

**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/10.32362/2410-6593-2022-17-3-242-252>



УДК 541.64:544(72+77):547.1'128

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Полимеризация D,L-лактида в присутствии
полиэфирполиола Boltorn™**

**В.И. Гомзяк^{1,2,✉}, Н.В. Бычков², А.Ш. Адуев², В.А. Иванова³, А.Д. Кошелев⁴,
С.Н. Чвалун^{1,2}**

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

³Московский физико-технический институт, Долгопрудный, 117303 Россия

⁴Технический университет Дармштадта, Дармштадт, 64277 Германия

✉ Автор для переписки, e-mail: vgomzyak@gmail.com

Аннотация

Цели. Синтез узкодисперсных биоразлагаемых сверхразветвленных полимеров на основе D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn™ H30 в качестве макроинициатора.

Методы. Для исследования химической структуры полиэфирполиола Boltorn™ H30 и сверхразветвленных сополимеров (Boltorn™ H30)-PDLA использовали ¹H и ¹³C спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Молекулярно-массовое распределение полимеров исследовали методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ). Для исследования термической стабильности полиэфирполиола Boltorn™ H30 применяли метод термогравиметрического анализа (ТГА). Полимеризацию D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn™ H30 проводили в блоке.

Результаты. По данным ЯМР была рассчитана степень разветвленности полиэфирполиола Boltorn™ H30. Методом ТГА определен верхний температурный диапазон работы с полиэфирполиолом Boltorn™ H30. Исследована полимеризация D,L-лактида в присутствии полиэфирполиола Boltorn™ H30 в качестве макроинициатора. Молекулярно-массовые характеристики полученных сополимеров исследованы методами ЯМР и ГПХ.

Выводы. Подобраны оптимальные условия полимеризации D,L-лактоида в присутствии полиэфирполиола Boltorn™ H30 в качестве макроинициатора. Показана возможность синтеза узкодисперсных сверхразветвленных полимеров (Boltorn™ H30)-PDLA в этих условиях.

Ключевые слова: сверхразветвленные полимеры, биоразлагаемые полимеры, полилактид, полиэфирполиолы Boltorn™

Для цитирования: Гомзяк В.И., Бычков Н.В., Адуев А.Ш., Иванова В.А., Кошелев А.Д., Чвалун С.Н. Полимеризация D,L-лактоида в присутствии полиэфирполиола Boltorn™. *Тонкие химические технологии.* 2022;17(3):242–252. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-242-252>

RESEARCH ARTICLE

Polymerization of D,L-lactide in the presence of Boltorn™ polyester polyol

Vitaly I. Gomzyak^{1,2,✉}, Nikita V. Bychkov², Adu S. Aduев², Valeriia A. Ivanova³, Anton D. Koshelev⁴, Sergey N. Chvalun^{1,2}

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

²National Research Center “Kurchatov Institute,” Moscow, 123182 Russia

³Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, 117303 Russia

⁴Technical University of Darmstadt, Darmstadt, 64277 Germany

✉ Corresponding author, e-mail: vgomzyak@gmail.com

Abstract

Objects. To synthesize monodisperse biodegradable hyperbranched polymers based on D,L-lactide in the presence of Boltorn™ H30 polyester polyol as a macroinitiator.

Methods. ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy was used to study the chemical structure of the Boltorn™ H30 polyester polyol and (Boltorn™ H30)-PDLA hyperbranched copolymers. The molecular weight distribution of the polymers was studied by gel permeation chromatography (GPC). In order to study the thermal stability of Boltorn™ H30 polyester polyol, thermogravimetric analysis (TGA) was used. Polymerization of D,L-lactide was carried out in a block in the presence of Boltorn™ H30 polyester polyol.

Results. The degree of branching of Boltorn™ H30 polyester polyol was calculated from NMR data, while the TGA method was used to determine the upper operational temperature range. The polymerization of D,L-lactide in the presence of Boltorn™ H30 polyester polyol used as a macroinitiator was studied. The molecular weight characteristics of the obtained copolymers were studied by NMR and GPC.

Conclusions. Optimum conditions were determined for the polymerization of D,L-lactide when using Boltorn™ H30 polyester polyol as a macroinitiator. The possibility of synthesizing narrowly dispersed hyperbranched polymers (Boltorn™ H30)-PDLA under the described conditions was demonstrated.

Keywords: hyperbranched polymers, biodegradable polymers, polylactide, Boltorn™ polyester polyols

For citation: Gomzyak V.I., Bychkov N.V., Aduев A.S., Ivanova V.A., Koshelev A.D., Chvalun S.N. Polymerization of D,L-lactide in the presence of Boltorn™ polyester polyol. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):242–252 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-242-252>

ВВЕДЕНИЕ

Направленная доставка лекарственных средств – одно из передовых направлений медицинской отрасли. Современные методы лечения заболеваний предполагают применение широкого спектра традиционных лекарственных препаратов в разных формах: в виде капсул, таблеток, пластырей, инъекций и т.д. Широкое применение при создании новых эффективных форм доставки лекарственных веществ (ЛВ) нашли полимерные микро- и наночастицы, которые позволяют доставлять ЛВ целенаправленно в очаг воспалительного или патологического процесса [1]. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является использование наночастиц на основе сополимеров лактида различной топологии [2]. Благодаря способности разлагаться в живом организме без образования токсичных продуктов, полилактид и его сополимеры широко применяются в хирургии, ортопедии и стоматологии, а также в качестве полимеров-носителей для инъекционных лекарственных форм длительного действия [3, 4].

Сегодня все большее значение приобретают сверхразветвленные полимеры, существенно отличающиеся от линейных, звездообразных и сшитых аналогов. Как правило, сверхразветвленные полимеры имеют пространственно незагруженное ядро, а также большое количество свободных функциональных групп, расположенных в поверхностном слое. Особое место среди сверхразветвленных полимеров занимают полиэфирполиолы на основе 2,2-бис(метил)пропионовой кислоты – полиэфиры марки Boltorn™, которые широко используются в качестве вспомогательных агентов и модификаторов при производстве синтетических

смол, полиуретанов, органических стекол и др. Наличие большого количества гидроксильных групп делает их привлекательными для использования в качестве основы при получении биоразлагаемых сополимеров для направленной доставки лекарственных веществ [5, 6].

В последние десятилетия наблюдается возрастающий интерес к синтезу и исследованию свойств высоко разветвленных полимеров, основной особенностью которых являются меньшие размеры молекул, в сравнении с линейными аналогами, более высокая плотность структуры макромолекул и меньшие значения вязкости. К такого рода объектам относят полимерные щетки, дендримеры, звездообразные и сверхразветвленные полимеры. Все эти типы высокомолекулярных веществ значительно отличаются по свойствам от своих линейных аналогов, а их главной особенностью является возможность последовательного регулирования структуры и, соответственно, свойств. Большой интерес, с этой точки зрения, вызывают звездообразные и сверхразветвленные полимеры, имеющие свободные реакционно-способные функциональные группы, свойства которых, в зависимости от строения, можно изменять в очень широких пределах [7–10]. Дополнительная модификация функционализированных полимеров позволяет получать сополимеры с регулируемыми коллоидно-химическими свойствами [11–12].

Полиэфиры Boltorn™ марок H20, H30 и H40 представляют собой прогрессивно разветвляющиеся дендритоподобные макромолекулы, отличающиеся молекулярной массой и средним количеством гидроксильных групп (16, 32 и 64 соответственно) (рис. 1). Они являются биосовместимыми биodeградируемыми полимерами, обладают биодоступностью,

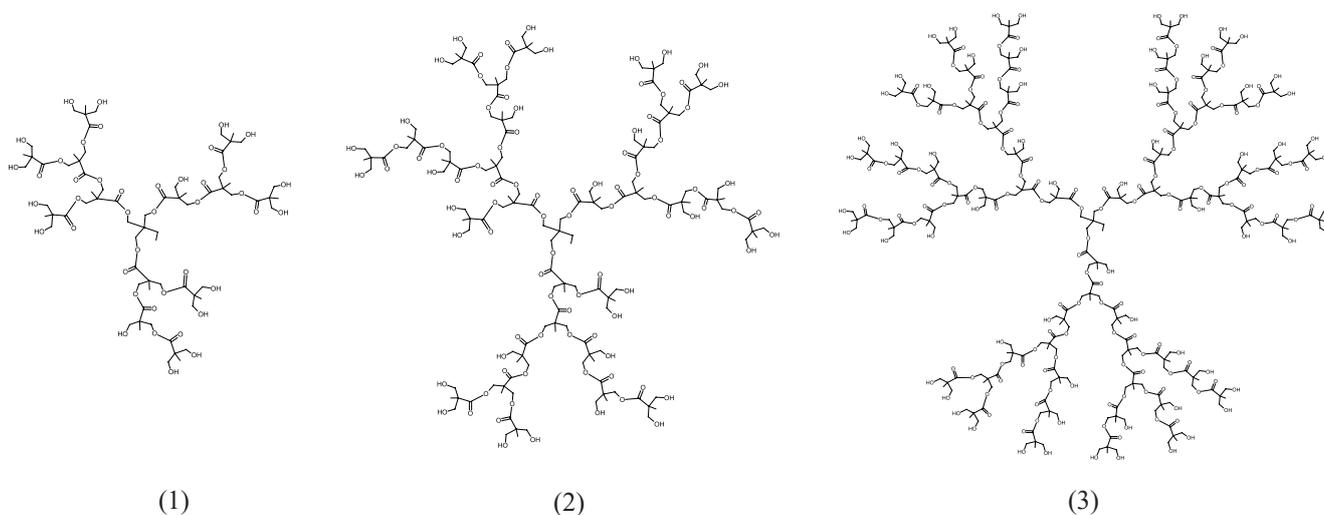


Рис. 1. Структура полиэфиров Boltorn™: (1) H20, (2) H30, (3) H40.
 Fig. 1. Structure of Boltorn™ polyesters: (1) H20, (2) H30, and (3) H40.

биопроницаемостью и низкой токсичностью ($LD_{50} = 2000$ мг/кг). Полиэфирполиолы семейства Boltorn™ хорошо растворяются в некоторых полярных растворителях, таких как диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетон и др., и не растворяются в метилхлориде, тетрагидрофуране (ТГФ), этилацетате, ацетонитриле. Наличие большого количества протонодонорных и протоноакцепторных групп в структуре полиэфирполиолов обуславливает наличие ярко выраженных как внутримолекулярных, так и межмолекулярных водородных связей, которые сохраняются даже при повышенных температурах [6].

В ряде работ показано, что полиэфирполиолы Boltorn™ могут быть использованы в качестве макроинициатора при сополимеризации с L-лактидом, ε-капролактоном, гликолидом [13–15], что позволяет получать макромолекулы высокой молекулярной массы, с возможностью загрузки гидрофобного ядра лекарственными веществами для адресной доставки. В настоящей работе проведены исследования полимеризации D,L-лактида в присутствии полиэфира Boltorn™ H30 в качестве макроинициатора.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полиэфирполиол марки Boltorn™ H30 ($M_w = 3608$ г/моль, индекс полидисперсности 1.78, $\rho = 1.3$ г/см³) и 2-этилгексаноат олова ($Sn(Oct)_2$) чистотой 97% (*Acros Organics*, Бельгия) использовали без дополнительной очистки. D,L-лактид (*Purac*, Нидерланды) дважды перекристаллизовывали из х.ч. бутилацетата (*Merck*, Германия).

Многочувствительные блок-сополимеры Boltorn-[(PDLA)_x]_y были синтезированы в блоке методом полимеризации с раскрытием цикла (ring-opening polymerization) D,L-лактида, используя полиэфирполиол Boltorn™ H30 (B32) как макроинициатор полимеризации, в качестве катализатора использовали 2-этилгексаноат

олова (II) ($Sn(Oct)_2$). Синтез проводили следующим образом: в предварительно прокаленную коническую плоскодонную реакционную колбу загружали расчетное количество макроинициатора (B32), D,L-лактида и раствор катализатора в х.ч. гексане (*Merck*). Гексан испаряли при пониженном давлении, затем заполняли колбу инертным газом, герметично закрывали и помещали в масляную баню и проводили полимеризацию при непрерывном перемешивании реакционной массы в течение заданного времени. Полученные сополимеры выделяли и очищали от остатков катализатора и мономера двукратным переосаждением в системе тетрагидрофуран–гексан, а затем сушили в вакуумном шкафу до постоянной массы. Схема синтеза приведена на рис. 2.

Термогравиметрические исследования проводили на приборе «Pyris 1 TGA» (*PerkinElmer*, США) в динамическом режиме в диапазоне от 30 до 700 °С в потоке азота (99.999%) 100 мл/мин. Использовали стандартную открытую платиновую чашку – держатель образцов. Точность определения температуры – 0.1 °С. Точность весов – до 0.001 мг. Скорость нагрева – 10 °С/мин. Обработка экспериментальных данных проведена с помощью пакета прикладных программ термического анализа Pyris Software Thermal Analysis версии 10.1.0.0412 (*PerkinElmer*).

Для проведения анализов методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) использовали дейтерированные растворители: 99.96% дейтерированный хлороформ $CDCl_3$ (*Sigma-Aldrich*, Германия) и 99.8% $DMSO-d_6$ (*Sigma-Aldrich*). Спектры ЯМР записаны на ЯМР-спектрометре высокого разрешения AVANCE DPX (*Bruker*, Германия).

Молекулярно-массовые характеристики сополимеров определяли методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) на хроматографической системе «AZURA» (*Knauer*, Германия) с использованием рефрактометрического детектора и колонки Phenogel™ (*Phenomenex*, США) размером 300 × 7.8 мм и размером пор частиц 10⁴ Å и 10⁵ Å.

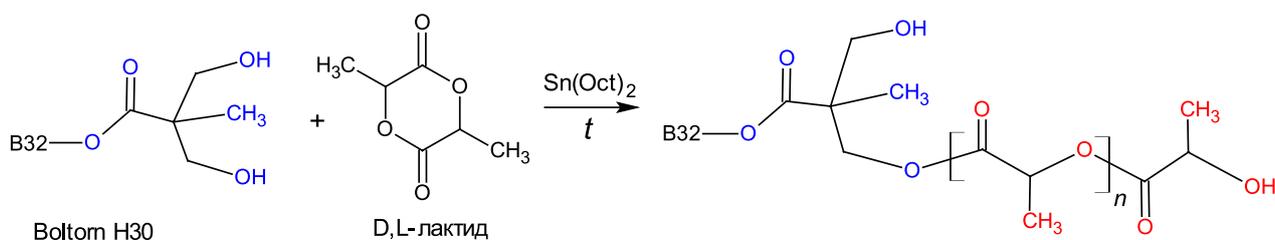


Рис. 2. Схема синтеза многочувствительных сополимеров Boltorn™-[(PDLA)_x]_y.
Fig. 2. Scheme for the synthesis of Boltorn™-[(PDLA)_x]_y multiarm copolymers.

Колонки калибровали по полистирольным стандартам. Исследования проводили при 40 °С и скорости потока элюента 1 мл/мин. Для исследования готовили раствор полимера в 99.9% тетрагидрофуране для ВЭЖХ (*Sigma-Aldrich*) с концентрацией 2–5 мг/мл. Перед введением в хроматограф раствор фильтровали через шприцевой фильтр с гидрофобной мембраной с размером пор 0.45 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Степень разветвленности полимеров – важный молекулярный параметр для характеристики макромолекул, тесно связанный с их физико-химическими свойствами. В структуре сверхразветвленных полиэфирполиолов имеются не только дендритные (разветвляющие) и концевые (терминальные) повторяющиеся структурные единицы, но также линейные звенья, имеющие непрореагировавшие функциональные группы (рис. 3).

Для оценки степени разветвленности исследуемого полиэфирполиола Boltorn™ Н30 получали протонные и углеродные ЯМР-спектры в дейтерированном ДМСО (рис. 4). При проведении анализа, с целью обнаружения слабых взаимодействий и улучшения разрешения сигнала, были использованы образцы с низкой концентрацией.

В спектре ЯМР ¹H имеются сигналы, соответствующие метильным (три типа: линейные, дендритные и терминальные, группа сигналов при 0.95–1.25 м.д.), метиленовым (два типа: –CH₂–ОН при 3.3–3.6 м.д. и –CH₂–OR при 3.9–4.2 м.д.) и гидроксильным группам (4.3–5.0 м.д.). Поскольку ДМСО содержит следы воды, наблюдается уширение сигнала в области 4.3–5.0 м.д.

Для описания структуры сверхразветвленных полимеров, Frechet с соавторами [16] ввели термин «степень разветвления» (degree of branching, DB) как функцию соотношения между дендритными (D), линейными (L) и терминальными (T) структурными единицами, рассчитываемую по следующему соотношению:

$$DB = \frac{D + T}{D + L + T}$$

На основе данных об интенсивностях сигналов метильных групп различных типов звеньев получаем следующее соотношение звеньев терминального, линейного и дендритного типов: 24%, 59% и 17% соответственно. Степень разветвленности, рассчитанная по формуле, составляет 0.4, что соответствует литературным данным для сверхразветвленных полимеров [17].

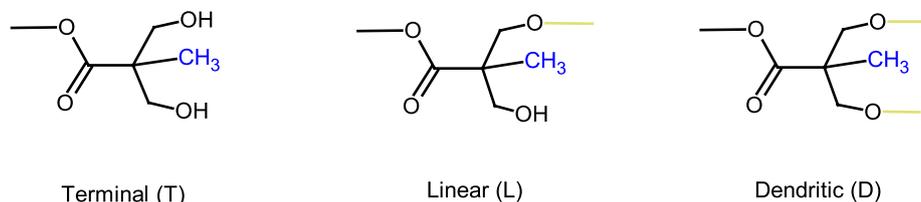


Рис. 3. Основные повторяющиеся структурные единицы полиэфиров Boltorn™.
Fig 3. Basic repeating building blocks of Boltorn™ polyesters.

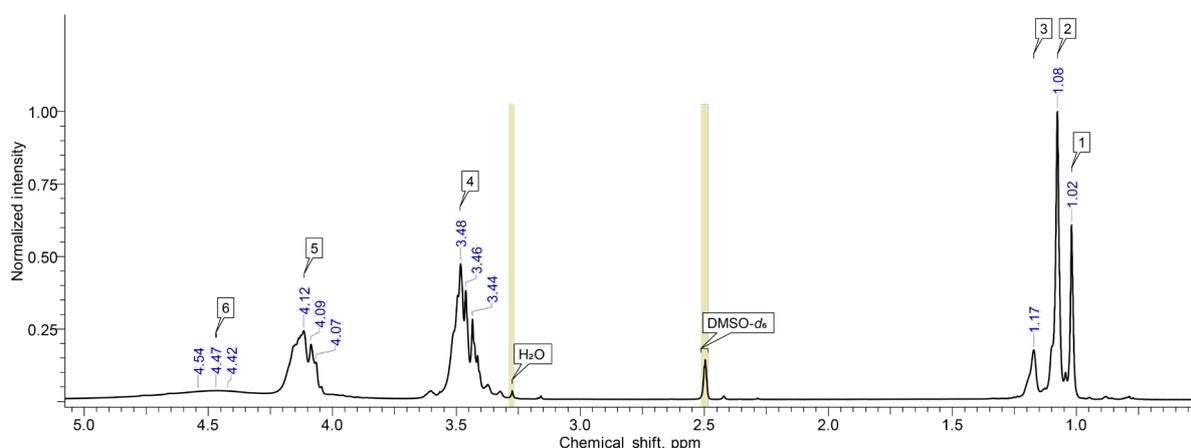


Рис. 4. Спектр ЯМР ¹H Boltorn™ Н30 в ДМСО-d₆.
Fig. 4. ¹H NMR spectrum of Boltorn™ Н30 in DMSO-d₆.

Блок-сополимеры на основе D,L-лактида, как правило, синтезируют в расплаве при температурах выше 130 °С. Для исследования термической стабильности полиэфирполиола Boltorn™ Н30, применяли метод термогравиметрического анализа (ТГА). С помощью метода ТГА устанавливается температура начала термодеструкции полимера, которая определяет верхний температурный диапазон работы с полимером. Полиэфир Boltorn™ Н30 исследовали как в динамическом (скорость нагрева – 10 °С/мин), так и в изотермическом режиме (160 °С, 170 °С, 180 °С). Согласно полученным термограммам (рис. 5), термоокислительная деструкция полиэфира Boltorn™ Н30 наблюдается при 200–220 °С, что позволяет использовать Boltorn™ Н30 при сополимеризации с лактидом при температурах реакции до 180–190 °С.

Для выбора оптимальных условий сополимеризации D,L-лактида (мономер) с полиэфиром Boltorn™ Н30 (макроинициатор), реакцию проводили в интервале температур 160–180 °С при различном мольном соотношении мономер:макроинициатор, при постоянной концентрации катализатора – октаноата олова(II), которая составляла 1400 м.д. в расчете на мономер. Октаноат олова(II) широко используется в качестве катализатора при полимеризации циклических эфиров, в том числе для синтеза полимеров биомедицинского назначения [18–20].

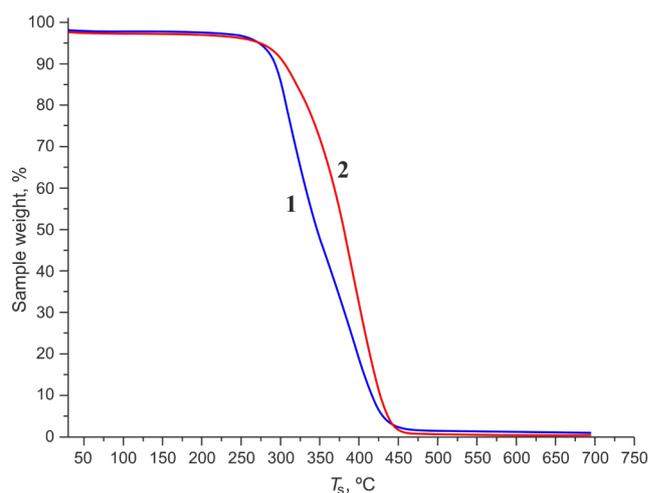


Рис. 5. ТГА-кривые полиэфира Boltorn™ Н30, полученные в динамическом режиме при скорости нагрева 10 °С/мин: (1) в открытом тигле, (2) в закрытом тигле.

Fig. 5. TGA curves of Boltorn™ Н30 polyester obtained in dynamic mode at a heating rate of 10 °С/min: (1) in an open crucible and (2) in a closed crucible.

Условия проведения реакции, а также молекулярно-массовые характеристики и коэффициент полидисперсности синтезированных сополимеров, определенные методом ГПХ, приведены в таблице.

Таблица. Молекулярно-массовые характеристики сополимеров
Table. Molecular weight characteristics of copolymers

Образец Sample	Условия проведения реакции Reaction conditions				Молекулярные массы сополимеров (по ГПХ) Molecular weights of copolymers (according to GPC)		
	T, °C	τ, ч τ, h	n(B32), моль n(B32), mol	n(D,L-лактид), моль n(D,L-lactide), mol	M _w	M _n	ИПД PDI
1	160	1	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	38 029	25 770	1.48
2	160	3	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	42 587	30 298	1.41
3	160	5	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	47 795	28 214	1.69
4	160	24	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	39 790	13 149	3.02
5	170	1	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	29 943	21 227	1.41
6 (DL32A)	170	3	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	52 219	35 534	1.47
7 (DL32B)	170	3	2.77·10 ⁻⁵	2.08·10 ⁻²	73 990	52 514	1.41
8 (DL32C)	170	3	2.77·10 ⁻⁵	3.13·10 ⁻²	121 054	91 812	1.32
9	170	5	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	38 936	28 639	1.36
10	170	24	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	51 143	9 700	5.27
11	180	24	2.77·10 ⁻⁵	1.04·10 ⁻²	41 663	27 407	1.52

Исходя из полученных данных, установлено, что оптимальное время сополимеризации D,L-лактида с полиэфиром Boltorn™ H30 составляет 3 ч при температуре 170 °С и концентрации катализатора 1400 м.д. При данных условиях возможно получение сополимеров с мономодальным молекулярно-массовым распределением. При увеличении содержания D,L-лактида в реакционной смеси по отношению к Boltorn™ H30 от $2.08 \cdot 10^{-2}$ до $3.13 \cdot 10^{-2}$ моль на хроматограммах наблюдается бимодальное молекулярно-массовое распределение (для образца DL32С, рис. 6).

Химическую структуру синтезированных сополимеров исследовали методом ЯМР-спектроскопии. Как в протонных, так и в углеродных спектрах имеются сигналы, соответствующие функциональным группам полиэфира Boltorn™ и полилактидных блоков. Протонный ЯМР-спектр для образца DL32В приведен на рис. 7. Сигналы, соответствующие СН-группам полилактида, находятся в диапазоне 5.15–5.23 м.д. Сигнал протонов этих же групп в мономере расположен в более сильном поле: 5.02–5.03 м.д. В области 1.65–1.68 м.д. располагается сигнал СН₃-группы остаточного мономера – D,L-лактида, а в области 1.55–1.59 м.д. – сигнал СН₃-групп звеньев D,L-лактида в сополимере. В области значений химических сдвигов 5.0–5.30 м.д. расположены сигналы СН-групп, а в диапазоне 1.50–1.70 м.д. – сигналы метильных групп. С помощью интегрирования пиков можно получить интенсивности сигналов каждой из групп. Используя полученные значения интенсивностей, можно рассчитать степень конверсии мономера. Для всех исследованных сополимеров конверсия составила 91.0–96.0%.

Из приведенного на рис. 8 углеродного спектра видно, что в структуре сополимера DL32В имеются сигналы от атомов углерода следующих типов: от –СН₃ групп (16–19 м.д.), от –С=О групп (171–176 м.д.), от –СН₂–ОР групп (66–70 м.д.).

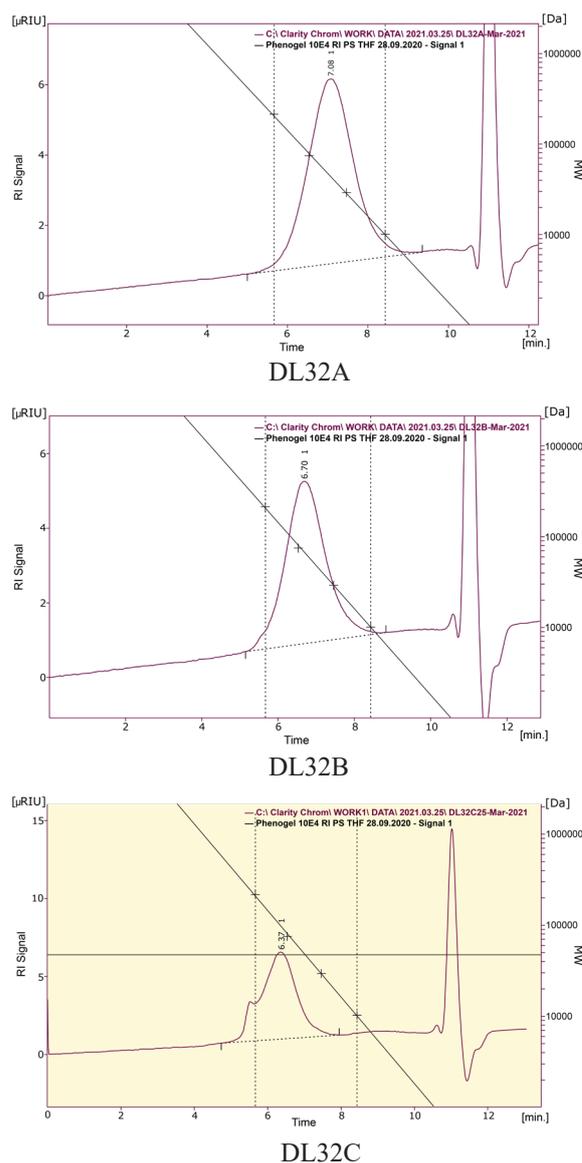


Рис. 6. Хроматограммы сверхразветвленных сополимеров (Boltorn™ H30)-PDLA.
 Fig. 6. Chromatograms of hyperbranched copolymers (Boltorn™ H30)-PDLA.

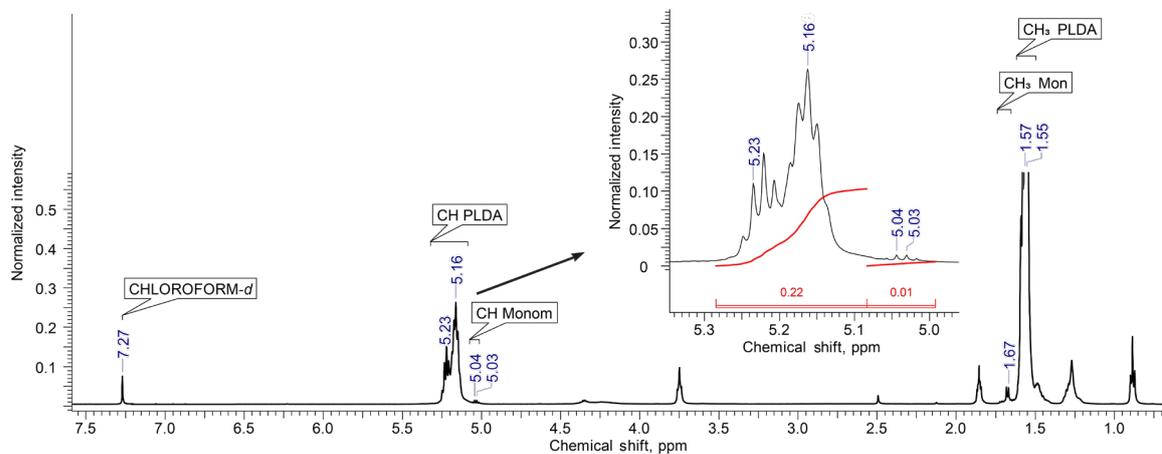


Рис. 7. Спектр ЯМР ¹H (Boltorn™ H30)-PDLA (образец DL32B).
 Fig. 7. ¹H NMR spectrum of (Boltorn™ H30)-PDLA (sample DL32B).

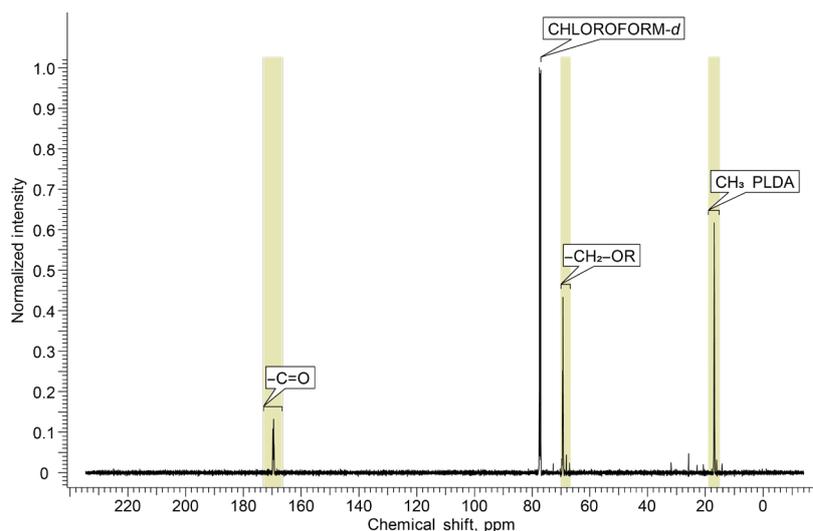


Рис. 8. Спектр ЯМР ^{13}C (Boltorn™ H30)-PDLA (образец DL32B).
 Fig. 8. ^{13}C -NMR spectrum of (Boltorn™ H30)-PDLA (sample DL32B).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают возможность синтеза узкодисперсных сверхразветвленных полимеров при использовании полиэфирполиола Boltorn™ H30 в качестве макроинициатора при полимеризации D,L-лактида. Установлено, что при содержании D,L-лактида и Boltorn™ H30 в реакционной системе $1.04 \cdot 10^{-2}$ и $2.77 \cdot 10^{-5}$ моль, при использовании октаоат олова(II), взятого в концентрации 1400 м.д. при температуре 170 °С, за 3 ч происходит образование сополимеров с мономодальным молекулярно-массовым распределением. Дальнейшее увеличение содержания D,L-лактида в реакционной смеси по отношению к Boltorn™ H30 приводит к образованию сополимеров с бимодальным молекулярно-массовым распределением. Синтезированные сополимеры содержат большое количество периферийных гидроксильных групп, которые можно в дальнейшем модифицировать полиэтиленоксидом для получения амфифильных блок-сополимеров с регулируемыми коллоидно-химическими свойствами.

Благодарности

Структура исходных и синтезированных соединений исследована при использовании оборудования Центра коллективного пользования РТУ МИРЭА (соглашение № 075-15-2021-689 от 01.09.2021, уникальный идентификационный номер 2296.61321X0010). Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации, грант № МК-70.2021.1.3.

Acknowledgments

The structures of initial and synthesized compounds were studied using the Center for Collective Use equipment at the MIREA – Russian Technological University (assessment No. 075-15-2021-689, September 01, 2021, identification number 2296.61321X0010). The study was supported by the President of the Russian Federation, grant No. MK-70.2021.1.3.

Вклад авторов

В.И. Гомзяк – идея исследования, обзор литературы, подготовка и оформление статьи;
Н.В. Бычков – проведение экспериментальных исследований, анализ литературных источников;
А.Ш. Адуев – исследование образцов методами ЯМР-спектроскопии;
В.А. Иванова – исследование образцов методами ЯМР-спектроскопии, анализ экспериментальных данных;
А.Д. Кошелев – анализ литературных источников, подготовка и оформление статьи;
С.Н. Чвалун – общее руководство.

Authors' contributions

V.I. Gomyak – study idea, literature review, and writing the text of the article;
N.V. Bychkov – conducting experimental research, literature review;
A.S. Aduev – performing NMR spectroscopy of samples;
V.A. Ivanova – performing NMR spectroscopy of samples and analysis of experimental data;
A.D. Koshelev – literature review and writing the text of the article;
S.N. Chvalun – general supervision.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гельперина С.Э., Швец В.И. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц. *Биотехнология*. 2009;(3):8–23.
2. Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Пучков А.А., Поляков Д.К., Чвалун С.Н. Линейные и разветвленные полимеры лактида для систем направленной доставки лекарственных средств. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б*. 2021;63(3):190–206. <https://doi.org/10.31857/S2308113921030062>
3. Гомзяк В.И., Демина В.А., Разуваева Е.В., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от импланта к органу. *Тонкие химические технологии*. 2017;12(5):5–20. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-5-5-20>
4. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Демина В.А., Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биодegradируемые импланты в ортопедии и травматологии. Наш первый опыт. *Политравма*. 2016;(4):85–93.
5. Korake S., Shaikh A., Salve R., Gajbhiye K.R., Gajbhiye V., Pawar A. Biodegradable dendritic Boltorn™ nanoconstructs: A promising avenue for cancer theranostics. *Int. J. Pharm.* 2021;594:120177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120177>
6. Гомзяк В.И., Пучков А.А., Артамонова Н.Е. и др. Физико-химические свойства биоразлагаемого сверхразветвленного полиэфирполиола на основе 2,2-бис(метиллол)пропионовой кислоты. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(4):67–73. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-67-73>
7. Zhang X., Dai Y., Dai G. Advances in amphiphilic hyperbranched copolymers with an aliphatic hyperbranched 2,2-bis(methylol)propionic acid-based polyester core. *Polym. Chem.* 2020;11(5):964–973. <https://doi.org/10.1039/c9py01608b>
8. Prabakaran M., Grailer J.J., Pilla S., et al. Folate-conjugated amphiphilic hyperbranched block copolymers based on Boltorn H40, poly(L-lactide) and poly(ethylene glycol) for tumor-targeted drug delivery. *Biomaterials*. 2009;30(16):3009–3019. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.02.011>
9. Perše L.S., Huskić M. Rheological characterization of multiarm star copolymers. *Eur. Polym. J.* 2016;76:188–195. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.01.045>
10. Hawker C.J., Lee R., Fréchet J.M.J. One-Step Synthesis of Hyperbranched Dendritic Polyesters. *J. Am. Chem. Soc.* 1991;113(12):4583–4588. <https://doi.org/10.1021/ja00012a030>
11. Žagar E., Žigon M. Characterization of a Commercial Hyperbranched Aliphatic Polyester Based on 2,2-Bis(methylol)propionic Acid. *Macromolecules*. 2002;35(27):9913–9925. <https://doi.org/10.1021/ma021070o>
12. Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., Boettcher C. Polylactones: 31. Sn(II)octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study. *Polymer*. 1995;36(6):1253–1259. [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(95\)93928-F](https://doi.org/10.1016/0032-3861(95)93928-F)
13. Kricheldorf H.R., Weidner S.M. High molar mass cyclic poly(L-lactide) obtained by means of neat tin(II) 2-ethylhexanoate. *Polym. Chem.* 2020;11(32):5249–5260. <https://doi.org/10.1039/d0py00811g>
14. Lecomte P., Jérôme C. Recent developments in ring-opening polymerization of lactones. In: Rieger B., Künkel A., Coates G., Reichardt R., Dinjus E., Zevaco T. (Eds.). *Synthetic Biodegradable Polymers. Advances in Polymer Science*. 2012;245:173–218. https://doi.org/10.1007/12_2011_144

REFERENCES

1. Gelperina S.E., Shvets V.I. Drug Delivery Systems based on Polymeric Nanoparticles. *Biotechnologiya = Biotechnology in Russia*. 2009;(3):1–21 (in Russ.).
2. Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., et al. Linear and Branched Lactide Polymers for Targeted Drug Delivery Systems. *Polym. Sci. Ser. B*. 2021;63(3):257–271. <https://doi.org/10.1134/S1566090421030064>
[Original Russian Text: Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., Polyakov D.K., Chvalun S.N. Linear and Branched Lactide Polymers for Targeted Drug Delivery Systems. *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seriya B*. 2021;63(3):190–206 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S2308113921030062>]
3. Gomzyak V.I., Demina V.A., Razuvaeva E.V., Sedush N.G., Chvalun S.N. Biodegradable polymer materials for medical applications: from implants to organs. *Fine Chemical Technologies*. 2017;12(5):5–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-5-5-20>
4. Agadzhanian V.V., Pronskikh A.A., Demina V.A., Gomzyak V.I., Sedush N.G., Chvalun S.N. Biodegradable implants in orthopedics and traumatology. Our first experience. *Politravma = Polytrauma*. 2016;(4):85–93 (in Russ.).
5. Korake S., Shaikh A., Salve R., Gajbhiye K.R., Gajbhiye V., Pawar A. Biodegradable dendritic Boltorn™ nanoconstructs: A promising avenue for cancer theranostics. *Int. J. Pharm.* 2021;594:120177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120177>
6. Gomzyak V.I., Puchkov A.A., Artamonova N.E., et al. Physico-chemical properties of biodegradable hyperbranched polyester polyol based on 2,2-bis(methylol)propionic acid. *Fine Chemical Technologies*. 2018;13(4):67–73 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-67-73>
7. Zhang X., Dai Y., Dai G. Advances in amphiphilic hyperbranched copolymers with an aliphatic hyperbranched 2,2-bis(methylol)propionic acid-based polyester core. *Polym. Chem.* 2020;11(5):964–973. <https://doi.org/10.1039/c9py01608b>
8. Prabakaran M., Grailer J.J., Pilla S., et al. Folate-conjugated amphiphilic hyperbranched block copolymers based on Boltorn H40, poly(L-lactide) and poly(ethylene glycol) for tumor-targeted drug delivery. *Biomaterials*. 2009;30(16):3009–3019. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.02.011>
9. Perše L.S., Huskić M. Rheological characterization of multiarm star copolymers. *Eur. Polym. J.* 2016;76:188–195. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.01.045>
10. Hawker C.J., Lee R., Fréchet J.M.J. One-Step Synthesis of Hyperbranched Dendritic Polyesters. *J. Am. Chem. Soc.* 1991;113(12):4583–4588. <https://doi.org/10.1021/ja00012a030>
11. Žagar E., Žigon M. Characterization of a Commercial Hyperbranched Aliphatic Polyester Based on 2,2-Bis(methylol)propionic Acid. *Macromolecules*. 2002;35(27):9913–9925. <https://doi.org/10.1021/ma021070o>
12. Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., Boettcher C. Polylactones: 31. Sn(II)octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study. *Polymer*. 1995;36(6):1253–1259. [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(95\)93928-F](https://doi.org/10.1016/0032-3861(95)93928-F)
13. Kricheldorf H.R., Weidner S.M. High molar mass cyclic poly(L-lactide) obtained by means of neat tin(II) 2-ethylhexanoate. *Polym. Chem.* 2020;11(32):5249–5260. <https://doi.org/10.1039/d0py00811g>

15. Tikhonov P.A., Vasilenko N.G., Muzafarov A.M. Multiarm Star Polymers. Fundamental Aspects. *A Review. Doklady Chemistry*. 2021;496(1):3–20. <https://doi.org/10.1134/S001250082101002X>
16. Perevyazko I., Seiwert J., Schömer M., Frey H., Schubert U.S., Pavlov G.M. Hyperbranched Poly(ethylene glycol) Copolymers: Absolute Values of the Molar Mass, Properties in Dilute Solution, and Hydrodynamic Homology. *Macromolecules*. 2015;48(16):5887–5898. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b01020>
17. Li H., Riva R., Kricheldorf H.R., Jérôme R., Lecomte P. Synthesis of eight- and star-shaped poly(ϵ -caprolactone)s and their amphiphilic derivatives. *Chemistry – A European Journal*. 2008;14(1):358–368. <https://doi.org/10.1002/chem.200700603>
18. Massoumi B., Sarvari R., Agbolaghi S. Biodegradable and conductive hyperbranched terpolymers based on aliphatic polyester, poly(D,L-lactide), and polyaniline used as scaffold in tissue engineering. *Int. J. Polym. Mater.* 2018;67(13):808–821. <https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1383248>
19. Michalski A., Brzezinski M., Lapienis G., Biela T. Star-shaped and branched poly lactides: Synthesis, characterization, and properties. *Prog. Polym. Sci.* 2019;89:159–212. <https://doi.org/10.1016/j.procpolymsci.2018.10.004>
20. Tabatabaei Rezaei S.J., Abandansari H.S., Nabid M.R., Niknejad H. PH-responsive unimolecular micelles self-assembled from amphiphilic hyperbranched block copolymer for efficient intracellular release of poorly water-soluble anticancer drugs. *J. Colloid Interface Sci.* 2014;425:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.03.034>
14. Lecomte P., Jérôme C. Recent developments in ring-opening polymerization of lactones. In: Rieger B., Künkel A., Coates G., Reichardt R., Dinjus E., Zevaco T. (Eds.). *Synthetic Biodegradable Polymers. Advances in Polymer Science*. 2012;245:173–218. https://doi.org/10.1007/12_2011_144
15. Tikhonov P.A., Vasilenko N.G., Muzafarov A.M. Multiarm Star Polymers. Fundamental Aspects. *A Review. Doklady Chemistry*. 2021;496(1):3–20. <https://doi.org/10.1134/S001250082101002X>
16. Perevyazko I., Seiwert J., Schömer M., Frey H., Schubert U.S., Pavlov G.M. Hyperbranched Poly(ethylene glycol) Copolymers: Absolute Values of the Molar Mass, Properties in Dilute Solution, and Hydrodynamic Homology. *Macromolecules*. 2015;48(16):5887–5898. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b01020>
17. Li H., Riva R., Kricheldorf H.R., Jérôme R., Lecomte P. Synthesis of eight- and star-shaped poly(ϵ -caprolactone)s and their amphiphilic derivatives. *Chemistry – A European Journal*. 2008;14(1):358–368. <https://doi.org/10.1002/chem.200700603>
18. Massoumi B., Sarvari R., Agbolaghi S. Biodegradable and conductive hyperbranched terpolymers based on aliphatic polyester, poly(D,L-lactide), and polyaniline used as scaffold in tissue engineering. *Int. J. Polym. Mater.* 2018;67(13):808–821. <https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1383248>
19. Michalski A., Brzezinski M., Lapienis G., Biela T. Star-shaped and branched poly lactides: Synthesis, characterization, and properties. *Prog. Polym. Sci.* 2019;89:159–212. <https://doi.org/10.1016/j.procpolymsci.2018.10.004>
20. Tabatabaei Rezaei S.J., Abandansari H.S., Nabid M.R., Niknejad H. PH-responsive unimolecular micelles self-assembled from amphiphilic hyperbranched block copolymer for efficient intracellular release of poorly water-soluble anticancer drugs. *J. Colloid Interface Sci.* 2014;425:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.03.034>

Об авторах:

Гомзяк Виталий Иванович, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: vgomzyak@gmail.com. Scopus Author ID 55841680300, ResearcherID E-4518-2017, SPIN-код РИНЦ 7314-4562, <https://orcid.org/0000-0001-7468-1062>

Бычков Никита Васильевич, студент, Институт нано-, био-, информационных, когнитивных и социогуманитарных наук и технологий (ИНБИКСТ) ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (Россия, 123098, г. Москва, ул. Максимова, д. 4). E-mail: nikita3262@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8590-9373>

Адуев Аду Шарапудинович, студент, Институт нано-, био-, информационных, когнитивных и социогуманитарных наук и технологий (ИНБИКСТ) ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (Россия, 123098, г. Москва, ул. Максимова, д. 4). E-mail: adu_99@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2327-1033>

Иванова (Шпотя) Валерия Антоновна, аспирант, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт» (Национальный исследовательский университет) (Россия, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9). E-mail: valeriya.ivanova@phystech.edu. <https://orcid.org/0000-0002-2644-2523>

Кошелев Антон Дмитриевич, докторант (научный сотрудник), Концерн Фольксваген, Технический университет Дармштадта (Германия, 64277, Гессен, Дармштадт). E-mail: anton.koshelev@volkswagen.de. <https://orcid.org/0000-0003-4842-9482>

Чвалун Сергей Николаевич, член-корр. РАН, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: chvalun@mirea.ru. Scopus Author ID 7007011596, ResearcherID E-3924-2014, SPIN-код РИНЦ 8538-0603, <https://orcid.org/0000-0001-9405-4509>

About the authors:

Vitaly I. Gomzyak, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, 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: vgomzyak@gmail.com. Scopus Author ID 55841680300, ResearcherID E-4518-2017, RSCI SPIN-code 7314-4562, <https://orcid.org/0000-0001-7468-1062>

Nikita V. Bychkov, Student, Institute of Nano-, Bio-, Information, Cognitive and Socio-humanitarian Sciences and Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (4, Maksimova ul., Moscow, 123098, Russia). E-mail: nikita3262@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8590-9373>

Adu Sh. Aduev, Student, Institute of Nano-, Bio-, Information, Cognitive and Socio-humanitarian Sciences and Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (4, Maksimova ul, Moscow, 123098, Russia). E-mail: adu_99@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2327-1033>

Valeriia A. Ivanova (Shpotya), Postgraduate Student, Moscow Institute of Physics and Technology (9, Institutskii per., Dolgoprudny, Moscow oblast, 141701, Russia). E-mail: valeriya.ivanova@phystech.edu. <https://orcid.org/0000-0002-2644-2523>

Anton D. Koshelev, Doctoral Candidate, Researcher, Volkswagen AG, Darmstadt University of Technology (TU Darmstadt) (64277 Darmstadt, Hessen, Germany). E-mail: anton.koshelev@volkswagen.de. <https://orcid.org/0000-0003-4842-9482>

Sergey N. Chvalun, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the 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: chvalun@mirea.ru. Scopus Author ID 7007011596, Researcher ID E-3924-2014, RSCI SPIN-code 8538-0603, <https://orcid.org/0000-0001-9405-4509>

*Поступила: 14.02.2022; получена после доработки: 14.04.2022; принята к опубликованию: 06.06.2022.
The article was submitted: February 14, 2022; approved after reviewing: April 14, 2022; accepted for publication: June 06, 2022.*