

З. І. Демчук, М. З. Савка, В. Б. Вострес, О. Г. Будішевська, С. А. Воронов
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра органічної хімії

ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ ХОЛЕСТЕРИЛВМІСНІ КОПОЛІМЕРИ ДЛЯ СОЛЮБІЛІЗАЦІЇ ЛІПОФІЛЬНИХ РЕЧОВИН

© Демчук З. І., Савка М. З., Вострес В. Б., Будішевська О. Г., Воронов С. А., 2015

Синтезовано амфіфільні поверхнево-активні кополімери полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїнова кислота-ко-етилтриоксіетиленметакрилати) (ХолМК-МК-ПЕМА) з різним вмістом фрагмента холестерилу взаємодією холестеролу з альтернативним кополімером полі(малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетиленметакрилатом) і подальшим лужним гідролізом полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетиленметакрилату) (ХолМК-МА-ПЕМА). Синтезовані кополімери утворюють водні колоїдні розчини, які здатні солюбілізувати ліпофільні речовини – судан ІІІ, куркумін, бензол.

Ключові слова: холестерилвмісні кополімери на основі малеїнового ангідриду, солюбілізація ліпофільних речовин.

Amphiphilic surface active copolymers poly(cholesterylmaleinate-co-maleic acid-co-ethyltrioxyethylenemethacrylate) (CholMC-MA-PEMA) with different content of cholesteryl moiety were synthesized through interaction of cholesterol with alternative copolymer poly(maleic anhydride-co-ethyltrioxyethylenemethacrylate) and followed by alkaline hydrolysis of poly(cholesterylmaleinate-co-maleic anhydride-co-ethyltrioxyethylene-methacrylate) (CholMC-MA-PEMA). The obtained copolymers form water colloid solutions which are capable of solubilizing lipophilic substances – Sudan III, curcumin, and benzene.

Key words: cholesteryl-containing copolymers based on maleic anhydride, solubilization of lipophilic substances.

Вступ. Постановка проблеми. Сьогодні актуальною є проблема створення різноманітних систем доставки лікарських та інших біологічно-активних речовин до патологічних клітин організму, зокрема для хіміотерапії.

Одним з напрямів створення систем носіїв ліпофільних лікарських препаратів є використання полімерів, які у водному середовищі формують міцели, міцелярні агрегати, наносфери різної морфології, полімерсоми, кон'югати полімер-лікарський препарат, наночастинки з функціональними групами різної природи. Такі полімерні системи забезпечують солюбілізацію та фізичне або ковалентне зв'язування носіїв з лікарськими ліпофільними речовинами і тим самим захищають від дії середовища, зменшують руйнівний вплив ліків на здорові клітини організму, зменшують резистентність ракових клітин, збільшують концентрацію лікарських ліпофільних речовин у пухлинах та їх ефективність.

Перспективним є створення полімерних носіїв лікарських ЛР на основі холестерилвмісних похідних. Наявність холестерильного фрагмента у макромолекулі забезпечує добру солюбілізацію водонерозчинних ЛР, біосумісність, сумісність з плазматичними і міжклітинними мембранами, низьку токсичність.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Відомі роботи, де для створення носіїв ліків використовують амфіфільні блок-кополімери – холестерилвмісні плуроніки [1], диблок-кополімери холестерил-блок-ПЕГ або холестерил-блок-полі(2-метакрилоїлоксіетилфосфорилхолін) [2,3]

кон'югати холестеролу і олігопептидів – для солюбілізації доксорубіцину [4], статистичні амфифільні кополімери з ковалентно прищепленими фрагментами холестеролу (Хол), які містять гідрофільні блоки або фрагменти – полі(аскорбілакрилату, поліметакрилової кислоти, полі(N-ізопропілакриламід), полілактидів тощо та ліпофільні блоки з боковими холестерилвмісними відгалуженнями [5, 6]. Показано, що у водному середовищі такі кополімери утворюють наночастинки, або міцели з гідрофобним ядром, що утворюється ліпофільним блоком і проявляють високу здатність до солюбілізації ліпофільних ЛР.

Особливістю блок- або статистичних амфифільних кополімерів є їхня здатність до спонтанної самоагрегації і самовпорядкування (self-assemble) з утворенням різних колоїдних структур залежно від їх природи, будови, взаємодії з розчинником і концентрації – міцелярних розчинів, ламелярних або гексагональних фаз, прямих або зворотних структур, ліпосом тощо [7]. Такі колоїдні системи стійкі у водному середовищі і можуть бути використані як носії лікарських препаратів.

Метою роботи є синтез поверхнево-активних холестерилвмісних кополімерів полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїнова кислота-ко-етилтриоксіетилметакрилатів) (ХолМК-МК-ПЕМА) з різним вмістом фрагменту холестерилу, дослідження їх колоїдно-хімічних властивостей та здатності солюбілізувати у водних середовищах ліпофільні речовини (ЛР).

Експериментальна частина. *Холестерилвмісні терполімери полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетилметакрилати) (ХолМК-МА-ПЕМА)* одержували ацилюванням холестеролу альтернативним бінарним кополімером полі(малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетилметакрилат) МА-ПЕМА у ДМФА при 80°C в атмосфері аргону. Мольне співвідношення Хол і ланок малеїнового ангідриду (МА) у МА-ПЕМА під час синтезу варіювали: 0,10:1,0; 0,25:1,0; 0,50:1,0. Конверсію реагентів контролювали за ступенем перетворення ланок МА у кополімері [8] і вмістом COOH груп. Після закінчення реакції розчинник відганяли у вакуумі, а кополімер ХолМК-МА-ПЕМА очищали екстрагуванням надлишку Хол гексаном і триразовим осадженням з розчину в 1,4-діоксані у гексан.

Склад і структуру терполімерів підтверджували визначенням вмісту ланок МА титриметрично з використанням аніліну [8] та ІЧ- і ¹H ЯМР спектроскопією.

Поверхнево-активні колоїдно розчинні у воді кополімери полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїнова кислота-ко-етилтриоксіетилметакрилати) (ХолМК-МК-ПЕМА) одержували гідролізом ланок МА у складі терполімеру ХолМК-МА-ПЕМА у водному розчині NaOH при кімнатній температурі та концентрації ХолМК-МА-ПЕМА 0,1-0,5 % мас. Для цього ХолМК-МА-ПЕМА поміщали у 0,1 Н розчин NaOH і перемішували до встановлення постійного рН, після чого при перемішуванні порціями додавали розчин NaOH до повного розчинення кополімеру. Протягом реакції значення рН не перевищувало рН 9,0. Одержані розчини сольової форми ХолМК-МК-ПЕМА використовували для досліджень.

Ізотерми поверхневого натягу водних колоїдних розчинів ХолМК-МК-ПЕМА одержували за допомогою тензіометра Дю-Нуї за 20 °C [9] при різних рН середовища. рН середовища встановлювали додаванням NaOH або HCl. ККМ_с визначали за ізотермою поверхневого натягу.

ККМ_к визначали кондуктометричним методом за кривою залежності еквівалентної електропровідності (λ , См·м/г) водних колоїдних розчинів ХолМК-МК-ПЕМА від квадратного кореня концентрації кополімеру [10]. Еквівалентну електропровідність визначали як відношення питомої електропровідності ($\square$, См/м) до концентрації кополімеру (C, г/м³): $\lambda = \square / C$, См·м²/г.

Солюбілізацію бензолу колоїдними водними розчинами амфифільних поверхнево-активних кополімерів ХолМК-МК-ПЕМА визначали за методикою [9].

Солюбілізацію судану III та куркуміну колоїдними водними розчинами амфифільних полімерів ХолМК-МК-ПЕМА (з рН 4,0, рН 7,0 та рН 8,0) проводили при їх різних концентраціях і кімнатній температурі. Для цього у ємності з 0,01 г судану чи куркуміну додавали по 5 мл водних колоїдних розчинів ХолМК-МК-ПЕМА та проводили солюбілізацію протягом 48 годин, після чого відфільтровували надлишок барвника і визначали його концентрацію у фільтраті за допомогою

спектрофотометру ЮНИКО за калібрувальною кривою при довжині хвилі $\lambda=540$ нм для судану та при $\lambda=470$ нм для куркуміну.

Результати і обговорення. Ацилуванням холестеролу альтернативним бінарним кополімером МА-ПЕМА одержували амфіфільні холестерилвмісні терполімери полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїновий ангідрид-ко-етилтриоксіетилметакрилати). Реакція відбувалась внаслідок взаємодії гідроксильної групи холестеролу з ланками МА у складі кополімеру МА-ПЕМА (рис. 1). Вміст ланки холестерилмалеїнату (ХолМК) у кополімері ХолМК-МА-ПЕМА варіювали, змінюючи мольне співвідношення Хол і ланок МА у реакційній суміші на стадії синтезу: 0,10:1,0; 0,25:1,0; 0,50:1,0; 1,0:1,0 відповідно.

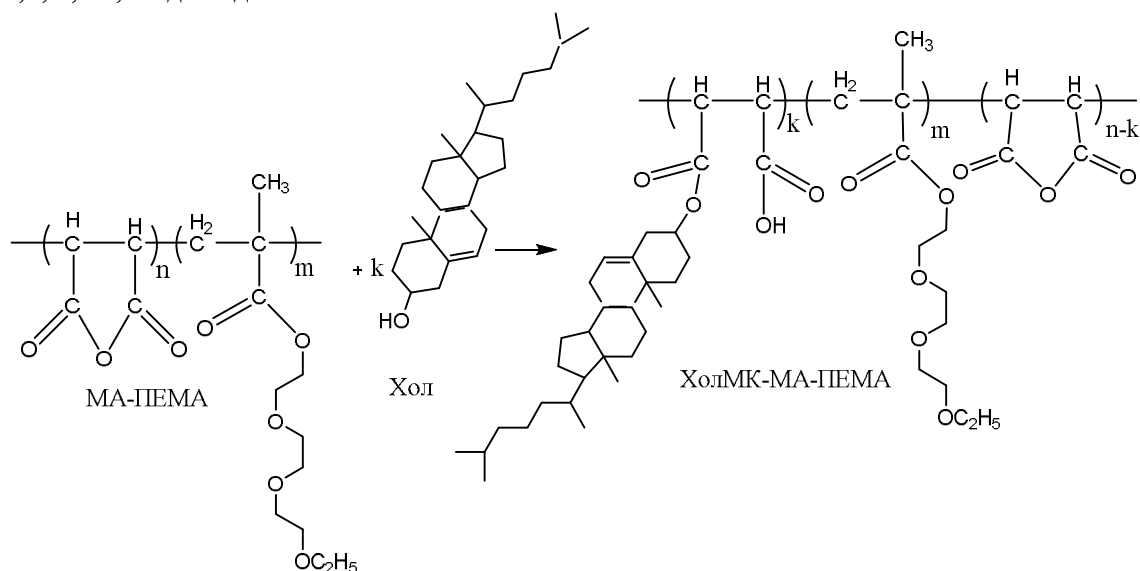


Рис. 1. Утворення кополімеру ХолМК-МА-ПЕМА взаємодією холестеролу і кополімеру МА-ПЕМА

З метою надання амфіфільним холестерилвмісним кополімерам колоїдної розчинності у водному середовищі і для формування гідрофільних карбоксилатних груп проводили гідроліз фрагментів МА в макромолекулі ХолМК-МА-ПЕМА та перетворення карбоксильних груп на сольову іонізовану форму взаємодією лугом у водному середовищі (рис. 2).

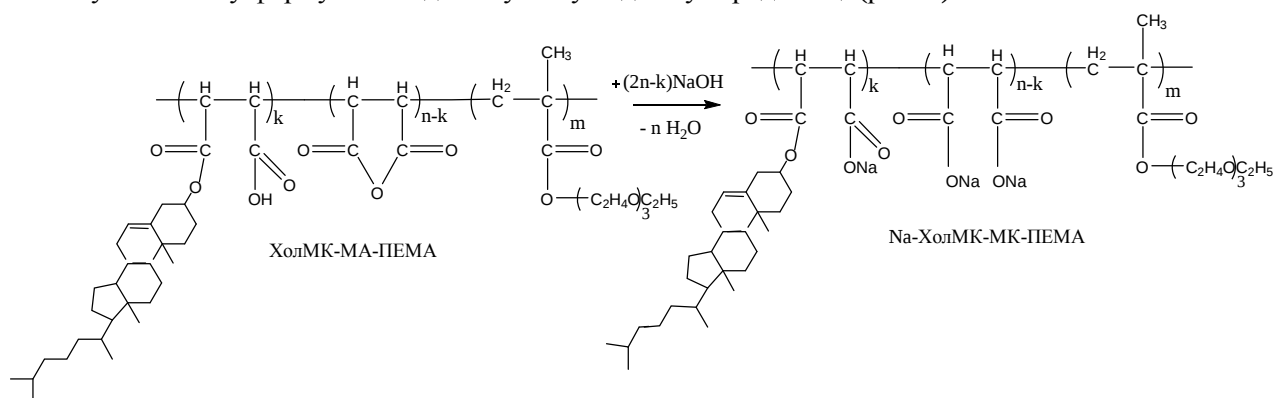


Рис. 2. Утворення натрієвих солей поверхнево-активних кополімерів Na-ХолМК-МК-ПЕМА взаємодією ХолМК-МА-ПЕМА з лугом

Сольові форми кополімерів натрій полі(холестерилмалеїнат-ко-малеїнова кислота-ко-етилтриоксіетилметакрилати) (Na-ХолМК-МК-ПЕМА) у водному середовищі утворюють колоїдні розчини.

Одержаний кополімер Na-ХолМК-МК-ПЕМА є амфіфільним, у якому гідрофільними фрагментами є карбоксилатні групи у ланках МК та Хол-МК за умови їх іонізації та поліоксіетиленові замісники у ланках естеру ПЕМА. Ліпофільним фрагментом є холестерильний замісник у ланці ХолМК.

Показано, що одержані кополімери ХолМК-МК-ПЕМА є поверхнево-активними і знижують поверхневий натяг на межі поділу водний колоїдний розчин-повітря до 66-46 мН/м залежно від рН середовища та вмісту ланок ХолМК (рис. 3). Очевидно, що залежність поверхневої активності ХолМК-МК-ПЕМА від рН зумовлена тим, що із збільшенням рН збільшуються ступень іонізації карбоксилатних груп і гідрофільна складова полімерних ПАР (ППАР), що суттєво впливає на ГЛБ [11]. При цьому змінюється конформація поверхнево-активної макромолекули і об'єм гідрофільної оболонки полімерної міцели або міцелярних агрегатів.

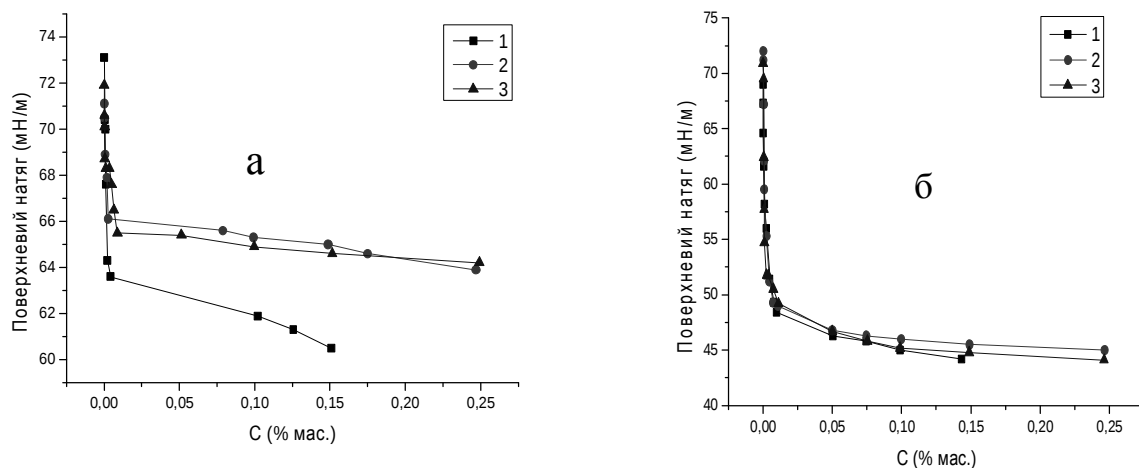


Рис. 3. Ізотерми поверхневого натягу ХолМК-МК-ПЕМА з різним вмістом ланок ХолМА, % мольн: 1 - 23,0; 2 - 11,5; 3 - 4,6 та при різному рН: а - рН 7,0; б - рН 4,0

Присутність іонізованих карбоксилатних груп в макромолекулах дала змогу проводити кондуктометричні дослідження утворення колоїдних структур залежно від концентрації ППАР. За залежністю еквівалентної електропровідності λ (См·м²/г) водних колоїдних розчинів ХолМК-МК-ПЕМА від кореня з концентрації ППАР визначено концентрації, які відповідають різкому зламу на кривій і за яких різко зменшується електропровідність (рис. 4).

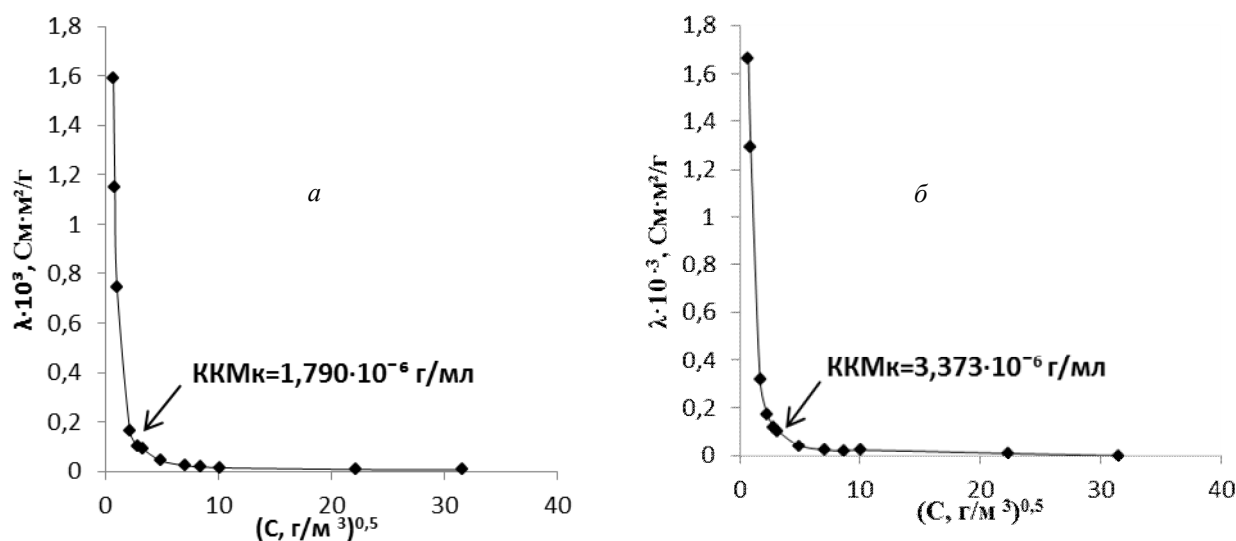


Рис. 4. Залежність еквівалентної електропровідності розчинів ХолМК-МК-ПЕМА від кореня з концентрації при: а - рН 7,0; б - рН 8,0. (Склад кополімеру: вміст ланок ХолМК - 11,5 %, МК - 34,5 %, ПЕМА - 54 % мольн.)

З рис. 4 видно, що при концентраціях кополімеру, які передують точці зламу, еквівалентна електропровідність різко збільшується за великого розведення. Це можна пояснити тим, що зменшується асоціація карбоксилатних груп у макромолекулі ХолМК-МК-ПЕМА з низькомолекулярними іонами зростає їх рухливість та збільшується дисоціація карбоксилатних фрагментів [12]. Своєю чергою, із збільшенням концентрації ХолМК-МК-ПЕМА зростає асоціація макромолекул, а ліпофільні фрагменти Хол унаслідок гідрофобно-гідрофобної взаємодії формують ядра електростатично стабілізованих полімерних міцел [13]. Стабілізація цих міцел зумовлена присутністю іонізованих карбоксилатних груп, при цьому більшість протиіонів знаходиться у щільному шарі Гельмгольца, що суттєво зменшує електропровідність середовища в результаті формування міцели. Із збільшенням концентрації ППАР еквівалентна електропровідність різко зменшується, а зростання питомої електропровідності послаблюється. Збільшення концентрації ХолМК-МК-ПЕМА до концентрації, що відповідає зламу на кривій, супроводжується утворенням нових полімерних міцел, які формують міцелярні агрегати. Концентрація, за якої спостерігається злам, очевидно, відповідає початку самоорганізованого формування міцелярних агрегатів [14] і визначена як ККМк. При цьому видно, що ККМк збільшується із збільшенням рН (рис. 4, табл. 1). Це можна пояснити тим, що із зростанням рН і, відповідно, ступеня іонізації карбоксилатних груп у макромолекулі збільшується розчинність ППАР.

Визначено, що значення ККМк, встановлені кондуктометричним методом і концентрації, які відповідають точці зламу на ізотермі поверхневого натягу, побудованій методом відриву кільця – ККМσ, відрізняються на порядок (табл. 1). Очевидно, що ККМσ – це концентрація, за якої завершується процес формування адсорбційного шару на межі поділу вода-повітря міцелярними агрегатами ППАР. Методом відриву кільця визначити ККМк не вдається.

Таблиця 1

ККМк і ККМσ у колоїдних розчинах ХолМК-МК-ПЕМА із різним вмістом ланок ХолМК, визначені кондуктометриєю та за ізотермою поверхневого натягу при рН 7,0 і рН 8,0

№	Вміст ланок, % мол			ККМк·10 ⁶ , г/мл		ККМσ·10 ⁶ , г/мл
	ХолМК	МК	ПЕМА	рН 7,0	рН 8,0	рН 7,0
1	4,6	41,4	54,0	1,6	2,0	11,0
2	11,5	34,5	54,0	1,8	3,4	16,0
3	23,0	23,0	54,0	2,3	4,7	15,0
4	46,0	-	54,0	2,6	6,0	-

Очікувалось, що амфіфільні холестерилвмісні ППАР ХолМК-МК-ПЕМА завдяки властивості утворювати у водних колоїдних розчинах міцели і міцелярні агрегати, ліпофільне ядро яких формується фрагментами холестеролу, будуть здатні солюбілізувати ліпофільні речовини, наприклад, барвник судан, протираковий препарат куркумін, вуглеводні.

Барвник судан III вибрано як модель для досліджень процесу солюбілізації ліпофільних речовин. На рис. 5 наведено залежність солюбілізації судану (г/г кополімеру) у колоїдних водних розчинах ХолМК-МК-ПЕМА від концентрації ППАР та їх складу при різних рН. З рис. 5 видно, що солюбілізація судану (при однакових концентраціях) збільшується із збільшенням вмісту ліпофільного фрагмента ХолМК у складі кополімеру, що можна пояснити зростанням частки ліпофільного ядра у міцелах і міцелярних агрегатах. Також встановлено, що при концентраціях ХолМК-МК-ПЕМА, менших за ККМσ, солюбілізація судану удвічі більша при рН 8,0, ніж при рН 7,0 (рис. 5). Очевидно, що при більших рН, коли ступінь іонізації карбоксилатних груп у макромолекулі зростає, електростатична стабільність міцел і міцелярних агрегатів, у ліпофільних ядрах яких іммобілізується судан є більшою. Підтвердженням цього висновку є те, що при рН 4,0 солюбілізація судану не відбувається. Очевидно, що при рН 4,0 карбоксильні групи у складі ППАР практично неіонізовані. Унаслідок цього впорядковані колоїдні структури, здатні солюбілізувати барвник не утворюються, оскільки не забезпечується електростатична стабілізація міцел та міцелярних агрегатів.

Крім цього, формування при рН 8,0 більш “рихлої” гідратованої оболонки, ніж при рН 7,0, сприяє кращій дифузії судану у ліпофільне холестерилвмісне ядро міцел і міцелярних агрегатів.

Особливістю солюбілізації судану S (г/г ППАР) у колоїдних розчинах ХолМК-МК-ПЕМА є те, що при концентраціях ППАР, близьких до ККМк, солюбілізація набуває великих значень і при збільшенні концентрації ППАР і наближенні до ККМσ швидко зменшується. При концентраціях ХолМК-МК-ПЕМА, більших за ККМσ, солюбілізація набуває порівняно невеликого значення, а на всіх експериментальних кривих ця ділянка має вигляд плато (рис. 5, 6). Типову криву залежності солюбілізації судану (г/г ППАР) від концентрації ППАР наведено на рис. 6.

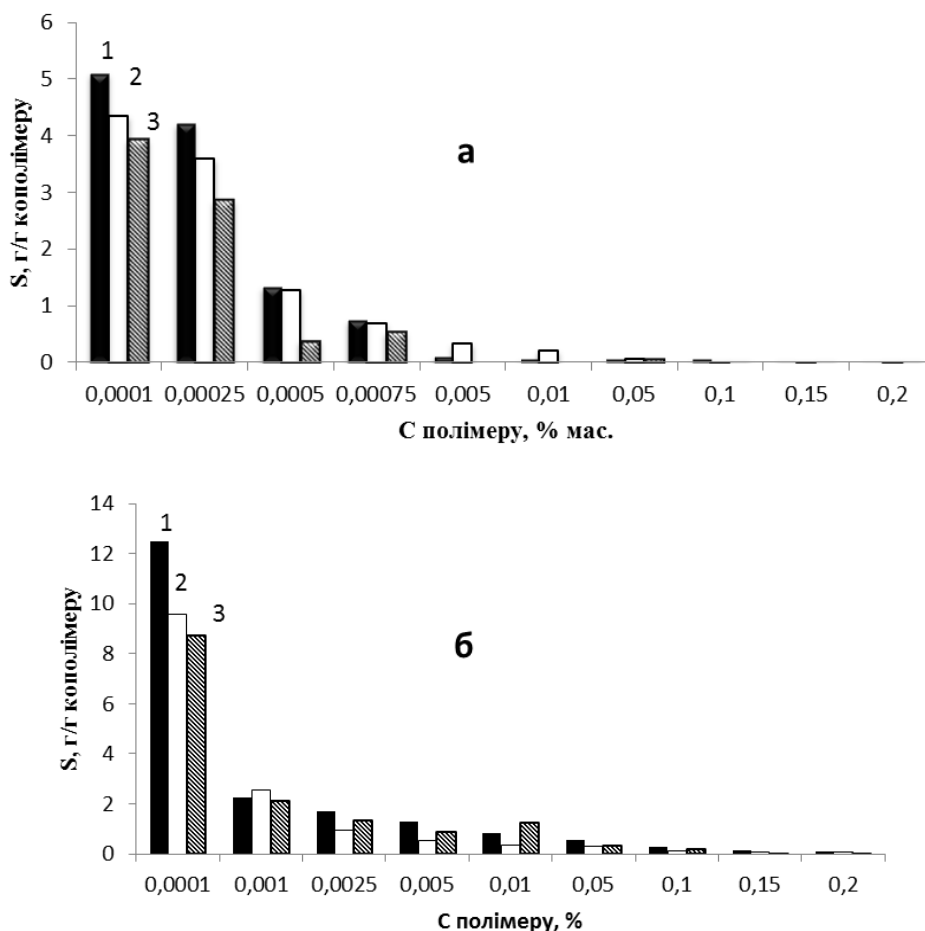
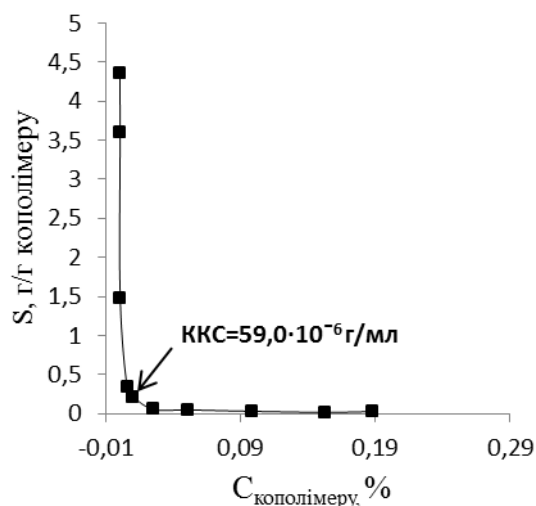


Рис. 5. Залежність солюбілізації судану (г/г кополімеру) у колоїдних водних розчинах ХолМК-МК-ПЕМА від концентрації ППАР та їх складу: 1 – ХолМК – 23 %, МК – 23 %, ПЕМА – 54 % мас.; 2 – ХолМК – 11,5 %, МК – 34,5 %, ПЕМА – 54 % мас.; 3 – ХолМК – 4,6 %, МК – 41,4 %, ПЕМА – 54 % мол при різних рН: а – рН 7,0; б – рН 8,0

Такий характер кривих залежності солюбілізації судану від концентрації ППАР дає змогу зробити висновок про те, що при концентраціях ХолМК-МК-ПЕМА, менших за ККМк та близьких до неї, полімерні молекули перебувають у стані “унімерних” міцел. Структура унімерних полімерних міцел формується завдяки гідрофобній взаємодії ліпофільних холестерилвмісних фрагментів, які утворюють ліпофільні ядра, здатні солюбілізувати судан. При цьому дифузія судану у них відбувається легко унаслідок “рихлої” гідрофільної оболонки іонізованих карбоксилатних груп і гідрофільних оксидильних фрагментів ПЕМА і солюбілізація має більші значення.

Із збільшенням концентрації ППАР від ККМк до ККМσ, коли формуються міцелярні агрегати з впорядкованою щільною структурою, дифузія судану у ліпофільні ядра утруднюється, і солюбілізація зменшується. Крім цього, стабільність дисперсних міцелярних агрегатів з іммобілізованим суданом погіршується.

Рис. 6. Типова залежність сольобілізації судану III водними розчинами ХолМА-МА-ПЕМА від концентрації кополімеру. Вміст ланок у кополімері: ХолМА-11,5 %, МА-34,5 % мол. рН 7,0



Разом з тим відомо, що ККМ і критична концентрація агрегатоутворення низькомолекулярних і олігомерних ПАР визначають методом сольобілізації ліпофільних барвників [13].

Порівнюючи характер ізотерми поверхневого натягу ХолМК-МК-ПЕМА (рис. 3) з кривою сольобілізації (рис. 6), бачимо, що злам на кривій залежності сольобілізації від концентрації ППАР близький до значень ККМσ (табл. 2). Концентрацію ХолМК-МК-ПЕМА, яка відповідає зламу на кривій (рис. 6), позначено як критичну концентрацію сольобілізації (ККС). Характер кривої на рис. 6 дає змогу припустити, що із збільшенням концентрації ППАР в інтервалі від ККМк до ККМσ утворюються мицелярні агрегати з мицел, при цьому сольобілізація зменшується. При ККМσ завершується формування адсорбційного шару на межі вода-повітря, а у водному середовищі утворюються мицелярні агрегати із щільною структурою і ліпофільними ядрами-доменами. При цьому іммобілізація судану у мицелярних агрегатах утруднена, що зумовлює невелике значення сольобілізації за збільшення концентрації ХолМК-МК-ПЕМА (рис. 5, 6). З табл. 2 видно, що ККС судану залежить від рН.

Таблиця 2

Критична концентрація сольобілізації (ККС) судану у колоїдних розчинах ХолМК-МК-ПЕМА з різним вмістом ланок ХолМК при рН 7,0 і рН 8,0 порівняно з ККМσ

№	Вміст ланок у кополімері, % мол			ККС · 10 ⁶ , г кополімеру/мл		ККМσ · 10 ⁶ , г кополімеру/мл
	ХолМК	МК	ПЕМА	рН 7,0	рН 8,0	рН 7,0
1	4,6	41,4	54,0	4,4	10,6	11,0
2	11,5	34,5	54,0	5,9	12,6	16,0
3	23,0	23,0	54,0	8,3	12,4	15,0
4	46,0	-	54,0	-	24,8	-

При рН 8,0 унаслідок більшої іонізації і збільшення заряду макромолекули стабільність мицелярних агрегатів більша та доступність ліпофільних ядер для дифузії судану також більша, ніж при рН 7,0. Це зумовлює більші значення ККС при рН 8,0, ніж при рН 7,0.

Висновок. Отже, холестерилвмісні кополімери ХолМК-МК-ПЕМА проявляють поверхнево-активні властивості. У водних колоїдних розчинах макромолекули ХолМК-МК-ПЕМА при концентраціях, менших за ККМк, існують як унімолекулярні мицели, які при збільшенні концентрації до ККМσ формують мицелярні агрегати. Мицели і мицелярні агрегати у водних колоїдних розчинах ХолМК-МК-ПЕМА здатні сольобілізувати ліпофільний барвник судан, при цьому величина сольобілізації (г/г кополімеру) збільшується симбатно вмісту холестерильного

фрагменту у ХолМК-МК-ПЕМА і при концентрації $1,0 \cdot 10^{-4} \%$ становить: 5,1 – 3,9 г/г кополімеру при рН 7,0 і 12,5 – 8,7 г/г кополімеру при рН 8,0.

1. Song Y, Tian Q, Huang Z, Fan D, She Z, Liu X, Cheng X, Yu B, Deng Y. Self-assembled micelles of novel amphiphilic copolymer cholesterol-coupled F68 containing cabazitaxel as a drug delivery system // *International Journal of Nanomedicine* - 2014 Volume 2014:9(1) Pages 2307 - 2317. 2. Jian-Ping Xu, Jian Ji*, Wei-Dong Chen, Jia-Cong Shen Novel biomimetic polymersomes as polymer therapeutics for drug delivery // *Journal of Controlled Release* 107 (2005) 502-512. 3. Bedu-Addo R. K.; Tang P.; Xu Y.2; Huang L. Interaction of Polyethyleneglycol-Phospholipid Conjugates with Cholesterol-Phosphatidylcholine Mixtures: Sterically Stabilized Liposome Formulations // *Pharmaceutical Research*, Volume 13, Number 5. 4. Quantitative structure-activity relationship in the sustained drug delivery systems Lijuan Zhang, Xindong Guo, Yu Qian // 20th European Symposium on Computer Aided Process Engineering – ESCAPE20 S. Pierucci and G. Buzzi Ferraris (Editors). 5. Liu YI, Wang Y, Zhuang D, Yang J, Yang J. J. Bionanoparticles of amphiphilic copolymers polyacrylate bearing cholesterol and ascorbate for drug delivery // *Colloid Interface Sci.* 2012 Jul 1;377(1):197-206. 6. Sevimli S1., Inci F., Zareie H. M., Bulmus V. Well-defined cholesterol polymers with pH-controlled membrane switching activity // *Biomacromolecules*. – 2012. – Vol.8, № 13(10). – P.3064–75. 7. Nill Bergstrand Liposomes for Drug Delivery from Physico-chemical Studies to Applications // *Dissertation in Physical Chemistry to be publicly examined in B41, BMC, Uppsala University, on May 25, 2003*. 8. Торонцева А. М., Белгородская К. В., Бондаренко В. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. – Л.: Химия, 1972. – 416 с. 9. Нейман Р. Э., Вережников, В. Н., Кирдеева А. П., Киселева О. Г., Лебедева И. Н. Практикум по коллоидной химии латексов и поверхностно-активных веществ. – М.: Высшая школа, 1972. – 176 с. 10. Конюхов В. Ю. Полимеры и коллоидные системы: учеб. пособие. – М: МГУП, 1999. – 101 с.. 11. Бабак В. Г. Высококонцентрированные эмульсии. Физико-химические принципы получения и устойчивость // *Успехи химии*. – 2008. – 77 (8). – С. 729–756. 12. Каргин В. А., Мирлина С. Я., Антипина А. Д. Исследование электрохимических свойств и формы молекул сополимеров из акриловой и этиленсульфокислоты // *Высокомол. соед.* – 1959. – № 9(1). – С.1428–1437. 13. Воронов С. А., Варваренко С. М. Пероксидовмісні макромолекули на межі розділу фаз: монографія. – Львів: Вид-во Львівської політехніки, 2011. – 333 с. 14. Ananiy Kohut, Andriy Voronov and Stanislav Voronov Monomolecular micelles based on amphiphilic invertible polymers // *Chemistry & Chemical Technology*. – 2013. – Vol. 7, No. 3. – P.261–271.