

КОНТРОЛИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ НА ОСНОВЕ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА И N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ

© А. И. Гостев^{1,*}, Е. В. Сивцов¹, Д. В. Григорьев^{2,**}, В. Е. Ситникова², В.М. Тихомиров³

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26

² Национальный исследовательский университет ИТМО,
197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49

³ Лаборатория ООО «Нордвестлаб»,
199106, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В. О., д. 80
E-mail: *ga81@rambler.ru; **dmitriy-get@rambler.ru

Поступила в Редакцию 30 июня 2022 г.

После доработки 1 сентября 2022 г.

Принята к публикации 22 сентября 2022 г.

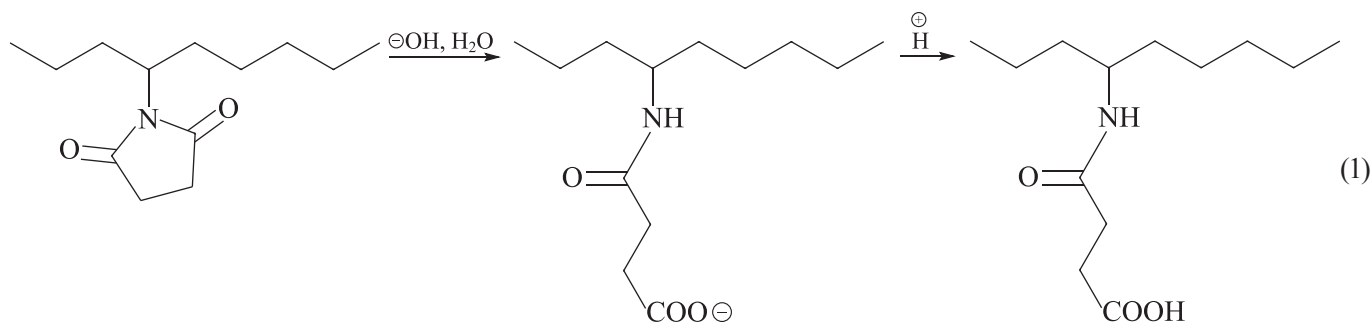
Определены молекулярно-массовые характеристики и физико-химические свойства поли-N-винилсукцинимида, полученного в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединение–фрагментация при разных концентрациях передатчика цепи — дибензилтретиокарбоната. Рассмотрены возможности синтеза сополимеров N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном с заданными молекулярно-массовыми характеристиками блочной и градиентной микроструктуры. Показан способ получения водорастворимых полимерных матриц на основе сополимеров N-виниламидоантарной кислоты и N-винилпирролидона, предназначенных для иммобилизации низкомолекулярных соединений, проявляющих биоактивные свойства. Осуществлен перевод в водорастворимую форму маслорастворимых ремантадина и тримекаина за счет взаимодействия с полученным сополимером.

Ключевые слова: N-винилсукцинимид; N-винилпирролидон; контролируемая радикальная полимеризация; обратимая передача цепи; полимерные лекарственные формы

DOI: 10.31857/S0044461822060081, EDN: DKREKG

Полимеры N-винилпирролидона давно известны как водорастворимые нетоксичные полимеры медико-биологического назначения [1]. Значительно менее известны полимеры N-винилсукцинимида, которые при щелочном или кислотном гидролизе переходят в полимеры N-виниламидоантарной кислоты, являю-

щиеся нетоксичными, водорастворимыми и способными выполнять функцию носителей биологически активных соединений за счет присоединения по карбоксильной группе низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов [2]:



Из ряда сополимеров *N*-виниламидоэтантарной кислоты хорошо изучен сополимер с виниловым спиртом, являющийся нетоксичным независимо от содержания звеньев *N*-виниламидоэтантарной кислоты в сополимере и характеризующийся показателем среднелетальной дозы $LD_{50} = 5800 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (белые мыши и крысы). Соплимеры *N*-виниламидоэтантарной кислоты, кроме того, обладают и собственной биологической активностью, проявляют противовирусное пролонгированное действие [2].

При применении полимеров в составе лекарственных средств важной проблемой является их постепенное, но полное выведение из организма, что обеспечивается ограничением по молекулярной массе, которая не должна превышать нескольких десятков тысяч кДа [2], например 25 кДа для гиалуроновой кислоты [3]. Однако пороговые значения могут достигать и 30–50 кДа в зависимости от гибкости и архитектуры цепи [4]. Поскольку полимеры отличаются более или менее широким молекулярно-массовым распределением, всегда существует опасность, что в образце будет содержаться фракция, выведение которой из организма затруднено. Эффективным решением этой проблемы может быть применение техники полимеризации с обратимой передачей цепи по механизму присоединение–фрагментация, детально описанной в литературе.*

Цель работы — получение полимеров на основе *N*-винилсукцинимиды и *N*-винилпирролидона с молекулярно-массовыми характеристиками, позволяющими использовать их в качестве водорастворимых матриц для иммобилизации на них низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов, и изучение их свойств.

Экспериментальная часть

N-Винилсукцинимид синтезировали по методике, описанной в [5], очистку проводили путем трехкратной перекристаллизации из раствора в изопропиловом спирте ($T_{пл} = 48.5^\circ\text{C}$, $n_D^{50} 1.5020$), выход 46%. ^1H ЯМР (400.13 Гц, ДМСО- d_6): δ 2.66 (4H, s), 5.02 (1H, d, $J = 9.78$ Гц), 5.95 (1H, d, $J = 16.38$ Гц), 6.64 (1H, dd, $J = 16.38, 9.78$ Гц). *N*-Винилпирролидон перед полимеризацией дважды перегоняли в вакууме: ^1H ЯМР (400.13 Гц, CDCl_3): δ 1.70 (2H, m), 2.03

* Handbook of RAFT Polymerization / Ed. by C. Barner-Kowollik. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008. 543 p.

RAFT Polymerization: Methods, Synthesis, and Applications. 2 Volume Set / Ed. G. Moad, E. Rizzardo. WILEY-VCH GmbH, 2021. 1280 p.

(2H, m), 3.09 (2H, m), 3.97 (1H, d, $J = 15.66$ Гц), 3.99 (1H, d, $J = 8.95$ Гц), 6.62 (1H, dd, $J = 15.66, 8.95$ Гц). Дибензилтретиокарбонат (БТК), кристаллическое вещество желтого цвета, синтезировали по методике [6] с выходом 83.6%. Идентификация по спектру ЯМР ^1H (400.13 МГц, 25°C , CDCl_3), δ , м. д.: 4.69 (4H CH_2 , s), 7.28–7.42 (10H, Ar, m). Динитрил азобисизомасляной кислоты (ДАК) дважды перекристаллизовывали из этанола при $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$ и сушили в вакууме при 20°C ($T_{пл} = 104^\circ\text{C}$). Диметилформамид и диметилсульфоксид (оба — х.ч., АО «Вектон») перед использованием перегоняли в вакууме. NaOH (98%), ч.д.а., KOH (86%), х.ч. (оба — ООО «НеваРеактив»), диэтиловый эфир (ч.д.а., ООО «Кузбасоргхим»), дейтерированный диметилсульфоксид и дейтерированный хлороформ, 99.5% (оба — Cambridge Isotope Laboratories), LiBr, $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich, номер продукта 73036), катионит КУ-2-8, H^+ -форма (ООО ПО «ТОКЕМ»), ремантадина хлоргидрат и тримекаина хлоргидрат (оба — АО «Олайнфарм»), сухой питательный агар (ГРМ-АГАР, АО «ЛенРеактив», код товара 013057) использовали без дополнительной подготовки. Дистиллированную воду получали на бидистилляторе Steuergerat purator-bi (Kombinat Technisches Glas, Immenau).

Гомополимеризация N-винилсукцинимиды (ВСИ). Полимеризацию осуществляли в стеклянных ампулах при 80°C в течение 12 ч в среде аргона, которую создавали трехкратным циклом замораживание–вакуумирование–размораживание–заполнение аргоном. Для синтеза использовали следующие загрузки: образец ПВСИ I: *N*-винилсукцинимид 3.0016 г, дибензилтретиокарбонат 0.0009 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0005 г; образец ПВСИ II: *N*-винилсукцинимид 3.0016 г, дибензилтретиокарбонат 0.0091 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0005 г; образец ПВСИ III: *N*-винилсукцинимид 3.0029 г, дибензилтретиокарбонат 0.0436 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0005 г. В каждую ампулу в качестве растворителя добавляли 3 мл диметилформамида. Полученный полимер высаждали в воду, многократно отмывали дистиллированной водой до отсутствия сигналов мономера и диметилформамида в спектрах ЯМР, сушили в вакууме. Конверсию определяли гравиметрически.

Гомополимеризация N-винилпирролидона (ВП). Полимеризацию в массе мономера осуществляли так же, как и *N*-винилсукцинимиды, при 80°C в течение 48 ч. Для синтеза использовали следующие загрузки: *N*-винилпирролидон 4.1600 г, дибензилтретиокарбонат 0.0116 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0006 г (4 мл раствора 0.0036 г динитрила азобис-

изомасляной кислоты в 24 мл *N*-винилпирролидона), выход полимера 12.3%. Поли-*N*-винилпирролидон (ПВП) очищали от непрореагировавшего мономера трехкратным переосаждением из хлороформа в диэтиловый эфир, сушили в вакууме до постоянной массы.

Синтез блок-сополимеров N-винилсукцинимид-с N-винилпирролидоном на основе поли-N-винилпирролидона (ПВП). Полимеризацию проводили аналогично предыдущим синтезам при 85°C в течение 72 ч, используя загрузки: для блок-сополимера с расчетным соотношением звеньев ВСИ:ВП = 1.5 — ПВП 0.2500 г, *N*-винилсукцинимид 0.4228 г, 2 мл раствора 0.0010 г динитрила азобисизомасляной кислоты в 40 мл диметилформамида, выход 50%; для блок-сополимера с расчетным соотношением звеньев ВСИ:ВП = 3.0 — ПВП 0.2531 г, *N*-винилсукцинимид 0.8297 г, 2 мл раствора 0.0025 г динитрила азобисизомасляной кислоты в 25 мл диметилформамида, выход 86%. Блок-сополимеры переосаждали из хлороформа в диэтиловый эфир и сушили до постоянной массы.

Синтез сополимеров N-винилсукцинимид-с N-винилпирролидоном в массе мономеров проводили аналогично, при 80°C в течение 8 ч, используя загрузки: для мономерной смеси, содержащей 25 мол% *N*-винилсукцинимид, — *N*-винилсукцинимид 0.9600 г, *N*-винилпирролидон 2.5474 г, дибензилтретиокарбонат 0.0450 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0005 г; 50 мол% *N*-винилсукцинимид — *N*-винилсукцинимид 1.8550 г, *N*-винилпирролидон 1.6494 г, дибензилтретиокарбонат 0.0470 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0005 г; 75 мол% *N*-винилсукцинимид — *N*-винилсукцинимид 2.7010 г, *N*-винилпирролидон 0.8095 г, дибензилтретиокарбонат 0.0489 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0006 г. Полученные сополимеры отмывали от остаточных мономеров водой и сушили до постоянной массы.

Синтез сополимеров N-винилсукцинимид-с N-винилпирролидоном в растворителях проводили аналогично, при 80°C в течение 72 ч, используя загрузку: *N*-винилсукцинимид 1.8550 г, *N*-винилпирролидон 1.6450 г, дибензилтретиокарбонат 0.0470 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0005 г, что соответствовало эквимолекулярной мономерной смеси. В реакционную массу добавляли 3.5 г диметилформамида или диметилсульфоксида. Полимеры отмывали водой и сушили до постоянной массы.

Полимерный агент обратимой передачи цепи, представляющий собой сополимер *N*-винилсукцинимид–*N*-винилпирролидон–три-

тиокарбонат (ПТК), синтезировали полимеризацией в массе мономеров при 80°C в течение 72 ч, используя загрузку *N*-винилсукцинимид 1.8636 г, *N*-винилпирролидон 1.6580 г, дибензилтретиокарбонат 0.4306 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0048 г. Выход сополимера 32.5%. По данным гелепроникающей хроматографии определено $M_n = 2200$, $M_w = 2500$, $D = 1.11$.

Сополимеризацию N-винилсукцинимид-и N-винилпирролидона на посевном сополимере N-винилсукцинимид–N-винилпирролидон–третиокарбонат ПТК проводили при 80°C в специальной ампуле для ЯМР, предназначенной для дегазации/вакуумирования, производства WILMAD. Загрузка соответствовала соотношению третиокарбонатных групп в ПТК к общему количеству мономеров 10^{-2} и динитрила азобисизомасляной кислоты к общему количеству мономеров 10^{-3} : *N*-винилсукцинимид 0.1007 г, *N*-винилпирролидон 0.0952 г, ПТК 0.0360 г. Инициатор добавляли к смеси в виде раствора в ДМСО-*d*₆ (0.0005 г динитрила азобисизомасляной кислоты в 3.85 г ДМСО-*d*₆). В ампуле создавали атмосферу аргона, проводили полимеризацию в термостате, о состоянии реакционной массы судили по спектрам ЯМР ¹H.

Мониторинг сополимеризации *N*-винилсукцинимид-и *N*-винилпирролидона на посевном сополимере *N*-винилсукцинимид–*N*-винилпирролидон–третиокарбонат ПТК проводили в той же ампуле при 70°C в атмосфере аргона непосредственно в спектрометре, используя загрузку *N*-винилсукцинимид 0.0299 г, *N*-винилпирролидон 0.0257 г, ПТК 0.0107 г, динитрил азобисизомасляной кислоты $7.8 \cdot 10^{-5}$ г в виде раствора в ДМСО-*d*₆ (0.6 мл). Для получения данных о первоначальном состоянии реакционной смеси регистрировали спектр при 25°C, затем измерительную ячейку нагревали до 70°C, опускали исследуемый образец и примерно каждые 6 мин проводили регистрацию спектра.

Сополимер *N*-винилсукцинимид-с *N*-винилпирролидоном — прекурсор водорастворимого сополимера *N*-виниламидоянтарной кислоты с *N*-винилпирролидоном — получали полимеризацией эквимольной смеси мономеров при 80°C в течение 72 ч, используя загрузку: *N*-винилсукцинимид 2.6685 г, *N*-винилпирролидон 2.3697 г, ПТК 0.9600 г, динитрил азобисизомасляной кислоты 0.0070 г. Выход 85.2%.

Сополимер *N*-виниламидоянтарной кислоты с *N*-винилпирролидоном получали гидролизом сополимера-прекурсора 5%-ным водным раствором NaOH в течение 48 ч при комнатной температуре.

От избытка щелочи сополимер очищали диализом, используя мешок с размером ячейки 1 кДа, затем лиофильно сушили. Полученную солевую форму сополимера *N*-виниламидоантарной кислоты с *N*-винилпирролидоном переводили в кислотную форму на ионообменной смоле КУ-2-8, взятой в количестве 10%-ного избытка к максимальному расчетному количеству звеньев *N*-винилсукцинимида. Сополимер *N*-виниламидоантарной кислоты с *N*-винилпирролидоном подвергали диализу и лиофильно сушили.

Бактерицидную активность сополимеров *N*-виниламидоантарной кислоты с *N*-винилпирролидоном в виде водных растворов концентрацией 0.1, 0.01, 0.001 мг·мг⁻¹ H₂O исследовали классическим методом колодцев [7]. Для анализа бактерицидной активности использовали три суточные тест-культуры бактерий: грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* и грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*. Чистые культуры получали из музея культур кафедры технологии микробиологического синтеза Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) и выращивали в течение 1 сут на среде сухого питательного агара при 30°C. Суточные культуры засеивали газонем на поверхность среды сухого питательного агара в чашки Петри, после чего в этой агаризованной среде делали колодцы стерильным сверлом. Затем колодцы полностью заполняли исследуемыми растворами полимеров. Опыт проводился в двух повторностях для каждой концентрации сополимеров. Чашки, не переворачивая, помещали в термостат при 30°C на трое суток для роста тест-культур. Анализ бактерицидной активности проводили визуально по наличию (отсутствию) роста тест-культур на поверхности сухого питательного агара вокруг колодцев с исследуемыми сополимерами.

Получение ремантадина-основания и тримекаина-основания проводили из соответствующих хлоргидратов. Хлоргидрат суспендировали в дистиллированной воде и при перемешивании добавляли 1 М NaOH. При этом выделяли активный фармацевтический ингредиент-основание, система расслаивалась на нижний водно-щелочной слой и верхний органический. Целевой продукт экстрагировали диэтило-

вым эфиром, сушили от следов воды сухим КОН и выделяли отгонкой эфира при вакууме водоструйного насоса. Ремантадин перегоняли в вакууме при 100°C/2 мм рт. ст. Тримекаин в виде плотного порошка сушили при 20°C/5 мм рт. ст.

Молекулярно-массовые характеристики определяли методом гель-проникающей хроматографии на хроматографе Shimadzu с рефрактометрическим детектированием с применением узкодисперсных полиметилметакрилатных стандартов [диапазон масс (1–400)·10³]; условия проведения: мобильная фаза — диметилформамид с добавлением 0.1% LiBr, 40°C, скорость потока 0.7 мл·мин⁻¹, предколонка Agilent PLgel 5 µm Guard 50 × 7.5 мм и две колонки Agilent PLgel 5 µm MIXED-D, 300 × 7.5 мм, (2–400)·10³.

Спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой на ядрах ¹H 400 МГц.

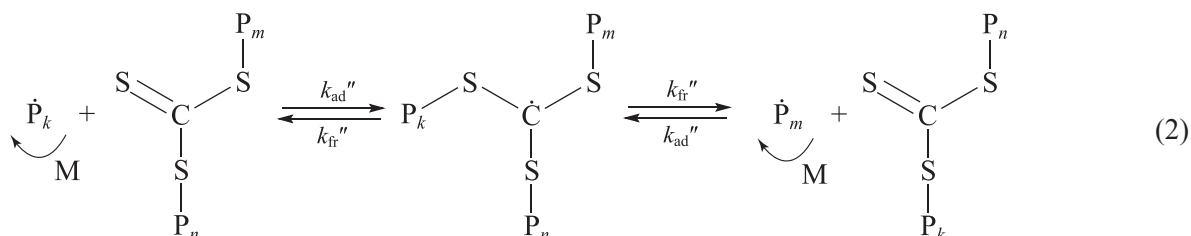
Дифференциальная сканирующая калориметрия. Термограммы получены на приборе NETZSCH DSC 204F1 Phoenix. Условия анализа: масса навески 8.180 (ПВСИ I), 5.628 (ПВСИ II), 5.658 мг (ПВСИ III), тигель Al (закрытый), скорость нагрева 10 град·мин⁻¹, атмосфера азота (40 мл·мин⁻¹) в интервале температур 25–400°C.

Термогравиметрический анализ проводили на анализаторе 209 F1 Libra (Netzsch). Измерения проводили со скоростью 10 град·мин⁻¹ от 25 до 900°C в потоке газообразного азота 50 мл·мин⁻¹, использовали массу навески образца приблизительно 5 мг.

ИК-спектры получены на Фурье-ИК-спектрометре Tensor 37 фирмы Bruker с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения MIRacle фирмы Pike с кристаллом ZnSe с алмазным напылением. Спектры регистрировали в диапазоне 600–4000 см⁻¹ с разрешением 2 см⁻¹ и усреднением по 32 сканированиям.

Обсуждение результатов

Схема полимеризации мономеров в присутствии симметричных тритиокарбонатов хорошо известна [8]. Контроль над молекулярно-массовыми характеристиками достигается за счет реализации равновесия:



В результате происходит постоянный обмен полимерными радикалами P_n , P_m , P_k между тритиокарбонатными центрами. Само равновесие определяется константами скоростей реакций присоединения макрорадикалов по связи $C=S k_{ad}''$ и их отщепления от радикального интермедиата k_{fr}'' . Когда макрорадикалы находятся в свободном состоянии, они участвуют в росте цепи. С практической точки зрения не всегда важно, чтобы достигался максимально эффективный контроль молекулярной массы. Часто бывает достаточно, чтобы успешно решалась конкретная прикладная задача, которая в данном случае состоит в получении полимеров, не содержащих высокомолекулярной фракции (выше 20 кДа).

С целью выяснить, как влияет концентрация передатчика цепи дибензилтритиокарбоната на молекулярно-массовые характеристики полимера, получаемого в его присутствии при полимеризации N-винилсукцинимид, были получены три образца: при концентрации дибензилтритиокарбоната, примерно равной концентрации инициатора динитрила азобисизомасляной кислоты (ПВСИ I), при концентрации, превосходящей концентрацию инициатора на порядок (ПВСИ II), что достаточно типично для подобных процессов, и превосходящей ее в 50 раз (ПВСИ III). Такой выбор обусловлен тем, что увеличение концентрации дибензилтритиокарбоната повышает эффективность контроля молекулярной массы, но ограничивает максимально достижимую молекулярную массу, тогда как уменьшение концентрации позволяет получить более высокие молекулярные массы, но ухудшает контроль. С увеличением концентрации дибензилтритиокарбоната полимеризация замедляется, что проявляется в снижении выхода по-

лимера, достигаемого за время полимеризации 12 ч, молекулярная масса полимера уменьшается, а молекулярно-массовое распределение сужается (см. таблицу). Для образцов ПВСИ II и ПВСИ III молекулярно-массовое распределение является унимодальным, и лишь при минимальной концентрации дибензилтритиокарбоната распределение становится явно бимодальным (рис. 1, хроматограмма 3). Образец ПВСИ III практически не содержит фракции с молекулярной массой выше 30 000 и соответствует главному требованию, сформулированному по отношению к полимерным матрицам — носителям низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов.

Полученные полимеры имеют идентичное строение, что подтверждается полным совпадением их ИК-спектров в диапазоне 4000–500 cm^{-1} (рис. 2). ИК-спектры гомополимеров N-винилсукцинимид характеризуются наличием типичных для данного вида соединений полос поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний карбонильных групп имидов при 1768, 1700 (наиболее интенсивный пик на ИК-спектрах поли-N-винилсукцинимид) и 1664 cm^{-1} , что характерно для N-замещенных сукцинимидов, а также нескольких полос поглощения средней интенсивности, отвечающих валентным и скелетным колебаниям C—N-связи при 1210 и 1165 cm^{-1} .

Такая важная характеристика, как температура стеклования, для поли-N-винилсукцинимид ранее не определялась. На термограммах ступень, отвечающая за расстекловывание полимера, наблюдается при температуре выше 200°C (рис. 3). Наличие в составе полимера тритиокарбонатного фрагмента сказывается на его термостабильности. На термограмме

Условия синтеза и свойства поли-N-винилсукцинимид, полученного при разных концентрациях дибензилтритиокарбоната

Параметр	ПВСИ I	ПВСИ II	ПВСИ III
Концентрация дибензилтритиокарбоната [БТК], моль·л ⁻¹	$0.5 \cdot 10^{-3}$	$0.5 \cdot 10^{-2}$	$2.5 \cdot 10^{-2}$
Концентрация динитрила азобисизомасляной кислоты [ДАК], моль·л ⁻¹	$5.1 \cdot 10^{-4}$	$5.1 \cdot 10^{-4}$	$5.1 \cdot 10^{-4}$
[БТК]:[ВСИ] (ВСИ — N-винилсукцинимид)	$1.30 \cdot 10^{-4}$	$1.31 \cdot 10^{-3}$	$6.25 \cdot 10^{-3}$
[БТК]:[ДАК]	1.02	10.3	49.3
Конверсия, %	93	62	44
Молекулярно-массовые характеристики по данным гель-проникающей хроматографии:			
среднечисленная молекулярная масса M_n , г·моль ⁻¹	52500	30700	11200
среднемассовая молекулярная масса M_w , г·моль ⁻¹	116100	47700	13200
коэффициент полидисперсности D	2.21	1.55	1.17
Температура стеклования, °C	227 ± 3	226 ± 2	195.0 ± 0.3

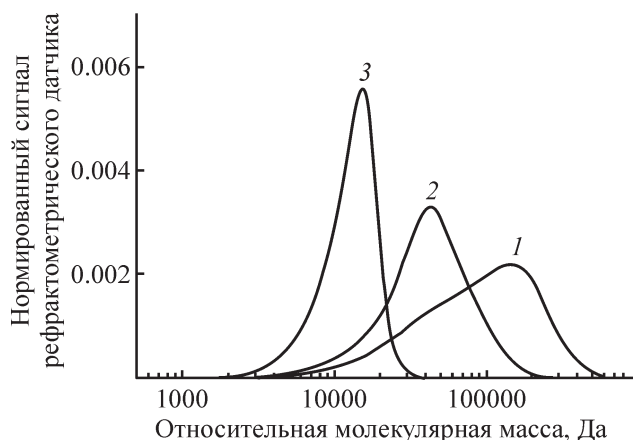


Рис. 1. Хроматограммы образцов поли-*N*-винилсукцинимида, полученных при соотношениях дибензилтретиокарбоната и *N*-винилсукцинимида [БТК]:[ВСИ] = $1.30 \cdot 10^{-4}$ (1), $1.31 \cdot 10^{-3}$ (2), $6.25 \cdot 10^{-3}$ (3).

ПВСИ III, содержащего в своих цепях больше групп CS_3 , отчетливо виден эндопик при температуре около $350^\circ C$ (рис. 3), отвечающий началу разложения. На зависимостях массы образца от температуры в термогравиметрическом анализе эта разница прослеживается очевиднее: заметная потеря массы для ПВСИ I и ПВСИ II начинается только после $400^\circ C$, тогда как для ПВСИ III — уже при $250^\circ C$ (рис. 4).

Поли-*N*-винилсукцинимид может быть легко переведен в поли-*N*-виниламидоуксусную кислоту путем гидролиза, сопровождающегося раскрытием сукцинимидного цикла по реакции (1), однако такая высокая концентрация карбоксильных якорных групп для связывания активных фармацевтических ингредиентов избыточна. Поэтому обычно звенья, содержащие якорные функции, вводят в состав сополимеров в определенном ограниченном количестве, как, например, в случае сополимеров *N*-виниламидоуксусной кислоты с виниловым спиртом, получающихся гидролизом сополимеров *N*-винилсукцинимида с винилацетатом [1].

В данной работе в качестве сомономера, обеспечивающего нетоксичность и водорастворимость полимерной матрицы, выбран *N*-винилпирролидон. В отличие от *N*-винилсукцинимида проведение контролируемой полимеризации *N*-винилпирролидона в присутствии агентов обратимой передачи цепи сопряжено с большими трудностями по обеспечению эффективного контроля [9–15]. Однако они не должны мешать эффективному контролю при проведении совместной полимеризации с *N*-винилсукцинимидом, по отношению к которому дибензилтретиокарбонат является достаточно эффективным агентом обратимой передачи цепи.

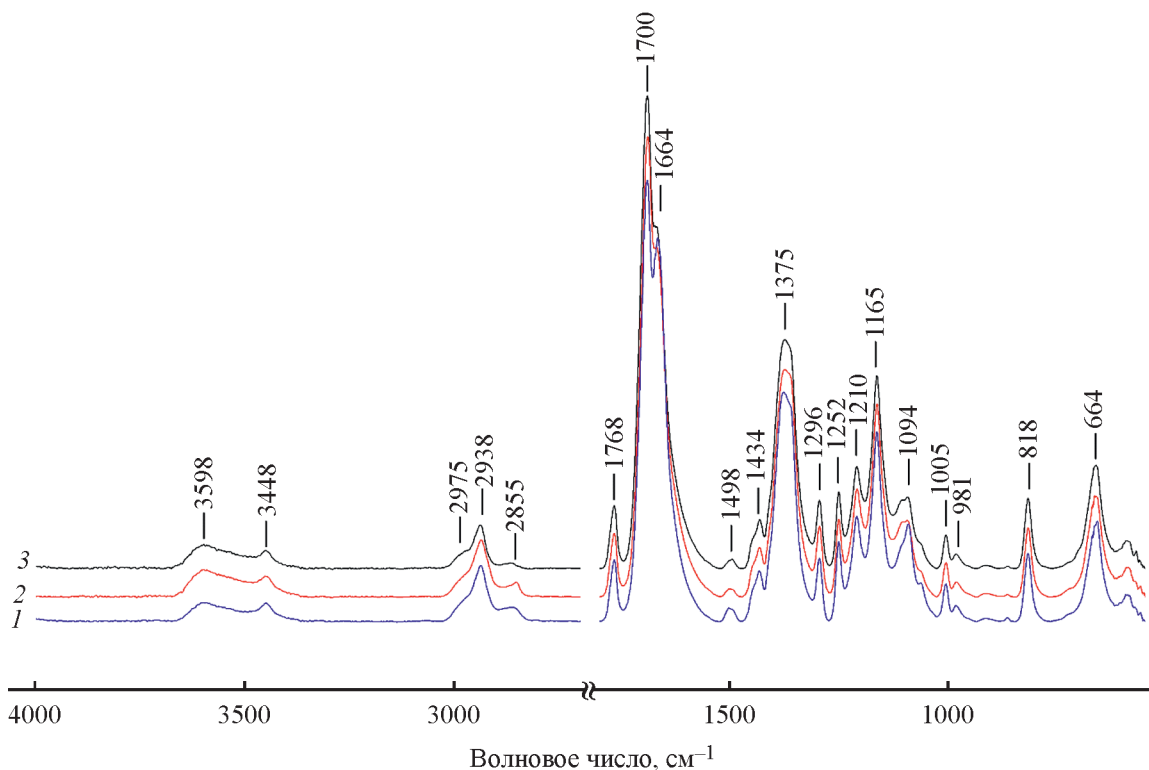


Рис. 2. ИК-спектры образцов поли-*N*-винилсукцинимида, полученных при соотношениях дибензилтретиокарбоната и *N*-винилсукцинимида [БТК]:[ВСИ] = $1.30 \cdot 10^{-4}$ (1), $1.31 \cdot 10^{-3}$ (2), $6.25 \cdot 10^{-3}$ (3).

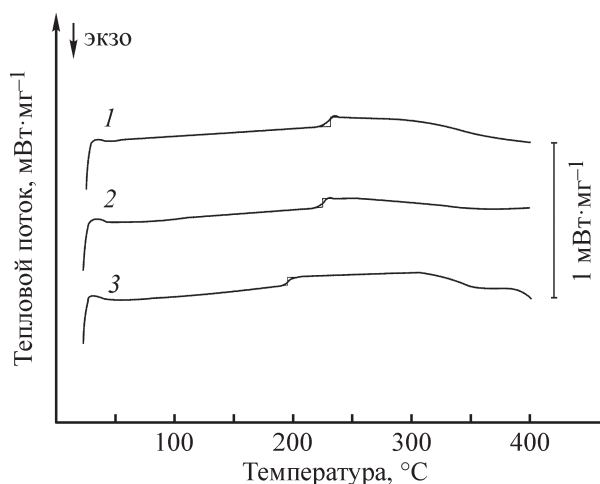


Рис. 3. Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии образцов поли-N-винилсукцинимида, полученных при соотношениях дибензилтретиокарбоната и N-винилсукцинимида [БТК]:[ВСИ] = $1.30 \cdot 10^{-4}$ (1), $1.31 \cdot 10^{-3}$ (2), $6.25 \cdot 10^{-3}$ (3).

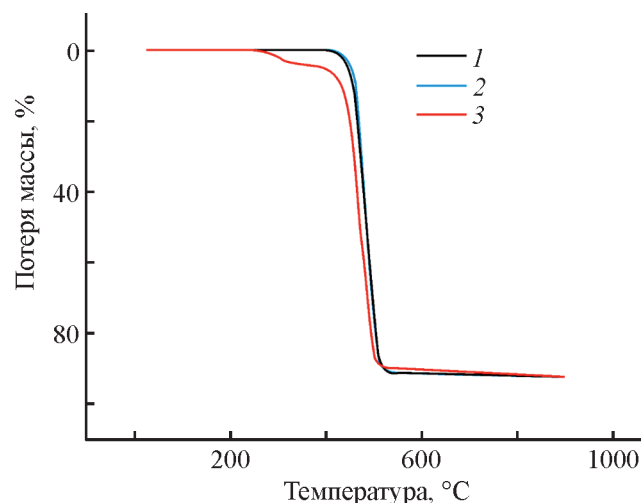
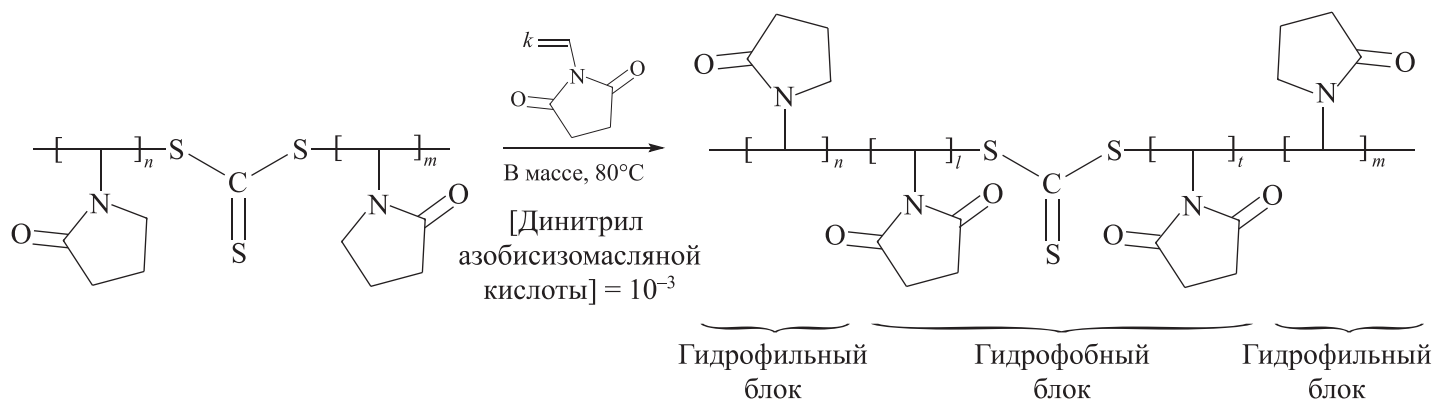


Рис. 4. Зависимости потери массы от температуры образцов поли-N-винилсукцинимида, полученных при соотношениях дибензилтретиокарбоната и N-винилсукцинимида [БТК]:[ВСИ] = $1.30 \cdot 10^{-4}$ (1), $1.31 \cdot 10^{-3}$ (2), $6.25 \cdot 10^{-3}$ (3).

Гомополимеризация N-винилпирролидона в присутствии дибензилтретиокарбоната проходит с невысокой конверсией мономера и получением достаточно широкого молекулярно-массового распределения даже при концентрации дибензилтретиокарбоната, превышающей концентрацию инициатора на порядок (рис. 5, хроматограмма 1). На поли-N-винилпирролидоне была предпринята попытка нарастить блок поли-N-винилсукцинимида, используя поли-N-винилпирролидон как посевной полимер, имеющий в своем составе третиокарбонатную группу. Полимеризацию проводили с полуторным и трехкратным мольным избытком N-винилсукцинимида по отношению к звеньям N-винилпирролидона в посевном полимере и новой порцией инициатора, концентрацию которого брали в 10 раз ниже концентрации третиокарбонатных групп в поли-N-винилпирролидоне. Конверсия составила 50 и 86% соответственно за время полимеризации 72 ч. Хотя молекулярно-массовое распределение конечного полимера значитель-

но шире, чем посевного, мода исходного полимера отсутствует, что свидетельствует о трансформации поли-N-винилпирролидона в триблок-сополимер с N-винилсукцинимидом (рис. 5), имеющий центральную последовательность относительно гидрофобных звеньев N-винилсукцинимида (поли-N-винилсукцинимид нерастворим в воде) и боковые последовательности гидрофильных звеньев N-винилпирролидона.

Вторая карбонильная группа в сукцинимидном цикле, обладая электроакцепторным действием, делает, по-видимому, макрорадикал поли-N-винилсукцинимида хуже уходящей группой в равновесии (2), чем макрорадикал поли-N-винилпирролидона. Этим объясняется неудача попытки синтеза блок-сополимеров N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона полимеризацией N-винилпирролидона на посевном полимере ПВСИ III, синтезированном при максимальной концентрации дибензилтретиокарбоната и являющимся самым узкодисперсным ($D = 1.17$).



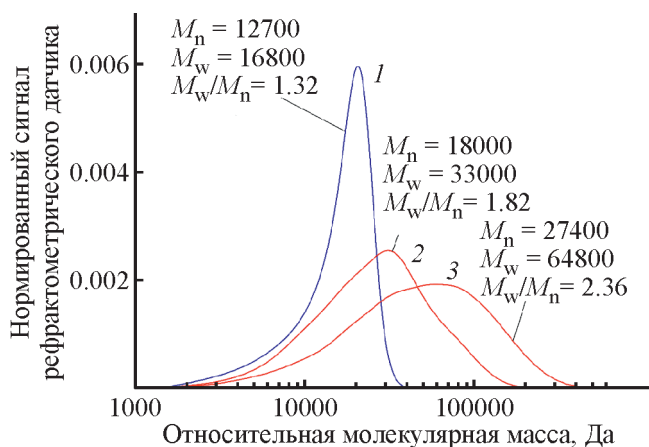


Рис. 5. Хроматограммы поли-N-винилпирролидона (1) и блок-сополимеров, синтезированных с использованием его в качестве полимерного передатчика цепи, с полутора (2) и трехкратным избытком N-винилсукцинимида по отношению к звеньям N-винилпирролидона.

M_n — среднечисленная молекулярная масса ($\text{г} \cdot \text{моль}^{-1}$),
 M_w — среднемассовая молекулярная масса ($\text{г} \cdot \text{моль}^{-1}$),
 M_w/M_n — коэффициент полидисперсности.

Сополимеризация N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном в присутствии дибензилтретиокарбоната в массе мономеров при концентрациях передатчика цепи и инициатора, обеспечивающих хороший контроль при полимеризации N-винилсукцинимида: $[\text{БТК}] = 5 \cdot 10^{-2}$, $[\text{ДАК}] = 10^{-3}$ моль \cdot л $^{-1}$, — протекает медленно, с низким выходом сополимера. При составе мономерной смеси 25 мол% N-винилсукцинимида за 8 ч был достигнут выход 13.2%, 50 мол% N-винилсукцинимида — 11.0% и 75 мол% N-винилсукцинимида — 9.3%. Проведение полимеризации в растворе не приводит к увеличению выхода: за 72 ч в 50%-ных растворах достигается конверсия 2% в диметилформамиде и 5% в диметилсульфоксиде. Известно [8], что полимерные агенты обратимой передачи цепи отличаются большей эффективностью, чем низкомолекулярные. Поэтому в данном случае в качестве агента обратимой передачи цепи использовали предварительно синтезированный сополимер N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона ПТК, полученный полимеризацией в массе при $[\text{БТК}] = 5 \cdot 10^{-1}$, $[\text{ДАК}] = 10^{-2}$ моль \cdot л $^{-1}$ с выходом 32.5%. Используя его и инициатор уже в типичных концентрациях $[\text{ПТК}]:[\text{ВСИ} + \text{ВП}] = 1 \cdot 10^{-2}$, $[\text{ДАК}]:[\text{ВСИ} + \text{ВП}] = 10^{-3}$ моль \cdot л $^{-1}$, удалось получить сополимеры с выходами 75–80% за 6 ч синтеза (рис. 6).

В совместной полимеризации N-винилсукцинимид является более активным мономером, чем N-винил-

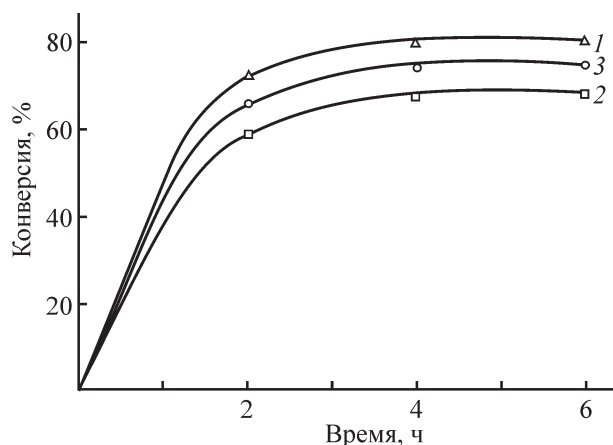


Рис. 6. Зависимость конверсии N-винилсукцинимида (1), N-винилпирролидона (2) и выхода сополимера (3) от продолжительности реакции при сополимеризации эквимольной смеси N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона в присутствии посевного сополимера N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном (ПТК) при концентрациях $[\text{ПТК}] = 1 \cdot 10^{-2}$ и динитрила азобисизомаляной кислоты $[\text{ДАК}] = 10^{-3}$ моль \cdot л $^{-1}$ (80°C).

пирролидон: константы сополимеризации, определенные в разных условиях, составляют при полимеризации в массе $r_{\text{ВСИ}} = 1.40$ и $r_{\text{ВП}} = 0.37$ (20°C), $r_{\text{ВСИ}} = 1.36$ и $r_{\text{ВП}} = 0.42$ (35°C), $r_{\text{ВСИ}} = 1.30$ и $r_{\text{ВП}} = 0.41$ (45°C), в растворе $r_{\text{ВСИ}} = 1.50$ и $r_{\text{ВП}} = 0.40$ (этанол, 60°C), $r_{\text{ВСИ}} = 1.54$ и $r_{\text{ВП}} = 0.30$ (дихлорэтан, 60°C), $r_{\text{ВСИ}} = 1.05$ и $r_{\text{ВП}} = 0.66$ (вода, 60°C) [16]. Так что в условиях контролируемой полимеризации следует ожидать получения полимеров с градиентной микроструктурой.

Для более детального исследования кинетики сополимеризации N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона в присутствии сополимера N-винилсукцинимид–N-винилпирролидон–третиокарбонат (ПТК) был проведен мониторинг концентраций мономеров непосредственно в измерительной ячейке ЯМР-спектрометра, где при 70°C примерно каждые 6 мин регистрировали спектр ЯМР ^1H и анализировали интегральные интенсивности сигналов винильных протонов мономеров. Исходные концентрации компонентов составили $[\text{ВП}] = 2.3 \cdot 10^{-4}$, $[\text{ВСИ}] = 2.4 \cdot 10^{-4}$, $[\text{ПТК}] = 4.8 \cdot 10^{-6}$, $[\text{ДАК}] = 4.8 \cdot 10^{-7}$ моль \cdot л $^{-1}$. Это соответствует соотношениям третиокарбонатного фрагмента CS_3 в составе посевного сополимера ПТК и динитрила бисизомаляной кислоты к общему количеству мономеров $1 \cdot 10^{-2}$ и $1 \cdot 10^{-3}$ соответственно. Приведенная скорость реакции (скорость, отнесенная к текущей сумме концентраций обоих мономеров) возрастает в течение примерно 1 ч синтеза,

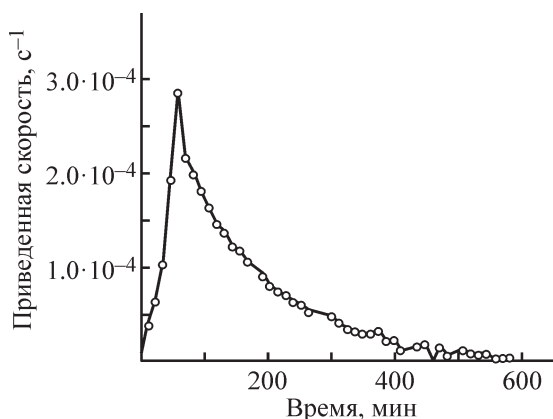


Рис. 7. Зависимость приведенной скорости полимеризации, определяемой уравнением $V = \frac{1}{[ВСИ] + [ВП]} \frac{d([ВСИ] + [ВП])}{dt}$ где [ВСИ] — концентрация N-винилсукцинимида, [ВП] — концентрация N-винилпирролидона, τ — время, от продолжительности процесса.

проходит через максимум, и затем процесс затухает (рис. 7).

Состав сополимера в начале реакции обогащен звеньями N-винилсукцинимида, что соответствует литературным данным о его несколько большей активности (рис. 8), но постепенно стремится к составу исходной мономерной смеси. Хотя брутто-состав сополимера изменяется незначительно, градиентность микроструктуры выражена достаточно сильно: «мгновенный» (брутто-состав на каждом полимеризационном инкременте, величина которого определяется промежутком между соседними регистрациями спектра реакционной массы) состав изменяется от содержания звеньев N-винилсукцинимида почти

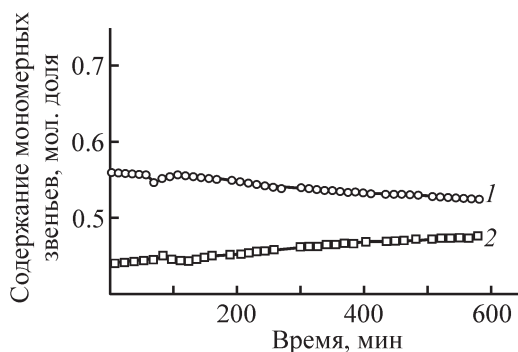


Рис. 8. Зависимость содержания звеньев N-винилсукцинимида (1) и N-винилпирролидона (2) в сополимере от продолжительности сополимеризации мономерной смеси, содержащей 50.8 мол% N-винилсукцинимида.

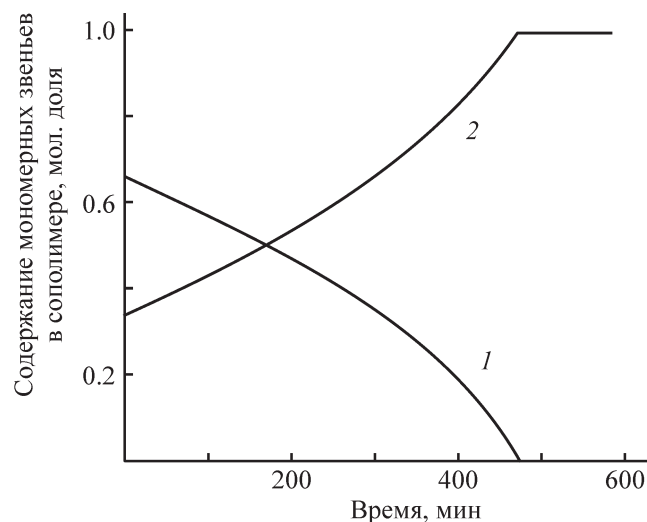


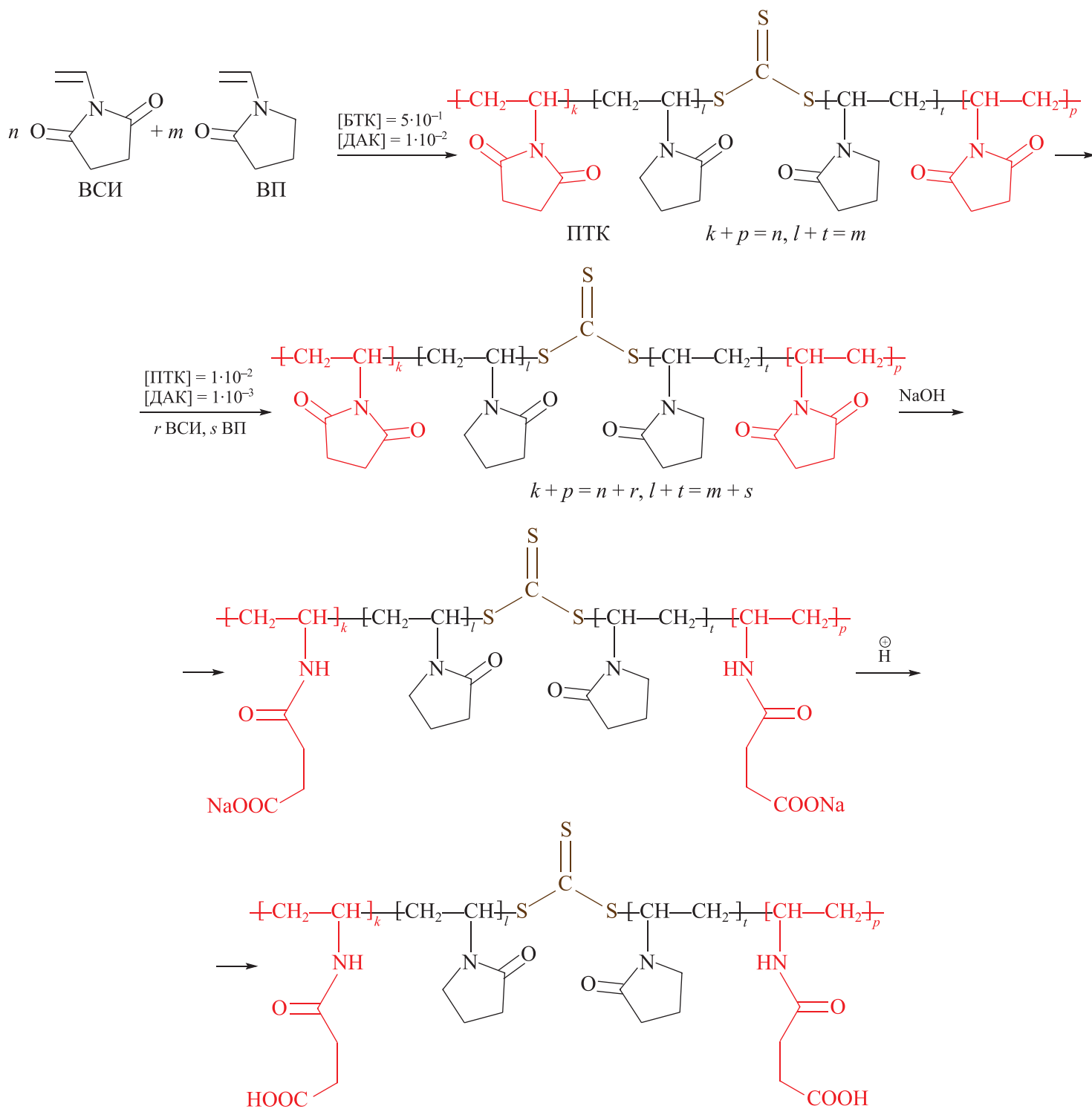
Рис. 9. Зависимость «мгновенного» состава сополимера от продолжительности сополимеризации.

1 — содержание звеньев N-винилсукцинимида, 2 — содержание звеньев N-винилпирролидона.

70 мол% в начале полимеризации до практически гомополимеризации N-винилпирролидона на высоких конверсиях (90% и выше) (рис. 9).

Если целью является получение градиентных сополимеров N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном молекулярной массой большей, чем требуемая для применения их в качестве матрицы высокомолекулярных форм активных фармацевтических ингредиентов, это также достижимо. Например, при невысокой концентрации дибензилтретиокарбоната [БТК] = $5 \cdot 10^{-3}$, [ДАК] = $1 \cdot 10^{-3}$ моль · л⁻¹ из эквимолярной смеси N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона получен сополимер с $M_n = 66\ 700$ и $M_w = 122\ 600$, имеющий достаточно широкое (коэффициент полидисперсности $D = 1.84$), но унимодальное молекулярно-массовое распределение.

Полученные результаты позволили предложить схему синтеза водорастворимой полимерной матрицы на основе сополимера N-виниламидоантарной кислоты с N-винилпирролидоном. Сополимер N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном, являющийся прекурсором, образуется при сополимеризации эквимолярной смеси N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона в присутствии посевного сополимера (ПТК) с выходом 85.2%. Щелочным гидролизом звенья N-винилсукцинимида трансформируются в солевую форму N-виниламидоантарной кислоты, которая в результате ионного обмена превращается в кислотную:



ПТК — посевной сополимер N-винилсукцинимид–N-винилпирролидон–тритиокарбонат, ВСИ — N-винилсукцинимид, ВП — N-винилпирролидон, ДАК — динитрил азобисизомасляной кислоты, БТК — дибензилтритиокарбонат.

Протекание реакций по такой схеме подтверждается данными ИК-спектроскопии (рис. 10): в области 1800–1500 см⁻¹ на ИК-спектрах гидролизованного со-

полимера вместо трех полос поглощения валентных колебаний карбонильных групп имидов при 1767 и 1692 см⁻¹ и лактамов при 1659 см⁻¹ после щелоч-

ного гидролиза сополимера N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном наблюдается появление интенсивного пика при 1558 см^{-1} , характерного для карбоксильной группы в форме натриевой соли, и двух типичных для амидов полос поглощения при 1634 (амидный пик I) и при 1545 см^{-1} (амидный пик II) после ионного обмена. На ИК-спектре полимера в кислотной форме присутствует также пик валентных колебаний карбонильной группы карбоксила в протонированной форме при 1719 см^{-1} , отсутствующий в полимере до ионного обмена.

Сополимеры N-виниламидоантарной кислоты с N-винилпирролидоном являются поликислотами, состав которых может быть определен кислотно-основным титрованием. Степень нейтрализации кислотных звеньев α и pH при титровании связаны с pK_a уравнением

$$pH = pK_a + \lg \frac{\alpha}{1 - \alpha}. \quad (3)$$

Зависимость pK_a от α в отсутствие конформационных перестроек обычно представляет собой прямую линию. Титрованием образца сополимера, содержащего 43 мол% звеньев N-виниламидоантарной кислоты, была получена такая зависимость, являющаяся прямолинейной при $\alpha > 0.5$. Экстраполяцией на $\alpha = 0$ было получено значение $pK_{a,0} = 4.9$, соответствующее отрыву «первого» протона от неионизованной кислоты, являющееся типичным для поликислот.

Для подтверждения соответствия полученных матриц требованиям, предъявляемым к медицинским полимерам, было проведено исследование их биологической активности в средах, содержащих бактериальные культуры. Вокруг колодцев, заполненных растворами сополимера N-виниламидоантарной кислоты с N-винилпирролидоном концентрацией $0.001\text{--}0.1\text{ мг}\cdot\text{мг}^{-1}\text{ H}_2\text{O}$, не наблюдали зон отсутствия роста тест-культур бактерий, что свидетельствует об отсутствии биологической активности сополимера по отношению к исследованным типам бактерий. А так как рассматриваемые образцы оказались биологически пассивными в отношении *Escherichia coli* — бактерий нормальной микрофлоры кишечника человека, то с большой вероятностью они не окажут отрицательного воздействия и на полезную микрофлору кишечника человека.

Способность полученных водорастворимых полимеров N-виниламидоантарной кислоты с N-винилпирролидоном к иммобилизации низкомолекулярных активных фармацевтических ингреди-

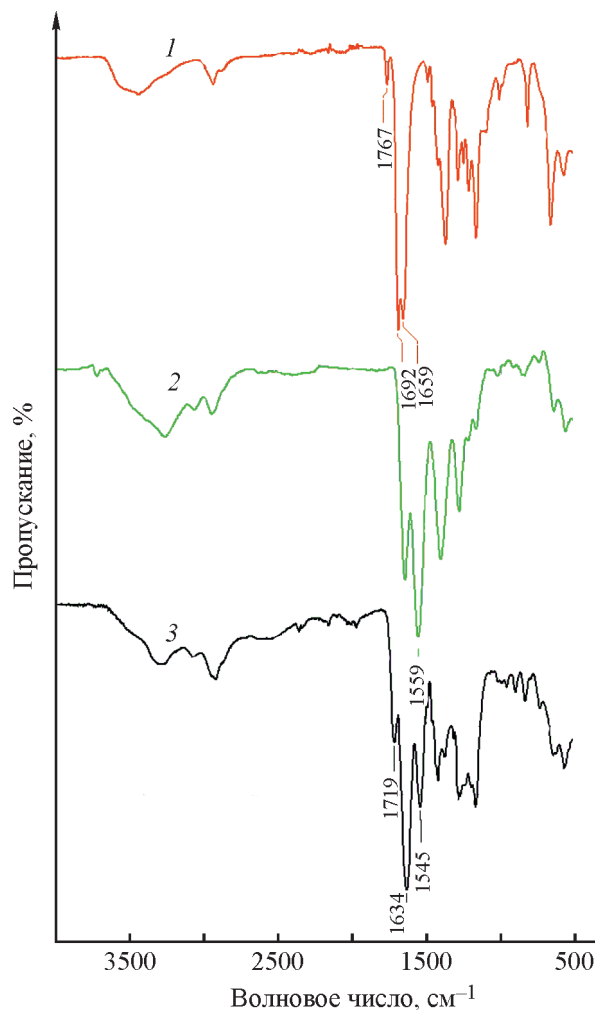
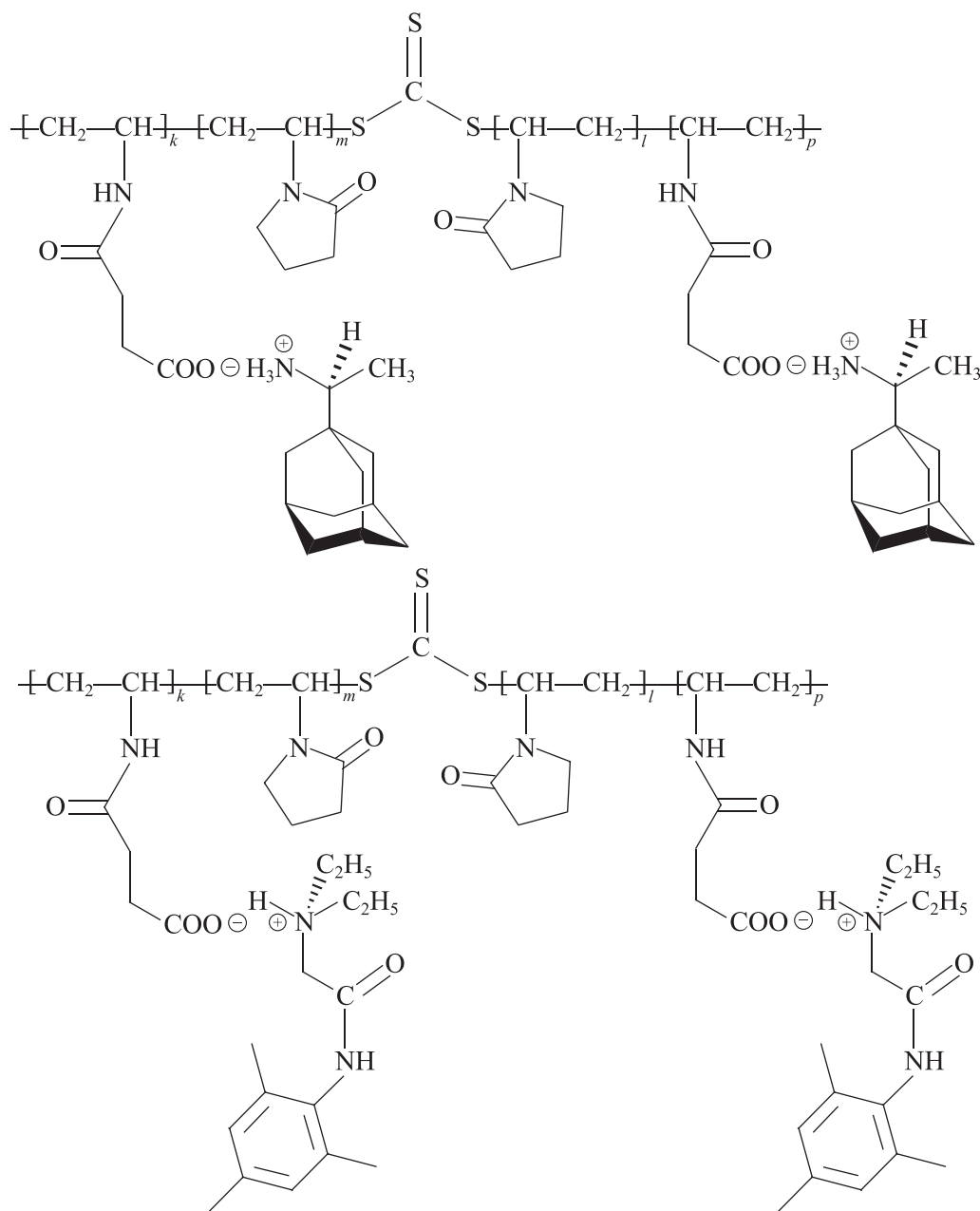


Рис. 10. ИК-спектры сополимеров N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном (1), Na-соли N-виниламидоантарной кислоты с N-винилпирролидоном (2) и N-виниламидоантарной кислоты с N-винилпирролидоном (3).

ентов-оснований изучена на примере ремантадина и тримекаина, имеющих в своем составе первичную и третичную аминогруппы соответственно. Оба активных фармацевтических ингредиента не растворяются в воде, но при совмещении их с водным раствором сополимера N-виниламидоантарной кислоты с N-винилпирролидоном, взятого из расчета 10%-ного избытка звеньев N-виниламидоантарной кислоты по отношению к аминогруппам ремантадина или тримекаина, происходит их растворение с образованием опалесцирующего раствора, что связано с образованием ионной связи между низкомолекулярным веществом-основанием и полимерной матрицей:



Выводы

Проведение полимеризации *N*-винилсукцинимида в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения–фрагментации в присутствии дибензилтретиокарбоната позволяет получить поли-*N*-винилсукцинимид с молекулярной массой 11 200 и коэффициентом полидисперсности 1.17, не содержащий фракций с молекулярной массой выше 30 000. Да и удовлетворяющий требованиям по молекулярной массе, предъявляемым к полимерам, применяемым в составе лекарственных средств. В зависимости от

молекулярной массы полученный полимер характеризуется температурой стеклования 195–227°C. Присутствие третиокарбонатного фрагмента в макромолекулах приводит к существенному (до 150°C) снижению термостабильности полимера.

Сополимеры *N*-винилсукцинимида с *N*-винилпирролидоном блочной микроструктуры могут быть получены в присутствии дибензилтретиокарбоната двустадийным синтезом, где вначале получается гомополимер *N*-винилпирролидона, представляющий собой высокомолекулярный третиокарбонат, а затем на нем наращивается блок *N*-винилсукцинимида.

Сополимеры выраженной градиентной микроструктуры с выходами порядка 80% могут быть получены при использовании в качестве агента обратимой передачи цепи затравочного сополимера N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном, синтезированного при высокой концентрации дибензилтретиокарбоната ($0.5 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).

Водорастворимые сополимеры N-виниламидо-янтарной кислоты и N-винилпирролидона, не проявляющие цитотоксических эффектов на моделях бактериальных культур *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, а также *Escherichia coli* — родственной нормальной микрофлоре кишечника, получают щелочным гидролизом сополимеров N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном с последующим переводом в кислотную форму. На их основе могут быть получены водорастворимые формы маслорастворимых активных фармацевтических ингредиентов, например ремантадина и тримекаина.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание 0785.00.X6019).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

А. И. Гостев провел синтезы полимеров, участвовал в разработке концепции работы и обсуждении результатов; Е. В. Сивцов провел сбор данных, участвовал в разработке концепции работы, внес основной вклад в написание текста; Д. В. Григорьев получил водорастворимые полимерные матрицы и осуществил иммобилизацию на них лекарственных веществ, провел биологические испытания; В. Е. Ситникова провела физико-химические исследования полимеров, осуществила их обработку и интерпретацию; В. М. Тихомиров провел спектроскопические исследования, осуществил интерпретацию результатов, написал соответствующие фрагменты статьи.

Информация об авторах

Гостев Алексей Игоревич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1596-3902>

Сивцов Евгений Викторович, д.х.н., проф.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9423-7011>

Григорьев Дмитрий Владимирович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7203-7422>

Ситникова Вера Евгеньевна, к.х.н., доц.

e-library: SPIN-код: 1003-2636, AuthorID: 648542

Тихомиров Владимир Михайлович, к.т.н.

Список литературы

- [1] Teodorescu M., Bercea M. Poly(vinylpyrrolidone) — a versatile polymer for biomedical and beyond medical applications // Polym.-Plast. Technol. Eng. 2015. V. 54. N 9. P. 923–943.
<https://doi.org/10.1080/03602559.2014.979506>
- [2] Шальнова Л. И., Лавров Н. А., Сельков С. А., Платонов В. Г., Зубрицкая Н. Г., Иванова Т. В., Машина Л. С. Особенности синтеза биологически активных карбоксилсодержащих (со)полимеров винилового и акрилового ряда // Изв. СПбГТИ (ТУ). 2013. Т. 19 (43). С. 55–60.
- [3] Fraser J. R. E., Laurent T. C., Pertoft H., Baxter E. Plasma clearance, tissue distribution and metabolism of hyaluronic acid injected intravenously in the rabbit // Biochem. J. 1981. V. 200. P. 415–424.
<https://doi.org/10.1042/bj2000415>
- [4] Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics // Nat. Rev. Drug Discovery. 2003. V. 2. P. 347–360.
<https://doi.org/10.1038/nrd1088>
- [5] Levit M., Vdovchenko A., Dzhuzha A., Zashikhina N., Katernyuk E., Gostev A., Sivtsov E., Lavrentieva A., Tennikova T., Korzhikova-Vlakh E. Self-assembled nanoparticles based on block-copolymers of poly(2-deoxy-2-methacrylamido-D-glucose)/ poly(N-vinyl succinamic acid) with poly(O-cholesteryl methacrylate) for delivery of hydrophobic drugs // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. N 21. ID 11457. P. 1–23.
<https://doi.org/10.3390/ijms222111457>
- [6] Pat. US6369158B1 (publ. 2002). Dibenzyltrithiocarbonate molecular weight regulator for emulsion polymerization.
- [7] Куличенко Е. О., Андреева О. А., Лукашук С. П., Мазурина М. В. Исследование химического состава и антимикробной активности перидермы клубней картофеля // Фармация и фармакология. 2015. № 4 (11). С. 4–7.
- [8] Черникова Е. В., Сивцов Е. В. Полимеризация с обратимой передачей цепи по механизму присоединения–фрагментации: фундаментальные основы и практическая реализация // Высокомолекуляр. соединения. Сер. Б. 2017. Т. 59. № 2. С. 93–123 [Chernikova E. V., Sivtsov E. V. Reversible addition–fragmentation chain-transfer polymerization: Fundamentals and use in practice // Polym. Sci. Ser. B. 2017. V. 59. N 2. P. 117–146.
<https://doi.org/10.1134/S1560090417020038>].

- [9] Wan D., Satoh K., Kamigaito M., Okamoto Y. Xanthate-mediated radical polymerization of N-vinylpyrrolidone in fluoroalcohols for simultaneous control of molecular weight and tacticity // *Macromolecules*. 2005. V. 38. P. 10397–10405. <https://doi.org/10.1021/ma0515230>
- [10] Postma A., Davis T. P., Li G., Moad G., O'Shea M. S. RAFT polymerization with phthalimidomethyl trithiocarbonates or xanthates. On the origin of bimodal molecular weight distributions in living radical polymerization // *Macromolecules*. 2006. V. 39. P. 5307–5318. <https://doi.org/10.1021/ma0604338>
- [11] Bilalis P., Pitsikalis M., Hadjichristidis N. Controlled nitroxide-mediated and reversible addition–fragmentation chain transfer polymerization of N-vinylpyrrolidone: Synthesis of block copolymers with styrene and 2-vinylpyridine // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* V. 44. N 1. P. 659–665. <https://doi.org/10.1002/pola.21198>
- [12] Nguyen T. L. U., Eagles K., Davis T. P., Barner-Kowollik C., Stenzel M. H. Investigation of the influence of the architectures poly(vinyl pyrrolidone) polymers made via the reversible addition–fragmentation chain transfer/macromolecular design via interchange of xanthates mechanism on the stabilization of suspension polymerization // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2006. V. 44. N 15. P. 4372–4383. <https://doi.org/10.1002/pola.21518>
- [13] Pound G., McLeary J. B., McRenzie J. M., Lange R. F. M., Klumperman B. In-situ NMR spectroscopy for probing the efficiency of RAFT/MADIX agents // *Macromolecules*. 2006. V. 39. N 23. P. 7796–7797. <https://doi.org/10.1021/ma061843z>
- [14] Devasia R., Bindu R. L., Borsali R., Mougin N., Gnanou Y. Controlled radical polymerization of N-vinylpyrrolidone by reversible addition–fragmentation chain transfer process // *Macromol. Symp.* 2005. V. 229. N 1. P. 8–17. <https://doi.org/10.1002/masy.200551102>
- [15] Черникова Е. В., Терпугова П. С., Филиппов А. Н., Гарина Е. С., Голубев В. Б., Гостев А. И., Сивцов Е. В. Контролируемая радикальная полимеризация N-винилпирролидона и N-винилсукцинимида в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединение–фрагментация // *ЖПХ*. 2009. Т. 82. № 10. С. 1730–1737 [Chernikova E. V., Terpugova P. S., Filippov A. N., Garina E. S., Golubev V. B., Gostev A. I., Sivtsov E. V. Controlled radical polymerization of N-vinylpyrrolidone and N-vinylsuccinimide under the conditions of reversible chain transfer by the addition–fragmentation mechanism // *Russ. J. Appl. Chem.* 2009. V. 82. N 10. P. 1882–1889. <https://doi.org/10.1134/S1070427209100267>].
- [16] Николаев А. Ф., Терещенко Г. П., Саливон Н. Я., Позднякова Ф. О., Проскурякова З. Г. Особенности сополимеризации N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном // *Высокомолекуляр. соединения. Сер. А*. 1972. Т. 14. № 11. С. 2368–2370 [Nikolayev A. F., Tereshchenko G. P., Salivon N. Ya., Pozdnyakova F. O., Proskuryakova Z. G. Peculiarities of the copolymerization of N-vinyl succinimide with N-vinyl pyrrolidone // *Polym. Sci. U.S.S.R.* 1972. V. 14. N 11. P. 2761–2764. [https://doi.org/10.1016/0032-3950\(72\)90204-3](https://doi.org/10.1016/0032-3950(72)90204-3)].
-