карбоксильные, amino-, амидо- и силиламинные терминальные фрагменты, фосфор-, серо- и фторсодержащие группировки [6-10]. Модифицированные гиперразветвленные полиэфиры приобретают способность к самосборке и

образованию нанокапсул, способных удерживать лекарственные вещества. Таким образом, целью настоящей работы является синтез производных гиперразветвленных полиэфиropолиолов и оценка их способности связывать фармацевтические агенты, в том числе антираковые препараты.

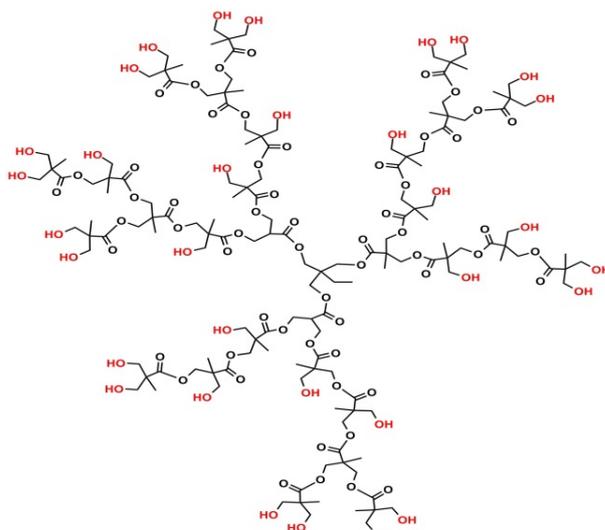


Рис. 1 - Структура гиперразветвленного полиэфиropолиола Boltorn H30 (1)

### Экспериментальная часть

В качестве платформ для синтеза функционализированных гиперразветвленных полиэфиropолиолов использован Boltorn H30 (1) на основе этоксилированного пентаэритрита (ядро) и диметилпропионовой кислоты в качестве мономера (32 гидроксильных группы,  $M_r=3608$  г/моль, гидроксильное число 525 мг/г КОН,  $t_{пл.}=140-145^{\circ}\text{C}$ ).

Модифицирующим агентом являлся малеиновый ангидрид (Alfa Aesar 99%). В синтезе были использованы органические растворители: диэтиловый эфир, ацетон, 1,4-диоксан, изопропиловый спирт и бензол, очищенные согласно стандартным методикам [11].

Содержание карбоксильных групп определяли титрованием растворенной навески исследуемого

вещества 0.1 н. водно-ацетоновым (1:1) раствором щелочи по методике [12].

В качестве противоопухолевого антибиотика использовался (8S-цис)-10-(3-амино-2,3,6-тридезоксигидро-α-Л-ликогексо-пиранозил)окси-7,8,9,10-тетра-гидро-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксилацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендион (Доксорубин (DOX)), код ATX L01DB01 фирмы TEVA Pharmaceutical Industries (Israel)

### Методика синтеза полиэфирополиакриловых кислот $VH30(COOH)_x$

Навеску Boltorn H30 (1) 4 г нагревали до 140°C, охлаждали до 50°C и затем растворяли в 10 мл ацетона (15 мл диоксана). К нагретому раствору Boltorn H30 добавляли 1.32 г (2), 2.64 г (3), 3.12 г (4) малеинового ангидрида, растворенного в 5 мл ацетона (2) или 6 мл диоксана (3,4) при мольных соотношениях 1:12, 1:24 и 1:28. Смесь перемешивали при температуре кипения растворителя 56°C в течение 14 часов для мольного соотношения 1:12 и 98°C для мольных соотношений 1:24 и 1:28 в течение 28 и 42 часов соответственно. После охлаждения смесь обрабатывали бензолом, образовавшийся желто-белый продукт отделяли и высушивали в вакууме. Получили 2.70 г (выход 67.56%) соединения (2), 2.70 г (выход 72.62%) соединения (3) и 2.35 г (выход 58.95%) соединения (4) в виде белых аморфных веществ.

Спектральные характеристики полученных соединений:

Соединение (2)  $VH30(CH=CHCOOH)_{12}$ :

ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3394 ( $OH_{связ}$ ); 2978 ( $CH_{3ас}$ ); 2945, 2883 ( $CH_{2ас}$ ,  $CH_{2с}$ ); 1721 ( $C=O$ ); 1643 ( $C=C$ ), 1465 (деформационные  $CH_{3с}$ ); 1375 (деформационные  $CH_{2с}$ ); 1214 ( $C-O$ ); 1119 ( $O-C$ )<sub>эфир</sub>.

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,14, 1,21, 1,32 уш.с ( $OC(O)CCH_3$ ); 3.63-3.72 м ( $OCH_2CH_2$ ); 4,11, 4,13 ( $C(CH_2OC)_4$ ); 4,28-4,30 м ( $CH_2OC(O)$ ); 6,40 с ( $-CH=CH-$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 18,1, 19,4, 20,7 ( $-CH_3$ ); 43,7 ( $C(CH_2OC)_4$ ); 50,5 ( $H_3C-C(CH_2)_2$ ); 64,9-68,9 ( $-CH_2-$ ); 132,1 ( $-CH=CH-$ ); 175,1 ( $-C=O$ ).

Соединение (3)  $VH30(CH=CHCOOH)_{24}$ :

ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3423 ( $OH_{связ}$ ); 2974 ( $CH_{3ас}$ ); 2941, 2883 ( $CH_{2ас}$ ,  $CH_{2с}$ ); 1725 ( $C=O$ ); 1643 ( $C=C$ ), 1465 (деформационные  $CH_{3с}$ ); 1371 (деформационные  $CH_{2с}$ ); 1218 ( $C-O$ ); 1119 ( $O-C$ )<sub>эфир</sub>.

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,14, 1,21, 1,32 уш.с ( $OC(O)CCH_3$ ); 3.63-3.72 м ( $OCH_2CH_2$ ); 4,11, 4,14 ( $C(CH_2OC)_4$ ); 4,28-4,30 м ( $CH_2OC(O)$ ); 6,40 с ( $-CH=CH-$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 17,1, 18,4, 19,7 ( $-CH_3$ ); 42,7 ( $C(CH_2OC)_4$ ); 49,5 ( $H_3C-C(CH_2)_2$ ); 64,0-67,6 ( $-CH_2-$ ); 133,2 ( $-CH=CH-$ ); 174,2 ( $-C=O$ ).

Соединение (4)  $VH30(CH=CHCOOH)_{28}$ :

ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3452 ( $OH_{связ}$ ); 2978 ( $CH_{3ас}$ ); 2949, 2891 ( $CH_{2ас}$ ,  $CH_{2с}$ ); 1721 ( $C=O$ ); 1638 ( $C=C$ ), 1466 ( $\delta(CH_{3с})$ ); 1375 ( $\delta(CH_{2с})$ ); 1222 ( $C-O$ ); 1119 ( $O-C$ )<sub>эфир</sub>.

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,13, 1,21, 1,32 уш.с ( $OC(O)CCH_3$ ); 3.64-3.71 м ( $OCH_2CH_2$ ); 4,11, 4,14

( $C(CH_2OC)_4$ ); 4,28-4,33 м ( $CH_2OC(O)$ ); 6,41 с ( $-CH=CH-$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 18,1, 19,4, 20,7 ( $-CH_3$ ); 43,8 ( $C(CH_2OC)_4$ ); 50,5 ( $H_3C-C(CH_2)_2$ ); 64,9-67,8 ( $-CH_2-$ ); 133,6 ( $-CH=CH-$ ); 175,2 ( $-C=O$ ).

### Методика формирования совместных агрегатов в системах $VH30(COOH)-DOX$

Для приготовления бинарных смесей  $VH30(COOH)_x-DOX$  использовался бидистиллят. В мерную колбу на 10мл вносили постоянную навеску доксорубина (0.46мМ), затем приливали от 25 мкл до 5 мл раствора гиперразветвленной полиэфирополиакриловой кислоты с концентрацией 1 мМ. Растворы доводили до 10 мл бидистиллированной водой и фильтровали через мембранные фильтры "Millipore" с диаметром пор 0.45 мкм для удаления пыли.

### Определение степени связывания доксорубина

Оценку степени связывания доксорубина проводили в бинарных системах  $VH30(COOH)_x-DOX$ . Для определения степени связывания осуществляли серию экспериментов по определению оптической плотности при  $\lambda = 485$  нм в бинарных смесях при постоянной концентрации доксорубина и переменной концентрации  $VH30(COOH)_x$ .

Концентрацию связавшегося доксорубина находили по разности между их исходной и оставшейся в растворе концентрациями методом спектрофотометрии по градировочному графику:

$$A(\text{смеси}) = -0.001 + 2253.36 \times C$$

Концентрацию связавшегося доксорубина определяли по формуле:

$$C(\text{связ}) = C(\text{DOX}) - \left( \frac{\left( \frac{A(\text{смеси}) + 0.001}{2253.36} \right) + 0.001}{2253.36} \right)$$

Исходя из количественного значения связанного доксорубина, рассчитывается степень связывания (%).

### Аппаратура

ИК-спектры поглощения веществ регистрировали на ИК Фурье-спектрометре, Spectrum 400 (Perkin Elmer) с приставкой НВПО Алмаз KRS-5: разрешение 4  $cm^{-1}$ , накопление 5 сканов, время регистрации 16 с, диапазон съёмки 4000-400  $cm^{-1}$ .

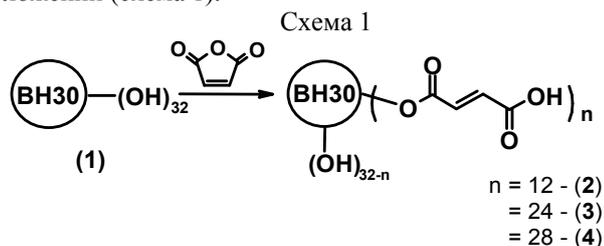
Электронные спектры поглощения снимали на спектрофотометре Lambda 750 (Perkin Elmer, UK) в области длин волн 190-1000 нм, при  $T = 25 \pm 0.01^\circ C$  с использованием термостатирующей системы, включающей термостатируемый держатель кювет, проточный термостат Julabo MB-5A и термостат Пельте РТР-1. Для измерения использовали кварцевые кюветы, толщина которых равна 1 см. Точность измерения оптической плотности (A) составляла  $\pm 1\%$ .

Спектры ЯМР в  $(CD_3)_2CO$  были записаны на многофункциональном спектрометре ЯМР с Фурье-преобразованием "Avance 400" (Bruker) с рабочей частотой 400 МГц на ядрах  $^1H$  и 125.77 МГц на ядрах  $^{13}C$ .

Размеры частиц измеряли методом динамического рассеяния света на анализаторе наночастиц «Malvern Zetasizer Nano» фирмы «Malvern» (Великобритания). Измерения проводили при угле рассеяния 1730. Перед измерениями образцы фильтровали через мембранные фильтры «Millipore» с диаметром пор 0.45 мкм для удаления пыли. Автокорреляционные функции флуктуаций интенсивности рассеянного света анализировали с использованием метода кумулянтов, позволяющего оценить распределение агрегатов по размерам (ISO 13321:1996). Кислотное число (КЧ) определяли методом pH-метрического титрования по методике [12].

### Обсуждение результатов

Модификацией платформы гиперразветвленного полиэфиополиола третьей генерации Boltorn H30 малеиновым ангидридом синтезированы полидентатные гиперразветвленные полиэфиополикарбоновые кислоты (соединения 2, 3, 4), содержащие фрагменты акриловой кислоты в терминальном положении (схема 1).



Чистоту полученных продуктов контролировали методом ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье и ЯМР спектроскопии на ядрах  $^{13}C$  и  $^1H$ . В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений (2-4) сигналы протонов этенильного фрагмента  $-CH=CH-$  находятся в цис-положении, что соответствует наличию синглета при  $\delta H$  6.42 м.д. во всех соединениях. В спектре  $^{13}C$  сигналы данных протонов проявляются в виде дублета при резонансных частотах  $\delta C$  130.9 м.д.,  $\delta C$  130.7 м.д.

Кислотное число (КЧ) и содержание кислотных групп (n) в синтезированных соединениях определяли pH-метрическим титрованием по стандартной методике [12] (табл.1).

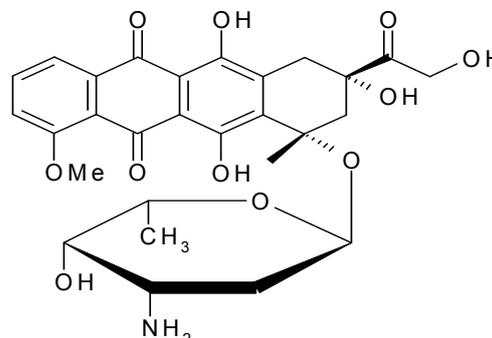
**Таблица 1 - Характеристики полиэфиополиакриловых кислот (n = 3,  $\rho = 0.95$ )**

Соединение, №	Степень функционализации (f, %)	Кислотное число, мг КОН/г	COOH, %
(2)	56.3	137.7±6.9	11.1±0.55
(3)	74.7	271.4±5.1	22.2±0.74
(4)	87.5	315.7±3.1	24.8±0.16

Гиперразветвленные полиэфиополиакриловые кислоты (2-4) обладают способностью к самоассоциации с образованием агрегатов [13, 14], по-

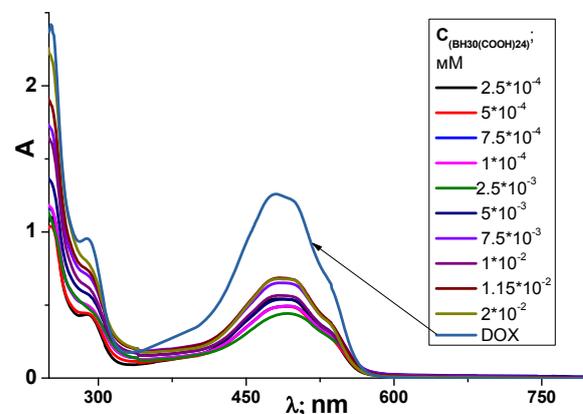
этому они могут быть использованы в качестве инкапсулирующих реагентов для фармацевтических препаратов.

В качестве объекта для инкапсуляции был выбран лекарственный препарат доксорубин (DOX) (рис. 2).



**Рис. 2 - Структурная формула противоопухолевого антибиотика доксорубин**

Данный цитостатический препарат относится к антибиотикам антрациклинового ряда, производится из даунорубина или продуцируется микроорганизмами *Streptomyces coeruleorubidus*, оказывает антимикотическое и антипролиферативное воздействие, эффективно воздействует более чем на 20 видов раковых опухолей, включая такие распространенные как рак молочной железы, рак щитовидной железы, рак желудка, саркома мягких тканей, рак яичников [15, 16]. Набор функциональных групп (ОН, С=О и COOH группами) в синтезированных гиперразветвленных полиэфиополикарбоновых кислотах обеспечивает комплиментарность их взаимодействия со структурными фрагментами доксорубина (ОН, С=О и NH<sub>2</sub> группы), следовательно, связывание лекарственного препарата. Метод УФ/ВИД спектроскопии был выбран для оценки связывания доксорубина в бинарных системах ВН30(COOH)<sub>12</sub>-DOX, ВН30(COOH)<sub>24</sub>-DOX и ВН30(COOH)<sub>28</sub>-DOX. Электронный спектр поглощения доксорубина содержит два максимума (рис.3).



**Рис. 3 - Электронные спектры поглощения в бинарной системе ВН30(COOH)<sub>24</sub>-DOX в водном растворе, CDOX=0.46 мМ**

Первый максимум при длине волны 290 нм и второй максимум при длине волны 450 нм имеет два плеча при 485 и 525 нм. Введение в раствор гиперразветвленных полиэфирополиакриловых кислот  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{12}$ ,  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{24}$  и  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{28}$  доксорубина приводит к уменьшению оптической плотности при всех длинах волн. Для оценки связывания доксорубина в бинарных системах  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{12}$ -DOX,  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{24}$ -DOX и  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{28}$ -DOX была изучена зависимость оптической плотности водных растворов, содержащих постоянную концентрацию DOX (0.46 мМ) при различной концентрации  $\text{ВН}(\text{COOH})_x$  (табл. 2)

Установлено, что наиболее эффективное связывание доксорубина наблюдается для системы  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{24}$ . Для данной системы связывание доксорубина происходит при всех концентрациях полимера с максимальным значением при соотношении полимер : доксорубин равном 1 : 46.

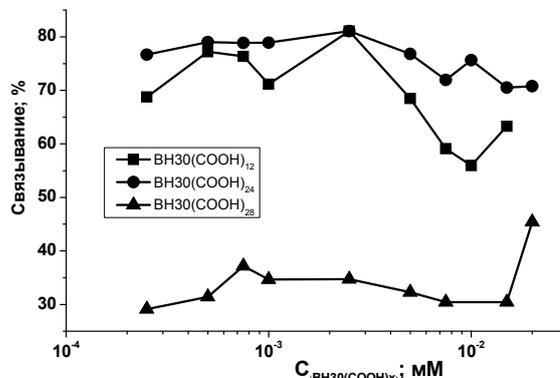
**Таблица 2 - Зависимость оптической плотности (А) в бинарных системах  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$ -DOX от концентрации  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$  при  $\lambda=485$  нм**

Концентрация $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$ , моль/л	$\text{ВН30}(\text{COOH})_{12}$	$\text{ВН30}(\text{COOH})_{24}$	$\text{ВН30}(\text{COOH})_{28}$
$2 \times 10^{-7}$	0.726	0.542	1.652
$5 \times 10^{-7}$	0.528	0.487	1.598
$7 \times 10^{-7}$	0.549	0.490	1.464
$1 \times 10^{-6}$	0.670	0.489	1.522
$2,5 \times 10^{-6}$	0.438	0.438	1.521
$5 \times 10^{-6}$	0.732	0.538	1.579
$7 \times 10^{-6}$	0.952	0.652	1.622
$1 \times 10^{-6}$	1.025	0.565	Опалесцирует
$1 \times 10^{-6}$	0.854	0.685	1.622
$2 \times 10^{-6}$	Опалесцирует	0.679	1.272

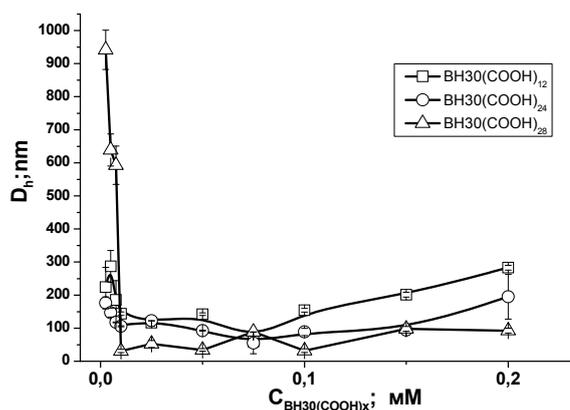
В свою очередь, в бинарной системе  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{12}$ -DOX также наблюдается связывание DOX при любых концентрациях полимера, которое при соотношении 1:46 достигает максимальной эффективности. В бинарной системе  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{28}$ -DOX наиболее эффективное связывание лекарственного препарата приходится на соотношение 1:23. Данные спектрофотометрии использованы для расчета степени связывания доксорубина полимерной капсулой, которая составила для  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{12}$ ,  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{24}$  и  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{28}$  80%, 78% и 47% соответственно (рис 4.)

Для оценки размеров совместных агрегатов в системах  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$ /DOX был использован метод динамического светорассеяния. Методом динамического светорассеяния зафиксировано образование совместных агрегатов  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$ -DOX во всех системах с размерами от 30 до 200 нм (рис. 5). Для систем  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{12}$ -DOX и  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{24}$ -DOX в областях концентраций полимера 0.01 мМ – 0.05 мМ наблюдается наименьший разброс частиц по размеру, что однозначно го-

ворит об образовании стабильных агрегатов. С ростом концентрации размер и разброс совместных агрегатов возрастает. Однако в системе  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{28}$ -DOX наблюдается резкое уменьшение размеров агрегатов с 1000 нм до 50 с ростом концентрации  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$ .



**Рис. 4 - Зависимость степени связывания доксорубина от концентрации  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$**



**Рис. 5 - Зависимость среднего гидродинамического диаметра в системах  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$ /DOX от концентрации полимера**

При дальнейшем росте концентрации размер агрегатов и их разброс меняются слабо. Из этого следует что, насыщение  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$  доксорубином происходит во всем диапазоне концентраций, а совместные агрегаты устойчивы.

Таким образом, синтезированы новые гиперразветвленные полиэфирополиакриловые кислоты третьей генерации  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$ , содержащие 12, 24 и 28 фрагментов акриловой кислоты в терминальных положениях. Доказано, что  $\text{ВН30}(\text{COOH})_x$  способны связывать антираковый препарат доксорубин. Эффективность связывания возрастает в ряду производных  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{28}$  -  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{24}$  -  $\text{ВН30}(\text{COOH})_{12}$ , что можно объяснить оптимальным соотношением в молекуле полимера (2) гидроксильных и карбоксильных групп, обеспечивающим наиболее сильное взаимодействие с комплементарными функциональными группами доксорубина. Гиперразветвленные полиэфирополиакриловые кисло-

ты ВН30(СООН)<sub>x</sub> потенциально могут быть использованы в качестве эффективных переносчиков доксорубина, обеспечивая его биодоступность.

### Литература

- 1) Aryal, S., Prabakaran, M., Pilla, S., Gong, S., 2009. Biodegradable and biocompatible multi-arm star amphiphilic block copolymer as a carrier for hydrophobic drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 44, 346–352.
- 2) Chen, S., Zhang, X.Z., Cheng, S.X., Zhuo, R.X., Gu, Z.W., 2008. Functionalized amphiphilic hyperbranched polymers for targeted drug delivery. *Biomacromolecules* 9, 2578–2585.
- 3) Agueros, M., Areses, P., Campanero, M.A., Salman, H., Quincoces, G., Penuelas, I., Irache, J.M., 2009. Bioadhesive properties and biodistribution of cyclodextrinpoly(anhydride) nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 37, 231–240.
- 4) Hibbeler R.C. *Statics and mechanics of materials*. New Jersey: Prentice Hall. 1995. 810 p.
- 5) Zou, J., Shi, W., Wang, J., Bo, J., 2005. Encapsulation and controlled release of a hydrophobic drug using a novel nanoparticle-forming hyperbranched polyester. *Macromol. Biosci.* 5, 662–668.
- 6) Nguyen, J., Steele, T.W.J., Merkel, O., Reul, R., Kissel, T., 2008a. Fast degrading polyesters as siRNA nano-carriers for pulmonary gene therapy. *J. Control. Release* 132, 243–251.
- 7) Reul, R., Nguyen, J., Kissel, T., 2009. Amine-modified hyperbranched polyesters as non-toxic, biodegradable gene delivery systems. *Biomaterials* 29, 5815–5824.
- 8) Низамов И.С., Шамилов Р.Р., Кутырев Г.А., Черкасов Р.А. Фосфорилирование полиэфиropолиолов Boltorn H20 и H40 пирокатехинхлорфосфитом // *Журнал органической химии*. -2010. –Т.46, №2, -С.302-303.
- 9) Кутырева М.П., Гатаулина А.Р., Кутырев Г.А., Низамов И.С., Улахович Н.А. аминосилильные производные гиперразветвленных полиэфиrow и их металлокомплексов // *Журнал Общей химии*. -2011, Т.81, вып.5, -С.873-874.
- 10) Cherkasov R.A., Gataulina A.R., Shamilov R.R., Nizamov I.S., Kuttyrev G.A. Phosphorylation and thiophosphorylation of oligomeric polyesterpolyols of Boltorn H20, H30 and H40. // *Phosphorus, Sulfer and Silicon and Related elements*. -2011, V.186, № 4, -P.1001-1002.
- 11) Потапов, В.М. *Органикум. Практикум по органической химии* / В.М. Потапов, С.В. Понаморёв // М.: Мир, 1979. — 453 с.
- 12) Торопцева А.М., Белогородская К.В., Бондаренко В.М. *Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений*. М.: Химия. 1972. 360 с.
- 13) Ханнанов А.А., Захарова Л.Я., Кутырева М.П., Гатаулина А.Р., Воронин М.П., Улахович Н.А., Кутырев Г.А. Самоагрегация в водных растворах модифицированных полиэфиrowполиолов третьей генерации. // *Вестник Казанского технологического университета*, 2012, Т. 15, № 11, С. 129-132.
- 14) Ханнанов А.А., Захарова Л.Я., Кутырева М.П., Гатаулина А.Р., Воронин М.П., Улахович Н.А., Кутырев Г.А., Солюбилизация гиперразветвленного полиэфиrowполиолола Boltorn H20 с помощью не ионного ПАВ Brij-35, *Вестник Казанского технологического университета*, 2013, Т. 16, №. 1, С. 132-135.
- 15) Y. Xiao, R. Jaskula-Sztul, A. Javadi, W. Xu, J. Eide, A. Dammalapati, M. Kunnimalaiyaan, H. Chen, S. Gong, Co-delivery of doxorubicin and siRNA using octreotide-conjugated gold nanorods for targeted neuroendocrine cancer therapy, *Nanoscale* 4 (2012) 7185–7193.
- 16) X.B. Xiong, A. Lavasanifar, Traceable multifunctional micellar nanocarriers for cancer-targeted co-delivery of MDR-1 siRNA and doxorubicin, *ACS Nano* 5 (2011) 5202–5213.

© **А. А. Ханнанов** – асп. каф. неорганической химии КФУ, arthann@gmail.com; **М. П. Кутырева** - канд. хим. наук, доц. каф. неорганической химии КФУ, mkutyreva@mail.ru; **Н. А. Улахович** – д-р хим. наук, проф. каф. неорганической химии КФУ, Nikolay.Ulakhovich@kpfu.ru; **А. Р. Гатаулина** - канд. хим. наук, ст. препод. каф. неорганической химии КФУ, alphaig@mail.ru; **Л. Я. Захарова** - д-р хим. наук, проф. каф. органической химии КНИТУ, зав. лаб. высокоорганизованных сред ИОФХ им.А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, lucia@iopc.ru; **Г. А. Кутырев** – д-р хим. наук, проф. каф. технологии переработки полимеров и композиционных материалов КНИТУ, genkutyrev@mail.ru; **М. А. Воронин** - канд. хим. наук, н.с. лаб. высокоорганизованных сред ИОФХ им.А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, voronin@iopc.ru; **Е. В. Халдеева** - канд. хим. наук, зав. лабораторией микологии Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии e\_khaldeeva@mail.ru