

Т. Б. Желтоножська, В. В. Недашківська, С. В. Федорчук,
С. В. Парцевська, Н. М. Пермякова, Л. С. Костенко

Міцелярні наноконтейнери на основі блок-кополімерів з хімічно комплементарними компонентами для токсичних нерозчинних у воді лікарських субстанцій

(Представлено членом-кореспондентом НАН України В. В. Шевченком)

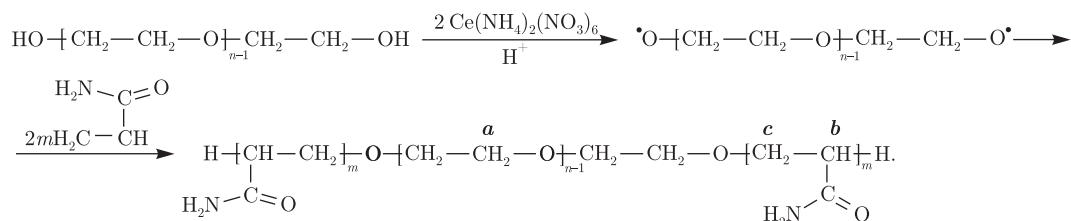
*Встановлено два типи міцелярних структур, що утворюють асиметричні триблок-кополімери ПАА-*b*-ПЕО-*b*-ПАА на основі хімічно комплементарних поліакриламідів та поліетиленоксиду у водних і водно-етанольних розчинах. Показано можливість їх використання для ефективно інкапсуляції модельної токсичної і нерозчинної у воді лікарської речовини — преднізолону.*

Використання міцелярних наноконтейнерів є одним з найбільш перспективних шляхів адресної доставки токсичних і нерозчинних у воді лікарських речовин у певні клітини живих організмів [1]. Традиційними способами отримання таких наноконтейнерів у воді є: 1) самозбірка амфіфільних блок-кополімерів [2]; 2) самозбірка інtermолекулярних полікомплексів (ІнтерПК), що утворені гомо- і/або блок-кополімерами [2–5]. Міцели ІнтерПК містять специфічне гідрофобне “ядро”, яке побудовано неполярними ділянками зв’язування хімічно комплементарних блоків і має підвищену зв’язувальну здатність до різних органічних речовин, зокрема лікарських субстанцій [2–5]. Стабільність міцел у воді забезпечують додаткові гідрофільні блоки в макромолекулах блок-кополімерів, які формують гідрофільну “корону”. Недоліком таких наноконтейнерів, як і всіх ІнтерПК [6], є можливість їх руйнування внаслідок конкурентних взаємодій, що діють у живому організмі. Тому більш перспективним є використання міцел інтрамолекулярних полікомплексів (ІнтраПК) [7], які утворюють А-*b*-В та А-*b*-В-*b*-А блок-кополімери з асиметричними хімічно комплементарними блоками. Наслідком цього буде спрощення міцелярного наноконтейнера, уникнення можливості його руйнування під впливом конкурентних взаємодій і збереження високої зв’язувальної здатності міцелярного “ядра”.

Міцелутворенню блок-кополімерів, в яких існує ІнтраПК, присвячені лише поодинокі публікації [7]; взаємодія цих міцел з лікарськими субстанціями не вивчалася. Тому нами було синтезовано триблок-кополімери (ТБК) з хімічно комплементарними поліакриламідом та поліетиленоксидом (ПАА-*b*-ПЕО-*b*-ПАА), вивчено їх міцелутворення у водних і водно-етанольних розчинах залежно від молекулярної маси блоків, а також можливості інкапсуляції міцелами ТБК модельного токсичного і нерозчинного у воді, але розчинного в етиловому спирті (EtOH) лікарського препарату — преднізолону (ПЗ).

Експериментальна частина. В ході дослідження використовували поліетиленгліколь з $M_n = 6$ кДа (ПЕГ-1) й $M_n = 35$ кДа (ПЕГ-2) фірми “Merck” (Німеччина), акриламід (АА) від “Reanal” (Угорщина) та ініціатор — діамонійгексанітратоцерат від “Aldrich” (США). За модельний препарат брали зразок ПЗ фірми “Sigma Aldrich” (США).

ТБК синтезували за схемою, наведеною нижче, методом радикальної блок-кополімеризації ПАА з ПЕГ, яка мала матричний характер [8]:



Кінетичний матричний ефект полягав у зростанні швидкості блок-кополімеризації порівняно з гомополімеризацією АА, причому тим більше, чим вище молекулярна маса (довжина) матриці-блока ПЕО [8]. Синтез проводили у воді в інертній атмосфері при 25 °С, перемішуючи впродовж 24 год. Аналогічним чином, але використовуючи ЕтОН замість ПЕГ, синтезували ПАА з $M_n = 630$ кДа. Реагенти брали у співвідношеннях: $[\text{Ce}^{\text{IV}}]/[\text{ПЕГ}] = 2$ (моль/моль) та $[\text{АА}]/[\text{ПЕГ}] = 1$ (моль/осново-моль). Отримані ТБК й ПАА висаджували ацетоном, розчиняли у воді і ліофільно сушили. За допомогою ЯМР спектроскопії було підтверджено хімічну будову ТБК і визначено їх молекулярну масу.

^1H ЯМР спектри полімерів у D_2O ($C = 10 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$) записували при 20 °С і частоті 400 МГц за допомогою спектрометра Mercury-400 фірми “Varian” (США). Хімічні зсуви (δ) вимірювали відносно стандарту — тетраметилсилану.

Міцелоутворення ТБК досліджували методами пружного світлорозсіювання (ПС), спектрофотометрії та фотографії. ПС вимірювали на модернізованому приладі ФПС-3 (Росія), що містив світлодіод WP7113VGC/A ($\lambda = 520 \text{ нм}$) від “Kingbright”, контролер ADC-CPU™ фірми “Insoftus” (Україна) та програму “WINRECORDER”, яка записує індикатриси світлорозсіювання, розраховує діаграми Зімма і визначає молекулярні параметри розсіюючих частинок шляхом подвійної екстраполяції даних. Експерименти проводили при вертикально-поляризованому світлі. Інкремент показника заломлення ($\partial n/\partial C$) у розчинах ТБК вимірювали на інтерферометрі ІТР-2 (Росія). Мутність розчинів ТБК та сумішей ПЗ/ТБК визначали на фотоколориметрі ЛМФ-72 фірми “ЛОМО” (Росія) при $\lambda = 490 \text{ нм}$.

Природу зв'язків між ТБК і ПЗ вивчали методами УФ та FTIR спектроскопії. УФ-спектри записували на спектрометрі “Perkin Elmer Lambda 20” (Швеція), а FTIR-спектри — на приладі “Nexus-470 Nicolet” (США) з роздільною здатністю 4 см^{-1} .

Результати та їх обговорення. Приклади ^1H ЯМР спектрів ілюструє рис. 1. Спектри ПЕГ (див. рис. 1, а) містили сигнал протонів метиленових груп (а) з $\delta = 3,68 \text{ м.ч.}$, а спектр ПАА (див. рис. 1, б) — дві групи сигналів протонів метинових (b) і метиленових (c) груп з $\delta = 1,4\text{--}1,8 \text{ м.ч.}$ та $\delta = 2,1\text{--}2,4 \text{ м.ч.}$ [9]. У спектрах ТБК (див. рис. 1, в) були сигнали а, b, c, що підтверджувало наявність блоків ПЕО й ПАА. Молекулярну масу ПАА розраховували на основі інтегральних інтенсивностей (А) сигналів а і b або а і c та формул:

$$M_{n\text{ПАА}} = \frac{M_{0\text{ПАА}} \cdot M_{\text{ПЕО}} \cdot A_b}{M_{0\text{ПЕО}} \cdot A_a} \quad \text{або} \quad M_{n\text{ПАА}} = \frac{2 \cdot M_{0\text{ПАА}} \cdot M_{\text{ПЕО}} \cdot A_c}{M_{0\text{ПЕО}} \cdot A_a}, \quad (1)$$

де $M_{0\text{ПЕО}}$ і $M_{0\text{ПАА}}$ — молекулярні маси ланок ПЕО й ПАА, а $M_{\text{ПЕО}}$ — молекулярна маса блока ПЕО. Знайдені таким чином молекулярні параметри ТБК наведені в табл. 1.

Розбавлені водні розчини ТБК є прозорими, а більш концентровані показують слабку опалесценцію (рис. 2, а), яка посилюється при зростанні довжини ПЕО. Це свідчить про формування міцел у розчинах ТБК, що зумовлено утворенням між ПЕО й ПАА Н-зв'язків [10] та сегрегацією зв'язаних ділянок. Початок процесу фіксує різке зростання інтенсивності світлорозсіювання (рис. 2, б) при певній критичній концентрації міцелоутворення

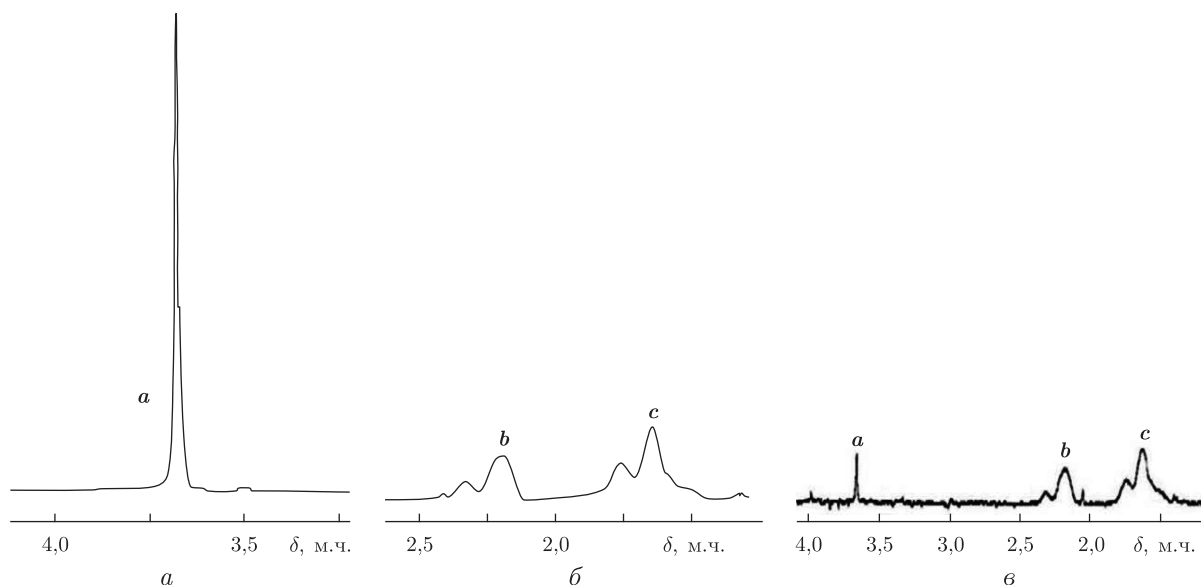


Рис. 1. Приклади ^1H ЯМР спектрів для ПЕГ-2 (а), ПАА (б) й ТБК-2 (в) у D_2O при $C = 10 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$; $t = 20 \text{ }^\circ\text{C}$.

Позначення а, б, с показано на схемі синтезу ТБК

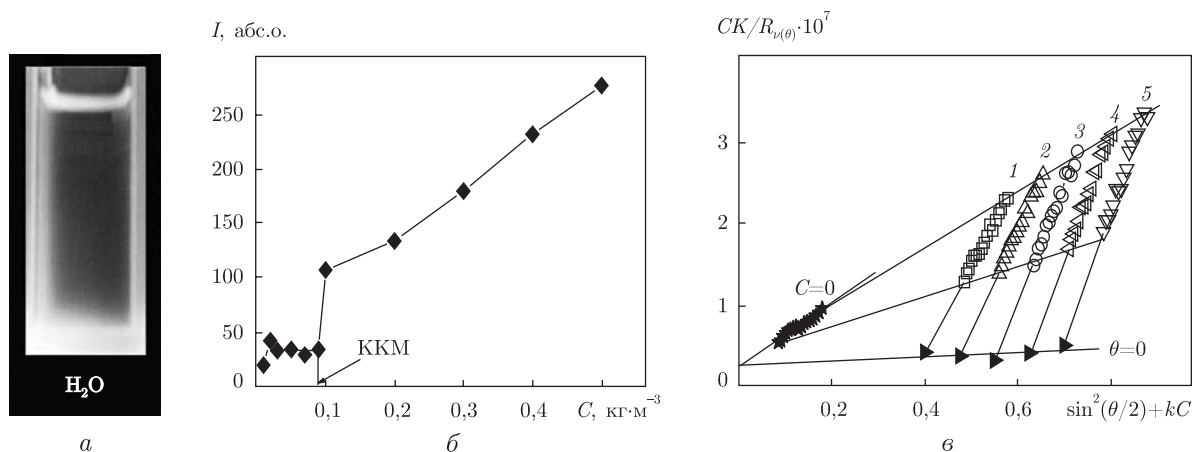


Рис. 2. Фотографія водного розчину ТБК-1 при $C = 0,4 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$ (а), приклад визначення ККМ у водних розчинах ТБК-1 методом пружного світлорозсіювання при $\theta = 90^\circ$ (б) та діаграма Зімма (в), що побудована в області $\theta = 30\text{--}50^\circ$ за даними світлорозсіювання у водних розчинах ТБК-2 при $C = 0,40$ (1), $0,48$ (2), $0,55$ (3), $0,63$ (4) та $0,70 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$ (5). $\lambda = 520 \text{ нм}$, $t = 21 \text{ }^\circ\text{C}$

Таблиця 1. Основні молекулярні характеристики триблок-кополімерів

Кополімер	$M_{\text{ПЕО}}$, кДа	$M_{\text{ПАА}}$, кДа	$M_{\text{ТБК}}^*$, кДа	$w_{\text{ПЕО}}^{**}$, %	$n_{\text{л}}^{***}$
ТБК-1	6	116	238	2,52	12
ТБК-2	35	3055	6145	0,57	54

* Молекулярна маса ТБК: $M_{\text{ТБК}} = M_{\text{ПЕО}} + 2M_{\text{ПАА}}$; ** масова частка ПЕО у ТБК; *** співвідношення між кількістю ланок у блоках ПАА й ПЕО.

(ККМ) [11]. На основі знайдених ККМ розраховували вільну енергію міцелоутворення Гіббса за формулою: $\Delta G^\circ \approx RT \cdot \ln \text{ККМ}$ [12] (табл. 2).

Істотне зниження ККМ і зростання $-\Delta G^\circ$ при збільшенні довжини ПЕО (і ПАА), що наведене в табл. 2, вказує на більшу стабільність міцел ТБК-2 у порівнянні з ТБК-1 та добре узгоджується з відомим фактом посилення взаємодії хімічно комплементарних полімерів при зростанні їх довжини [6].

Для міцел ТБК-2 методом ПС знаходили додаткові параметри: середньовагову молекулярну масу (M_w), другий віріальний коефіцієнт (A_2) і z -середній радіус інерції ($\langle R_g^2 \rangle_z^{1/2}$). При цьому використовували знепилені бензол (еталон) і розчини ТБК-2 з $C > \text{ККМ}$, в яких визначали коефіцієнт надлишкового розсіювання ($R_{\nu(\theta)}$) як функцію θ . Згідно з програмою побудовано діаграму Зімма як залежності $CK/R_{\nu(\theta)}$ від $\sin^2(\theta/2) + kC$ [13] (див. рис. 2, в), де K — оптична стала розчинів, що розрахована за $\partial n/\partial C$ [13]. Відомо, що величини $\partial n/\partial C$ для блок-кополімерів і окремих блоків можуть відрізнятися [13]. Однак, якщо масова частка одного з блоків є малою (мінорний блок — як ПЕО у ТБК-1, ТБК-2), величини $\partial n/\partial C$ для кополімеру і мажорного блока мало чим відрізняються [11]. Практично однакові експериментальні значення $\partial n/\partial C$ для ТБК-2 й ПАА ($1,65 \cdot 10^{-4} \text{ м}^3 \cdot \text{кг}^{-1}$ й $1,63 \cdot 10^{-4} \text{ м}^3 \cdot \text{кг}^{-1}$ відповідно) підтверджують цю закономірність.

Комп'ютерна екстраполяція даних діаграми Зімма до $\theta = 0$, $C = 0$ й $C = 0$, $\theta = 0$ дала такі параметри міцел ТБК-2 у воді: $M_w = 37686 \text{ кДа}$, $A_2 = 1,283 \cdot 10^{-5} \text{ моль} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{кг}^{-2}$ та $\langle R_g^2 \rangle_z^{1/2} = 248,4 \text{ нм}$. Використовуючи молекулярну масу ТБК-2 з табл. 1, було оцінено також ступінь агрегації макромолекул ТБК у міцелах: $Z = M_w/M_{\text{ТБК}} \approx 6$.

Асиметричний характер ТБК (більша довжина ПАА порівняно з ПЕО) дає підстави прогнозувати утворення в їх розбавлених розчинах при $C > \text{ККМ}$ сферичних “волохатих” міцел [2] з малим гідрофобним “ядром” із Н-зв'язаних сегментів ПЕО й ПАА та великою “коронаю” з надлишкових сегментів ПАА (див. ліву частину рис. 3, з). Зрозуміло, що розміри “ядра” і “корони” міцел ТБК-2 більші, ніж ТБК-1.

Додавання EtOH до $\sim 30\%$ за об'ємом підвищує прозорість розчинів ТБК і зменшує інтенсивність світлорозсіювання. Однак при вмісті EtOH $\geq 40\%$ мутність розчинів різко зростає, починаючи зі значно менших концентрацій, ніж у воді (див. рис. 3, а; табл. 2), що свідчить про утворення нових міцелярних структур. Пояснити ці процеси можна дією кількох факторів. З одного боку, молекули EtOH здатні змінювати властивості води як розчинника та руйнувати гідрофобні взаємодії у “ядрі”. Завдяки конкуренції з функціональними групами ПАА й ПЕО, вони можуть також частково руйнувати Н-зв'язки між блоками. Дія цих факторів буде переважати при малих добавках EtOH і спричиняти розпад міцел, що існували у воді (див. центральну частину рис. 3, з). З іншого боку, етанол є нерозчинником до ПАА. Тому при високій частці EtOH у розчинах ТБК слід очікувати формування квіткоподібних міцел, велике “ядро” яких буде містити нерозчинні блоки ПАА, а мала “корона” — “петлі” з розчинних блоків ПЕО (див. праву частину рис. 3, з). Такі міцели добре відомі у випадку А-В-В-А ТБК з гідрофобними бічними блоками [14].

Таблиця 2. Термодинамічні характеристики процесів міцелоутворення кополімерів

Кополімер	ККМ $\cdot 10^8$, моль $\cdot \text{дм}^{-3}$		$-\Delta G^\circ$, кДж $\cdot \text{моль}^{-1}$	
	H ₂ O	H ₂ O/EtOH = 30/70% (об.)	H ₂ O	H ₂ O/EtOH = 30/70% (об.)
ТБК-1	37,80	8,40	36,15	39,82
ТБК-2	4,90	1,30	41,15	44,38

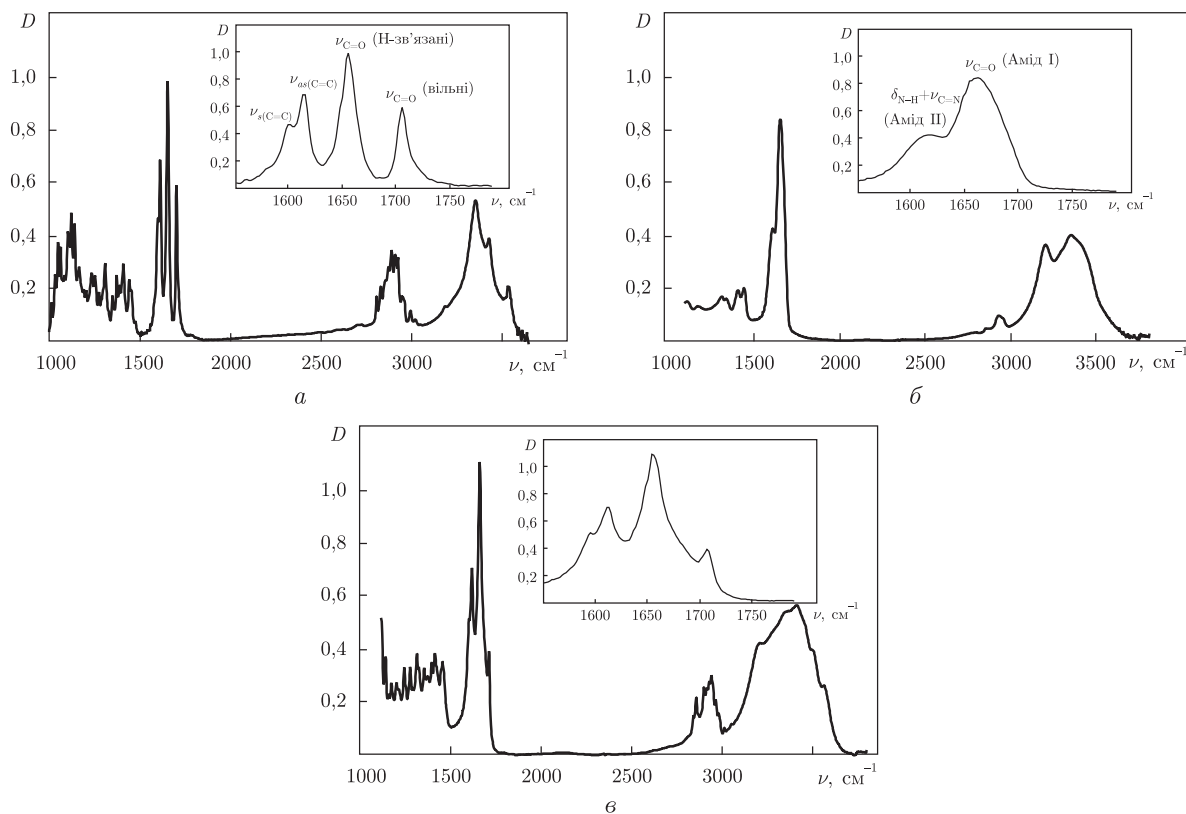


Рис. 4. FTIR-спектри: комерційного ПЗ у KBr (*a*), а також плівки ТБК-2 (*б*) і ТБК-2+ПЗ (*в*) ($l \sim 10$ мкм), сформованих на флюоритових скельцях з водно-етанольних (75/25) розчинів та висушених у вакуумі протягом тижня ($\varphi = 0,42$ мольПЗ/осново-мольТБК, $t = 23$ °C).

Область коливань $\nu_{C=O}$ й $\nu_{C=C}$ показано в збільшеному масштабі

УФ-спектр ПЗ у розчиннику $H_2O/EtOH = 80/20$ демонстрував інтенсивну смугу $n \rightarrow \pi^*$ переходу в групах $> C=O$ з $\lambda_{max} = 247$ нм. Її положення та інтенсивність зменшувались практично до виродження при зростанні об'ємної частки EtOH до 100%, що свідчило про утворення все більшої кількості Н-зв'язків між гідроксилами EtOH і карбонілами ПЗ. При вивченні впливу на параметри цієї смуги присутності у змішаному розчиннику ПЕГ-2 й ПАА окремо ($C_{ПЕГ} = C_{ПАА} = 4 \cdot 10^{-3}$ кг·м $^{-3}$, $C_{ПЗ} = 8,53 \cdot 10^{-3}$ кг·м $^{-3}$, вміст EtOH 30 й 70% за об'ємом) було виявлено незмінність параметрів смуги в суміші ПЗ/ПЕГ-2 і зниження інтенсивності смуги в суміші ПЗ/ПАА. Таким чином, було доведено утворення Н-зв'язків між карбонілами ПЗ й $-NH_2$ фрагментами амідних груп ПАА.

У FTIR-спектрі кристалічного ПЗ в KBr (рис. 4, *a*) були смуги коливань $\nu_{C=O}$ при 1707 й 1657 cm^{-1} для вільних і Н-зв'язаних груп $> C=O$, а також ν_{O-H} при 3575, 3464 й 3388 cm^{-1} для Н-зв'язаних $-OH$ -груп, що вказувало на значну роль Н-зв'язків у стабілізації кристалічної структури ПЗ. Спектр тонкої плівки ТБК (див. рис. 4, *б*), що описаний раніше [10], містив смуги Амід I, Амід II при 1662, 1618 cm^{-1} відповідно, а також смуги коливань ν_{N-H} при ~ 3470 , 3345 і 3199 cm^{-1} для Н-зв'язаних $-NH_2$ -фрагментів амідних груп у *транс*-мультимерах (дві перші смуги) та *цис-транс*-мультимерах (остання смуга). Взаємодію $-OH$ -груп ПЗ з ТБК доведено такими основними змінами в спектрі ПЗ/ТБК (див. рис. 4, *в*): 1) низькочастотним зсувом на 9 cm^{-1} смуги коливань ν_{O-H} ПЗ

Таблиця 3. Кількість преднізолону, зв'язаного з міцелами триблок-кополімерів*

Кополімер	φ , мольПЗ/осново-мольТБК	$X_{\text{ПЗ}}$, % за масою
ТБК-1	0,42	8,8
	0,60	48,5
ТБК-2	0,42	17,8
	0,60	56,8

*Час контакту компонентів 24 год, вміст етанолу 20% за об'ємом.

при 3575 см^{-1} ; 2) високочастотним зсувом на 32 й 29 см^{-1} смуг коливань $\nu_{\text{O-H}}$ ПЗ при 3464 й 3388 см^{-1} ; 3) появою нової смуги коливань $\nu_{\text{O-H}}$ при $\sim 3290 \text{ см}^{-1}$; 4) високочастотним зсувом на 2 см^{-1} і зменшення інтенсивності смуги коливань $\nu_{\text{N-H}}$ *цис-транс*-мультимерів амідних груп; 5) високочастотним зсувом на 22 см^{-1} смуги коливань $\nu_{\text{N-H}}$ *транс*-мультимерів амідних груп. Ефекти 2 й 3, 4 є наслідками руйнування відповідних послідовностей Н-зв'язків, характерних для чистих ПЗ й ТБК, під впливом їх взаємодії.

Кількість ПЗ, зв'язаного з ТБК при вмісті EtOH 20% за об'ємом, визначали при $C_{\text{ТБК}} = 1 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3} = \text{const}$ і величинах φ , що дорівнюють 0,021, 0,42 та 0,60 мольПЗ/осново-мольТБК. Сніжинкоподібні міцели відділяли на центрифuzі ($6 \cdot 10^3 \text{ об} \cdot \text{хв}^{-1}$), а залишковий ПЗ у супернатантах знаходили методом УФ спектроскопії при $\lambda = 247 \text{ нм}$. При малому $\varphi = 0,021$ істотного замутнення розчинів не було, тому відділити продукти взаємодії і визначити незв'язаний ПЗ було неможливо. Але інші дані (табл. 3) свідчать про різке зростання ступеня зв'язування ПЗ ($X_{\text{ПЗ}}$) при збільшенні φ і переході від ТБК-1 до ТБК-2.

У результаті можна запропонувати таку картину інкапсуляції ПЗ і будови міцел ТБК + ПЗ залежно від вмісту EtOH. При додаванні малих об'ємів спиртового розчину ПЗ до водних розчинів ТБК (вміст EtOH $\leq 20\%$ за об'ємом) можливі два конкурентних процеси: 1) деструкція “волохатих” міцел ТБК під дією EtOH (див. рис. 3, з) та 2) Н-зв'язування ПЗ спочатку з “хвостами” ПАА в “короні” міцел, а потім з ланцюгами ПЕО і ПАА у міцелярному “ядрі” (аналогічно утворенню потрійних комплексів між ІнтерПК та низькомолекулярними “посередниками” [15]). Завдяки сильним додатковим гідрофобним взаємодіям за участю чотирьох неполярних кілець ПЗ другий процес буде переважати (особливо при високих значеннях φ) і приводити до колапсу зв'язаних ділянок. Внаслідок заповнення “волохатих” міцел ТБК молекулами ПЗ й колапсу ділянок зв'язування і з'являються нові сніжинкоподібні міцели ТБК + ПЗ. Чим більше заповнення, тим більше колапс. Разом з тим при змішуванні ПЗ з квіткоподібними міцелами ТБК (вміст EtOH $\geq 40\%$ за об'ємом) молекули лікарської речовини будуть контактувати спочатку з “петлями” ПЕО у “короні”, але потім за рахунок більш сильної взаємодії з блоками ПАА (за участю як $>C=O$, так і $-OH$ -груп) вони будуть концентруватися в “ядрах” міцел або, можливо, на їх поверхні, якщо виграв в енергії системи буде більший при взаємодії ПЗ одночасно з блоками ПЕО й ПАА порівняно з блоками одного ПАА.

Таким чином, міцели асиметричних триблок-кополімерів ПАА-*b*-ПЕО-*b*-ПАА, що виявлені у водно-етанольних розчинах при малому і великому вмісті EtOH, можна активно використовувати для інкапсуляції токсичних і нерозчинних у воді лікарських речовин, які мають хімічну структуру, подібну до ПЗ. Шляхом регулювання довжини взаємодіючих ПЕО й ПАА блоків можна буде впливати як на стан і розмір, так і на зв'язувальну здатність таких міцелярних наноконтейнерів.

1. *Svenson S. Carrier-based drug delivery / Amer. Chem. Soc. Symposium Series. Ch. 1. – Washington: Amer. Chem. Soc., DC, 2004. – P. 2-22.*

2. Riess G. Micellization of block copolymers // Prog. Polym. Sci. – 2003. – **28**. – P. 1107–1170.
3. Gohy J.-F., Varshney S. K., Jérôme R. Water-soluble complexes formed by poly(2-vinylpyridinium)-block-poly(ethylene oxide) and poly(sodium methacrylate)-block-poly(ethylene oxide) copolymers // Macromolecules. – 2001. – **34**. – P. 3361–3366.
4. Park J.-S., Akiyama Y., Yamasaki Y., Kataoka K. Preparation and characterization of polyion complex micelles with a novel thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) shell via the complexation of oppositely charged block ionomers // Langmuir. – 2007. – **23**. – P. 138–146.
5. Solomatin S. V., Bronich T. K., Bargar T. W. et al. Environmentally responsive nanoparticles from block ionomer complexes: effects of pH and ionic strength // Ibid. – 2003. – **19**. – P. 8069–8076.
6. Кабанов В. А. Полиэлектролитные комплексы в растворе и в блоке // Успехи химии. – 2005. – **74**. – С. 3–20.
7. Zheltonozhskaya T., Permyakova N., Momot L. Intramolecular polycomplexes in block and graft copolymers // Hydrogen-bonded interpolymer complexes: formation, structure and applications. Ch. 5. – Singapore: World Scientific, 2009. – P. 85–154.
8. Желтонозжская Т. Б., Федорчук С. В., Сыромятников В. Г. Процессы получения линейных блок-сополимеров // Успехи химии. – 2007. – **76**, № 8. – С. 784–820.
9. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. – Москва: Мир, 2006. – 438 с.
10. Permyakova N. M., Zheltonozhskaya T. B., Fedorchuk S. V. et al. Temperature effect on hydrogen bonds in triblock copolymers of poly(ethylene oxide) and polyacrylamide // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2007. – **468**. – P. 405–413.
11. Khougaz K., Astafieva I., Eisenberg A. Micellization in block polyelectrolyte solutions. 3. Static light scattering characterization // Macromolecules. – 1995. – **28**. – P. 7135–7147.
12. Shen H., Zhang L., Eisenberg A. Thermodynamics of crew-cut micelle formation of polystyrene-*b*-poly(acrylic acid) diblock copolymers in DMF/H₂O mixtures // J. Phys. Chem. – 1997. – **B101**. – P. 4697–4708.
13. Эскин В. Е. Рассеяние света растворами полимеров и свойства макромолекул. – Москва: Химия, 1990. – 256 с.
14. Yang Y., Hua C., Dong C.-M. Synthesis, self-assembly and in vitro doxorubicin release behavior of dendron-like/linear/dendron-like poly(ϵ -caprolactone)-*b*-poly(ethylene glycol)-*b*-poly(ϵ -caprolactone) triblock copolymers // Biomacromolecules. – 2009. – **10**. – P. 2310–2318.
15. Каргина О. В., Комарова О. П., Бондаренко Г. Н. Влияние изомерии органических оснований – дипиридиллов на свойства трехкомпонентных интерполимерных комплексов на их основе // Высокомолекул. соединения. Сер. Б. – 2004. – **46**, № 8. – С. 1606–1608.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 08.11.2011

**T. B. Zheltonozhskaya, V. V. Nedashkivska, S. V. Fedorchuk,
S. V. Partsevskaya, N. M. Permyakova, L. S. Kostenko**

Micellar nanocontainers based on block copolymers with chemically complementary components for toxic water-insoluble drugs

*The formation of two types of micellar structures in aqueous and aqueous/ethanol solutions of the asymmetric PAAm-*b*-PEO-*b*-PAAm triblock copolymers, based on the chemically complementary polyacrylamide and poly(ethylene oxide), is established. A possibility to use them for the effective encapsulation of the model toxic water-insoluble drug prednisolon is shown.*