

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
ИМ. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

---

*На правах рукописи*

**Мичуров Дмитрий Алексеевич**

**ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА НОВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КРИОГЕЛЕЙ  
ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА, ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ  
НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

1.4.7. Высокомолекулярные соединения

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в лаборатории криохимии (био)полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

**Научный руководитель:**

**Лозинский Владимир Иосифович**

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией криохимии (био)полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

**Официальные оппоненты:**

**Гельперина Светлана Эммануиловна**

доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов и заведующая научно-образовательной лабораторией систем доставки лекарственных веществ факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»

**Вишневецкий Дмитрий Викторович**

кандидат химических наук, доцент кафедры физической химии Химико-технологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной академии наук»

**Ведущая организация:**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук**

Защита диссертации состоится «20» июня 2024 года в 11 часов на заседании диссертационного совета 24.1.161.02 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 28 стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, адрес сайта <https://ineos.ac.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.161.02

кандидат химических наук

Беломоина Н.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время повышенный интерес представляют различные полимерные системы контролируемого высвобождения лекарственных веществ (ЛВ). В отличие от традиционных лекарственных форм системы контролируемого высвобождения обладают рядом преимуществ, такими как: возможность избежать колебаний концентрации действующего вещества в биологических жидкостях, что, в свою очередь, снижает риск возникновения передозировки или, напротив, отсутствия проявления терапевтического эффекта из-за недостаточного количества действующего вещества; снижает расходование лекарственного вещества, позволяет адресно доставлять лекарства к определенным тканям, а также добиваться пролонгированного действия лекарственных веществ.

Среди всего многообразия полимерных материалов, используемых в системах доставки лекарственных веществ, криогели поливинилового спирта (ПВС) занимают особую нишу, поскольку они обладают превосходными диффузионными и физико-механическими характеристиками, широкой возможностью регулировать эти свойства, в том числе путем создания композитных материалов на основе криогелей ПВС, а также многообразием геометрических форм и размеров, что позволяет на основе криогелей ПВС изготавливать различные покрытия, биомиметические протезы, микросферы и т.д.

**Степень разработанности темы исследования.** За последние годы широко изучено влияние различных факторов, таких как характеристики самого ПВС, условия криогенной обработки растворов этого полимера, наличие в исходном растворе различных низкомолекулярных добавок на свойства получаемых криогелей. Наряду с ненаполненными криогелями ПВС интерес в качестве материалов биомедицинского назначения представляют и композитные криогели ПВС, в частности, как системы доставки лекарственных веществ. В настоящее время уже хорошо изучены криогели ПВС, формируемые из водных растворов полимера, и композитные криогели ПВС с дисперсными наполнителями, введенными в исходный раствор полимера. Известны, но недостаточно изучены, криогели ПВС, формируемые из ДМСО-растворов полимера, композитные криогели ПВС с *in situ* формируемыми дисперсными наполнителями. И практически не изучены композитные криогели ПВС, формируемые в органических средах. Данные материалы являются перспективными, поскольку ранее было показано, что гидратация ненаполненных криогелей ПВС позволяет значительно повысить модуль упругости соответствующих гелей.

В этой связи важной и актуальной задачей является разработка и изучение новых представителей криогелей поливинилового спирта, получаемых путем модификации состава

исходного раствора этого полимера, и демонстрация возможности использования данных криогелей в качестве систем доставки лекарственных веществ.

Для применения в медико-биологических областях в криогелях ПВС, полученных в органических средах (первичные криогели), необходимо произвести замену органического растворителя на воду. Далее по тексту первичные криогели, подвергнутые процедуре смены растворителя, — это вторичные криогели.

**Цель работы** – исследование влияния типа и состава органических растворителей, дисперсных наполнителей на структуру и свойства первичных и вторичных криогелей ПВС, а также определение возможности применения вторичных криогелей ПВС в качестве систем доставки лекарственных веществ.

В работе были использованы следующие органические растворители: диметилсульфоксид (ДМСО), раствор мочевины в ДМСО, смесь растворителей диметилсульфоксид/диметилформамид (ДМФА); дисперсными наполнителями служили частицы поли-3-оксималяной кислоты (ПОМК).

**Задачи исследования:** 1) получение криогелей ПВС в среде диметилсульфоксида, в том числе в присутствии низкомолекулярной добавки – мочевины, и в смеси растворителей диметилсульфоксид /диметилформамид, исследование особенностей изменения характеристик первоначально сформированных в ДМСО или в ДМСО/ДМФА криогелей ПВС в ходе замены в них органической жидкой среды на воду; 2) получение композитных криогелей ПВС, наполненных дисперсными частицами поли-3-оксималяной кислоты как путем введения макропористых и немакропористых микросфер ПОМК в исходный водный раствор ПВС, так и через формирование композитов из смесей ПВС и ПОМК в общем органическом растворителе; 3) изучение влияния дисперсного наполнителя на свойства полученных композитных криогелей ПВС. Также в задачи работы входило изучение динамики высвобождения лекарственных веществ, в частности натриевой соли ибупрофена (Na-ИБПФ) и симвастатина (СВН), из полученных образцов криогелей ПВС.

**Научная новизна.** Впервые обнаружено, что замена в криогелях ПВС, сформированных в среде ДМСО или смеси ДМСО/ДМФА, органического растворителя на воду приводит к уменьшению их объема и массы, а также к повышению модуля упругости (примерно в 8 раз), чего практически не удается достичь при получении криогелей замораживанием-оттаиванием водных растворов этого полимера.

Показано, что в среде органического растворителя (ДМСО) мочевина проявляет космотропные свойства и это приводит к возрастанию модуля упругости и температуры плавления образующихся криогелей. При концентрациях мочевины в исходном ДМСО-

растворе полимера, близкой к пределу ее растворимости в ДМСО, происходит формирование криогелей ПВС с крупнопористой морфологией.

Впервые получены композитные криогели на основе ПВС с добавками поли-3-оксималяной кислоты. Установлено, что с увеличением содержания частиц ПОМК в матрице криогеля ПВС повышается модуль упругости гелевого материала. Концентрация частиц ПОМК, их морфология являются средством регулирования времени высвобождения лекарственных веществ из композитных криогелей ПВС/ПОМК.

**Теоретическая значимость** работы заключается в выявлении корреляций в отношении влияния таких факторов, как состав растворителя, наличие в исходном растворе добавок мочевины, а также частиц ПОМК с различными характеристиками, на физико-механические, диффузионные свойства и структурные особенности ненаполненных и композитных криогелей ПВС.

**Практическая значимость** работы состоит в экспериментальном подтверждении *in vitro* возможности использования полученных в работе криогелей ПВС в качестве носителей как растворимых, так и малорастворимых в воде лекарственных веществ.

**Методология и методы диссертационного исследования** включали формирование различных типов криогелей ПВС методом криотропного гелеобразования. Микросферы ПОМК были получены методом эмульгирования. Изучение структуры полученных микросфер и криогелей ПВС проводилось с помощью оптической микроскопии частиц ПОМК и тонких срезов образцов криогелей ПВС, а также с помощью сканирующей электронной микроскопии либо самих микросфер, либо поверхности сколов ненаполненных и композитных криогелей ПВС. Модуль упругости образцов криогелей ПВС был определен с помощью динамометрического анализа при сжатии. Кинетика высвобождения лекарственных веществ из полученных образцов изучалась с помощью спектрофотометрии с последующим применением математической обработки полученных данных.

**На защиту выносятся:**

- Результаты изучения влияния условий получения и состава исходных растворов полимера на физико-механические и диффузионные свойства криогелей ПВС.
- Результаты исследования макропористой морфологии полученных криогелей ПВС.
- Экспериментальные данные о кинетике высвобождения лекарственных веществ из различных криогелей ПВС.

**Достоверность** результатов исследования определяется использованием современных физико-химических методов исследования, воспроизводимостью данных, полученных с помощью серии независимых экспериментов.

**Личный вклад автора** заключается в участии в постановке целей и задач исследования, планировании и проведении экспериментов по получению различных типов криогелей ПВС и микросфер ПОМК, изучении физико-механических характеристик и морфологии полученных образцов, изучении механизма и кинетики высвобождения лекарственных веществ из криогелей ПВС. Автором лично проведены обработка, систематизация результатов, написаны все разделы диссертационной работы. Совместно с научным руководителем проанализированы и обобщены результаты, сформулированы выводы и подготовлены публикации.

**Публикации.** Основные результаты диссертации изложены в 7 статьях в научных журналах, включенных в перечень ВАК, 1 статьи в сборнике материалов, 1 патенте и 10 тезисах докладов.

**Апробация работы.** Результаты работы были представлены на следующих конференциях: XXXII Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2018» (2018), Шестом междисциплинарном научном форуме с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (2020), XVI Международном конгрессе по химии и химической технологии (МКХТ-2020) (2020), Самоорганизация в «мягких» средах: достижения и современное состояние (2022), Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (2023).

**Объём и структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов и изложена на 136 страницах машинописного текста. Работа включает 58 рисунков, 11 таблиц. Список литературы содержит 154 наименования.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснован выбор темы и объектов диссертационного исследования, сформулированы его цели, актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В **литературном обзоре** описаны и обсуждены особенности криотропного гелеобразования растворов ПВС, отмечены структурные, диффузионные и физико-механические характеристики криогелей ПВС. Рассмотрены зависимости свойств криогелей ПВС от различных факторов. Также описаны композитные криогели ПВС, содержащие полимерные дисперсные частицы, обсуждены особенности свойств данных материалов.

В **экспериментальной части** работы описаны объекты исследования, методики формирования и изучения характеристик ненаполненных и композитных криогелей ПВС,

полученных в различных средах, а также методики проведения исследований высвобождения лекарственных веществ из полученных криогелей.

**Обсуждение результатов** включает четыре раздела, в которых описаны:

- криогели ПВС, сформированные из растворов в ДМСО с добавками мочевины, их свойства, морфология, изменение свойств данных криогелей в процессе замены органического растворителя на воду, включение и высвобождение натриевой соли ибупрофена из полученных образцов;

- композитные криогели ПВС/ПОМК, полученные в среде ДМСО, их свойства, морфология, изменение свойств полученных композитов в процессе замены органического растворителя на воду, высвобождение Na-ИБПФ из наполненных криогелей ПВС;

- композитные криогели ПВС, содержащие дисперсные частицы ПОМК, влияние микросфер ПОМК на физико-механические характеристики композитных криогелей ПВС, их структурные особенности, исследование высвобождения лекарственных веществ из ненаполненных и композитных криогелей ПВС;

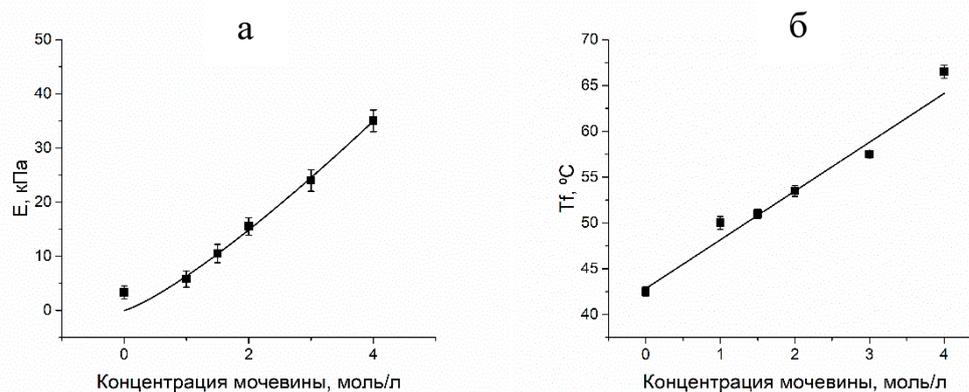
- криогели ПВС, полученные в среде смеси ДМСО/ДМФА, изменение свойств полученных криогелей в процессе замены растворителя на воду, структурные особенности данных образцов, высвобождение натриевой соли ибупрофена из криогелей ПВС, полученных в смеси ДМСО/ДМФА.

### **Криогели ПВС, сформированные из растворов в ДМСО с добавками мочевины.**

При введении мочевины в растворы ПВС/ДМСО оказалось, что данный хаотроп действует космотропным образом по отношению к криотропному гелеобразованию ПВС в ДМСО, т.е. оказывает противоположное действие, чем в воде. Значения модулей упругости (рис. 1а) и температуры плавления (рис. 1б) криогелей ПВС повышались с ростом концентрации мочевины в исходном ДМСО растворе полимера.

Возможным механизмом аномального влияния мочевины на свойства криогелей, полученных в среде ДМСО, является индуцированное данным хаотропом снижение сольватационной способности ДМСО по отношению к ПВС. Мы полагаем, что этот эффект может быть обусловлен специфическими обратимыми взаимодействиями ДМСО–мочевина посредством образования Н-связей.

После измерения характеристик «первичных» криогелей (полученных в органической среде) проводилась многократная промывка образцов водой, в ходе которой из образцов были вымыты мочевина, ДМСО и получены «вторичные» криогели ПВС.



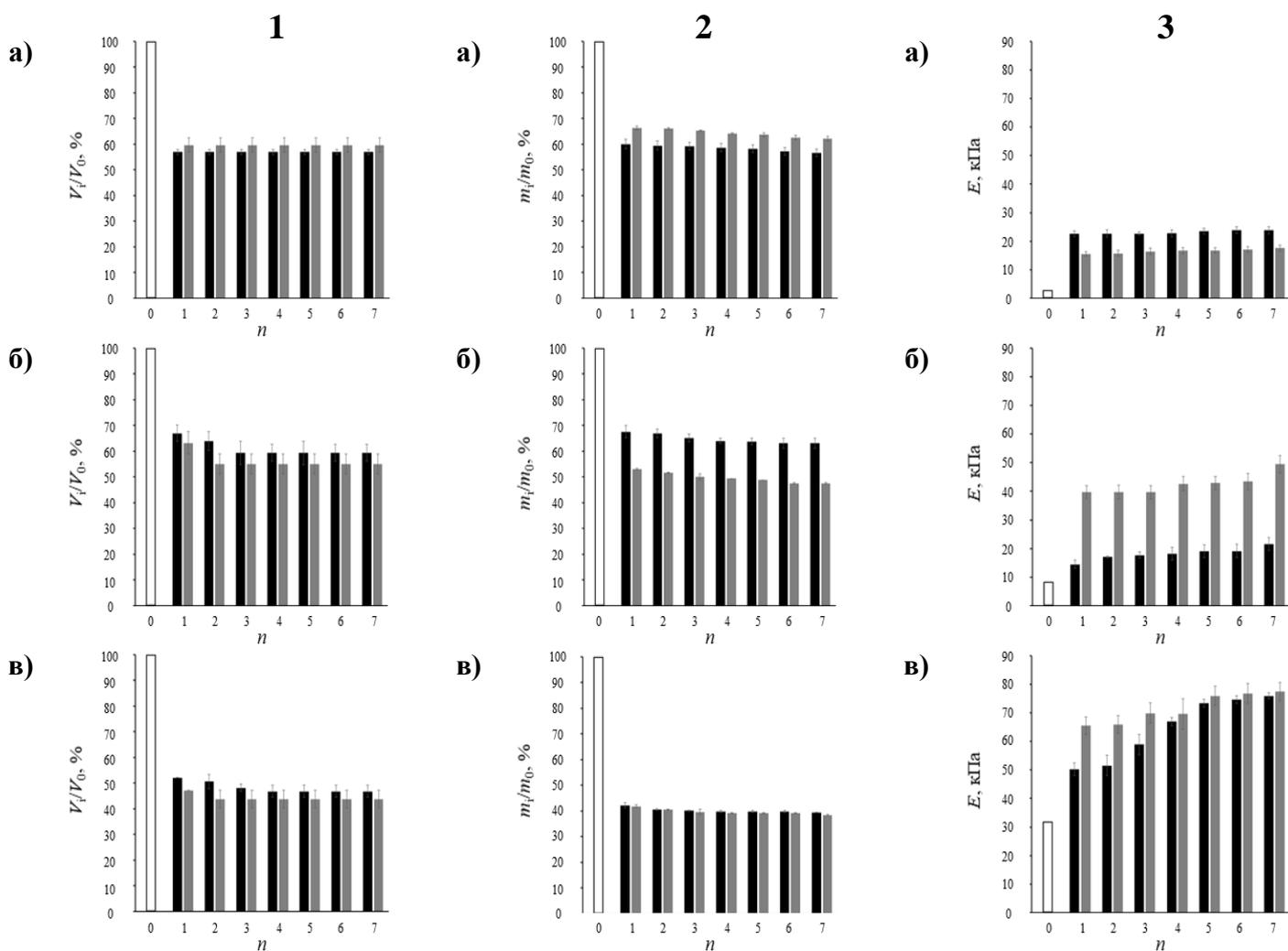
**Рисунок 1.** Зависимость модуля упругости (а) и температуры плавления (б) «первичных» криогелей ПВС от концентрации мочевины в исходном ДМСО растворе ПВС ([ПВС] = 10 г/дл).

В ходе трансформации «первичных» криогелей во «вторичные» были измерены текущие значения объема, массы и компрессионного модуля Юнга соответствующих гелевых образцов (рис. 2), чтобы оценить характер изменений перечисленных показателей, вызываемых сменой среды, сольватирующей трехмерную надмолекулярную сетку ПВС. После помещения образцов «первичных» криогелей ПВС в воду уже через сутки наблюдалось существенное уменьшение их геометрических размеров. И далее, обычно после третьей смены воды, величина подобного эффекта отбухания практически стабилизировалась. В наименьшей степени сокращение объема и массы криогелей ПВС в результате замещения в них ДМСО на воду происходило для образцов криогелей, приготовленных без добавок мочевины (рис. 2а). Более выражен данный эффект был для криогелей, полученных с содержанием мочевины 2.0 моль/л (рис. 2б), и в наибольшей степени – в случае образцов, сформированных из растворов ПВС с содержанием мочевины 4.0 моль/л (рис. 2в). При этом абсолютная величина сокращения объема и массы образцов в некоторой степени еще зависела и от объема воды, куда был погружен соответствующий криогель, т.е. зависела от соотношения его объема и объема внешнего жидкого экстрагента. Эти данные свидетельствуют о принципиальном влиянии концентрации мочевины в исходном ДМСО растворе ПВС на те структурные особенности формируемых криогелей, скорее всего даже и на молекулярном уровне, которые определяют осмотическое поведение криогелей ПВС на макроскопическом уровне при замещении диметилсульфоксида на воду.

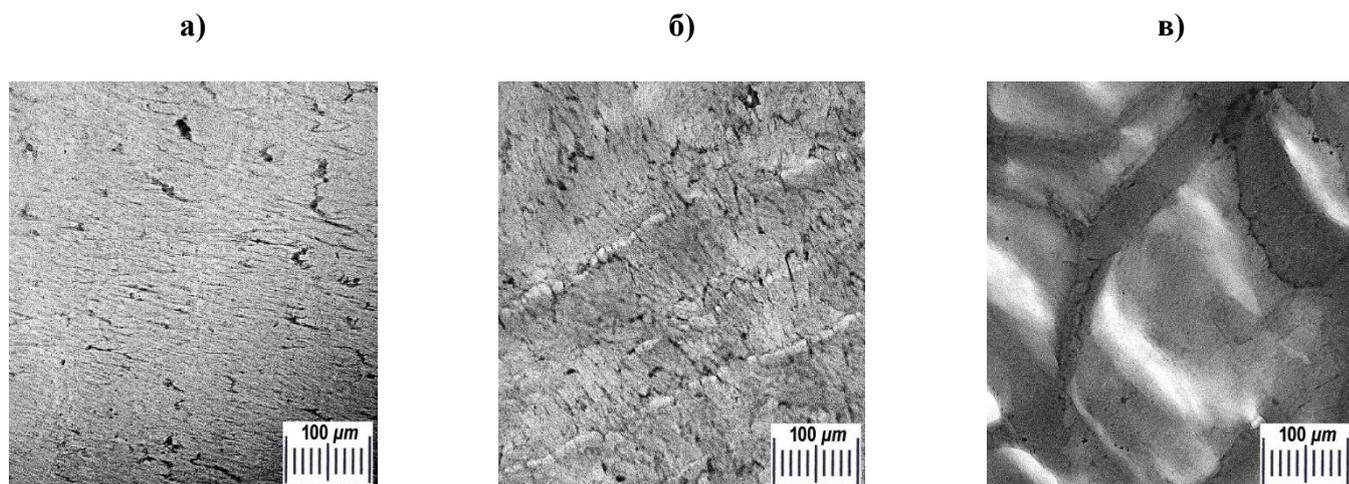
Значения модулей Юнга при трансформации «первичных» криогелей во «вторичные» резко возросло (рис. 2). Такие результаты скорее всего объясняются тем, что сольватирующая способность воды по отношению к ПВС ниже, чем у ДМСО, что способствует образованию новых водородных связей в гелевой сетке.

На изображениях (рис. 3) микроструктуры образцов «вторичных» криогелей ПВС, формирование которых происходило в среде замороженного ДМСО, темные области –

полимерная фаза, т.е. гелевые стенки макропор, светлые участки – макропоры, заполненные водой. Даже на качественном уровне хорошо прослеживаются различия в макропористой морфологии этих образцов. Характер структуры криогелей, полученных без мочевины (рис. 3а) и при содержании этой добавки 2.0 моль/л (рис. 3б), в основном был аналогичен и включал чередующиеся анизометричные поры и их гелевые стенки. При исходной концентрации мочевины 2 моль/л макропористая морфология полученного криогеля ПВС претерпела некоторую модификацию (рис. 3б): структурные элементы увеличились, а текстура криогеля стала более неоднородной. В свою очередь, повышение до 4 моль/л содержания мочевины в исходном растворе ПВС кардинальным образом трансформировало морфологию получающегося криогеля с образованием системы очень крупных пор размером от ~50 до ~350 мкм (рис. 3в).



**Рисунок 2.** Относительное изменение объема (1), массы (2) и модуля упругости (3) цилиндрических образцов криогелей ПВС, помещенных в различные объемы жидкости для замещения ДМСО на воду. а – криогели без добавок мочевины, б - концентрация мочевины в исходном растворе ПВС 2 моль/л, в - концентрация мочевины в исходном растворе ПВС 4 моль/л (неокрашенный столбик – объем криогеля до гидратации, черный столбик – объем воды 30 мл, серый столбик – 90 мл;  $n$  – число циклов смены воды).



**Рисунок 3.** Оптические микрофотографии окрашенных Конго красным тонких срезов образцов «вторичных» криогелей ПВС, которые были получены из «первичных», сформированных в среде замороженного ДМСО без добавок мочевины (а) и при ее концентрации в исходном растворе полимера 2 (б) и 4 (в) моль/л.

Можно предположить, что это является следствием ограниченной растворимости мочевины в ДМСО. Согласно справочным данным [1] при +25 °С предельная концентрация мочевины в ДМСО составляет 292 г в 1 л раствора, т.е. около 4,9 моль/л. Поэтому замораживание раствора ПВС с 4 М содержанием мочевины должно сопровождаться ее частичной кристаллизацией как вследствие ухудшения растворимости при понижении температуры, так и из-за эффектов криоконцентрирования растворенного вещества при вымерзании большей части растворителя.

Дальнейшее образование криогеля ПВС вокруг частиц закристаллизовавшейся мочевины, а затем размораживание системы приводят к получению криогеля ПВС с очень крупными порами, а при последующем вымывании водой ДМСО-раствора мочевины из объема криогеля силы поверхностного натяжения будут округлять форму этих крупных пор.

Поскольку различные криогели ПВС в настоящее время рассматриваются как очень перспективные материалы биомедицинского назначения, например, при их применении в качестве носителей для систем доставки лекарственных веществ, то в этом аспекте представлялось целесообразным оценить функциональные возможности полученных «вторичных» криогелей ПВС, приобретающих повышенную жесткость после 7 циклов экстракции водой «первичных» криогелей. Для этой цели как модель лекарственного вещества была использована водорастворимая натриевая соль ибупрофена (Na-ИБПФ), концентрацию которой в растворах определяли методом фотометрии.

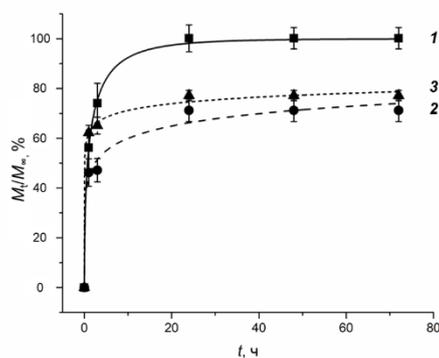
---

1. Dimethyl Sulfoxide Solubility Data. // Gaylord Chemical Company, LLC, Slidell, LA, USA. 2014, Bulletin 102.

Полученные экспериментальные данные были обработаны нами с использованием функции Вейбулла [2]:

$$M_t/M_\infty = 1 - \exp(-a * t^b)$$

где  $M_t/M_\infty$  – доля растворенного вещества, выделившаяся из матрицы за время  $t$ ; параметры  $a$  и  $b$  являются константами, численные значения которых были определены с помощью программы ORIGIN PRO внесением в нее формулы и экспериментальных данных.



**Рисунок 4.** Экспоненциальные кривые кинетических профилей высвобождения Na-ИБПФ из насыщенных лекарственным веществом «вторичных» криогелей ПВС, сформированных в среде замороженного ДМСО без добавок мочевины (кривая 1;  $b = 0,50$ ) и при ее 2- (кривая 2;  $b = 0,21$ ) и 4-молярной (кривая 3;  $b = 0,11$ ) концентрации в исходном растворе полимера.

Быстрее всего процесс высвобождения Na-ИБПФ протекал в случае криогелей, сформированных без добавок мочевины (кривая 1, рис.4), несколько медленнее это происходило в случае гелевых образцов, полученных в присутствии мочевины в концентрации 4 моль/л (кривая 3, рис. 4), и еще медленнее для криогелей ПВС, сформированных с 2-молярной добавкой мочевины (кривая 2, рис. 4).

Различия в кинетике высвобождения Na-ИБПФ (рис. 4) между носителями, сформированными без добавок мочевины и в ее присутствии, скорее всего, были обусловлены неодинаковой микроструктурой полимерной фазы стенок их макропор, тем самым влияющей на эффективность протекания процессов образования сильно поляризованных водородных связей между гидроксильными группами ПВС и карбоксилатными группами Na-ИБПФ в водных средах.

В этой связи, определенную информацию дает анализ величин параметра  $b$  уравнения Вейбулла, значения которых для исследованных объектов приведены в подписи к рисунку 4. Данный параметр связан с микроструктурой носителя. В частности, когда  $b < 0,35$ , то это свидетельствует о диффузии растворенного вещества в пространстве сильно

---

2. Weibull W. A statistical distribution function of wide applicability // Journal of Applied Mechanics. – 1951. – vol. 18. – p. 293-297.

неупорядоченной матрицы. Кроме того, параметр  $b$  отражает не только структурные особенности матрицы, но он чувствителен и к взаимодействию диффузанта, собственно, с полимерным веществом носителя.

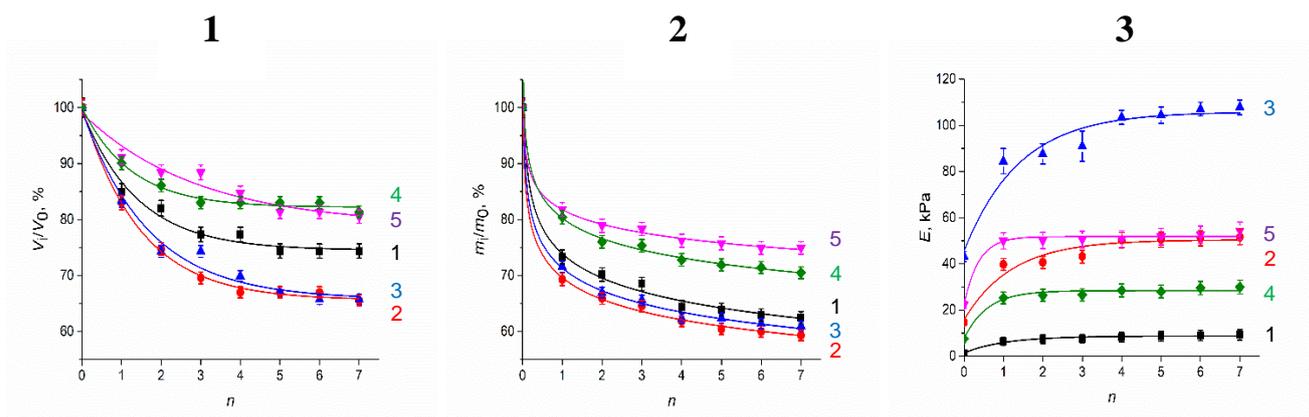
### **Композитные криогели ПВС/ПОМК, сформированные в среде общего растворителя – ДМСО.**

Если в исходной жидкой системе помимо растворенного ПВС присутствуют дисперсные наполнители (как органической, так и неорганической природы) или компоненты, способные перейти в дискретную фазу, включенную в объем непрерывной фазы, то криотропное гелеобразование, либо последующее воздействие на уже сформированные криогели, приводит к получению гетерофазных композитных (наполненных) криогелей. В качестве второго полимера в данной работе для получения композитных криогелей ПВС была использована поли-3-оксимаслянная кислота.

Полученные образцы криогелей ПВС/ПОМК подвергали замещению органической среды на воду путем инкубации образцов «первичных» комплексных криогелей в избытке водного экстрагента с периодической его заменой на свежую порцию.

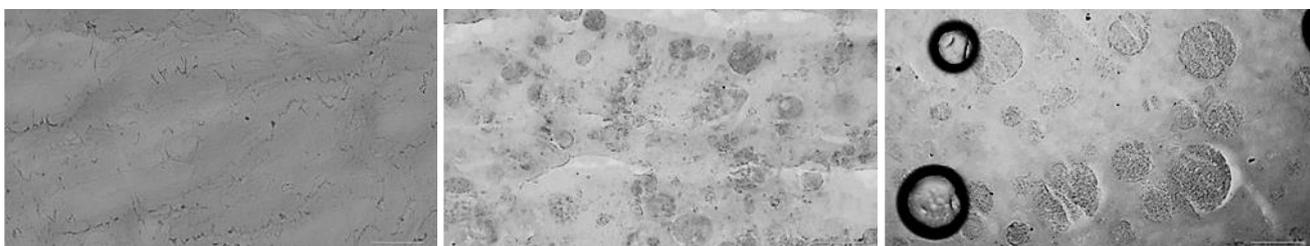
Для каждого типа криогелей объем (рис. 5 (1)), масса (рис. 5 (2)) и компрессионный модуль Юнга (рис. 5 (3)) были измерены до замены органического растворителя на воду, во время проведения смены растворителя и после нее.

Исходные концентрации полимеров в растворе были подобраны так, чтобы оценить влияние суммарной концентрации полимеров ( $\Sigma C=15$  г/дл и  $\Sigma C=20$  г/дл) на физико-химические свойства полученных образцов. Наибольший вклад в повышение упругости криогелей вносит именно ПВС, однако значения модуля Юнга образцов, содержащих ПОМК, также повышаются в зависимости от концентрации ПОМК по сравнению с образцами без него при равной концентрации ПВС. При этом криогели без добавок ПОМК, но сформированные из растворов с большей концентрацией ПВС (15 г/дл и 20 г/дл), обладают более высокой жесткостью по сравнению с образцами, в которых суммарная концентрация обоих полимеров равна 15 г/дл и 20 г/дл. В то же время повышение концентрации ПОМК в исходном растворе далее в процессе замены органического растворителя на воду ведет к образованию дисперсных частиц, выступающих в роли активного наполнителя для композитных криогелей.



**Рисунок 5.** Относительное изменение объема (1), массы (2) и изменение модуля упругости (3) цилиндрических образцов криогелей ПВС/ПОМК при замещении ДМСО на воду. 1 – ПВС 10 г/дл, 2 – ПВС 15 г/дл, 3 – ПВС 20 г/дл, 4 – ПВС 10 г/дл + ПОМК 5 г/дл ( $\Sigma C=15$  г/дл), 5 – ПВС 10 г/дл + ПОМК 10 г/дл ( $\Sigma C=20$  г/дл).  $n$  – число циклов смены воды.

Значения массы и объема образцов при замене растворителя на воду понижались во всех случаях (рис. 5 (1) и рис. 5 (2)). При этом наименьшие изменения наблюдались в случае криогелей, содержащих ПОМК, и чем выше была концентрация ПОМК в исходных растворах, тем меньше образец подвержен «усадке».



ПВС (10 г/дл)

ПВС (10 г/дл + ПОМК 5 г/дл)

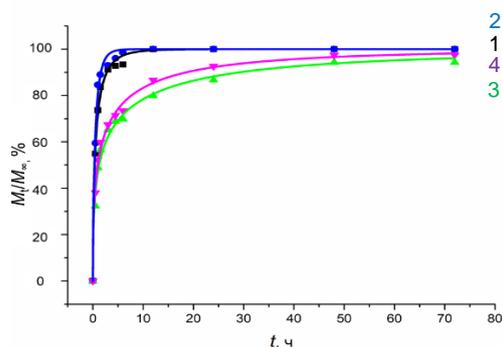
ПВС (10 г/дл + ПОМК 10 г/дл)

**Рисунок 6.** Микрофотографии тонких поперечных срезов «вторичных» криогелей ПВС.

Было обнаружено (рис. 6), что при замене ДМСО на воду (7 циклов смены воды) ПОМК коагулировал с образованием частиц близких к сферической форме, но также на микрофотографиях присутствуют и бесформенные частицы. Все частицы ПОМК были хаотично распределены по объему геля и имели разные размеры. Образованные при коагуляции ПОМК частицы выступают в качестве упрочняющих компонентов, в свою очередь это означает, что после промывки водой ПОМК были активным дисперсным наполнителем, способным повышать упругость полимерных материалов, что показано на рис. 5 (3). Этот эффект обусловлен более высокой жесткостью дискретной фазы по сравнению с непрерывной фазой, а также эффект обеспечивается хорошей адгезии между непрерывной фазой и дискретными частицами.

«Вторичные» образцы композитных криогелей ПВС/ПОМК также насыщали Na-ИБПФ с целью определить характер высвобождения данного вещества из полученных композитных криогелей. Для анализа кинетики высвобождения Na-ИБПФ из образцов использовали функцию Вейбулла.

На рисунке 7 приведены кривые высвобождения Na-ИБПФ из этих криогелей. Наиболее быстро релиз происходил из криогелей не содержащих ПОМК, это можно объяснить тем, что в образцах без ПОМК раствор лекарственного вещества просто находится в порах, в то время, как в композитных криогелях происходит сорбционное связывание Na-ИБПФ частицами ПОМК, что затем тормозит процесс высвобождения.



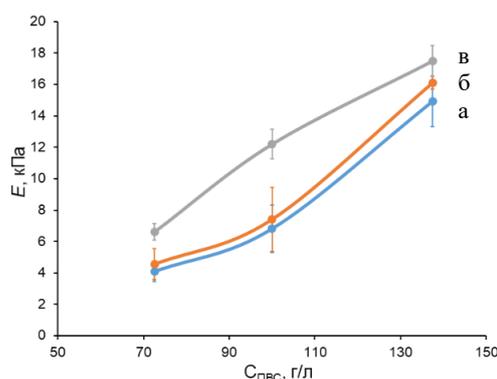
**Рисунок 7.** Экспоненциальные кривые кинетических профилей высвобождения Na-ИБПФ из насыщенным лекарственным веществом «вторичных» криогелей ПВС. 1 - ПВС 10 г/дл ( $b = 0.58$ ), 2 - ПВС 20 г/дл в ДМСО ( $b=0.74$ ), 3 - ПВС 10 г/дл + ПОБ 5 г/дл в ДМСО ( $b=0.38$ ), 4 - ПВС 10 г/дл + ПОБ 10 г/дл в ДМСО ( $b=0.41$ ).

Если обращаться к дескриптору  $b$  (см. подписи к рис. 7), то помимо описания структуры матрицы его значение может говорить о наличии взаимодействий между гелевой матрицей и высвобождающимся агентом. Так, чем выше значение  $b$ , тем взаимодействие меньше. Для системы №2  $b=0,742$ , что соответствует евклидовой структуре матрицы, это в свою очередь объясняет высокую скорость релиза, а также свидетельствует о наименьшем взаимодействии между Na-ИБПФ и стенками пор. Для системы №3  $b=0,380$ , что говорит о фрактально-кластерной структуре, а также о наличии взаимодействия между лекарственным веществом и матрицей носителя, т.е. с частицами ПОМК. Для системы №4  $b$  находится в диапазоне от 0,39 до 0,69, а значит, что диффузия протекает во фрактальном или неупорядоченном субстрате. При этом, для систем, содержащих частицы ПОМК (№4), значение дескриптора  $b$  меньше, чем для систем без него (№1), а значит сродство матрицы криогеля ПВС, в следствии наличия частиц ПОМК, к Na-ИБПФ выше.

## Композитные криогели ПВС, содержащие добавленные дисперсные частицы ПОМК.

Помимо композитных криогелей ПВС/ПОМК, полученных в среде ДМСО и смеси растворов ПВС + ПОМК с последующей коагуляцией ПОМК в процессе замены органического растворителя на воду, нами были получены композитные криогели ПВС, содержащие дисперсные частицы ПОМК, введенные в матрицу криогеля путем создания суспензии заранее сформированных сферических частиц ПОМК в водном растворе ПВС.

При исследовании влияния микросфер поли-3-оксимасляной кислоты на свойства композитных криогелей ПВС было выявлено их усиливающее воздействие на механические свойства гелевых материалов, т.е. наблюдалось повышение упругости композитов по сравнению с ненаполненными криогелями ПВС (рис. 8). Более того, повышение концентрации наполнителя способствовало еще большему росту модуля Юнга наполненных образцов. Это свидетельствовало о том, что такие твердые частицы, как микросферы на основе ПОМК, относятся к так называемым «активным» наполнителям [3].

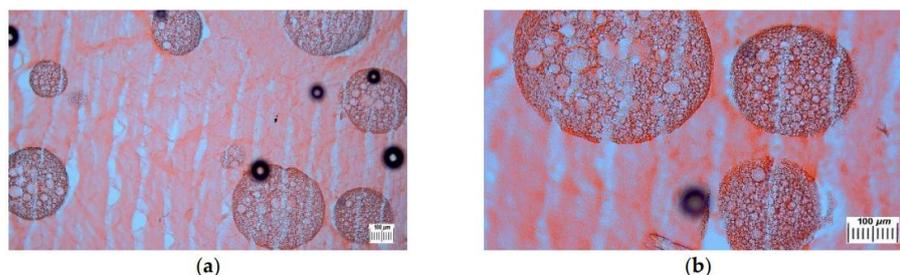


**Рисунок 8.** Зависимость значений модулей упругости от концентрации ПВС в исходном растворе. Кривая **а** соответствует криогелям ПВС без наполнителя, кривая **б** – композитным криогелям ПВС с концентрацией наполнителя 11.4 г/л, кривая **в** – композитным криогелям ПВС с концентрацией наполнителя 22.8 г/л.

Структурные особенности композитных криогелей ПВС, наполненных микросферами ПОМК, были исследованы методом оптической микроскопии тонких срезов этих криогелей (рис. 9).

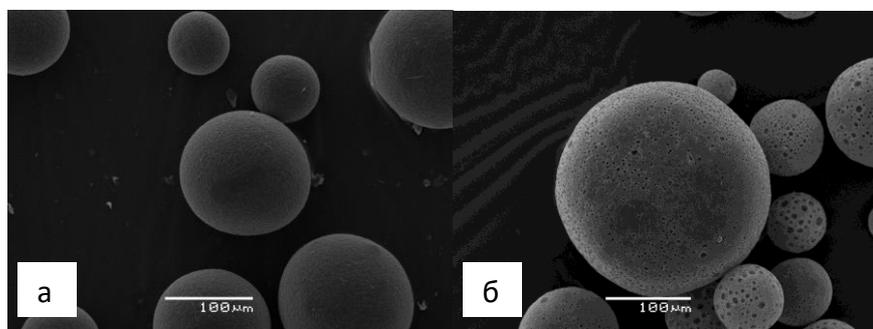
Была изучена морфология микросфер ПОМК и их распределение, т.е. показано отсутствие агломерации частиц внутри объема криогеля ПВС. Последний факт подтверждает наличие хорошей адгезии между непрерывной фазой и дискретными частицами в составе композитных криогелей ПВС, наполненных влажными микросферами на основе поли-3-оксимасляной кислоты.

3. Lipatov Y.S. Relaxation and viscoelastic properties of heterogeneous polymeric compositions // Advances in Polymer Science. – 1977. – vol. 22. – p. 1–59.



**Рисунок 9.** Оптические микрофотографии при малом (а) и большем (б) увеличении тонких срезов композитных криогелей ПВС, окрашенных красителем Конго красный. Условия формирования: концентрация ПВС – 100 г/л, концентрация микросфер ПОМК – 22,8 г/л.

Помимо микросфер ПОМК, обладающих макроскопическими порами (ММП), могут быть получены и сферические частицы ПОМК без макроскопических пор (МБМП). Внешний вид обоих типов микросфер в сухом состоянии приведен на рис. 10 (СЭМ-изображения).



**Рисунок 10.** СЭМ-изображения микросфер ПОМК: МБМП (а) и ММП (б).

На поверхности ММП (рис. 10б) можно различить многочисленные округлые полости (поры) диаметром 2–20 мкм. Известно [4], что эти структурные элементы образуются при внедрении мелких капель водной фазы в органическую фазу (раствор ПОМК в хлороформе) при эмульгировании раствора ПОМК/хлороформ в водных растворах карбоната аммония.

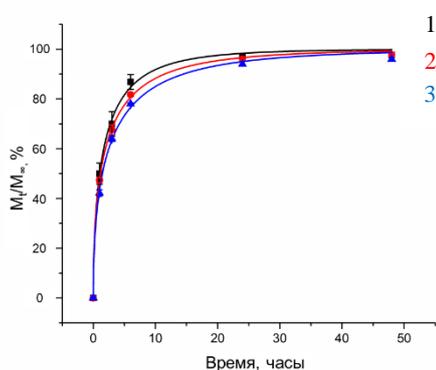
При этом, если не использовать карбонат аммония, то в процессе формирования микросфер получают частицы, которые не содержат макропор (рис. 10а). Наличие пор в объеме частиц ПОМК увеличивает их внутреннюю поверхность, повышая тем самым емкость по отношению к сравнительно гидрофобным веществам. В то же время, отсутствие макропор, помимо уменьшения количества включаемого в микросферы вещества, должно оказывать влияние на кинетику высвобождения веществ из непористых микросфер, замедляя скорость релиза.

---

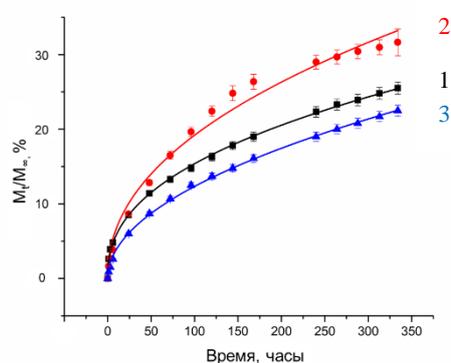
4. Bonartsev A.P. New poly (3-hydroxybutyrate) microparticles with paclitaxel sustained release for intraperitoneal administration / A.P. Bonartsev, A.L. Zernov, S.G. Yakovlev [et al.] // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2017. – V. 17. – P. 434–441.

В качестве лекарственных веществ были выбраны натриевая соль ибупрофена и симвастатин. Выбор обусловлен тем, что оба соединения детектируются с помощью спектрофотометрии, а также их различием в липофильности.

При анализе с помощью функции Вейбулла высвобождения Na-ИБПФ из исследуемых образцов (рис. 11) установлено, что это вещество быстрее всего высвобождается из криогелей, не содержащих микросферы, в то время как наличие в образце микрочастиц ПОМК оказывает пролонгирующий эффект на процесс релиза. Данный вывод подтверждается значением коэффициента  $a$  (см. подписи к рис. 11), который является константой скорости высвобождения [2]. Параметр  $b$  для всех образцов лежит в области 0,39 - 0,69, что говорит о том, что диффузия протекает в неупорядоченном субстрате.



**Рисунок 11.** Экспоненциальные кривые кинетических профилей высвобождения Na-ИБПФ криогелей ПВС. Кривая 1 – образец криогеля без наполнителя ( $a=0.68$ ,  $b=0.56$ ), кривая 2 – образец криогеля с добавками ММП ( $a=0.64$ ,  $b=0.53$ ), кривая 3 – образец криогеля с добавками МБМП ( $a=0.56$ ,  $b=0.52$ ).



**Рисунок 12.** Экспоненциальные кривые кинетических профилей высвобождения симвастатина из криогелей ПВС. Кривая 1 – образец криогеля без наполнителя, кривая 2 – образец криогеля с добавками ММП, кривая 3 – образец криогеля с добавками МБМП.

Таким образом наличие в матрице криогелей ПВС сферических частиц ПОМК способствует замедлению высвобождения Na-ИБПФ благодаря адсорбции данного ЛВ микросферами. При этом, чем больше количество микросфер на единицу объема криогеля, тем больше ЛВ адсорбируется композитными криогелям.

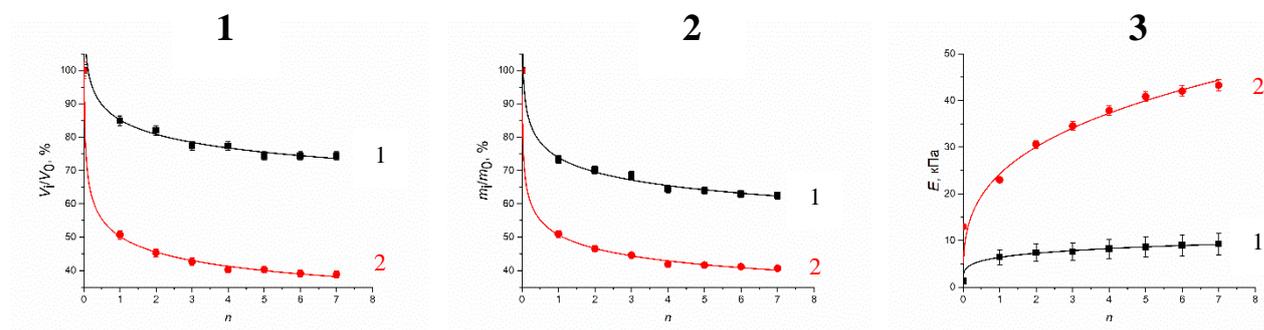
В свою очередь, из полученных данных о кинетике высвобождения симвастатина (рис. 12) можно сделать вывод, что релиз данного ЛВ из криогелей ПВС и композитных образцов носит пролонгированный характер, поскольку за период в 350 часов высвободилось не более 30% вещества. Наиболее медленно высвобождение ЛВ происходило из образцов, содержащих МБМП. Такая разница в кинетике выхода симвастатина из композитов, содержащих микросферы ПОМК с макроскопическими порами и без макроскопических пор, объясняется тем, что молекулам ЛВ необходимо сначала продиффундировать через фазу

материала микросфер. В случае МБМП скорость этого процесса значительно более медленная, чем в случае ММП.

### Криогели ПВС, полученные в среде смеси ДМСО/ДМФА.

Помимо водных и ДМСО растворов полимера, криогели ПВС также могут быть получены из смесей этих двух растворителей, но в данной работе впервые были получены криогели ПВС в среде смеси ДМСО и ДМФА. В предварительных опытах было найдено что объемное соотношение этих жидкостей, равное 75% и 25%, оказалось наиболее подходящим для получения растворов ПВС нужной концентрации. ДМСО и ДМФА являются взаиморастворимыми веществами, но при этом ПВС не растворяется в ДМФА. Методом ДСК было определено, что данная смесь ДМСО/ДМФА в процентном соотношении объемов 75:25 кристаллизуется при  $-10,12\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а раствор ПВС с концентрацией 10 г/дл в данной смеси замерзает при  $-19,34\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Для криогелей ПВС, сформированных в среде смеси ДМСО/ДМФА, в ходе замены смеси органических растворителей на воду были измерены объем (рис. 13 (1)), масса (рис. 13 (2)) и модуль упругости (рис. 13 (3)). В качестве контрольных образцов были выбраны криогели ПВС, сформированные в среде чистого ДМСО.



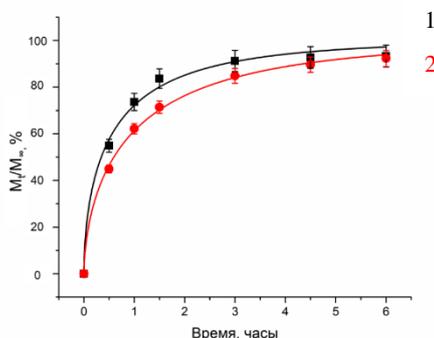
**Рисунок 13.** Относительное изменение объема (1), массы (2), и изменение модуля упругости (3) цилиндрических образцов криогелей ПВС при замещении органического растворителя на воду.

1 – криогели ПВС, полученные в среде ДМСО, 2 – криогели ПВС, полученные в среде ДМСО/ДМФА.

Было найдено, что «первичные» криогели ПВС, сформированные в среде ДМСО/ДМФА, обладали значительно большей упругостью по сравнению с образцами, сформированными в среде ДМСО (рис. 13 (3)). Такая разница может быть обусловлена снижением термодинамического качества растворителя из-за десольватации полимера по отношению к ДМСО вследствие наличия нерастворителя ПВС, т.е. ДМФА, в исходном растворе полимера, что, в свою очередь, усиливает взаимодействия полимер-полимер. Также образцы, сформированные в смеси этих органических растворителей, подвергались значительно большей «усадке» в процессе замены растворителя на воду, чем образцы, сформированные в среде чистого ДМСО: на 20% в случае образцов ПВС/ДМСО и на 60% в

случае образцов ПВС/ДМСО/ДМФА (рис. 13 (1)). Аналогично объему, масса криогелей, полученных в среде ДМСО/ДМФА, также существенно понижалась (рис. 13 (2)). При этом «усадка» в большей степени способствовала повышению модуля упругости «вторичных» криогелей, сформированных из растворов ПВС в смеси ДМСО/ДМФА (рис. 13 (3)), по-видимому, вследствие образования дополнительных водородных связей между макромолекулярными цепями ПВС.

На рисунке 14 приведены профили высвобождения ЛВ из «вторичных» криогелей ПВС, полученных из «первичных» криогелей, сформированных в среде ДМСО и среде смеси ДМСО/ДМФА. Несколько быстрее релиз проходил из образцов, сформированных в среде ДМСО. Для анализа кинетики высвобождения Na-ИБПФ использовали функцию Вейбулла, значения коэффициента  $b$  приведены в подписи к рисунку.



**Рисунок 14.** Экспоненциальные кривые кинетических профилей высвобождения Na-ИБПФ из насыщенным лекарственным веществом «вторичных» криогелей ПВС. 1 – ПВС в ДМСО ( $b=0.58$ ), 2 – ПВС в ДМСО/ДМФА ( $b=0.61$ ).

Параметр  $b$  для всех образцов лежит в области 0,39 - 0,69, что говорит о том, что диффузия протекает в неупорядоченном субстрате. Но, как отмечалось ранее, значение коэффициента  $b$  может говорить и о наличии взаимодействий между гелевой матрицей и высвобождающимся агентом. Так, для криогелей, сформированных в среде ДМСО/ДМФА, значения  $b$  выше, чем для образцов, полученных из растворов ПВС в ДМСО, что говорит о более слабом взаимодействии между матрицей и ЛВ, но при этом Na-ИБПФ высвобождается медленнее из данных образцов. Причины этого могут быть обусловлены неодинаковой плотностью гелевой фазы данных криогелей, т.е. стенок их макропор, и разным соотношением объемов полимерной и жидкой фаз у криогелей ПВС, полученных в среде ДМСО/ДМФА и в среде ДМСО, что влияет на эффективность протекания процессов водородного связывания ионизированной карбоксильной группы соли ибупрофена и OH-функций макромолекул ПВС, вследствие чего происходит замедление высвобождения Na-ИБПФ из образцов, сформированных из растворов ПВС в смеси ДМСО/ДМФА.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

В данной работе были получены 4 новых типа криогелей ПВС:

- криогели ПВС, сформированные из растворов ПВС в ДМСО с добавками мочевины, с последующим замещением органического растворителя на воду;
- композитные криогели ПВС, полученные из растворов ПВС/ПОМК в среде ДМСО, также прошедшие процедуру смены растворителя;
- композитные криогели ПВС, на основе суспензий микросфер ПОМК различной морфологии в водных растворах ПВС.
- криогели ПВС, сформированные в среде смеси органических растворителей ДМСО/ДМФА, также с последующей трансформацией во «вторичные» криогели.

Для всех типов криогелей были определены их физико-механические характеристики, получены микрофотографии, показывающие структуру данных типов криогелей, а также были проведены *in vitro* исследования кинетики высвобождения лекарственных веществ из всех полученных в настоящей работе типов криогелей ПВС.

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие **выводы**:

1. В результате исследования криогелей ПВС, сформированных из растворов полимера в ДМСО с добавками мочевины показано, что:

- В случае криотропного гелеобразования растворов ПВС в ДМСО добавки мочевины вызывают эффекты, противоположные наблюдаемым в водной среде, то есть образование криогелей ПВС промотируется, а не ингибируется.

- Последующая гидратация этих «первичных» криогелей замещением в них ДМСО на воду приводит к уменьшению объема и массы образцов, а также к существенному росту модуля упругости получаемых «вторичных» криогелей. Абсолютная величина таких эффектов зависит как от концентрации мочевины в исходном растворе ПВС, так и от соотношения объемов гелевых образцов и водного экстрагента при их гидратации.

- Присутствие мочевины в исходном ДМСО-растворе полимера в концентрации, близкой к пределу ее растворимости в такой среде, индуцирует формирование крупнопористой морфологии образующейся гелевой матрицы.

- Наиболее вероятной причиной пролонгирования процесса высвобождения Na-ИБПФ из полимерного носителя является динамическое водородное связывание карбоксилатных групп этого вещества с гидроксильными группами ПВС, что и приводит к замедлению высвобождения лекарства.

2. В ходе исследования композитных криогелей ПВС/ПОМК, полученных в среде ДМСО, установлено, что:

- Повышение концентрации ПОМК в исходном растворе ПВС приводит к образованию более упругих криогелей, в особенности после стадии замены органического растворителя на воду, в ходе которой образцы подвергаются некоторой «усадке», когда ПОМК начинает коагулировать с образованием частиц близких к сферической форме, включенных в матрицу криогеля ПВС.

- Композитные криогели ПВС/ПОМК обладают свойствами, присущими системам доставки лекарственных средств пролонгированного действия из-за адсорбции ЛВ частицами ПОМК.

3. В результате исследования композитных криогелей ПВС, содержащих дисперсные частицы ПОМК показано, что:

- Частицы ПОМК являются «активным» наполнителем, повышение их концентрации приводит к росту значений модуля упругости композитных криогелей, а микросферы ПОМК без макроскопических пор, благодаря меньшим размерам и повышенной площади контакта матрицы с дисперсными частицами, в большей степени влияют на повышение модуля упругости образцов.

- Наличие в композите сферических частиц ПОМК, в особенности МБМП, способствует пролонгированию высвобождения лекарственных веществ, поэтому такие материалы представляют интерес в качестве систем доставки как растворимых, так и малорастворимых в воде лекарств.

4. Исследование криогелей ПВС, полученных в среде смеси ДМСО/ДМФА, показало, что:

- Криогели ПВС, сформированные в среде ДМСО/ДМФА, обладают большей упругостью, по сравнению с криогелями, полученными из растворов ПВС в ДМСО. При последующем замещении органических растворителей на воду, образцы ПВС/ДМСО/ДМФА подвергаются значительной «усадке», что влечет за собой значительное повышение модуля упругости.

- В силу неодинаковой микроструктуры полимерной фазы стенок макропор «вторичных» криогелей, полученных в смеси ДМСО/ДМФА, высвобождение ЛВ из данных образцов проходит несколько медленнее по сравнению с «вторичными» криогелями, сформированными в среде ДМСО.

**Перспективы** дальнейшей работы по теме диссертационного исследования заключаются в получении композитных криогелей на основе ПВС с добавками полимолочной кислоты и сополимеров молочной и гликолевой кислот, а также в изучении физико-механических, диффузионных свойств и структуры данных материалов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

**Статьи в журналах**

1. Мичуров Д.А. Свойства криогелей поливинилового спирта, сформированных в среде диметилсульфоксида с добавками мочевины / Д.А. Мичуров, О.Ю. Колосова, В.И. Лозинский // Успехи в химии и химической технологии. – 2018. – Т. 32. - № 6. – С. 92 - 93.

2. Lozinsky V.I. Cryostructuring of polymeric systems. 49. Unexpected “kosmotropic-like” impact of organic chaotropes on freeze–thaw-induced gelation of PVA in DMSO / V.I. Lozinsky, O.Yu. Kolosova, D.A. Michurov, A.S. Dubovik, V.G. Vasil’ev, V.Ya. Grinberg // Gels. – 2018. – V. 4. - №4. – P. 81 - 101.

3. Мичуров Д.А. Влияние температуры криотропного гелеобразования на свойства криогелей поливинилового спирта, сформированных в среде диметилсульфоксида с хаотропными добавками / Д.А. Мичуров, О.Ю. Колосова, В.И. Лозинский // Успехи в химии и химической технологии. – 2020. – Т. 34. - № 7. – С. 102 - 104.

4. Мичуров Д.А. Зависимость свойств криогелей поливинилового спирта, сформированных в среде диметилсульфоксида с хаотропными добавками, от температуры замораживания / Д.А. Мичуров, О.Ю. Колосова // Шестой междисциплинарный научный форум с международным участием "Новые материалы и перспективные технологии". Сборник Материалов. – 2020. – Т. 2. – С. 322 - 326.

5. Michurov D.A. Cryo-structuring of polymeric systems. Poly(vinyl alcohol)-based cryogels loaded with the poly(3-hydroxybutyrate) microbeads and the evaluation of such composites as the delivery vehicles for simvastatin / D.A. Michurov, T.K. Makhina, V. Siracusa, A.P. Bonartsev, V.I. Lozinsky, A.L. Iordanskii // Polymers. – 2022. – V. 14. – P. 2196.

6. Michurov D.A. Cryostructuring of polymeric systems. 61. Physicochemical properties of poly(vinyl alcohol) cryogels prepared on the basis of urea-containing DMSO-solutions of the polymer and evaluation of the resultant gel materials as potential drug carriers / D.A. Michurov, O.Yu. Kolosova, V.I. Lozinsky // Bulletin of the University of Karaganda – Chemistry. – 2022. – V. 107. - № 3. – P. 75-86.

7. Мичуров Д.А. Изучение криоструктурирования полимерных систем. 66. Свойства и микроструктура криогелей поливинилового спирта, сформированных в замороженном диметилсульфоксиде с добавками мочевины и далее гидратированных замещением органической среды на воду / Д.А. Мичуров, О.Ю. Колосова, В.И. Лозинский // Коллоидный журнал. – 2023. – Т. 85. - № 6. – С. 768-780.

8. Андреасян Г.А. Наполненные микросферами биоразлагаемого полиэфира композитные криогели поливинилового спирта в качестве носителей лекарственных веществ

/ Г.А. Андреасян, Д.А. Мичуров, В.И. Лозинский // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37. - № 6. – С. 10 -12.

### Патенты

1. Колосова О.Ю., Лозинский В.И., Мичуров Д.А. Полимерная композиция для получения криогелей поливинилового спирта и способ повышения их жесткости и теплостойкости // Патент России № 2 678 281. 2019.

### Тезисы докладов

1. Мичуров Д.А. Влияние добавок мочевины на свойства криогелей поливинилового спирта, сформированных в среде диметилсульфоксида // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2018», Москва, РФ, 2018, С. 72.

2. Kolosova O.Yu, Michurov D.A., Lozinsky V.I. Influence of chaotropic additives on the properties of poly(vinyl alcohol) cryogels formed in dimethylsulfoxide media // V International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics, Saint Petersburg, RF, 2018, P. 118.

3. Lozinsky V.I., Michurov D.A., Kolosova O.Yu. Properties of poly (vinyl alcohol) cryogels formed in the presence of chaotropic agents in dimethylsulfoxide media // «Modern problems of polymer science» 14th International Saint Petersburg Young Scientists Conference, Saint Petersburg, RF, 2018, P. 107.

4. Мичуров Д.А., Колосова О.Ю., Лозинский В.И. Свойства криогелей поливинилового спирта, сформированных в среде диметилсульфоксида с добавками мочевины // XXXII Международная конференция молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2018», Москва, РФ, 2018, С.92.

5. Мичуров Д.А., Колосова О.Ю., Лозинский В.И. Свойства криогелей поливинилового спирта, сформированных в среде диметилсульфоксида // V Всероссийская студенческая конференция с международным участием «Химия и химическое образование XXI века», Санкт-Петербург, РФ, 2019, С. 55.

6. Lozinky V.I., Damshkaln L.G., Kolosova O.Yu, Michurov D.A. Amazing gel materials – poly(vinyl alcohol) cryogels // Всероссийская конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019», Москва, РФ, 2019, С. 68.

7. Мичуров Д.А., Колосова О.Ю. Зависимость свойств криогелей поливинилового спирта, сформированных в среде диметилсульфоксида с хаотропными добавками, от температуры замораживания // Шестой междисциплинарный научный форум с

международным участием «Новые материалы и перспективные технологии», Москва, РФ, 2020, С. 322

8. Мичуров Д.А., Колосова О.Ю., Лозинский В.И. Влияние температуры криотропного гелеобразования на свойства криогелей поливинилового спирта, сформированных в среде диметилсульфоксида с хаотропными добавками // XVI Международный конгресс по химии и химической технологии (МКХТ-2020), Москва, РФ, 2020, С. 102.

9. Мичуров Д.А. Композитные криогели на основе поливинилового спирта и поли-3-оксибутирата в качестве систем для доставки лекарственных веществ // Школа-конференция для молодых ученых - Самоорганизация в «мягких» средах: достижения и современное состояние, Москва, РФ, 2022, С. 51.

10. Мичуров Д.А., Лозинский В.И. Композитные криогели на основе смесей поливинилового спирта и поли(3-оксимаслянной кислоты), полученные в среде общего растворителя // Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах», Санкт-Петербург, РФ, 2023, С. 411.