
**СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ
И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

**SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS
AND POLYMERIC COMPOSITES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-167-175>

УДК 541.64+543.51



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Синтез термочувствительных сополимеров
N-изопропилакриламида с гидрохлоридом
2-аминоэтилметакрилата**

В.Р. Дуфлот¹, А.В. Гайворонский^{1,2,*}, Е.И. Лобанова¹

¹Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова, Обнинск, 249033 Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

*Автор для переписки, e-mail: andrei.gaivoronsky@yandex.ru

Аннотация

Цели. В связи с увеличением числа онкологических заболеваний ведутся активные поиски в разработке новых радиофармацевтических препаратов. В этом аспекте значительный интерес представляют термочувствительные сополимеры, обладающие комплексом ценных физико-химических свойств. Данная работа посвящена разработке метода получения термочувствительных сополимеров, которые могут быть использованы в качестве носителя радионуклидов для создания терапевтического радиофармпрепарата для лечения солидных опухолей.

Методы. Методом радикальной сополимеризации в полярных растворителях синтезированы водорастворимые сополимеры на основе N-изопропилакриламида и гидрохлорида 2-аминоэтилметакрилата. Полученные сополимеры были охарактеризованы по составу молекулярным и гидродинамическим характеристикам с использованием гель-проникающей хроматографии, ИК-спектроскопии, потенциометрии и вискозиметрии. Температуру фазового перехода водных растворов сополимеров определяли по изменению оптической плотности от температуры.

Результаты. Был разработан метод получения сополимеров N-изопропилакриламида с 2-аминоэтилметакрилатом радикальной сополимеризацией в воде и 2-пропанол с содержанием гидрохлорида 2-аминоэтилметакрилата в сополимере до 23 моль-звено %. Изучено влияние второго сомономеров на температуру фазового перехода водных растворов

сополимеров. Увеличение содержания 2-аминоэтилметакрилата в сополимере приводит к смещению температуры фазового перехода, повышая ее. Установлено, что изменение температуры фазового перехода в зависимости от содержания звеньев 2-аминоэтилметакрилата в сополимере имеет прямолинейную зависимость при его содержании до 17 моль-звено %. Использование в качестве растворителя физиологического раствора хлорида натрия приводит к снижению температуры фазового перехода на два градуса.

Выводы. Метод получения термочувствительных сополимеров радикальной сополимеризацией при использовании в качестве растворителя 2-пропанола не позволяет создать носитель радионуклида. Растворы полученных низкомолекулярных олигомеров образуют коацерватные растворы, что неизбежно приведет к распространению радионуклида по организму. Сополимеры, полученные методом радикальной сополимеризацией в воде с содержанием второго сомономера 2-аминоэтилметакрилат от 10 до 17 моль-звено %, могут быть использованы в качестве носителя радионуклидов только при условии, что в качестве растворителя используются физиологический раствор хлорида натрия.

Ключевые слова: *N*-изопропилакриламид, 2-аминоэтилметакрилат, термочувствительные сополимеры, радикальная полимеризация, температура фазового перехода

Для цитирования: Дуфлот В.Р., Гайворонский А.В., Лобанова Е.И. Синтез термочувствительных сополимеров *N*-изопропилакриламида с гидрохлоридом 2-аминоэтилметакрилата. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(2):167–175. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-167-175>

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of thermosensitive copolymers of *N*-isopropylacrylamide with 2-aminoethylmethacrylate hydrochloride

Vladimir R. Dufлот¹, Andrey V. Gaivoronsky^{1,2,@}, Ekaterina I. Lobanova¹

¹*Karpov Institute of Physical Chemistry, Obninsk, 249033 Россия*

²*MIREA – Russian Technological University (M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia*

@Corresponding author, e-mail: andrei.gaivoronsky@yandex.ru

Abstract

Objectives. Due to the increasing number of oncological diseases, active research into developing new radiopharmaceuticals is underway. Thermosensitive copolymers have valuable physicochemical properties that can be harnessed to develop therapeutic radiopharmaceuticals for treating solid tumors. The aim of this study was to develop a method for producing thermosensitive copolymers that can find use as radionuclide carriers to create therapeutic radiopharmaceuticals for treating solid tumors.

Methods. Using radical copolymerization in polar solvents, we synthesized water-soluble copolymers based on *N*-isopropyl acrylamide and 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride. The resulting copolymers were characterized in terms of molecular composition and hydrodynamic properties using gel permeation chromatography, IR spectroscopy, potentiometry, and viscometry. Changes in optical density during temperature scanning helped determine the phase transition temperature (PTT) of aqueous copolymer solutions.

Results. We developed a method for preparing copolymers of *N*-isopropylacrylamide with 2-aminoethyl methacrylate using radical copolymerization in water and isopropanol with a content of 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride in a copolymer up to 23 mol %. We studied how the second comonomer affected the PTT of the aqueous copolymer solutions. An increase in the content of 2-aminoethyl methacrylate in the copolymer caused the PTT to increase. We

found that the change in the PTT depending on the content of 2-aminoethyl methacrylate units in the copolymer had a straightforward relationship with its content up to 17 mol %. The use of physiological saline as a solvent led to a temperature decrease of the phase transition by two degrees.

Conclusions. The method of producing thermosensitive copolymers by radical copolymerization in isopropanol does not allow creating a radionuclide carrier. Solutions of the obtained low-molecular weight oligomers form coacervate solutions, which will inevitably cause the radionuclide to spread throughout the body. The copolymers obtained by radical copolymerization in water with the content of the second comonomer 2-aminoethyl methacrylate from 10–17 mol % can be used as a radionuclides carrier provided that a physiological solution of sodium chloride is used as a solvent.

Keywords: *N*-isopropylacrylamide, 2-aminoethyl methacrylate, thermosensitive copolymers, radical polymerization, phase transition temperature

For citation: Dufлот V.R., Gaivoronsky A.V., Lobanova E.I. Synthesis of thermosensitive copolymers of *N*-isopropylacrylamide with 2-aminoethylmethacrylate hydrochloride. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(2):167–175 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-2-167-175>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из современных и эффективных методов лечения онкологических заболеваний является брахитерапия. Введение микроисточников внутрь опухоли или в около опухолевые ткани позволяет локализовать ионизирующее излучение в непосредственной близости от раковых клеток. Недостатками данного метода является сложность изготовления микроисточников и их дороговизна. Для лечения такого заболевания, как рак простаты, на одну операцию требуется от 40 до 80 микроисточников, а их количество зависит напрямую от тяжести заболевания [1].

Аналогом дорогих микроисточников может являться применение полимерных носителей радионуклидов. Для решения этой задачи применяют термочувствительные (со)полимеры, водные растворы которых имеют нижнюю критическую температуру растворения в области температур ниже физиологической температуры тела человека [2]. Введенный в опухоль водный раствор термочувствительного сополимера, с которым хелатно связан радионуклид, претерпевая фазовый переход, образует плотный гель, который и будет являться локальным источником излучения. Для этих целей могут быть использованы термочувствительные сополимеры на основе *N*-изопропилакриламида (НИПА) [3, 4]. Температура фазового перехода (ТФП) водного раствора гомополимера поли-*N*-изопропилакриламида (ПНИПА) находится в области 32 °С и почти не зависит от длины цепи полимерной молекулы.

В работе [5] описаны методы синтеза полимер-белковых термочувствительных конъюгатов на основе ПНИПА. Использование этих термочувствительных полимер-белковых конъюгатов в качестве носителя радионуклидов затруднено из-за особенностей фазового перехода, который происходит в области значений pH 3.5–5.5. В физиологических условиях (pH 7.35–7.45) полимер-белковый конъюгат не сможет образовывать плотный гель и неизбежно будет распространяться по всему организму. Авторы работы [6] разработали и запатентовали [7] способ получения термочувствительного полимер-белкового йодсодержащего радиофармпрепарата (РФП) с радиохимической частотой (РХЧ) 95–98%. В этой работе в качестве матрицы РФП использовали полимер-белковый конъюгат ПНИПА и глобулярного белка (бычьего сывороточного альбумина), к тирозиновым группам которого ковалентно присоединен радионуклид ¹³¹I. Недостатками этой разработки является сложность и многостадийность изготовления РФП. Очистка РФП от тройных поли-*N*-изопропилакриламид-¹³¹I гидратных комплексов колоночным методом повышает РХЧ, но снижает концентрацию препарата [8].

В работе [9] описан РФП на основе термочувствительного носителя – сополимера НИПА и аллиламина, к аминогруппам которого методом этерифицирования присоединен хелатор – диэтилен-триаминпентауксусная кислота (ДТПА). Возможным недостатком этого носителя может являться низкое содержание групп ДТПА, что обусловлено отсутствием достаточного количества звеньев аллиламина

в сополимере, к которым и присоединяются звенья ДТПА. Кроме того, при синтезе этого сополимера авторам не удалось получить образцы сополимера-носителя со средневязкостной молекулярной массой $M_n > 40$ кДа. Причиной этого является передача цепи на мономер, так называемая «аллильная деградиционная передача цепи». Низкомолекулярные соединения ПНИПА образуют коллоидную систему, подобно молочной дисперсии, поэтому в препарате авторы вынуждены были использовать полимер-загуститель ПНИПА со средней молекулярной массой $M_n \leq 100$ кДа для создания полимерной пространственной сетки [10].

Небольшое количество хелатирующих групп для связывания радионуклида может ограничить максимальную активность радиофармпрепарата для лечения опухолей. Увеличение количества функциональных аминогрупп в термочувствительном сополимере позволит избежать этой проблемы. Замена аллильного мономера на метакриловый мономер, содержащий аминогруппы, повысит молекулярную массу термочувствительного сополимера и позволит отказаться от полимера загустителя. В качестве этого сомономера можно использовать гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилат (ГХ АЭМ).

Целью работы является разработка способа получения термочувствительных сополимеров НИПА–АЭМ с содержанием АЭМ в сополимере до 23 моль-звено %, изучение их молекулярных и гидродинамических характеристик и определение влияния количества звеньев АЭМ в сополимере на температуру фазового перехода водных растворов сополимеров НИПА–АЭМ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали следующие реактивы: *N*-изопропилакриламид 97% (*Sigma-Aldrich*, Миссури, США); гидроперекись *трет*-бутила 70% водный раствор (*Sigma-Aldrich*); 2,2-азобисизобутиронитрил (*Вектон*, Санкт-Петербург, Россия); диэтиловый эфир, х.ч. (*МЕДХИМПРОМ*, Балашиха, Московская область, Россия); 1,2-дихлорэтан, х.ч. (*Экос-1*, Старая Купавна, Московская область, Россия); 2-пропанол, х.ч. (*Химкомплект*, страна-изготовитель Нидерланды); моноэтаноламин, х.ч. (*Экос-1*); метакрилоилхлорид, ч. (*Экос-1*); бидистиллят был получен в бидистилляторе лабораторном БЭ-4 (*Ливам*, Белгород, Россия). Метакрилоилхлорид дважды перегоняли перед использованием. Диэтиловый эфир перед применением освобождали от пероксидов [11] и перегоняли. Мономер ГХ АЭМ получали путем ацилирования по методу [12], выход составил 89%. Продукт реакции очищали двукратной перекристаллизацией в дихлорэтане. Строение мономера подтверждали методом

ИК-спектроскопии. ИК-спектры регистрировали на приборе ИК Фурье-спектрометр ФСМ1202 (*Инфраспек*, Санкт-Петербург, Россия), в таблетках КВг.

Сополимеры 1–4 (табл. 1) были получены гомогенной радикальной сополимеризацией в 2-пропанол. Инициатором полимеризации служил 2,2-азобисизобутиронитрил, концентрация которого во всех реакциях была одинаковой – 0.024 моль/л. Удаление кислорода проводилось трехкратным циклом замораживания-оттаивания с последующим вакуумированием, после этого ампулы запаивали и термостатировали. По истечении определенного времени ампулы вскрывали, содержимое высаждали в диэтиловый эфир при активном перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера и сушили под вакуумом.

Сополимеры 5–12 (табл. 2) были получены радикальной осадительной сополимеризацией в воде. Концентрация инициатора во всех реакциях составляла 0.01 моль/л. Удаление кислорода проводили продувкой аргона в течение 10 мин, затем ампулы запаивали и термостатировали. По истечении определенного времени ампулы вскрывали и лиофильно сушили в лиофилизаторе *Christ alpha 2-4 LSC plus* (*Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen*, Германия). Далее образцы растворяли в 10 мл 2-пропанола и высаждали в диэтиловый эфир при активном перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера и сушили под вакуумом.

Количественное содержание звеньев ГХ АЭМ контролировали по NH_2 -группам прямым и обратным потенциометрическим титрованием в этаноле, предварительно очищенном от альдегидов [13]. Качественное строение определяли ИК-спектрометрией в таблетках КВг по полосам поглощения, см^{-1} : 3500–3300 (νNH_2), 2974–2887 (νCH_3), 1734 ($\nu \text{C=O}$), 1653 ($\nu \text{C=O}$), 1541 (δNH_2), 1460 (δCH_3), 1074 ($\nu \text{C-O-C}$).

В ИК-спектре сополимера присутствует полоса 1653 см^{-1} , относящаяся к валентным колебаниям полос поглощения (C=O) амидной группы в ассоциированном состоянии. Полоса 1734 см^{-1} соответствует валентным колебаниям полос поглощения карбонильной группы (C=O) сополимерного звена гидрохлорида 2-аминоэтилметакрилата. Также, в спектре присутствует полоса 2380–2840 см^{-1} , характерная для солей аминогрупп [14].

Характеристическую вязкость растворов сополимеров определяли в 0.5 М водном растворе LiNO_3 при 20 °С в вискозиметре Уббелюде (*Лабтех*, Москва, Россия). Значение средневязкостной молекулярной массы M_n сополимеров определены с использованием уравнения Марка-Куна-Хаувинка [15], значения коэффициентов взяты для гомополимера ПНИПА и соответствуют $K = 4.7 \times 10^{-4}$, $\alpha = 0.61$.

Среднемассовую (M_w) и среднечисловую (M_n) молекулярные массы сополимеров изучали методом гельпроникающей хроматографии в диметилформамиде (*Лабтех*, Москва, Россия), который содержал 0.1 масс. % LiBr, при 50 °С на хроматографе GPC-120 (*Polymer Laboratories*, Великобритания). В качестве детектора использовали дифференциальный рефрактометр. Для разделения использовали две колонки PLgel 5 μ m MIXED B ($M = (5 \times 10^2) - (1 \times 10^7)$) (*Agilent Technologies*, Калифорния, США). Молекулярную массу (ММ) рассчитывали согласно калибровке, проведенной по узкодисперсным стандартам полиметилметакрилата.

Значения ТФП водных растворов сополимеров определяли из зависимости оптической плотности от температуры, которую получали спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Agilent 8453 UV-vision (*Agilent Technologies*). Соплимеры предварительно очищали от HCl эквимольным количеством 0.1 н раствора КОН в воде при $T = 50$ °С в течение 2 ч. Удаление низкомолекулярных соединений проводили диализом против воды в течение 2 суток в диализных мешках (*Orange Scientific OrDial*, Бельгия), с размером пор 12–14 кДа. Концентрация сополимера в исследуемых растворах во всех образцах составляла $c_{\text{пол}} = 1$ масс. %, в качестве растворителя использовали бидистиллированную воду или 0.9% раствор NaCl.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Условия проведения синтеза и свойства сополимеров, полученных радикальной сополимеризацией в 2-пропанол, представлены в табл. 1. Получены статистические сополимеры с содержанием звеньев ГХ АЭМ от 18.2 до 27.3 моль-звено %. Низкие значения ММ и конверсии сополимеров обусловлены передачей цепи на растворитель. Столь низкая ММ этих сополимеров не позволяет использовать их в качестве носителя радионуклидов без применения загустителя. В работе [16] показано, что термочув-

ствительные сополимеры на основе *N*-изопропилакриламида с $MM \leq 40 \times 10^3$ выделяются большей частью через почки в течение 48 ч, поэтому применение сополимеров с $MM \leq 40 \times 10^3$ в качестве носителя радионуклида не целесообразно.

Соплимеры, полученные методом радикальной осадительной сополимеризации в воде, обладали более высокими значениями конверсии и ММ по сравнению с сополимерами, полученными в 2-пропанол. Условия проведения сополимеризации и молекулярно-массовые характеристики представлены в табл. 2. Водный раствор сополимера **5**, синтезированный при высокой температуре, обладал ярко выраженной опалесценцией в отличие от образца **6**, синтезированного при температуре 50 °С. Наличие опалесценции у раствора сополимера, скорее всего, говорит о сшивании макромолекул в процессе синтеза. Поэтому все последующие сополимеры синтезировали при температуре 50 °С.

Увеличение мольной доли ГХ АЭМ в мономерной смеси приводит к увеличению выхода сополимера, но снижает его ММ. Наблюдаемое понижение ММ при увеличении концентрации исходного мономера скорее всего связано с ионными эффектами ГХ АЭМ, оказывающими влияние на захват радикала растущей цепочки (препятствуют росту цепи). Аналогичные результаты получены в статье [17], где данный эффект авторы объясняют возможной передачей цепи на молекулу мономера и полимер. Показано, что содержание аминогрупп в полученных сополимерах выше исходных концентраций и не зависит от глубины конверсии.

Узкое молекулярно-массовое распределение (ММР) для ряда образцов, вероятно, связано с фракционированием на стадиях выделения и очистки. Типичные кривые ММР для некоторых образцов представлены на рис. 1. Соплимеры **10–12**, полученные при начальной концентрации ГХ АЭМ ниже 0.1 моль/л, обладают M_w выше 10^5 . Сравнение сополимеров **6–9**, полученных в одинаковых условиях, говорит о том, что с ростом конверсии закономерно

Таблица 1. Условия синтеза и свойства сополимеров, синтезированных в 2-пропанол
Table 1. Synthesis conditions and properties of copolymers synthesized in 2-propanol

№	$[M_1]$, моль/л $[M_1]$, mol/L	$[M_2]$, моль/л $[M_2]$, mol/L	Температура, °С Temperature, °C	Время, ч Time, h	Конверсия, % Conversion, %	$[m_2]$, моль-звено % $[m_2]$, mol %	$M_n \times 10^{-5}$ $M_n \times 10^{-5}$
1	0.72	0.04	50	72	16.3	27.3	0.08
2				96	23.9	18.2	0.15
3			60	72	20.9	20.7	0.12
4			70	72	20.0	21.1	0.11

Примечание: $[M_1]$ – *N*-изопропилакриламид, $[M_2]$ – гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилат, $[m_2]$ – звенья гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилата.

Note: $[M_1]$ – *N*-isopropylacrylamide, $[M_2]$ – 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride, $[m_2]$ – 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride units.

Таблица 2. Условия синтеза и свойства сополимеров, синтезированных в воде
 Table 2. Synthesis conditions and properties of copolymers synthesized in water

№	$[M_1]$, моль/л $[M_1]$, mol/L	$[M_2]$, моль/л $[M_2]$, mol/L	Время, мин Time, min	Температура, °С Temperature, °С	Конверсия, % Conversion, %	$[m_2]$, моль-звено % $[m_2]$, mol %	ТФП, °С РГТ, °С	ТФП 0,9% NaCl, °С РГТ 0,9% NaCl, °С	$M_n \times 10^{-5}$	$M_n \times 10^{-5}$	$M_w \times 10^{-5}$	M_w/M_n
5	0.9	0.1	15	70	87.1	13.3	33.2	31.0	–	–	–	–
6			15	50	36.5	23.5	–	39.8	11.6	2.6	5.5	2.1
7			37	50	68.5	17.7	33.8	32.8	13.0	1.5	4.3	2.9
8			60	50	92.8	10.9	33.0	31.1	7.7	0.9	3.0	3.5
9			120	50	96.6	10.2	32.9	31.0	7.8	0.8	5.3	6.7
10	0.925	0.075	60	50	60.6	17.7	–	–	–	5.9	12.2	2.1
11	0.95	0.05		50	57.9	9.6	–	–	–	7.4	17.4	2.4
12	0.97	0.03		50	45.9	6.6	–	–	–	6.8	17.1	2.5

Примечание: $[M_1]$ – *N*-изопропилакриламид, $[M_2]$ – гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилат, $[m_2]$ – звенья гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилата.

Note: $[M_1]$ – *N*-isopropylacrylamide, $[M_2]$ – 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride, $[m_2]$ – 2-aminoethyl methacrylate hydrochloride units.

растет полидисперсность. Учитывая ряд параметров, можно сказать, что наиболее оптимальными являются образцы 6 и 7, которые могут быть рекомендованы для использования в качестве прекурсора РФП.

Значение ТФП является решающим условием применения полученных сополимеров в качестве термочувствительных носителей радионуклидов. Диапазон температур человеческого тела находится в пределах 34.4–37.8 °С [18] и напрямую зависит

от циркадных ритмов человеческого тела. Исходя из этого условия, ТФП водных растворов сополимеров для создания РФП не должна превышать 34 °С. Измерения ТФП водных растворов полученных сополимеров показали, что увеличение доли АЭМ приводит к ее линейному росту (рис. 2). При содержании АЭМ в сополимере выше 17.7 моль-звено % фазового перехода в водных растворах не наблюдалось, что, вероятно, обусловлено увеличивающимся гидрофильным взаимодействием со все большим количеством звеньев АЭМ с молекулами воды.

На рис. 3 представлены кривые помутнения 1% водных растворов ряда сополимеров. Органолептический сополимер 9 обладал плотной упругой гелеобразной структурой, а сополимеры 7 и 8 образовывали коацерватный раствор в виде молочной дисперсии. Дисперсное состояние сополимера после фазового перехода не сможет обеспечить удержание радионуклида в одном конкретном месте. Применение в качестве растворителя физиологического раствора (0.9% раствор NaCl) приводит к снижению ТФП примерно на два градуса (кривая 2 рис. 4). Как известно, молекулы солей активно участвуют в разрушении водородных связей, образованных между молекулами воды и макромолекулами как гомополимера ПНИПА, так и сополимеров, вызывая переход клубок-глобула. Так, при концентрации NaCl 1 моль/л молекулы соли вызывают коллапс у гомополимера ПНИПА уже при комнатной температуре [2].

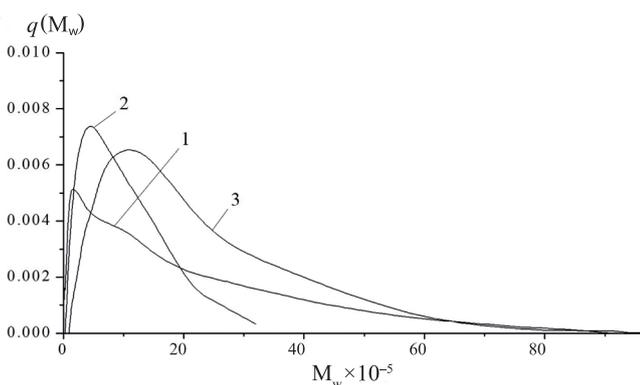


Рис. 1. Кривые молекулярно-массового распределения сополимеров: 1 – № 12 ($M_w = 17.1 \times 10^5$); 2 – № 6 ($M_w = 5.5 \times 10^5$); 3 – № 10 ($M_w = 12.2 \times 10^5$); $q(M_w)$ – массовая доля макромолекул.

Fig. 1. Molecular weight distribution curves of copolymers: (1) No. 12 ($M_w = 17.1 \times 10^5$); (2) No. 6 ($M_w = 5.5 \times 10^5$); (3) No. 10 ($M_w = 12.2 \times 10^5$); $q(M_w)$ – weight fraction of macromolecules.

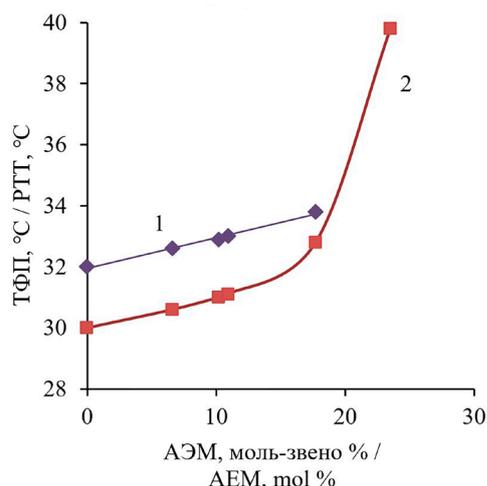


Рис. 2. Зависимость температуры фазового перехода (ТФП) от содержания гидрохлорид 2-аминоэтилметакрилата (АЭМ) в сополимере:
1 – вода, 2 – 0.9% NaCl.

Fig. 2. The dependence of phase transition temperature (PTT) on the content of 2-aminoethyl methacrylate (AEM) in the copolymer: water (1) and 0.9% NaCl (2).

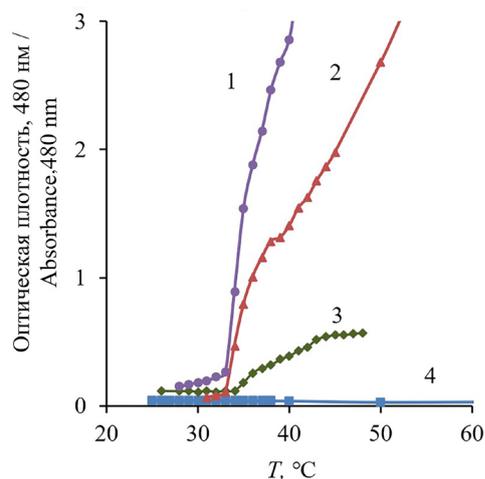


Рис. 3. Кривые помутнения 1% водных растворов сополимеров: 1 – № 9, 2 – № 8, 3 – № 7, 4 – № 6.

Fig. 3. Turbidity curves of 1% copolymer aqueous solutions: (1) No. 9, (2) No. 8, (3) No. 7, (4) No. 6.

Характерной особенностью фазового перехода в солевом растворе является резкое изменение оптической плотности в очень узком диапазоне температур, что свидетельствует об образовании плотной структуры геля с участием АЭМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом радикальной сополимеризации в воде синтезированы водорастворимые сополимеры на основе *N*-изопропилакриламида и гидрохлорида 2-аминоэтилметакрилата с различным содержанием аминогрупп. Полученные сополимеры охарактеризованы по составу, молекулярным и гидродинамическим

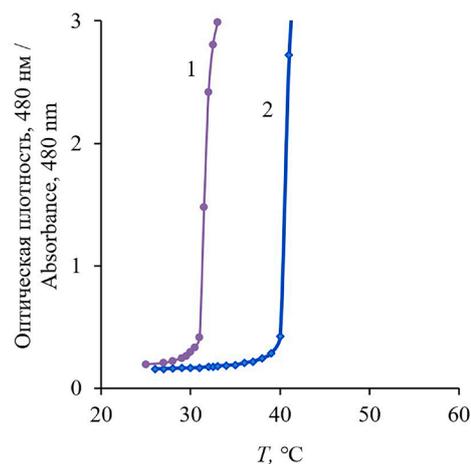


Рис. 4. Кривые помутнения растворов сополимеров, приготовленных в физрастворе: 1 – № 10, 2 – № 6.
Fig. 4. Turbidity curves of solutions of copolymers prepared in saline: (1) No. 10, (2) No. 6.

характеристикам с использованием гель-проникающей хроматографии, ИК-спектроскопии и вискозиметрии. Изучено влияние 2-аминоэтилметакрилата на температуру фазового перехода водных растворов сополимеров. Увеличение его содержания в сополимере приводит к смещению температуры фазового перехода, повышая ее. Установлено, что изменение температуры фазового перехода в зависимости от содержания звеньев 2-аминоэтилметакрилата в сополимере имеет прямолинейную зависимость при его содержании до 17 моль-звено %.

Благодарности

Авторы выражают особую признательность и благодарность Черниковой Е.В. за участие и помощь в работе.

Acknowledgments

The authors are especially grateful to E.V. Chernikova for participating and assisting in the work.

Вклад авторов

В.Р. Дуфлот – руководство и научное консультирование;

А.В. Гайворонский – планирование и проведение исследований, сбор и анализ материалов экспериментов, написание текста статьи;

Е.И. Лобанова – сбор материалов экспериментов.

Authors' contributions

V.R. Dufлот – management and scientific consulting;

A.V. Gaivoronsky – planning and conducting research, collecting and analyzing experimental materials, writing the manuscript;

E.I. Lobanova – collection of materials of the experiments.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Бирюков В.А., Черниченко А.В., Корякин А.В., Поляков В.А., Карякин О.Б., Галкин В.Н., Аполихин О.И., Иванов С.А., Сивков А.В., Ощепков В.Н., Алексеев Б.Я., Обухов А.А., Лепилина О.Г. Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Собственный опыт работы национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России. *Рус. мед. журн.* 2017;25(27):2011–2014.
- Галаев И.Ю. Умные полимеры в биотехнологии и медицине. *Успехи химии.* 1995;64(5):505–524. <https://doi.org/10.1070/RC1995v064n05ABEH000161>
- Weller R.E., Lind M.E., Fisher D.R., et al. Stimulus sensitive gel with radioisotope and methods of making: US Patent US6296831B1, 2001. Oct. 2.
- Weller R.E., Lind M.E., Fisher D.R., Gutovska A., Campbell A.A. Stimulus Sensitive Gel with Radioisotope and Methods of Making. US Patent US6869588B2, 2005. Mar. 22.
- Cao Z., Jin Y., Zhang B., Miao Q., Ma C. A novel temperature- and pH-responsive polymer-biomolecule conjugate composed of casein and poly(*N*-isopropylacrylamide). *Iran. Polym. J.* 2010;19(9):689–698.
- Большит Н.М., Дуфлот В.Р., Дубова Е.А., Гайворонский А.В., Лобанова Е.И., Алтынникова Т.В. Синтез и свойства термочувствительных полимер белковых конъюгатов, меченых изотопами радиоактивного йода. *Актуал. Пробл. Гуманит. и Естеств. Наук.* 2013;6(53):30–39.
- Большит Н.М., Дубова Е.А., Дуфлот В.Р., Гайворонский А.В. Термочувствительный полимер-протеиновый йод-содержащий радиофармпрепарат: Пат. 2554472 РФ. Заявка № 2013127985/15; заявл. 20.06.2013; опубл. 10.01.2015. Бюл. № 1.
- Большит Н.М., Дуфлот В.Р., Дубова Е.А., Алтынникова Т.В. Термочувствительный радиофармпрепарат для локальной радиотерапии на основе меченого изотопом ¹³¹I полимер-белкового конъюгата. *В мире научных открытий.* 2013;7–3(43):30–48.
- Петриев В.М., Тищенко В.К., Сморицанова О.А., Михайловская А.А., Большит Н.М., Дуфлот В.Р., Гайворонский А.В., Морозова Н.Б., Якубовская Р.И. Новый радиофармпрепарат на основе термочувствительного полимера и ¹⁵³Sm для локальной радионуклидной терапии солидных опухолей. *Радиация и риск.* 2018;27(1):66–76. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-1-66-76>
- Большит Н.М., Дубова Е.А., Дуфлот В.Р., Замарева Т.В., Лобанова Е.И., Рыбкин Н.И. Способ получения термочувствительного радиофармпрепарата: Пат. 2665140 РФ. Заявл. 31.05.2016; опубл. 28.08.2018. Бюл. № 20.
- Гитис С.С., Глаз А.И., Иванов А.В. *Практикум по органической химии: Органический синтез.* М.: Высшая школа; 1991. 303 с.
- Коршунов М.А., Михлин В.С., Бондаренко Ф.Н. Взаимодействие амин-алкиламиноалканолов с эфирами и хлорангидридами акриловой и метакриловой кислот. *Журн. орган. химии.* 1969;5(2):254–263.
- Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV. М.: Гос. мед. изд-во; 2018. Т. 1. 1470 с.
- Pavia D.L., Lampman G.M., Kriz G.S., Vyvyan J.A. *Introduction to Spectroscopy*: 5th ed. Cengage Learning; 2009. 752 p. ISBN 978-1-285-46012-3
- Bocias G., Houdret D., Hiopolos J. Positively charged amphiphilic polymers based on poly(*N*-isopropylacrylamide): phase behavior and shear-induced thickening in aqueous solutions. *Macromolecules.* 2000;33(8):2929–2935. <https://doi.org/10.1021/ma991409f>

REFERENCES

- Kaprin A.D., Biryukov V.A., Chernichenko A.V., Koryakin A.V., Polyakov V.A., Karyakin O.B., Galkin V.N., Apolikhin O.I., Ivanov S.A., Sivkov A.V., Oschepkov V.N., Alekseev B.Ya., Obukhov A.A., Lepilina O.G. Interstitial radiotherapy therapy (brachytherapy) of prostate cancer. Own experience of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia. *Russ. Med. Zh. = RMJ.* 2017;25(27):2011–2014 (in Russ.).
- Galaev I.Y. “Smart” polymers in biotechnology and medicine. *Russ. Chem. Rev.* 1995;64(5):471–489. <https://doi.org/10.1070/RC1995v064n05ABEH000161> [Galaev I.Yu. “Smart” polymers in biotechnology and medicine. *Usp. Khim.* 1995;64(5):505–524 (in Russ.).]
- Weller R.E., Lind M.E., Fisher D.R., et al. Stimulus sensitive gel with radioisotope and methods of making. US Patent US6296831B1, 2001. Oct. 2.
- Weller R.E., Lind M.E., Fisher D.R., Gutovska A., Campbell A.A. Stimulus Sensitive Gel with Radioisotope and Methods of Making. US Patent US6869588B2, 2005. Mar. 22.
- Cao Z., Jin Y., Zhang B., Miao Q., Ma C. A novel temperature- and pH-responsive polymer-biomolecule conjugate composed of casein and poly(*N*-isopropylacrylamide). *Iran. Polym. J.* 2010;19(9):689–698.
- Bolbet N.M., Dufлот R.V., Dubova E.A., Gaivoronsky A.V., Lobanova E.I. Altynnikova T.V. Synthesis and properties of thermosensitive polymer protein conjugates labeled with radioactive isotopes of iodine. *Aktual. Prob. Gum. i Estestv. Nauk = Actual Prob. Human. and Nat. Sciences.* 2013;6(53):30–39 (in Russ.).
- Bolbit N.M., Dubova E.A., Dufлот V.R., Gaivoronsky A.V. Thermosensitive polymer-protein iodine-containing radiopharmaceutical: RF Pat. 255447. Publ. 10.01.2015 (in Russ.).
- Bolbit N.M., Dufлот V.R., Dubova E.A., Altynnikova T.V. Heat-sensitive radiopharmaceutical for local radiotherapy on the basis of the ¹³¹I-radiolabeled polymer-protein conjugate. *V mire nauchnykh otkrytii.* 2013;7–3(43):30–48 (in Russ.).
- Petriev V.M., Tishchenko V.K., Smorizanova O.A. et al. Novel radiopharmaceutical, Sm-153-labelled thermoresponsive polymer, for local radiotherapy of solid tumors. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk.* 2018;27(1):66–76 (in Russ.). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-1-66-76>
- Bolbit N.M., Dubova E.A., Dufлот V.R., Zamaraeva T.V., Lobanova E.I., Rybkin N.I. Method for producing a thermosensitive radiopharmaceutical agent: RF Pat. 2665140. Publ. 28.08.2018 (in Russ.).
- Gitis S.S., Glaz A.I., Ivanov A.V. *Praktikum po organicheskoi khimii: Organicheskii sintez (Workshop on organic chemistry: Organic synthesis).* Moscow: Vysshaya shkola; 1991. 303 p. (in Russ.).
- Korshunov M.A., Mikhlin V.S., Bondarenko F.N. Interaction of amine-alkylaminoalcohols with esters and acid chlorides of acrylic and methacrylic acids. *Zh. Org. khim.* 1969;5(2):254–263 (in Russ.).
- Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV (State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV). Moscow: Gos. Med. Izd. 2018. V. 1. 1470 p. (in Russ.).
- Pavia D.L., Lampman G.M., Kriz G.S., Vyvyan J.A. *Introduction to Spectroscopy*: 5th ed. Cengage Learning; 2009. 752 p. ISBN 978-1-285-46012-3
- Bocias G., Houdret D., Hiopolos J. Positively charged amphiphilic polymers based on poly(*N*-isopropylacrylamide): phase behavior and shear-induced thickening in aqueous solutions. *Macromolecules.* 2000;33(8):2929–2935. <https://doi.org/10.1021/ma991409f>

16. Bertrand N., Fleischer J.G., Wasan K.M., Leroux J.-C. Pharmacokinetics and biodistribution of *N*-isopropylacrylamide copolymers for the design of pH-sensitive liposomes. *Biomaterials*. 2009;30(13):2598–2605. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.082>

17. Логинова Н.Н., Гавурина Р.К., Александрова М.Л. Полимеризация гидрохлорида *N,N*-диэтиламиноэтил-метакрилата в водных растворах. *Высокомолекул. Соед.* 1969;11(9):643–645.

18. Sund-Levander M., Forsberg C., Wahren L.K. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand. J. Caring. Sci.* 2002;16(2):122–128. <http://doi.org/10.1046/j.1471-6712.2002.00069.x>

16. Bertrand N., Fleischer J.G., Wasan K.M., Leroux J.-C. Pharmacokinetics and biodistribution of *N*-isopropylacrylamide copolymers for the design of pH-sensitive liposomes. *Biomaterials*. 2009;30(13):2598–2605. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.082>

17. Loginova N.N., Gavurina R.K., Alexandrova M.L. Polymerization of *N,N*-diethylaminoethylmethacrylate hydrochloride in aqueous solutions. *Vysokomolek. soed. = Polym. Sci.* 1969;11(9):643–645 (in Russ.).

18. Sund-Levander M., Forsberg C., Wahren L.K. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand. J. Caring. Sci.* 2002;16(2):122–128. <http://doi.org/10.1046/j.1471-6712.2002.00069.x>

Об авторах:

Дуфлот Владимир Робертович, д.х.н., директор по инновационной деятельности акционерного общества «Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова» (249033, Россия, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 6). E-mail: duflot@karpovipc.ru. Scopus Author ID 6701534854, ResearcherID A-7104-2014, <https://orcid.org/0000-0002-1546-3572>

Гайворонский Андрей Владимирович, инженер акционерного общества «Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова» (249033, Россия, Обнинск, Киевское шоссе, д.6); аспирант кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: andrei.gaivoronsky@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4131-7365>

Лобанова Екатерина Игоревна, ведущий инженер акционерного общества «Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова» (249033, Россия, Обнинск, Киевское шоссе, д. 6) E-mail: lobanova@karpovipc.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8328-2132>

About the authors:

Vladimir R. Duflot, Dr. Sci. (Chem.), Director for Innovation, Obninsk Branch, Karpov Institute of Physical Chemistry (6, Kievskoe sh., Obninsk, Kaluga oblast, 249033, Russia). E-mail: duflot@karpovipc.ru. Scopus Author ID 6701534854, ResearcherID A-7104-2014, <https://orcid.org/0000-0002-1546-3572>

Andrey V. Gaivoronsky, Engineer, Obninsk Branch, Karpov Institute of Physical Chemistry (6, Kievskoe sh., Obninsk, Kaluga oblast, 249033, Russia); Postgraduate Student, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: andrei.gaivoronsky@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4131-7365>

Ekaterina I. Lobanova, Lead Engineer, Obninsk Branch, Karpov Institute of Physical Chemistry (6, Kievskoe sh., Obninsk, Kaluga oblast, 249033, Russia). E-mail: lobanova@karpovipc.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8328-2132>

Поступила: 05.05.2020; получена после доработки: 23.09.2020; принята к опубликованию: 02.04.2021.
The article was submitted: May 05, 2020; approved after reviewed: September 23, 2020; accepted for publication: April 02, 2021.