

Міністерство освіти і науки України  
Національний університет «Києво-Могилянська академія»  
Факультет природничих наук  
Кафедра хімії

## Магістерська робота

освітній ступінь - магістр

на тему: «СИНТЕЗ НОСІВ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ  
ПОЛЕДРАЛЬНИХ ОЛІГОМЕРНИХ СИЛСЕСКВІОКСАНІВ ТА  
ГІПЕРРОЗГАЛУЖЕНИХ ПОЛІМЕРІВ»

Виконала: студентка 2-го року навчання,  
Спеціальності 102-Хімія




Дармостук Вікторія Андріївна

Науковий керівник: Вакулюк П. В.  
д.т.н., проф.



Рецензент: Гуменна М. А.  
(прізвище і підпис)

Кваліфікаційна робота захищена  
з оцінкою « відмінно »



Секретар ЕК: Мурланова Т. В.  
«08» червня 2023 р.

Київ – 2023

Міністерство освіти і науки України  
Національний університет «Києво-Могилянська академія»  
Факультет природничих наук  
Кафедра хімії

**Магістерська робота**

освітній ступінь - магістр

на тему: **«СИНТЕЗ НОСІЇВ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ  
ПОЛЕДРАЛЬНИХ ОЛІГОМЕРНИХ СИЛСЕСКВІОКСАНІВ ТА  
ГШЕРРОЗГАЛУЖЕНИХ ПОЛІМЕРІВ»**

Виконала: студентка 2-го року навчання,  
Спеціальності 102-Хімія

Дармостук Вікторія Андріївна

Науковий керівник: Вакулюк П. В.  
д.т.н., проф.

Рецензент: Гуменна М. А.  
(прізвище і підпис)

Кваліфікаційна робота захищена  
з оцінкою « \_\_\_\_\_ »

Секретар ЕК: Мурланова Т. В.  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

Київ – 2023

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	8
1.1. Проблема онкологічних захворювань та недоліки сучасних протипухлинних препаратів.....	8
1.2. Наноматеріали, які використовуються у розробці систем доставки лікарських препаратів.....	10
1.3. Загальна характеристика будови та властивостей поліедральних олігомерних силсесквіоксанів .....	12
1.4. Методи синтезу поліедральних олігомерних силсесквіоксанів.....	14
1.5. Загальна характеристика гіперрозгалужених полімерів.....	18
1.6. Методи синтезу гіперрозгалужених полімерів.....	21
1.7. Особливості використання поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та гіперрозгалужених полімерів як носіїв протипухлинних препаратів .....	25
1.7.1. Носії на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів для доставки протипухлинних препаратів .....	26
1.7.2. Носії на основі гіперрозгалужених полімерів для доставки протипухлинних препаратів .....	28
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	32
2.1. Матеріали та реактиви .....	32
2.2. Методики та методи досліджень .....	33
2.2.1. Методика синтезу поліедрального олігомерного силсесквіоксану, що містить гідроксильні та аміногрупи (POSS-M).....	33
2.2.2. Методика синтезу поліедрального олігомерного силсесквіоксану, що містить карбоксильні групи (POSS-COOH-100).....	34

2.2.3. Методика синтезу гіперрозгалуженого полімеру, який містить карбоксильні групи (НВР-32СООН).....	35
2.2.4. Методика визначення кількості карбоксильних груп у синтезованих сполуках.....	36
2.2.5. Метод ІЧ-спектроскопії.....	36
2.2.6. Метод <sup>1</sup> Н ЯМР-спектроскопії.....	37
2.2.7. Методика інкапсуляції протипухлинного препарату доксорубіцину в носії на основі POSS-СООН-100.....	38
2.2.8. Методика інкапсуляції протипухлинного препарату доксорубіцину в носії на основі НВР-32СООН.....	38
2.2.9. Метод УФ-спектроскопії як основа методики для визначення кількості інкапсульованого доксорубіцину.....	39
2.2.10. Методика підготовки робочих розчинів доксорубіцину для побудови калібрувального графіка.....	41
2.2.11. Оцінка ефективності інкапсуляції протипухлинного препарату в носії та визначення ефективності завантаження носіїв.....	42
2.2.12. Методика визначення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв за різних значень рН середовища.....	43
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	44
3.1. Синтез поліедрального олігомерного силсесквіоксану, що містить третинні аміногрупи та гідроксильні групи (POSS-М).....	44
3.2. Синтез поліедрального олігомерного силсесквіоксану, що містить карбоксильні групи (POSS-СООН-100).....	46
3.3. Синтез гіперрозгалуженого полімеру, що містить карбоксильні групи (НВР-32СООН).....	47
3.4. Визначення вмісту карбоксильних груп у досліджуваних сполуках.....	49
3.5. Аналіз ІЧ-спектрів.....	50
3.5.1. Аналіз ІЧ-спектру POSS-М.....	50

	4
3.5.2. Аналіз ІЧ-спектру POSS-COOH-100.....	51
3.5.3. Аналіз ІЧ-спектру НВР-32COOH.....	53
3.6. Аналіз <sup>1</sup> H ЯМР-спектрів.....	54
3.6.1. Аналіз <sup>1</sup> H ЯМР-спектру POSS-M.....	54
3.6.2. Аналіз <sup>1</sup> H ЯМР-спектру POSS-COOH-100.....	55
3.6.3. Аналіз <sup>1</sup> H ЯМР -спектру НВР-32COOH.....	56
3.7. Результати інкапсуляції доксорубіцину в носії на основі POSS-COOH-100 та НВР-32COOH.....	58
3.8. Побудова калібрувального графіка.....	59
3.9. Встановлення кількості доксорубіцину, що був інкапсульований у носії, розрахунок ефективності інкапсуляції препарату та ефективності завантаження носіїв.....	60
3.9.1. Визначення кількості доксорубіцину, що був інкапсульований у носії на основі POSS-COOH-100.....	61
3.9.2. Визначення кількості доксорубіцину, що був інкапсульований носії на основі НВР-32COOH.....	62
3.10. Визначення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв у середовищах з рН = 5,6 та рН = 7,4.....	64
3.10.1. Визначення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100 у середовищах з рН = 5,6 та рН = 7,4.....	65
3.10.2. Визначення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі НВР-32COOH у середовищах з рН = 5,6 та рН = 7,4.....	67
3.11. Порівняння ефективності носіїв POSS-COOH-100 та НВР-32COOH.....	70
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	75

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЕІ – ефективність інкапсуляції

ЕЗ – ефективність завантаження

ІЧ – інфрачервона

НЧ - наночастинки

УФ - ультрафіолетова

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

DOX – доксорубіцин

НВР – гіперрозгалужені полімери

НВР-32COOH – гіперрозгалужені полімери, що містять 32 карбоксильні групи

POSS – поліедральні олігомерні силсесквіоксани

POSS-COOH-100 – поліедральні олігомерні силсесквіоксани, в яких усі гідроксильні групи заміщено на карбоксильні групи

POSS-M – поліедральні олігомерні силсесквіоксани, що містять в обрамленні силсесквіоксанового ядра первинні та вторинні гідроксильні групи та третинні аміногрупи

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Онкологічні захворювання є серйозною загрозою для здоров'я та життя людини. За останні роки кількість випадків онкологічних захворювань значно зросла, що спонукає вчених до розробки нових та вдосконалення відомих методів лікування, які були б ефективнішими, безпечнішими та доступнішими.

У даний час найпоширенішим методом лікування онкологічних захворювань є хіміотерапія, яка проводиться з використанням протипухлинних препаратів.

Антрацикліновий антибіотик доксорубіцин використовується як протипухлинний препарат для лікування широкого спектру онкологічних захворювань, таких як гострий мієлобластний та лімфобластний лейкоз, остеогенна саркома, лімфогранулематоз, хронічні лейкози та саркома м'яких тканин. Незважаючи на високу ефективність лікування онкологічних захворювань, він має кілька побічних ефектів. Особливо небезпечними є необоротна кардіотоксичність та оборотна нефротоксичність. Інкапсуляція доксорубіцину в біосумісні, біодеградабельні та безпечні наноносії може запобігти його деградації у кровообігу, мінімізуючи токсичний вплив.

Системи доставки лікарських препаратів на основі наноматеріалів мають покращені фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості. Використання наноносіїв забезпечує доставку ліків безпосередньо до клітин пухлини та їх поступове пролонговане вивільнення у місці дії, що зменшує нецільову токсичність та підвищує терапевтичну ефективність.

Серед наноносіїв особливу увагу привертають органо-неорганічні наночастинки та гіперрозгалужені полімери. У даній роботі нами досліджено особливості використання функціоналізованих карбоксилвмісних частинок, здатних до утворення водневих зв'язків, для доставки протипухлинного препарату доксорубіцину. Зокрема, гіперрозгалуженого олігомеру карбонової кислоти, який

містить 32 карбоксильні групи, має високий ступінь розгалуження та хорошу розчинність (НВР-32COOH). Як орґано-неорґанічний олігомер використано поліедральний олігомерний силсесквіоксан, який вважається представником першої генерації дендритних структур та містить 32 карбоксильні групи (POSS-COOH-100).

**Метою роботи** було розроблення та вдосконалення методики синтезу носіїв протипухлинних препаратів на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та гіперрозгалужених полімерів, порівняння будови, властивостей та ефективності одержаних носіїв.

**Для досягнення поставленої мети необхідно виконати такі завдання:**

- оволодіти методикою синтезу поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та гіперрозгалужених полімерів, які функціоналізовано карбоксильними групами;
- підтвердити структуру синтезованих носіїв на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та гіперрозгалужених полімерів за допомогою методу інфрачервоної спектроскопії та методу протонного магнітного резонансу;
- відпрацювати та вдосконалити методику інкапсуляції протипухлинного препарату доксорубіцину в синтезовані носії;
- відпрацювати методику кількісного визначення інкапсульованого в синтезовані носії доксорубіцину;
- дослідити кінетику вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та гіперрозгалужених полімерів у середовищах з  $\text{pH} = 5,6$  та  $\text{pH} = 7,4$  та порівняти ефективність носіїв.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Проблема онкологічних захворювань та недоліки сучасних протипухлинних препаратів

Онкологічні захворювання – це хвороби, пов’язані з неконтрольованим ростом та поділом злякисних клітин, які здатні до метастазування в інші тканини й органи. За оцінками GLOBOCAN 2020, у всьому світі було діагностовано та зареєстровано 19,3 мільйони випадків раку та 10 мільйонів смертей від раку. З цієї загальної кількості випадків найчастіше діагностували рак молочної залози (2,26 млн випадків), легень (2,21 млн випадків) і рак простати (1,41 млн) [1].

Виникнення онкологічних захворювань є наслідком багатьох факторів, таких як вплив навколишнього середовища, внутрішній стрес, спосіб життя, харчування та спадковість. Клітини пухлини стають генетично нестабільними внаслідок необмеженого росту та проліферації, що спричиняє надмірну експресію нових білків, утворених мутаціями та перегрупуванням генів. [2].

Онкологічні захворювання можна класифікувати за їх первинною локалізацією, гістологічними характеристиками або типами уражених тканин. За первинною локалізацією розрізняють такі види раку: рак молочної залози, легень, передміхурової залози, печінки, нирок, порожнини рота та мозку. За гістологічними характеристиками онкологічні захворювання поділяють на конкретні категорії: карцинома на епітеліальному шарі, саркома на сполучній та опорній тканинах, мієлома на плазматичних клітинах кісткового мозку, лейкої на місці утворення клітин крові, лімфома на лімфатичній системі та інші змішані типи [3].

Найбільш поширеним методом лікування є хіміотерапія, яку проводять з використанням протипухлинних препаратів. Науковці досліджують шляхи подолання набутої стійкості до ліків, яка знижує ефективність терапії [4].

Протипухлинні препарати — це будь-які препарати, які успішно лікують

онкологічні захворювання. Їх поділяють на кілька типів, включаючи алкілюючі агенти, антиметаболіти, природні речовини та гормони.

Хлорметин, похідний біс- $\beta$ -хлоретиламіну був одним із перших препаратів, який використовували у сучасній медицині для лікування онкологічних захворювань. У 1956 році антиметаболіт метотрексат був використаний як перший фармацевтичний препарат для лікування великих пухлин. З тих часів було розроблено кілька протипухлинних препаратів, які використовуються і до цього часу з надзвичайним успіхом [5, 6].

Усі алкілюючі агенти, антибіотики, антиметаболіти та інші препарати є цитостатиками, які руйнують клітини, що безконтрольно діляться. Гормональні препарати лікують злоякісні новоутворення, які негативно впливають на органи, що є чутливими до гормонів: молочна залоза та простата [7].

Нещодавно було виявлено, що кілька раніше схвалених для використання препаратів, крім лікування онкологічних захворювань, мають цитостатичний вплив на клітини пухлини [8].

Через збільшення кількості випадків онкологічних захворювань розробляється більше протипухлинних препаратів. З 2015 по 2020 рік п'ятдесят шість нових низькомолекулярних протипухлинних лікарських препаратів було дозволено та класифіковано на десять груп на основі їхніх цільових протипухлинних властивостей[9].

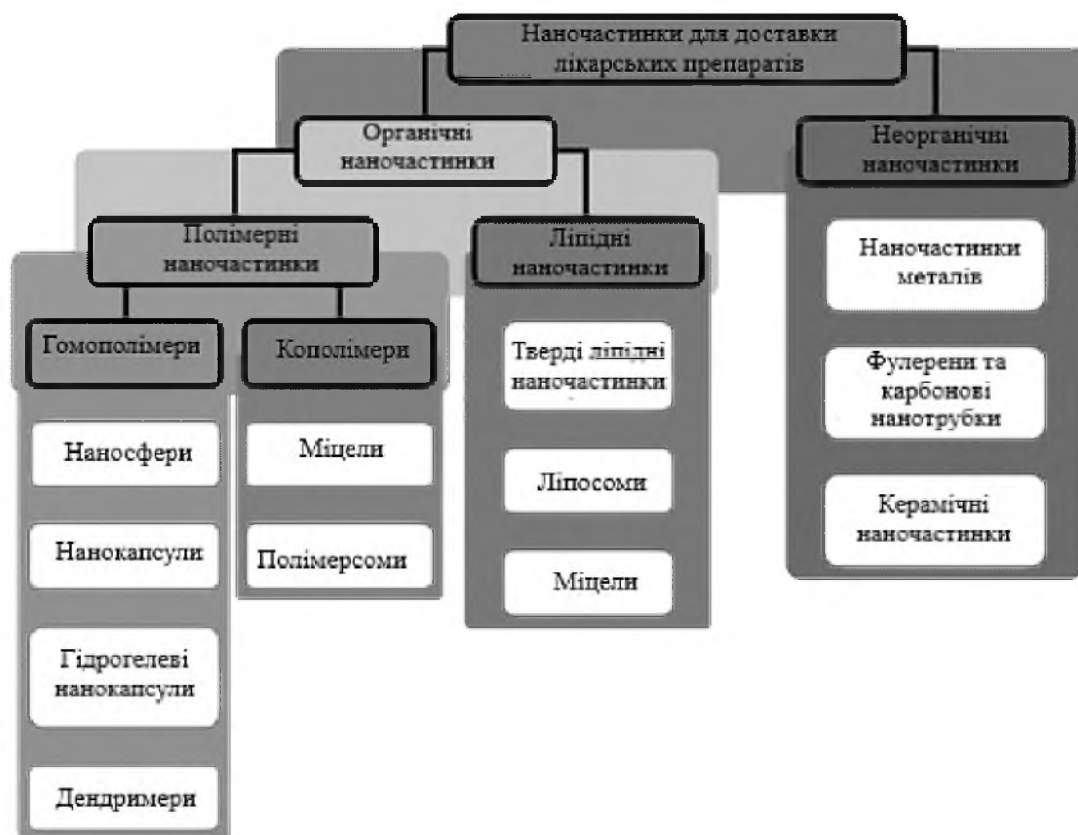
Кожен вид онкологічних захворювань викликається унікальним набором мутацій, і в міру збільшення пухлини їх накопичується все більше. Звичайні методи лікування онкологічних захворювань відіграють значну роль у знищенні пухлинних клітин, але вони викликають небажані побічні ефекти [3].

Останнім часом нанотехнології знайшли широкий спектр застосування у лікуванні онкологічних захворювань. Наночасинки можуть проникати у тканини пухлин через негерметичні капіляри, завдяки покращеній проникності та ефекту утримання, що може значно підвищити ефективність лікування [2].

## 1.2. Наноматеріали, які використовуються у розробці систем доставки лікарських препаратів

Швидкий розвиток нанотехнологій у напрямку розробки систем доставки лікарських препаратів дає великі надії на покращення терапевтичних підходів до лікування онкологічних захворювань. Широкий спектр наноматеріалів на основі органічних, неорганічних, ліпідних або гліканових сполук, а також синтетичних полімерів використовується для розробки та вдосконалення нових терапевтичних препаратів проти раку [2].

Наноматеріали, які використовують для доставки лікарських препаратів, можна поділити на дві основні групи: органічні носії та неорганічні носії (рис. 1.1) [10].



**Рис. 1.1.** Загальна класифікація наночастинок, які використовуються для доставки протипухлинних препаратів [10]

Ліпосоми – це двошарові везикули, що складаються з ліпідної мембрани, яка включає природні або синтезовані фосфоліпіди. Їх використовують для доставки ліків, оскільки вони мають амфифільну природу та їхню поверхню можна легко модифікувати [11].

Іншою формою ліпідних наночастинок є тверді ліпідні наночастинок, які містять тригліцериди, ліпіди, жирні кислоти, стероїди та віск. Такі наночастинок можуть виконувати роль носіїв ліків з дуже низькою розчинністю у воді [12].

Полімерні міцели — це самоутворення макромолекул, які складаються з блок-кополімерів, що зв'язані за допомогою нековалентних зв'язків. Міцели є високоефективними носіями ліків завдяки їхній високій стабільності у фізіологічних умовах, нижчій швидкості розчинення та здатності до модифікації поверхні.

Полімерсоми складаються з амфифільних співполімерів, які мають двошарову структуру у воді. Ці структури мають менший рівень проникнення у клітини пухлини, порівняно з ліпосомами, але більш високу механічну та біологічну стабільність [13].

Гідрогелеві наночастинок — це тривимірні полімерні структури. Вони набрякають у воді або біологічному середовищі. Їх використовують для доставки ДНК і білків, загоєння ран, тканинної інженерії та виготовлення біосенсорів [14].

Мінеральні наночастинок мають ядро з флуоресцентними, магнітними та електричними властивостями, а також шар органічного покриття. Зовнішній шар захищає центральні частини від негативного впливу навколишнього середовища.

Квантові точки складаються з кадмієво-селенового центрального ядра та сульфідно-цинкового покриття, яке додатково вкрите шаром ліганду та амфифільного полімеру. Однак застосування квантових точок для візуалізації процесів в організмі, дуже обмежене, оскільки ці точки мають токсичне ядро важких металів.

Ультрамагнітні наночастинок ефективні для підвищення контрастності зображень під час проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Полімери, які використовуються для контрольованого вивільнення ліків, повинні бути біосумісними, нетоксичними та не містити домішок [15].

Дендримери – це монодисперсні розгалужені макромолекули з деревоподібною структурою. Їхню поверхню можна модифікувати за допомогою хімічних реакцій і фізичного втручання [16].

Останнім часом багато досліджень присвячено синтезу носіїв на основі гіперрозгалужених полімерів, які мають високий ступінь розгалуження, хорошу розчинність та здатні до мікроскопічної дифузії, що забезпечує можливість перенесення протипухлинних препаратів. Крім того, дослідження поліедральних олігомерних силсесквіоксанів, які також мають розгалужену будову та вважаються представниками першої генерації дендритних структур, показало їхню здатність до інкапсуляції та доставки протипухлинних препаратів.

Нові досягнення у наномедичних технологіях зробили революцію в системах доставки препаратів для лікування онкологічних захворювань. Системи доставки ліків на основі наноматеріалів мають покращену фармакокінетику та біосумісність. Вони допомагають у подоланні механізмів резистентності до ліків та зниженні токсичного впливу лікарського препарату на організм людини [3].

### **1.3. Загальна характеристика будови та властивостей поліедральних олігомерних силсесквіоксанів**

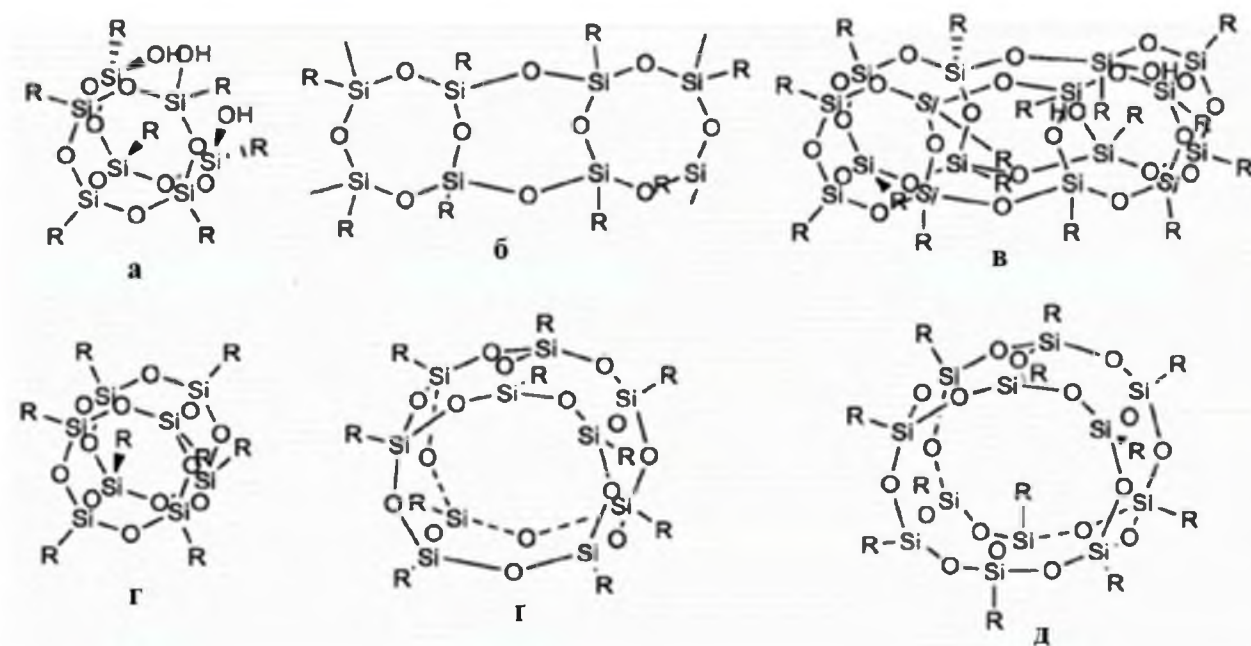
Останнім часом дослідження поліедральних олігомерних силсесквіоксанів привернуло увагу через їхню унікальну каркасну структуру та вражаючі хімічні та фізичні властивості, включаючи покращені термічні, діелектричні та механічні властивості, нижчу кристалічність та стійкість до окислення [17].

Поліедральні олігомерні силсесквіоксани (POSS) – це гібридні полімери, які мають чітко визначені структури та складаються з каркасу неорганічної будови й органічних груп, які його оточують. Молекули POSS зазвичай мають каркасні, жорсткі тривимірні структури з діаметром ядра 1–3 нм і загальною формулою  $(\text{RSiO}_{1.5})_n$  ( $n > 6$ ), де R – замісник, n – ступінь полімеризації. Замісниками можуть бути

різні реакційноздатні або нереакційноздатні групи, включаючи атоми Гідрогену, галогенів, алкільну та арильну групи тощо. Ці групи можна додатково модифікувати, щоб отримати сотні можливих сполук [18].

За молекулярною будовою силесквіоксани можна поділити на дві основні категорії: структури без каркасу (часткова клітинна структура (а), драбинна структура (б), випадкова структура (в)) та структури з каркасом, які зазвичай називають поліедральними олігомерними силесквіоксанами (рис. 1.2).

Молекули POSS кубічної форми, які містять вісім органічних замісників та мають загальну формулу  $R_8Si_8O_{12}$  ( $T_8$ ), називаються октаедральними олігомерними силесквіоксанами. Вони є найбільш розповсюдженим типом POSS. (рис. 1.2 (г)) [19].



**Рис. 1.2.** Загальна структура силесквіоксанів: а) часткова клітинна структура; б) драбинна структура; в) випадкова структура; г)  $T_8$  ( $R_8Si_8O_{12}$ ); е)  $T_{10}$  ( $R_{10}Si_{10}O_{15}$ ); д)  $T_{12}$  ( $R_{12}Si_{12}O_{18}$ ) [19]

Поліедральні олігомерні силесквіоксани покращують механічні властивості полімерів (наприклад, модуль, міцність, твердість) і зменшують виділення тепла та в'язкість розплаву. Високомолекулярні кополімери можуть бути отримані шляхом

включення фрагментів POSS, що призведе до покращення механічних властивостей. Наприклад, гібридний матеріал на основі POSS-поліуретану (PU) був використаний для виготовлення синтетичних стулок серцевого клапана й аортальних стент-трансплантатів у медицині [20, 21].

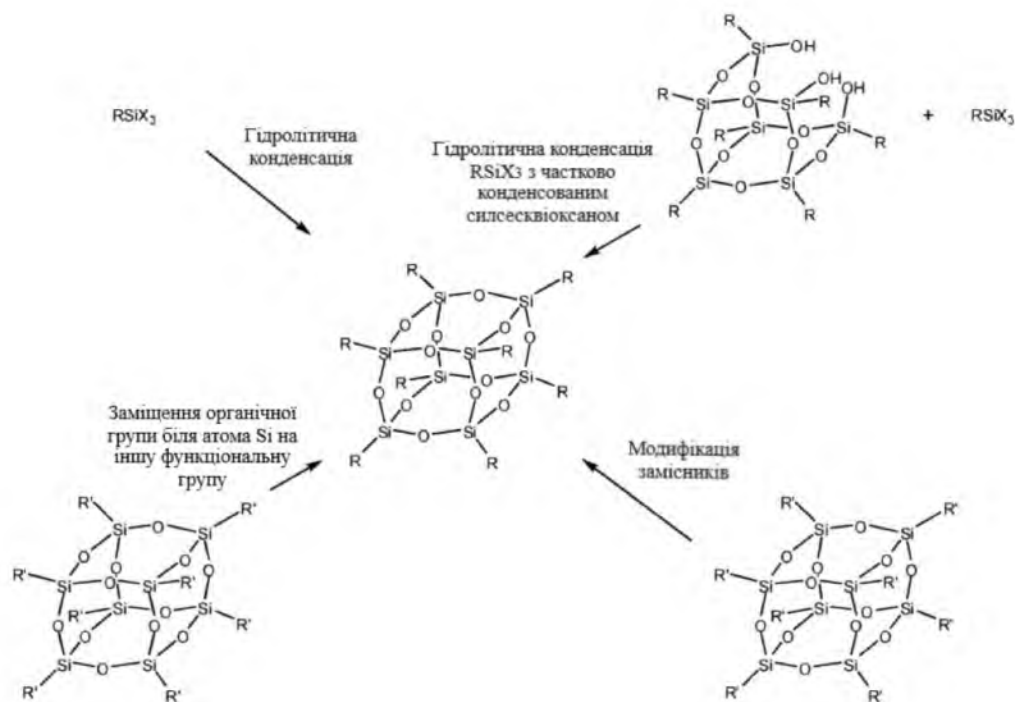
У порівнянні з іншими наноматеріалами, які використовуються для отримання біоматеріалів, сполуки POSS мають безліч переваг, включаючи низьку токсичність, потенційну здатність до легкої функціоналізації та біологічного розкладу, відмінні механічні та термічні властивості [22].

Поліедральні олігомерні силсесквіоксани широко використовуються для отримання полімерних гібридів і композитів у багатьох галузях, включаючи оптику, електроніку, іонні рідини, механіку, енергетику, навколишнє середовище, біологію, розумні покриття, паливо, сонячні елементи, каталізатори, датчики, світловипромінювальні пристрої та медицина [23-25].

Поліедральні олігомерні силсесквіоксани поєднують у собі переваги кремнезему (теплова, хімічна та радіаційна стабільність, оптична прозорість) та переваги силоксанових полімерів (розчинність, низька токсичність), а також мають потенціал для зміни їхньої структури шляхом модифікації функціональних груп для досягнення бажаних властивостей. Усі ці особливості роблять POSS унікальною та універсальною платформою для отримання високоефективних багатофункціональних гібридних матеріалів та систем для доставки протипухлинних препаратів [26].

#### **1.4. Методи синтезу поліедральних олігомерних силсесквіоксанів**

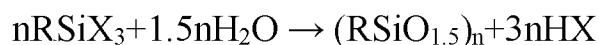
Існує велика кількість методів синтезу поліедральних олігомерних силсесквіоксанів. Їх можна розділити на дві великі групи: методи, які засновані на реакції гідролітичної конденсації та методи, які засновані на модифікації функціональних груп (рис. 1.3) [27].



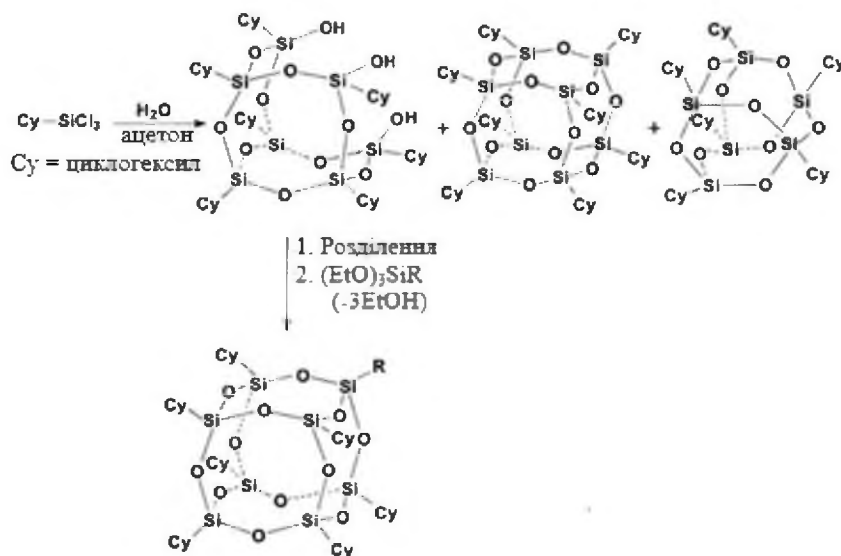
**Рис. 1.3.** Методи синтезу октаедральних олігомерних силсесквіоксанів [27]

До першої групи відносяться методи, що базуються на проведенні складних багатоетапних реакцій з утворенням нових зв'язків Si-O-Si, що призводить до формування поліедрального каркасу. Поліедральні олігомерні силсесквіоксани утворюються з мономерів типу  $\text{RSiX}_3$ , де R - хімічно стабільний замісник (наприклад,  $\text{CH}_3$ -,  $\text{C}_6\text{H}_5$ -,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$ - тощо), а X - високореакційноздатний замісник (наприклад, Cl, OH або OR).

Загальний вигляд рівняння синтезу:



Прикладом реакцій такого типу є реакція гідролітичної конденсації циклогексилтрихлорсилану, у результаті якої отримано 45 % гептамерних, 40 % гексамерних та 15 % октамерних силсесквіоксанів. Переважаючими продуктами реакції були гептамерні силоскани з частково сформованими каркасами. Неочищені продукти змінюються у залежності від умов реакції та часу (рис. 1.4) [28].



**Рис. 1.4.** Синтез монофункціональних похідних POSS, які містять циклогексильну групу [28]

В таблиці 1.1 наведено умови реакцій синтезу поліедральних олігомерних силсесквіоксанів шляхом гідролітичної конденсації сполук типу  $\text{RSiX}_3$ .

**Таблиця 1.1.** Синтез поліедральних олігомерних силсесквіоксанів за допомогою реакції гідролітичної конденсації сполук типу  $\text{RSiX}_3$  [29]

№	R	Реагенти	Вихід, %	Посилання
1	-CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CHSi(OEt) <sub>3</sub> + NMe <sub>4</sub> OH	80	[30]
2	-i-Bu	i-BuSi(OEt) <sub>3</sub> + NBu <sub>4</sub> F	26	[31]
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si(OEt) <sub>3</sub> + NMe <sub>4</sub> OH	93	[31]
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SiCl <sub>3</sub> Br + FeCl <sub>3</sub> , HCl	3	[31]
5	-Cy	CySi(OEt) <sub>3</sub> + NBu <sub>4</sub> F	94	[31]
6	-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> Si(OEt) <sub>3</sub> + NBu <sub>4</sub> F	44	[32]

Вихід продуктів реакції має широкий діапазон значень. Оптимізація умов може призвести до значного покращення виходу в одних реакціях, а використання основного фториду тетрабутиламонію як каталізатора призвело до значного підвищення виходу інших [29].

Другий основний клас методів синтезу ґрунтується на модифікаціях замісників без впливу на скелет молекули. Зі зростанням інтересу до похідних POSS зросла і кількість спроб синтезувати POSS з різними реакційноздатними та інертними замісниками: галогеніди, ізоціанати, метакрилати, алкільні та циклоалкільні групи, нітрили, фосфіни, силани, силаноли та стироли. Більшість з цих реакційноздатних функціональних груп забезпечує полімеризацію або кополімеризацію конкретної похідної POSS з іншими мономерами. Нерекційноздатні органічні функціональні групи впливають на розчинність і сумісність наноструктурованих молекул POSS з полімерами, біологічними системами або поверхнями [29].

Прикладом модифікації органічних груп є реакція прищеплення поліетиленгліколю (PEG), який є водорозчинним, нетоксичним та біосумісним полімером, для отримання водорозчинних матеріалів (POSS–PEG) [33].

В таблиці 1.2 наведено умови реакцій синтезу поліедральних олігомерних силсесквіоксанів шляхом модифікації замісників.

**Таблиця 1.2.** Синтез поліедральних олігомерних силсесквіоксанів за допомогою реакцій модифікації замісників [29]

№	R'	Реагенти	Вихід, %	Посилання
1	$-(\text{CH}_2)_3\text{I}$	$\text{T}_8[(\text{CH}_2)_3\text{Cl}]_8 + \text{NaI}$	97	[34]
2	$-(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$	$\text{T}_8[(\text{CH}_2)_3\text{Cl}]_8 + \text{NaSMe}$	55	[34]
3	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$\text{T}_8[(\text{CH}_2)_3\text{Cl}]_8 + \text{Ag}_2\text{O}$	91	[35]
4	$-(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_2\text{H}$	$\text{T}_8[(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_2\text{Cl}]_8 + \text{LiAlH}_4$	61	[35]

У реакціях модифікації замісників вихід продуктів зазвичай високий, проте неконтрольований синтез є причиною утворення не чистого продукту, а суміші цільового продукту та ізомерів [36].

Метод гідросилілювання належить до найбільш поширених методів синтезу поліедральних олігомерних силсесквіоксанів, проте відомо також про цілий ряд інших методів, в основі яких видозміна силсесквіоксанового ядра [37, 38].

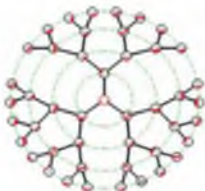

Отже, існує два основних методи синтезу поліедральних олігомерних силсесквіоксанів: гідролітична конденсація та модифікація органічних замісників. Для того, щоб отримати високий вихід цільового продукту, необхідно ретельно слідкувати за умовами проведення реакції. Через недотримання умов відбувається утворення суміші ізомерів, з якої досить важко виділити цільовий продукт [29].

### **1.5. Загальна характеристика гіперрозгалужених полімерів**

Гіперрозгалужені полімери (НВР) — це сильно розгалужені тривимірні макромолекули. Їхня глобулярна та дендритна архітектура наділяє їх унікальними властивостями, такими як велика кількість функціональних груп, внутрішньомолекулярні порожнини, низька в'язкість і висока розчинність. Ядро містить більше двох функціональних ділянок, де з'єднуються зростаючі гілки, у результаті чого утворюється тривимірна макромолекула, що містить велику кількість периферійних груп [39].

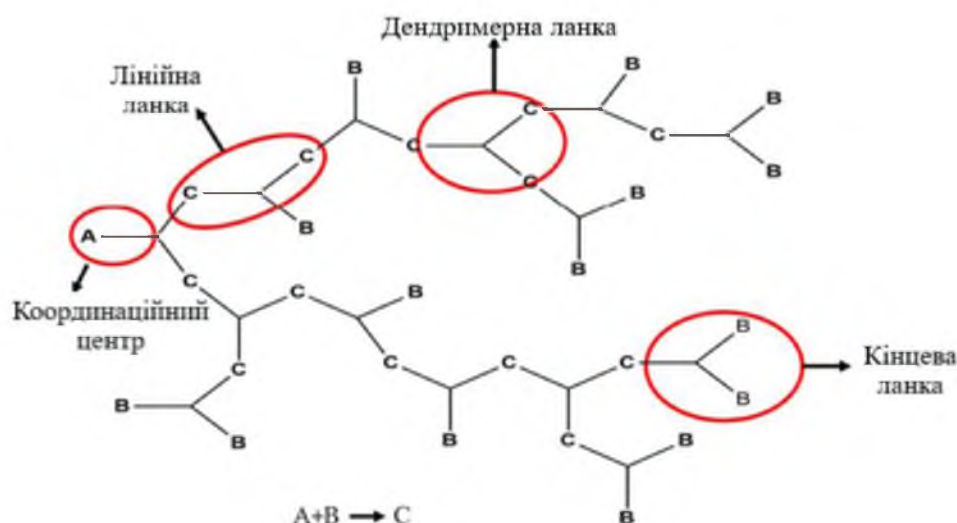
На відміну від прищеплених полімерів, гіперрозгалужені полімери складаються з випадково диспергованих дендритних, лінійних і кінцевих одиниць і мають високу щільність розгалуження. Порівняно з лінійними полімерами, НВР мають велику кількість розгалужень, функціональні кінцеві групи, які легко модифікуються, внутрішні порожнини, які визначають можливість інкапсуляції молекул, нижчу в'язкість розчину та кращу розчинність. Відмінності між гіперрозгалуженими полімерами та дендримерами наведені у таблиці 1.3 [39, 40].

**Таблиця 1.3.** Порівняння основних характеристик дендримерів та гіперрозгалужених полімерів [41]

Дендримери	Гіперрозгалужені полімери
 <p data-bbox="289 590 797 632">Загальна структура дендримеру</p>	 <p data-bbox="987 558 1459 636">Загальна структура гіперрозгалуженого полімеру</p>
<p data-bbox="201 646 886 808">Дендример— це тривимірний монодисперсний полімер, що має деревовидну глобоїдну форму з численними функціональними одиницями.</p>	<p data-bbox="927 646 1520 808">Гіперрозгалужений полімер – це сфероїдальний сильно розгалужений полімер, що має значну кількість функціональних центрів.</p>
<p data-bbox="321 821 768 892">Дендримери монодисперсні (DB=1)</p>	<p data-bbox="1003 821 1442 892">Гіперрозгалужені полімери полідисперсні (DB&lt;1)</p>
<p data-bbox="370 905 719 940">Добре збалансований</p>	<p data-bbox="1019 905 1425 940">Несиметричний характер</p>
<p data-bbox="233 957 855 1035">Синтез дендримерів вимагає повного контролю всіх етапів процесу.</p>	<p data-bbox="922 957 1523 1077">Отримати гіперрозгалужені полімери можна за допомогою синтезу в одному резервуарі.</p>
<p data-bbox="266 1089 823 1161">Неможливо синтезувати у великих масштабах</p>	<p data-bbox="980 1089 1468 1161">Можна синтезувати у великих масштабах</p>
<p data-bbox="217 1173 872 1335">Дендримери складаються з поліфункціонального центрального ядра, симетричних повторюваних та кінцевих постійних одиниць.</p>	<p data-bbox="927 1173 1520 1293">Структури гіперрозгалужених полімерів складаються з дендритних, лінійних та кінцевих груп.</p>

Поява перших згадок про гіперрозгалужені полімери відноситься до XIX століття, коли Берцеліусом було розроблено смолу з гліцерину (мономер  $B_3$ ) і винної кислоти (мономер  $A_2B_2$ ). Потім реакцію мономеру  $B_3$  і латентного  $A_2$  (фталевого ангідриду) описали Уотсон і Сміт. У 1952 р. Флорі запропонував теоретичний підхід до виробництва гіперрозгалужених полімерів у результаті поліконденсації мономерів  $AB_x$  [40].

Гіперрозгалужені полімери мають чотири типи повторюваних одиниць: дендримерна (D), лінійна (L) та кінцева ланки (T) та координаційний центр (I) (рис. 1.5) [41].



**Рис. 1.5.** Загальна будова гіперрозгалуженого полімеру [41]

Здатність розкласти та деполімеризувати гіперрозгалужені полімери була важливим аспектом у розробці біоматеріалів, які або потребують вивільнення корисного навантаження, або безпечно споживаються *in vivo* після завершення терапевтичної активності.

Завдяки адаптованим структурам та особливим властивостям, синтезовані гіперрозгалужені полімери широко застосовуються у різних галузях, таких як нанонаука та технології, супрамолекулярна хімія для створення біоматеріалів, гібридних матеріалів та композитів, покриттів та модифікаторів [42, 43].

Нещодавні дослідження продемонстрували, що електропровідні гіперрозгалужені полімери формують гідрогелі, завдяки властивості перетворювати електричний сигнал на механічну силу в біологічному середовищі або демонструвати функції для діагностики, моніторингу та лікування ран [44, 45].

Висока щільність функціональних кінців ланцюга гіперрозгалужених полімерів може бути використана для прищеплення сполук, щоб покрити поверхню полімерами з різними властивостями. Нещодавно було повідомлено про численні інші приклади гіперрозгалужених полімерів, які демонструють здатність до самозбирання та мають потенційне використання як наноносіїв [46, 47].

Таким чином, гіперрозгалужені полімери з тривимірними структурами є перспективними сполуками, які мають привабливі властивості, такі як біосумісність, здатність до біологічного розкладання, адаптації поверхонь та самостійної збірки, розширена багатофункціональність, нетоксичність, хороша розчинність у водних середовищах та наявність внутрішніх порожнин, які визначають можливість інкапсуляції активних молекул препарату[42].

### 1.6. Методи синтезу гіперрозгалужених полімерів

Всі відомі методи синтезу гіперрозгалужених полімерів поділяють на два класи на основі кількості використуваних мономерів: методи з використанням одного мономера та методи з використанням двох мономерів. Ці методи включають наступні підходи: поетапну поліконденсацію мономерів типу  $AB_2$ , самоконденсаційну полімеризацію вінілу (SCVP), самоконденсаційну полімеризацію з розкриттям кільця (SCROP), полімеризацію з перенесенням протону, метод  $A_2 + B_3$  та метод парних мономерів (рис. 1.6.) [48].

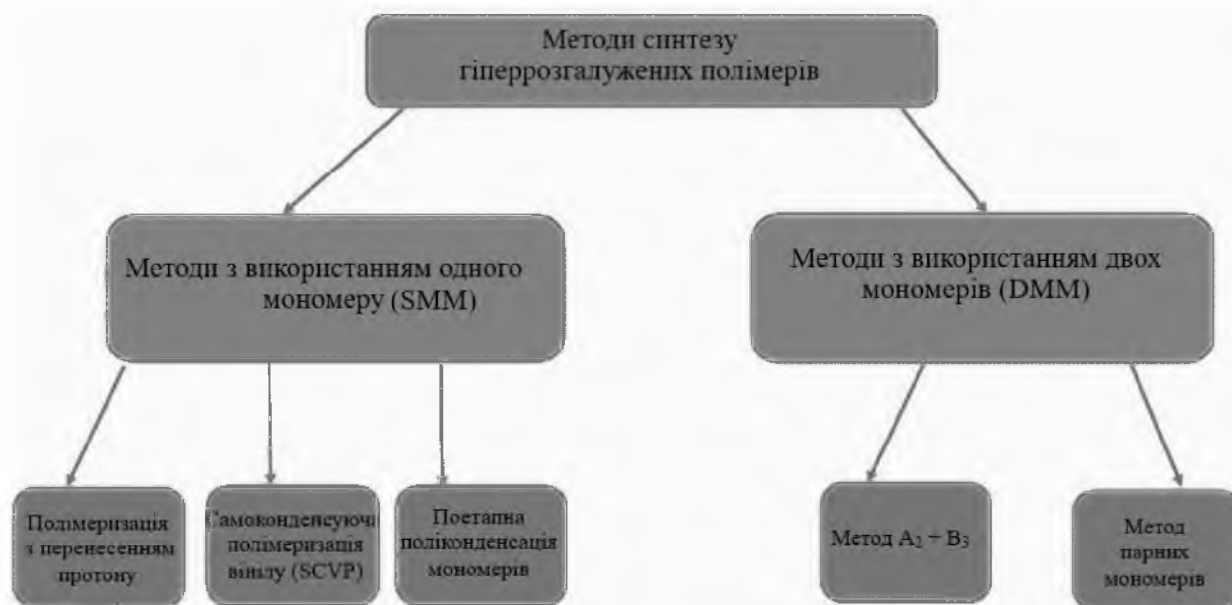
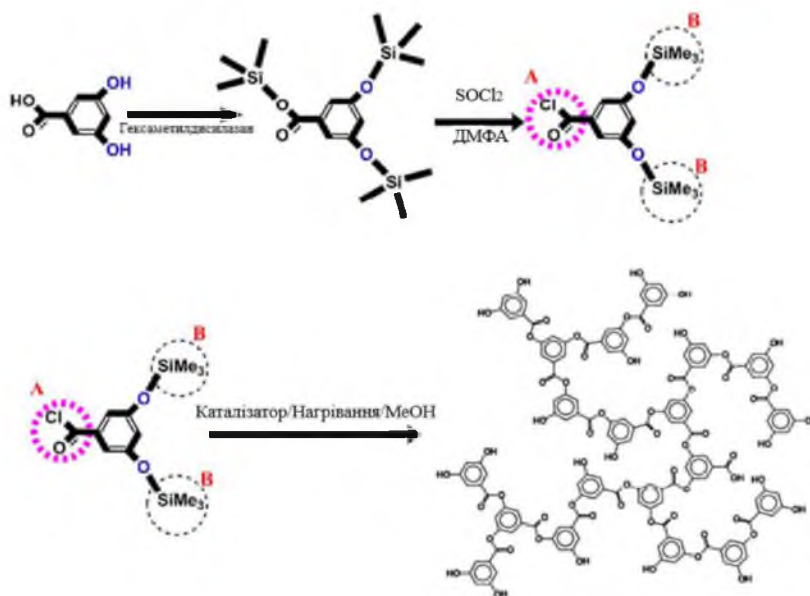


Рис. 1.6. Класифікація методів синтезу гіперрозгалужених полімерів [48]

Поліконденсація ступінчастого зростання мономерів типу  $AB_2$  досить часто використовується в синтезі НВР. Реакцію поліконденсації за участю мономерів  $AB_2$  неможливо контролювати, у результаті чого важко передбачити молекулярну масу та полідисперсність отриманих сполук.

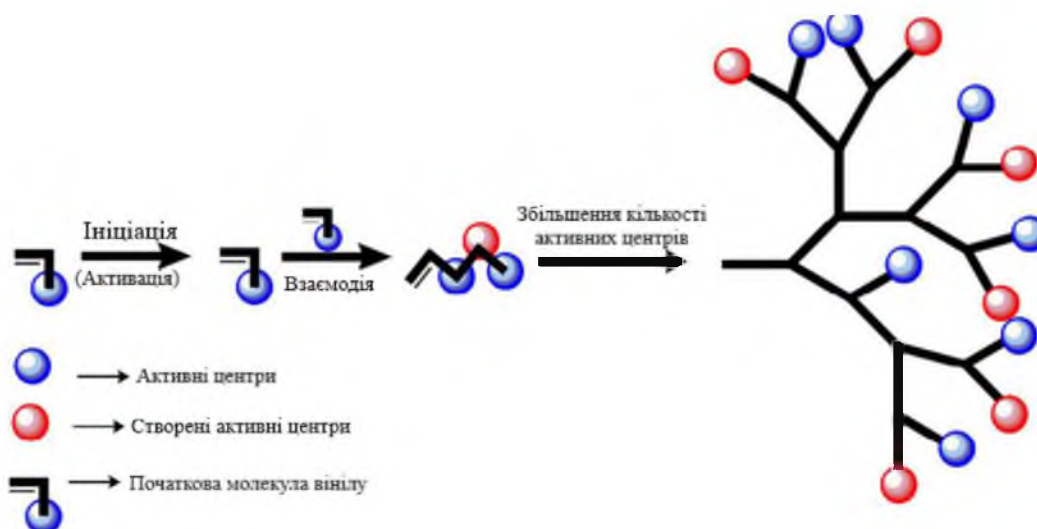
Про синтез розгалуженого полієфіру (ВРЕ) з використанням даного методу повідомила дослідницька група Вулі (рис. 1.7) [49].



**Рис. 1.7.** Схематичне зображення синтезу гіперрозгалуженого полімеру на основі  $AB_2$ , заснованого на принципі Флорі [49]

Нещодавні дослідження довели можливість проведення полімеризації  $AB_2$  (A = алкінова група, B = дві азидні групи) у розчині для синтезу НВР з великою молекулярною масою та високим ступенем розгалуження, використовуючи мідь як каталізатор для полегшення реакцій циклоприєднання азид-алкін (CuAAC).

Метод самоконденсаційної полімеризації вінілу (SCVP) був розроблений Фрешетом для синтезу вінілових мономерів типу  $AB$  з використанням мономерів  $AB^*$ , де A – вініловий мономер, що містить неактивну функціональну групу, яка може ініціалізувати процес полімеризації, а B – ініціюючий фрагмент (рис. 1.8) [50].



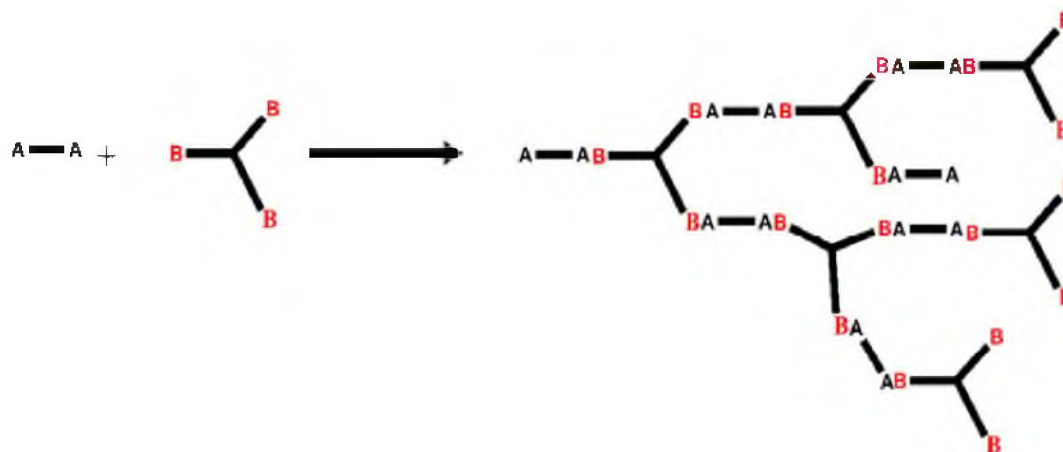
**Рис. 1.8.** Схематичне зображення механізму методу самоконденсаційної полімеризації вінілу SCVP [50]

Після активації ініціація починається з вінілової групи, присутньої на інших молекулах, і, нарешті, це спричиняє утворення НВР на кінцевій стадії. Легкість контролю за умовами проведення даного методу зменшує ймовірність гелеутворення під час синтезу, а також дозволяє передбачити кількість утворених точок розгалуження, внаслідок чого відбувається утворення різноманітних структур [50].

Самоконденсаційна полімеризація з розкриттям кільця (SCROP) аналогічна методу SCVP, описаному Фрешетом і Хедріком для отримання гіперрозгалуженого полієфіру (НРЕ) з використанням циклічних складних ефірів, де реакція полімеризації ініціюється розкриттям кільця циклічного мономера [51].

Полімеризація з переносом протону (РТР) використовується виключно в синтезі НВР для біомедичних застосувань. Початковий етап включає відрив протона ініціатором від мономера  $\text{H-AB}_2$ , що спричиняє утворення реакційноздатного нуклеофілу, який ініціює реакцію, реагуючи з іншим мономером  $\text{AB}_2$ , який утворює димер. Цей активний димер реагує з іншою молекулою  $\text{H-AB}_2$  через РТ-реакцію. На останньому етапі полімер синтезують шляхом послідовного додавання нуклеофілів і РТ-реакцій [52].

Метод  $A_2 + B_3$  з перших років використовувався для отримання НВР за допомогою реакції поліконденсації між двома ідентичними функціональними групами А та трьома подібними функціональними групами В (рис. 1.9) [52].



**Рис. 1.9.** Схематичне зображення реакції методу  $A_2+B_3$  [52]

Загалом, метод  $A_2+B_3$  має такі характеристики: відсутність циклізації під час збільшення кількості ланок, однакова реакційна здатність мономерної  $A_2$  групи та полімерної групи  $B_3$ , селективна реакційна здатність функціональних груп  $A_2$  з активними центрами  $B_3$ . Однією з переваг цієї методики є наявність численних типів мономерів, які полегшують проходження синтезів гіперрозгалужених полімерів [53].

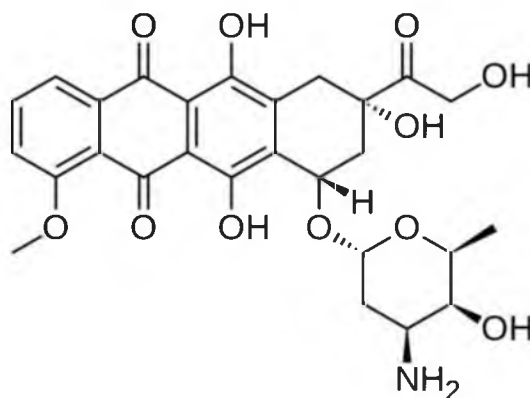
Метод парних мономерів (СММ) базується на нерівній реакційній здатності конкретних функціональних груп, присутніх у реагуючих мономерах. Таким чином, мономер, що реагує, генерує переважно один тип проміжного продукту ( $AB_n$ ) шляхом полімеризації *in situ* для отримання НВР. Основним етапом у СММ є вибір відповідних мономерів як початкових речовин. Цей метод вирішує проблему гелеутворення, яка була невідомою для раніше згаданого методу  $A_2+B_3$  [54].

Окрім вищезазначених методів синтезу, існують інші підходи, такі як клік-хімія, додавання Майкла, емульсійна полімеризація тощо. Ці методи знайшли широке застосування у розробці різноманітних матеріалів для біологічних і небіологічних застосувань [55, 56].

Нещодавні розробки щодо нових методів синтезу гіперрозгалужених полімерів надають можливості для отримання структурно визначених сполук у регульованих композиціях і молекулярних масах, запалюючи інтерес до вивчення нових і вдосконалених вже відомих гіперрозгалужених полімерних матеріалів [52].

### 1.7. Особливості використання поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та гіперрозгалужених полімерів як носіїв протипухлинних препаратів

Цитотоксичні антибіотики є найбільш розповсюдженим класом протипухлинних препаратів. Серед них найвідомішим антрацикліновим антибіотиком є доксорубіцин (рис. 1.10) [57].



**Рис. 1.10.** Структурна формула доксорубіцину [57]

Доксорубіцин (DOX) використовують як протипухлинний препарат вже більше сорока років для лікування широкого спектру онкологічних захворювань, таких як лімфобластний та мієлобластний лейкоз, остеогенна саркома та саркома м'яких тканин, хвороба Ходжкіна та неходжкінська лімфома, рак щитовидної залози, сечового міхура, молочної залози. Механізм його дії ґрунтується на інтеркаляції з ДНК, що спричиняє пригнічення проліферації клітин пухлини та їх апоптоз [57].

Незважаючи на високу ефективність лікування онкологічних захворювань, доксорубіцин має кілька несприятливих побічних ефектів. Особливо небезпечними є необоротна кардіотоксичність й оборотна нефротоксичність, які спонукали до розробки носіїв на основі наноматеріалів.

Інкапсуляція DOX у біосумісні, біологічно розкладані та безпечні наносистеми доставки може запобігти його деградації у кровообігу, мінімізуючи токсичність та покращуючи фармакокінетичний профіль [57, 58].

### **1.7.1. Носії на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів для доставки протипухлинних препаратів**

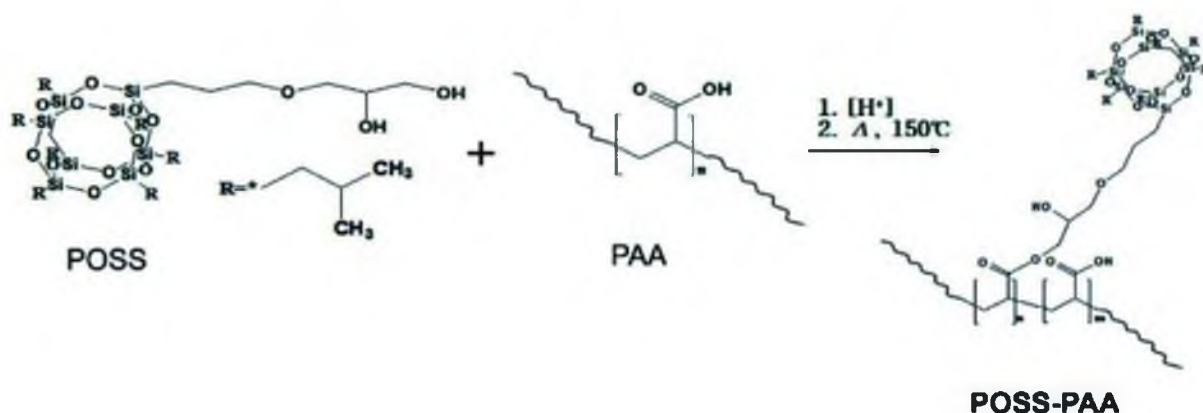
Серед усього різноманіття наноматеріалів, які використовують для доставки протипухлинних препаратів, таких як полімерні міцели, дендримери та ліпосоми, поліедральні олігомерні силсесквіоксани займають особливе місце. Здатність до перенесення препаратів обумовлена їхньою тривимірною структурою, нанорозміром, низькою токсичністю та ефективним поглинанням клітинами.

Носії на основі POSS мають чітко визначену будову порівняно, наприклад, з міцелами, дендримерно-лікарськими або полімерно-неорганічними гібридними композитами. У таких носіях кількість приєднаних до них молекул активної речовини є досить випадковою, тому існує ймовірність того, що деякі з молекул лікарських препаратів можуть бути повністю поглинуті всередину розгалужених структур.

Крім того, ще однією перевагою носіїв на основі POSS є те, що лікарські препарати можуть вивільнятися за фізіологічних умов, а сам носій гідролізується за  $pH = 7,4$  до нетоксичної солі карбонової кислоти та водорозчинного поліедрального олігомерного силсесквіоксану, які можна безпечно вивести з організму. З цієї точки зору POSS є привабливими кандидатами для створення систем доставки протипухлинних препаратів [59].

Як система для доставки ліків, POSS має ряд переваг: біосумісність, здатність

інкапсулювати та вивільняти ліки, а також фізичну та біохімічну стабільність. Щоб розробити носій для протипухлинних препаратів, який реагує на зміни рН середовища, використали PAA (поліакрилову кислоту) (рис. 1.11) [60].



**Рис. 1.11.** Схема синтезу носія PAA-POSS [60]

Сильна гідрофобність поліедральних олігомерних силесквіоксанів максимізує ємність завантаження та підвищує фізичну стабільність системи доставки ліків. У порівнянні з PAA-DOX, PAA-POSS-DOX має менший розмір, більш рівномірний розподіл препарату, меншу агрегація та кращу дисперсність. Такі зміни відбуваються завдяки більш стабільній фіксації препарату в сильно гідрофобних POSS, що сприяє рівномірному формуванню частинок. Вивільнення відбувається у слабкокислотному середовищі клітин пухлини [60].

PAA-POSS має високу ефективність завантаження, яка становить понад 75 %, і доксорубіцин досить швидко вивільняється у клітинах пухлини, реагуючи на слабкокислотне середовище. Можливість використання PAA-POSS як системи адресної доставки ліків була підтверджена спостереженням загибелі клітин раку молочної залози MDA-MB-231 *in vitro* [60].

Для зменшення кардіотоксичного впливу доксорубіцину на організм людини було синтезовано шість нових нанокон'югатів з використанням поліедральних олігомерних силесквіоксанів [POSS(OH)<sub>32</sub>].

Силсесквіоксани були синтезовані шляхом гідролітичної конденсації — N,N-ди(2,3-дигідроксипропіл)(амінопропіл)триектоксисилану. Синтезовані сполуки мали відносно вузький розподіл розмірів і велику кількість функціональних ОН-залишків. Крім того, до цих кон'югатів також приєднали поліетиленгліколь (PEG) різної структури та молекулярної маси, з метою збільшення розчинності носія. Нові нанокон'югати були утворені за допомогою складноефірних зв'язків, здатних до гідролізу в умовах слабкокислотного середовища (рН= 5,5), характерного для клітин пухлини. Кон'югати POSS-DOX продемонстрували пролонгований час вивільнення препарату, що дозволяє знизити дозу і, таким чином, надати їм високого потенціал у хіміотерапії [61].

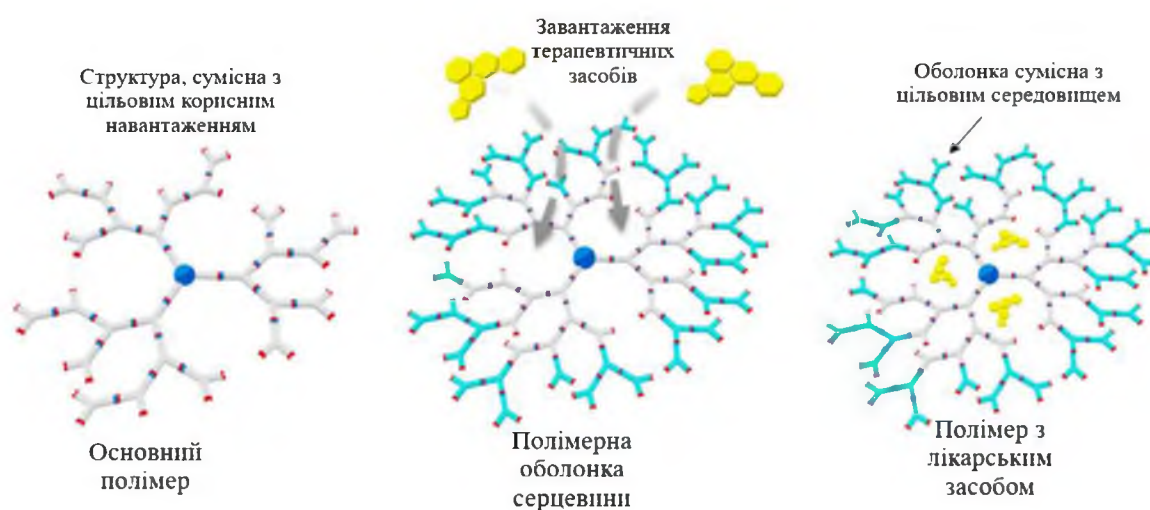
Таким чином, наносії на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів формують альтернативні системи доставки протипухлинних препаратів. Система лікарський засіб–POSS має чітку структуру, на відміну від носіїв на основі міцел, дендримерів і неорганічних наночастинок, у яких кількість зв'язаних активних молекул є скоріше випадковою. Крім того, у таких носіїв деяка кількість препарату може бути повністю захоплена всередину переповнених структур [62].

Каркас поліедральних олігомерних силсесквіоксанів можна легко функціоналізувати, а їхній малий розмір (приблизно 1,5 нм) робить їх унікальними носіями порівняно з тими, які вивчали досі для зв'язування антрациклінів. Будучи олігомерами чітко визначеної структури, POSS дозволяють усунути проблеми, які виникають внаслідок багатоетапного синтезу дендримерів, а також полідисперсності лінійних і прищеплених полімерних систем [63].

### **1.7.2. Носії на основі гіперрозгалужених полімерів для доставки протипухлинних препаратів**

Здатність до інкапсуляції та кон'югації є особливостями, які роблять гіперрозгалужені полімери хорошими носіями для доставки лікарських препаратів.

Молекули активної речовини потрапляють у структуру НВР через просту фізичну взаємодію всередині порожнин полімерної структури або внаслідок захоплення порожниною одношарових міцел. Однак внутрішня порожнина в одномолекулярних міцелах, виготовлених з НВР, захоплює лише невелику кількість препарату, що є головним недоліком їх використання. Гіперрозгалужені полімери є ефективними носіями лікарських препаратів завдяки їхній високій здатності до інкапсуляції та контрольованого механізму вивільнення (рис. 1.12) [42].



**Рис. 1.12.** Загальна схема інкапсуляції протипухлинного препарату до гіперрозгалуженого полімеру [42]

Зв'язувальні групи, що використовують для створення кон'югату ліків і полімерів, мають бути біологічно розкладними (наприклад, сульфідні, ацилгідразонові та складноєфірні групи).

Гіперрозгалужені полімери використовують як доступні наноматеріали у передових галузях медицини. Однак протягом десятиліть сформувалася думка про те, що традиційні гіперрозгалужені полімери дуже легко синтезувати, але отримані сполуки мають невизначену структуру, що обмежує застосування НВР як промислових добавок та уповільнює їхній розвиток як біоматеріалів. Проте нещодавні дослідження довели можливість контролювати структуру утвореного полімеру [40].

Завдяки прогресу в синтезі структурно визначених гіперрозгалужених полімерів повідомляється про більше застосувань, що демонструє значний прогрес у довгостроковій перспективі формування легкої платформи для створення універсальних наноматеріалів. З часом, виходячи з простоти синтезу, гіперрозгалужені полімери витіснять дендримери у застосуваннях, де потрібні великі молекулярні маси або дуже складні будови [40, 42].

Нещодавно було синтезовано гіперрозгалужений поліацилгідразон (НРАН), який реагує на зміну рН, для контрольованого вивільнення ліків у клітинах пухлини [64].

Завдяки хорошій розчинності у воді, низькій цитотоксичності та високій рН-чутливості НРАН можна використовувати як носій для доставки ліків. Після поверхневої кон'югації з гідрофобним протипухлинним препаратом доксорубіцином через ацилгідразонові зв'язки були отримані амфіфільні кон'югати НРАН-DOX, які самозбиралися в однорідні міцели у водному розчині. Міцели НРАН-DOX були стабільними у фізіологічних умовах (рН = 7,4), але після ендоцитозу кислі лізосоми (рН = 5-6) індукували розщеплення ацилгідразонових зв'язків, що призвело до вивільнення DOX. Носій НРАН розкладався на олігомери та мономери, які були легко виведені через нирки.

Кон'югати НРАН-DOX поєднують високу стабільність у фізіологічних умовах із здатністю до біологічного розкладання після вивільнення препарату. Таким чином, НРАН може слугувати безпечним і ефективним носієм для доставки протипухлинних препаратів [64].

Крім того, було отримано нові термочутливі гіперрозгалужені поліаміноєфіри, які можна використовувати як кислоточутливі носії ліків. DOX як модель лікарського засобу може бути завантажений у гіперрозгалужені поліаміноєфіри у водному розчині через фазовий перехід у LCST. Крім того, дослідження вивільнення *in vitro* показали, що завантажений DOX вивільняється під впливом кислотного середовища. Таким чином, термочутливі гіперрозгалужені поліаміноєфіри можуть бути чудовими

кандидатами для створення багатообіцяючих систем доставки ліків для терапії онкологічних захворювань [65].

Крім того, терапія кооперативними препаратами також вимагає індивідуального підходу, тому що спочатку один препарат протягом певного періоду часу повинен здійснювати терапевтичний ефект, а потім інший препарат може бути вивільнений, щоб остаточно вилікувати хворобу, наприклад комбінація аутофагії та протипухлинних препаратів.

Наприклад, нещодавно Чжу та його колеги синтезували рН-чутливу хіміотерапевтичну систему, засновану на наноміцелах НРАН для терапії плоскоклітинної карциноми порожнини рота, яка може вивільняти інгібітор аутофагії LY294002 (LY) і протипухлинний препарат DOX контрольованим програмованим способом [66].

Гідрофобний DOX кон'югували з гідрофільним і реагуючим на зміну рН НРАН за допомогою ацилгідразонових зв'язків, тоді як інгібітор аутофагії LY був інкапсульований в ядро наноміцел НРАН. Вивільнення LY та DOX з наноміцел залежало від рН, але LY вивільнявся значно швидше, ніж DOX, завдяки фізичній інкапсуляції. Результати *in vitro* продемонстрували, що переважне вивільнення LY може спричинити раннє пригнічення захисної аутофагії пухлинних клітин і зробити їх більш чутливими до наступного вивільнення DOX, що призведе до значно вищої протипухлинної ефективності.

Система на основі НВР, що реагує на зміну рН, для програмованого вивільнення інгібітора аутофагії та хіміотерапевтичного препарату може відкрити нові перспективи у клінічній комбінованій терапії [66].

Завдяки своїй функціональності та регульованій архітектурі гіперрозгалужені полімери продемонстрували багато можливостей для використання у галузі біомедицини. Низька токсичність, велика кількість функціональних груп, здатність до поверхневої самозбірки, унікальні топологічні властивості та біосумісність обумовлюють їхню здатність до перенесення протипухлинних препаратів [39, 42].

## РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 2.1. Матеріали та реактиви

- гліцидол (2,3-епоксипропанол) (Sigma-Aldrich, 96 %) – органічна сполука, до складу якої входять гідроксильні та епоксидні групи.

Існує у вигляді прозорої безбарвної рідини.

Брутто-формула:  $C_3H_6O_2$

Молекулярна маса: 74,08 г/моль

- (3-амінопропіл)триетоксисилан (Sigma-Aldrich, 98 %) – органічна сполука, яка існує у вигляді безбарвної рідини.

Брутто-формула:  $C_9H_{23}NO_3Si$

Молекулярна маса: 221,37 г/моль

- розчин метанолу  $CH_3OH$  (Sigma-Aldrich, 98 %);
- N,N-диметилформахід (ДМФА)  $(CH_3)_2NCH$  (Sigma-Aldrich, 96 %);
- розчин фторидної кислоти HF (Sigma-Aldrich, 96 %);
- розчин етанолу  $C_2H_5OH$  (Sigma-Aldrich, 98 %);
- фталевий ангідрид  $C_6H_4(CO)_2O$  (Sigma-Aldrich, 96 %) – органічна сполука, яка існує у вигляді безбарвних кристалів, які практично нерозчинні у воді та добре розчинні в органічних розчинниках.

Брутто-формула:  $C_8H_4O_3$

Молекулярна маса: 148,12 г/моль

- гіперрозгалужений полімер (НВР) Boltorn H30 (Perstorp, Швеція) – полімер полі 2,2-біс (метилол) пропіонової кислоти (біс-МПА).

Органічна сполука, яка існує у вигляді білого порошку.

Молекулярна маса: 3500 г/моль;

- доксорубіцин (Medac, Німеччина) – прозорий розчин червоного кольору, який використовують для інфузій.

Діюча речовина: доксорубіцину гідрохлорид. Допоміжні речовини: вода для ін'єкцій, хлористоводнева концентрована кислота, натрію хлорид. 1 мл препарату містить 2 мг діючої речовини доксорубіцину гідрохлориду ( $C_{p-ny} = 2$  мг/мл).

Доксорубіцину гідрохлорид (DOX) – антрацикліновий антибіотик, цитостатичний препарат. Існує у вигляді помаранчево-червоного аморфного чи кристалічного порошку.

Назва за ІЮПАК: (8S-цис)-10-[(3-аміно-2,3,6-тридезоксид-альфа-L-ликсогексопіранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксилацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендіон гідрохлорид.

Брутто-формула:  $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

Молекулярна маса: 580,0 г/моль

- 0,1 н розчин трихлорметану  $CHCl_3$  (Sigma-Aldrich);
- 1 н розчин хлоридної кислоти  $HCl$  (Sigma-Aldrich);
- 1 н розчин оцтової кислоти  $CH_3COOH$  (Sigma-Aldrich);
- 0,067 М розчин дигідроортофосфату калію  $KH_2PO_4$  (Sigma-Aldrich);
- 1 н розчин гідроксиду натрію  $NaOH$  (Sigma-Aldrich);
- 0,067 М розчин дигідрату натрію гідрофосфату  $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$  (Sigma-Aldrich).

## 2.2. Методики та методи досліджень

### 2.2.1. Методика синтезу поліедрального олігомерного силсесквіоксану, що містить гідроксильні та аміногрупи (POSS-M)

Для синтезу поліедрального олігомерного силсесквіоксану, який містить гідроксильні та аміногрупи в обрамленні силсесквіоксанового ядра (POSS-M) використали методику, яку наведено у науковій роботі [67].

Дана методика синтезу ґрунтується на реакції взаємодії 3-(амінопропіл)триетоксисилану та 2,3-епоксипропанолу і наступній гідролітичній

конденсації продукту, який утворюється. Мольне співвідношення речовин, які вступають у реакцію, становить 1:2.

На першому етапі синтезу, який проводили в масі, до 221,370 г (1 моль) 3-(амінопропіл)триетоксисилану за наявності льодяного охолодження та постійного перемішування на магнітній мішалці по краплях повільно додали 148,160 г (2 моль) 2,3-епоксипропанолу. Після додавання останньої краплі розчину гліцидолу, реагуючу суміш нагрівали до температури 23 °С. Реакція тривала одну годину.

Після закінчення реакції суміш фільтрували за допомогою вакуумного насосу. Отриманий проміжний продукт промивали дистильованою водою і потім висушували у вакуумній сушильній шафі. У результаті отримали N,N-ди(2,3-дигідроксипропіл)(амінопропіл)триетоксисилан – порошок білого кольору.

На другому етапі синтезу провели реакцію гідролітичної конденсації отриманого проміжного продукту. У 200 мл метанолу розчинили 44,531 г (0,121 моль) отриманого проміжного продукту. Потім додали 6,725 г розчину фторидної кислоти ( $\omega$  (HF) = 3,225 %). Реакція тривала 2 години за температури 23 °С та за наявності постійного перемішування на магнітній мішалці. Воду та метанол відділяли за допомогою вакуумного насосу після закінчення реакції. Синтезований продукт висушували у вакуумній сушильній шафі протягом кількох годин за температури 40 °С. У результаті реакції отримали POSS-M, який за температури 23 °С являє собою тверду склоподібну сполуку. Отриманий продукт зважували на аналітичних вагах.

### **2.2.2. Методика синтезу поліедрального олігомерного силсесквіоксану, що містить карбоксильні групи (POSS-COOH-100)**

Для синтезу поліедрального олігомерного силсесквіоксану, який містить карбоксильні групи (POSS-COOH-100), використали методику, яку наведено у науковій роботі [68]. Дана методика синтезу ґрунтується на реакції взаємодії

еквімолярних кількостей поліедрального олігомерного силсесквіоксана (POSS-M) та фталевого ангідриду.

Для проведення реакції 7,596 г POSS-M (0,095 г-екв) розчинили в 16 мл ДМФА. Далі за постійного перемішування на магнітній мішалці додали 14,070 г (0,095 г-екв) фталевого ангідриду, який попередньо розчинили в 26 мл ДМФА. Реакція відбувалася за кімнатної температури та за наявності постійного перемішування та тривала 24 години. Після завершення реакції за тиску 3 мм. рт. ст. відділяли частину розчинника ДМФА. За допомогою етилового спирту осаджували отриманий продукт, який потім фільтрували за допомогою фільтру Шота та вакуумного насосу. Для отримання кінцевого продукту висушували у вакуумній сушильній шафі за температури 60 °С протягом кількох годин. Після завершення всіх етапів отриманий поліедральний олігомерний силсесквіоксан, який містить карбоксильні групи, зважували на аналітичних вагах.

### **2.2.3. Методика синтезу гіперрозгалуженого полімеру, який містить карбоксильні групи (НВР-32СООН)**

Для синтезу гіперрозгалуженого полімеру, який містить карбоксильні групи (НВР-32СООН), використовували методику, яку наведено у науковій роботі [69].

Дана методика синтезу ґрунтується на реакції взаємодії еквімолярних кількостей гіперрозгалуженого полімеру (НВР) та фталевого ангідриду.

Для проведення реакції 2,01 г (0,018 г-еквівалента) НВР розчинили в 12 мл ДМФА. Далі за постійного перемішування на магнітній мішалці додали 2,67 г (0,018 г-еквівалента) фталевого ангідриду, який попередньо розчинили в 12 мл ДМФА. Реакція відбувалася за наявності постійного перемішування за температури 80 °С та тривала 12 годин. Після завершення реакції за тиску 3 мм. рт. ст. відділяли частину ДМФА. За допомогою етилового спирту осаджували отриманий продукт, який потім фільтрували за допомогою фільтру Шота та вакуумного насосу. Для

отримання кінцевого продукту висушували у вакуумній сушильній шафі за температури 80 °С протягом кількох годин. Після завершення всіх етапів отриманий гіперрозгалужений полімер, який містить карбоксильні групи, зважували на аналітичних вагах.

#### **2.2.4. Методика визначення кількості карбоксильних груп у синтезованих сполуках**

Визначення кількості карбоксильних груп у поліедральних олігомерних силсесквіоксанах та гіперрозгалужених полімерах проводили за методикою, яка описана у науковій статті [70].

Вміст карбоксильних груп у відсотках визначали за допомогою титрування розчинених у ДМФА наважок POSS-COOH-100 та НВР-32СООН водним розчином лугу КОН.

В одну колбу помістили 0,1245 г POSS-COOH-100, а в іншу колбу - 0,1388 г НВР-32СООН, які зважили на аналітичних вагах з точністю до 0,0002 г. До кожної колби додали 15 мл розчинника ДМФА. Після розчинення наважок почали титрування з мікробюретки 0,1 н розчином лугу NaOH. Як індикатор використовували фенолфталеїн. Титрування проводили до появи рожевого забарвлення. Для кожної наважки провели по два титрування та паралельно провели контрольні досліди з такою ж кількістю розчинника. З отриманих результатів брали середні значення.

#### **2.2.5. Метод ІЧ-спектроскопії**

Інфрачервона спектроскопія (ІЧ-спектроскопія) — різновид молекулярної оптичної спектроскопії. Даний метод ґрунтується на здатності молекул під час здійснення коливальних рухів, які зумовлюються зростання енергії зв'язків, поглинати інфрачервоне випромінювання.

Інфрачервоні спектри утворюються внаслідок поглинання ІЧ променів, які мають такі ж частоти, що і власні коливальні частоти молекул. Вони являють собою залежність поглинання електромагнітного випромінювання (у відн. од.) від частоти хвилі (у  $\text{см}^{-1}$ ). Використовують також залежність пропускання (у %) від частоти хвилі (у  $\text{см}^{-1}$ ). За допомогою ІЧ-спектру можна підтвердити структуру сполуки й ідентифікувати невідому органічну речовину [71].

Реєстрацію ІЧ-спектрів здійснювали на спектрофотометрі «TENSOR 37». Реєстрацію проводили у діапазоні довжин хвиль 4000-500  $\text{см}^{-1}$ . Невизначеність виміру становила  $\pm 1,8 \text{ см}^{-1}$ .

Для того, щоб підготувати зразки POSS-M, POSS-COOH-100 та НВР-32СООН до реєстрації, їх попередньо окремо подрібнювали в агатових ступках. Потім змішували з подрібненим КВr і з отриманих сумішей спресовували таблетки, з яких знімали ІЧ-спектри.

### 2.2.6. Метод $^1\text{H}$ ЯМР-спектроскопії

Спектроскопія протонного магнітного резонансу ( $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопія) — спектроскопічний метод дослідження речовин, який ґрунтується на явищі ядерного резонансу магнітного – здатності ядер атома Гідрогену до переорієнтації під час поглинання випромінювання. В основі явища ядерного магнітного резонансу лежать магнітні властивості атомних ядер з власним обертальним моментом.  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопія надає інформацію про будову хімічних сполук. У даному методі спектр являє собою залежність інтенсивності поглинання енергії від зміни частоти обертового поля [72].

Реєстрацію  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів POSS-M, POSS-COOH-100 та НВР-32СООН проводили на приладі «Varian VXR-400 MHz». Зразки попередньо розчиняли у диметилсульфоксиді дейтерованому (ДМСО- $d_6$ ). Як внутрішній еталон використовували тетраметилсилан (ТМС).

### **2.2.7. Методика інкапсуляції протипухлинного препарату доксорубіцину в носії на основі POSS-COOH-100**

Для того, щоб інкапсулювати протипухлинний препарат доксорубіцин в органічно-неорганічні носії на основі POSS-COOH-100, використовували метод емульсії, описаний у науковій роботі [73].

Спершу до 10 мл розчину доксорубіцину ( $C_{p-ny} = 2$  мг/мл) додали 50 мл хлороформу. Отриманий розчин перемішували до повного розчинення на магнітній мішалці. Розчинення відбувалося за кімнатної температури протягом чотирьох годин. В окремій колбі 80 мг POSS-COOH-100 розчинили в 80 мл дистильованої води. Розчин, що містить доксорубіцин та хлороформ, повільно по краплях додавали до водного розчину POSS-COOH-100. Взаємодія відбувалася за кімнатної температури протягом 48 годин.

Після завершення реакції видалили залишки неінкапсульованого доксорубіцину за допомогою центрифугування отриманого розчину. Потім для видалення агрегованих частинок розчин фільтрували через мікрофільтраційну трекову мембрану. Для отримання кінцевого продукту висушили у сушильній шафі за температури 40 °С. Після завершення всіх етапів носії на основі POSS-COOH-100 з інкапсульованим доксорубіцином зважували на аналітичних вагах.

### **2.2.8. Методика інкапсуляції протипухлинного препарату доксорубіцину в носії на основі НВР-32СООН**

Для того, щоб інкапсулювати протипухлинний препарат доксорубіцин в гіперрозгалужені полімери, які містять карбоксильні групи (НВР-32СООН), використовували методику, описану у науковій роботі [73].

До 10 мл розчину доксорубіцину ( $C_{p-ny} = 2$  мг/мл) додали 50 мл хлороформу. Отриманий розчин перемішували до повного розчинення на магнітній мішалці за

кімнатної температури. Розчинення тривало приблизно чотири години. В окремій колбі 80 мг НВР-32СООН розчинили в 80 мл дистильованої води. Розчин доксорубіцину та хлороформу по краплях додавали до розчину НВР-32СООН. Отриманий розчин перемішували на магнітній мішалці за кімнатної температури протягом 48 годин.

Після завершення процесу видалили неінкапсульований доксорубіцин, який залишився, за допомогою центрифугування. Для видалення агрегованих частинок розчин фільтрували через мікрофільтраційну трекову мембрану. Отриманий продукт висушили у вакуумній сушильній шафі за температури 40 °С. Після завершення всіх етапів отриманий носій на основі НВР-32СООН з інкапсульованим доксорубіцином зважували на аналітичних вагах.

### **2.2.9. Метод УФ-спектроскопії як основа методики для визначення кількості інкапсульованого доксорубіцину**

Метод УФ-спектроскопії використовували для того, щоб визначити кількість доксорубіцину, яку було інкапсульовано у носії на основі POSS-СООН-100 та НВР-32СООН.

Ультрафіолетова спектроскопія – це розділ оптичної спектроскопії, який включає в себе дослідження спектрів поглинання та відбиття в ультрафіолетовій області спектру (400-10 нм). УФ-спектроскопія ґрунтується на вимірюванні поглинання ультрафіолетового випромінювання речовиною. Цей метод дозволяє досліджувати залежність поглинання електромагнітного випромінювання від довжини хвилі, що дає змогу отримати інформацію про структуру досліджуваної речовини. Якщо відбувається поглинання УФ-випромінювання, то це свідчить про наявність електронних переходів у молекулі речовини. УФ-спектроскопія базується на поглинанні ультрафіолетового випромінювання молекулами зразка, де кількість електронних переходів залежить від їх складу, структури та концентрації.

За допомогою приладу UV-VIS-NIR спектрофотометру UV-3600, Shimadzu визначали оптичну густину розчинів. Спектральна область була в діапазоні значень від 450 до 530 нм.

Для того, щоб визначити кількість інкапсульованого протипухлинного препарату доксорубіцину в носії на основі POSS-COOH-100 та HBP-32COOH, використали методику [75].

До 20 мг кожного зразка додавали 50 мл 2 н розчину хлоридної кислоти. Після цього отримані суміші перемішували протягом однієї доби на магнітній мішалці з нагріванням. Щоб забезпечити повне вивільнення інкапсульованого доксорубіцину, суміш нагрівали до 50 °С.

Для визначення концентрації доксорубіцину, який інкапсульовали, вимірювали оптичну густину досліджуваного розчину за допомогою УФ-спектрофотометру. Довжина хвилі становила 480 нм. Розчинником була дистильована вода. Розчин наливали у чисту та суху кювету, зроблену зі скла.

Для визначення кількості інкапсульованого доксорубіцину провели калібрування приладу. За результатами калібрування побудували графік, який являє собою залежність оптичної густини розчину від концентрації розчиненої речовини. За допомогою графіка можна визначити концентрацію досліджуваної речовини за отриманим значенням оптичної густини.

Для побудови графіка приготували серію робочих розчинів доксорубіцину з різними відомими концентраціями. Потім визначили оптичну густину кожного з розчинів за допомогою УФ-спектрофотометру. За значеннями, які отримали, побудували калібрувальну пряму у програмі Microsoft Office Excel.

Для визначення невідомої концентрації доксорубіцину, який вивільнився, спершу визначили оптичну густину його розчину. На графіку провели лінію від отриманого значення оптичної густини до калібрувальної прямої. Від точки на прямій опустили перпендикуляр на вісь абсцис. Значення на осі абсцис відповідає концентрації досліджуваного розчину.

### **2.2.10. Методика підготовки робочих розчинів доксорубіцину для побудови калібрувального графіка**

Для побудови калібрувального графіка приготували десять розчинів доксорубіцину з концентраціями 0,2 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,8 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,2 мг/мл, 1,4 мг/мл, 1,6 мг/мл, 1,8 мг/мл та 2,0 мг/мл. Дистильовану воду використовували як розчинник.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 0,2 мг/мл додавали 9 мл дистильованої води до 1 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 0,4 мг/мл додавали 8 мл дистильованої води до 2 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 0,6 мг/мл додавали 7 мл дистильованої води до 3 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 0,8 мг/мл додавали 6 мл дистильованої води до 4 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 1,0 мг/мл додавали 5 мл дистильованої води до 5 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 1,2 мг/мл додавали 4 мл дистильованої води до 6 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 1,4 мг/мл додавали 3 мл дистильованої води до 7 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 1,6 мг/мл додавали 2 мл дистильованої води до 8 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 1,8 мг/мл додавали 1 мл дистильованої води до 9 мл початкового розчину з концентрацією 2 мг/мл, після чого компоненти ретельно перемішували.

Для отримання розчину доксорубіцину з концентрацією 2,0 мг/мл відібрали 1 мл початкового розчину доксорубіцину.

Після підготовки усіх робочих розчинів провели вимірювання їх оптичної густини за довжини хвилі 480 нм за допомогою УФ-спектрофотометра. Для цього кожен розчин наливали у чисту та суху кювету, зроблену зі скла. За отриманими даними оптичної густини побудували калібрувальний графік, що відображає залежність оптичної густини (відн. од.) від концентрації доксорубіцину (мг/мл).

### **2.2.11. Оцінка ефективності інкапсуляції протипухлинного препарату в носії та визначення ефективності завантаження носіїв**

Для визначення концентрації інкапсульованого доксорубіцину використовували метод, що ґрунтується на залежності між оптичною густиною розчину та його концентрацією. Щоб визначити концентрацію досліджуваного розчину за допомогою калібрувального графіка, проводили горизонтальну лінію від значення його оптичної густини до прямої та опускали перпендикуляр до осі абсцис.

Для визначення ефективності інкапсуляції доксорубіцину обчислювали відношення маси доксорубіцину, який був інкапсульований у носій, до маси всього доксорубіцину, використаного для інкапсуляції.

Для визначення ефективності завантаження носіїв обчислювали відношення маси доксорубіцину, який був інкапсульований у носій, до маси носія з доксорубіцином [75].

### 2.2.12. Методика визначення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв за різних значень рН середовища

Для дослідження вивільнення доксорубіцину з носіїв взяли 90 мг носіїв, які містили доксорубіцин, і диспергували їх в окремих порціях 150 мл фосфатного буфера з рН=7,4 та 150 мл ацетатного буфера з рН=5,6 [75].

Для отримання ацетатного буферу до 55,9 мл 1 н розчину  $\text{CH}_3\text{COOH}$  додали 50 мл 1 н розчину  $\text{NaOH}$ , після чого додали дистильованої води до отримання загального об'єму розчину 500 мл.

Для отримання фосфатного буферу до 82 мл 0,067 М розчину  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (9,073 г на 1 л) додали 18 мл 0,067 М розчину  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (11,866 г на 1 л) [74].

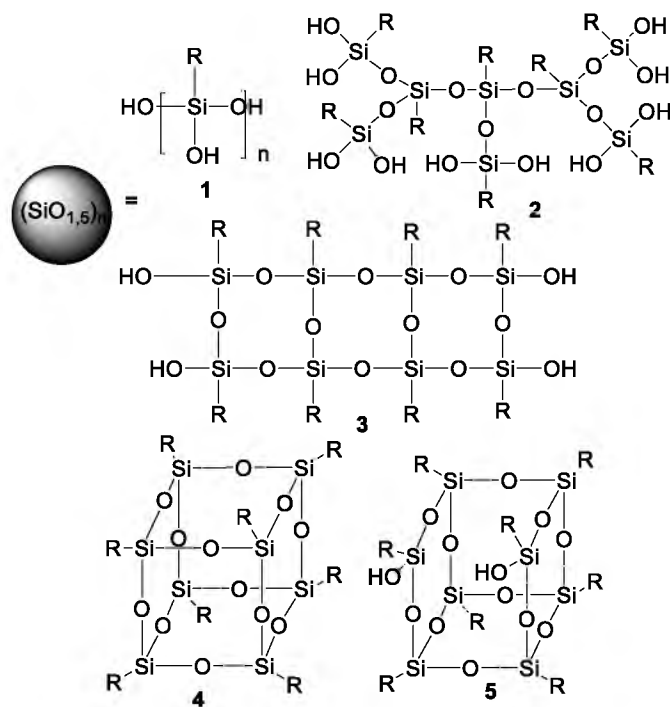
Суспензії, отримані після додавання носіїв з інкапсульованим доксорубіцином до буферних розчинів, витримували за постійного перемішування на магнітній мішалці за температури 37 °С. Зразки об'ємом 4 мл відбирали через певні проміжки часу для проведення УФ-спектроскопічних досліджень, після чого їх повертали назад. Оптичну густину кожного зразка вимірювали за допомогою УФ-спектрофотометру з використанням дистильованої води як розчинника. Довжина хвилі становили 480 нм.

Концентрацію доксорубіцину, який був вивільнений, визначали за калібрувальним графіком, а значення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв розраховували за допомогою відповідних формул.

### РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 3.1. Синтез поліедрального олігомерного силсесквіоксану, що містить третинні аміногрупи та гідроксильні групи (POSS-M)

Олігомерні силсесквіоксани з різними реакційноздатними органічними групами використовують для створення носіїв для доставки протипухлинних препаратів. Проте, контролювати синтез цих носіїв є складною задачею, тому у результаті реакції утворюється суміш ізомерів. У зв'язку з цим, для синтезу органо-неорганічних носіїв досить часто використовують суміші олігомерних силсесквіоксанів, які містять різні структури (рис. 3.1.) [68].



**Рис. 3.1.** Структури силсесквіоксанів, які містяться в POSS-M: 1 – лінійний силсесквіоксан; 2 – розгалужений силсесквіоксан; 3 – драбинчастий силсесквіоксан; 4 та 5 – силсесквіоксани, які мають повністю та неповністю конденсовану поліедральну структуру [68]

Суміш олігомерних силсесквіоксанів під назвою POSS-M містить різні структури силсесквіоксанів: розгалужені, драбинчасті, лінійні, повністю та неповністю конденсовані.

Загальна формула POSS-M має вигляд  $[\text{RSiO}_{1,5}]_n$ , де  $n$  – ступінь поліконденсації, R – це функціональна група  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $(\text{SiO}_{1,5})_n$  – силсесквіоксанові структури олігомерів. Суміш олігомерних силсесквіоксанів POSS-M характеризується наявністю третинних аміногруп і первинних та вторинних гідроксильних груп, які можуть утворювати водневі зв'язки.

Синтез POSS-M здійснювали з використанням золь-гель методу. Цей метод ґрунтується на реакції гідролітичної конденсації продукту взаємодії гліцидолу та (3-амінопропіл)триетоксисилану. На першому етапі синтезу утворився проміжний продукт N,N-ди(2,3-дигідроксипропіл)(амінопропіл)триетоксисилан. Другим етапом синтезу є реакція гідролітичної конденсації отриманого продукту з використанням розчину фторидної кислоти. У результаті реакції утворилася суміш олігомерних силсесквіоксанів POSS-M масою 8,3034 г (рис. 3.2).

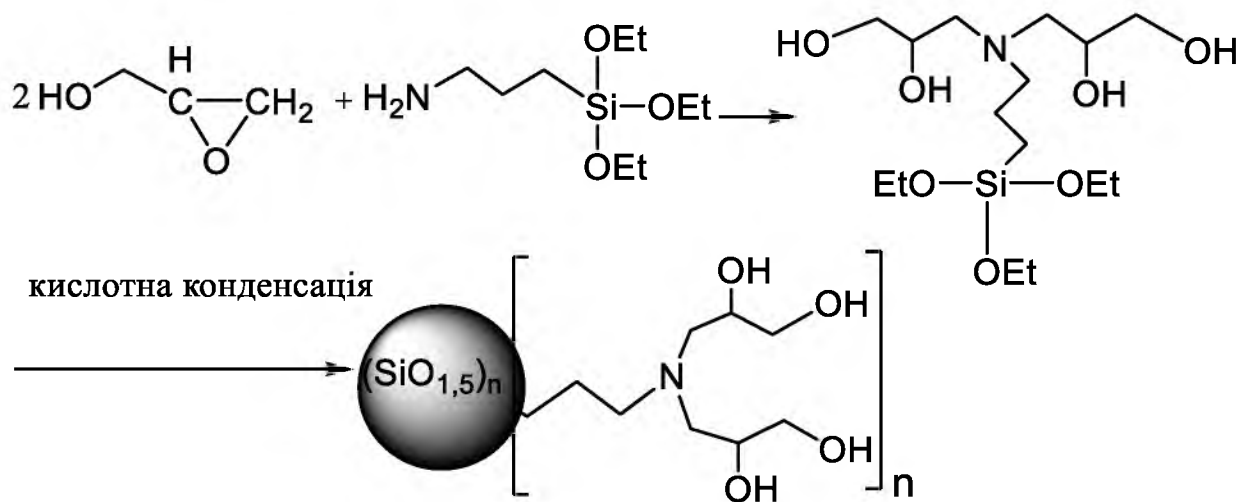


Рис. 3.2. Схема синтезу POSS-M [65]

Результатом реакції є речовина, яка має білий колір та кристалічну структуру. За звичайних умов продукт реакції є твердою речовиною, але за нагрівання до температури 55-60 °C переходить у рідков'язкий стан та стає прозорою.

Для обчислення виходу продукту використовували формулу:

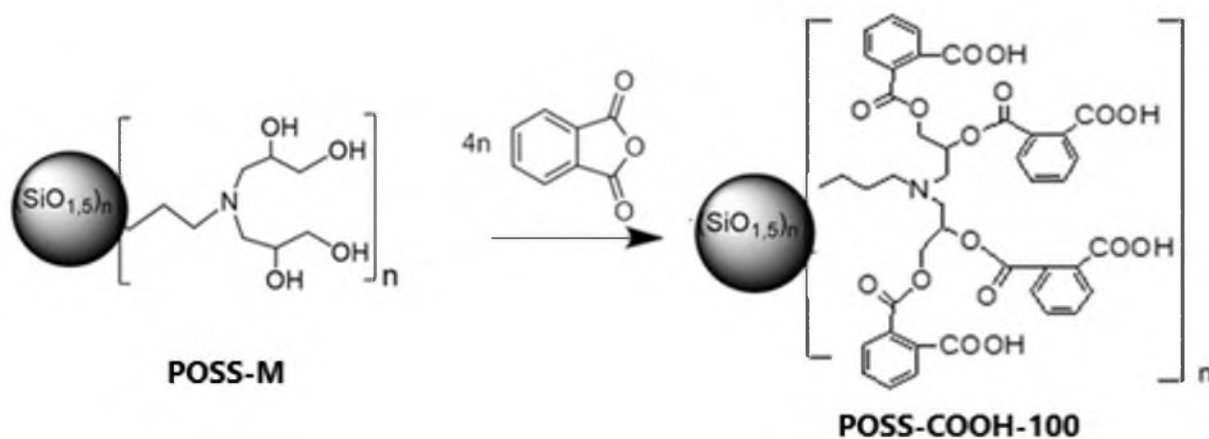
$$\eta = \frac{m_{\text{практ}}}{m_{\text{теор}}} \cdot 100\% \quad (3.1.)$$

У результаті синтезу було отримано 8,3034 г POSS-M, що відповідає виходу продукту 61 %.

### **3.2. Синтез поліедрального олігомерного силсесквіоксану, що містить карбоксильні групи (POSS-COOH-100)**

Поліедральні олігомерні силсесквіоксани можуть містити різні замісники в обрамленні силсесквіоксанового ядра, наприклад, атоми Гідрогену, алкіли, алкени, арили тощо. Зокрема, POSS, що містять реакційноздатні групи, можуть формувати гібридні матеріали. Тим часом, карбоксильна група є однією з типових органічних функціональних груп, яка може утворювати водневі зв'язки, що забезпечує широкий спектр використання функціоналізованих карбоксильними групами поліедральних олігомерних силсесквіоксанів.

Для синтезу POSS-COOH-100 використали методику синтезу, яка ґрунтується на реакції взаємодії еквімолярних кількостей поліедрального олігомерного силсесквіоксана (POSS-M) та фталевого ангідриду (рис. 3.3). Як розчинник використовували диметилформамід. Реакція відбувалася одну добу за кімнатної температури та за наявності постійного перемішування. Після завершення всіх етапів отримали 4,3426 г POSS-COOH-100.



**Рис. 3.3.** Схема синтезу поліедрального олігомерного силсесквіоксану, який містить карбоксильні групи (POSS-COOH-100) [65]

Результатом реакції є речовина, яка має білий колір та кристалічну структуру. За звичайних умов продукт реакції є твердою речовиною.

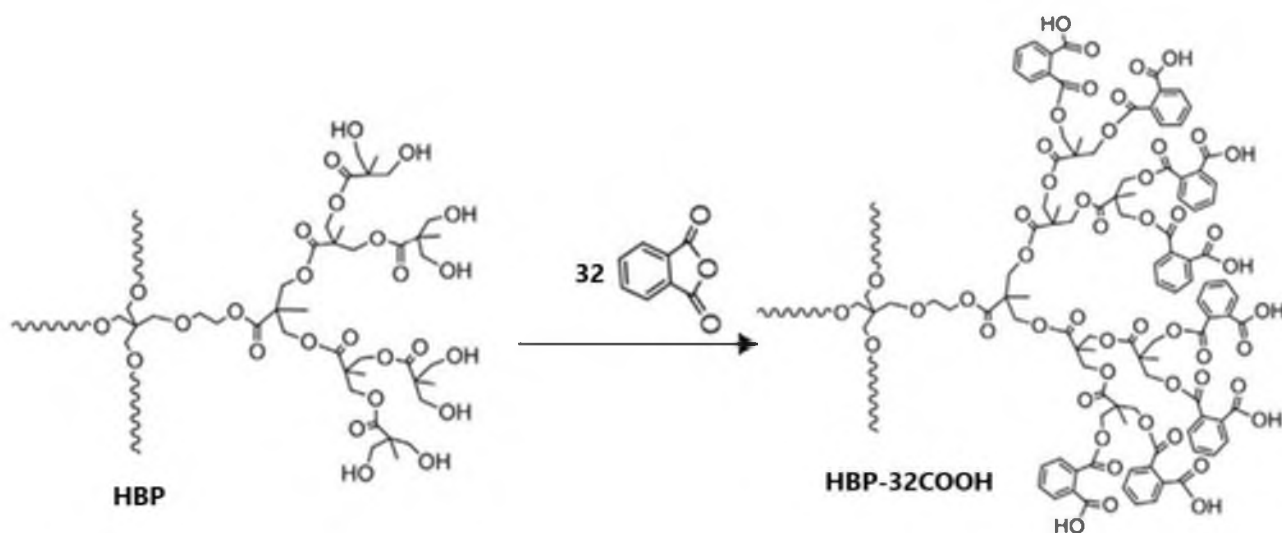
Для обчислення виходу продукту використовували формулу 3.1.

У результаті синтезу було отримано 4,3426 г POSS-COOH-100, що відповідає виходу продукту 66 %.

### 3.3. Синтез гіперрозгалуженого полімеру, що містить карбоксильні групи (HBP-32COOH)

Гіперрозгалужені полімери з карбоксильними групами мають кілька переваг порівняно зі звичайними лінійними полімерами. Вони добре розчиняються у різних органічних розчинниках. Гіперрозгалужена структура забезпечує меншу в'язкість, у порівнянні зі звичайними лінійними полімерами з аналогічною молекулярною масою. Крім того, карбоксильні групи забезпечують високу стійкість до окислення та відновлення. Наявність карбоксильних груп дозволяє проводити різноманітну функціоналізацію гіперрозгалужених полімерів, що розширює їхні можливості застосування у різних галузях.

Для синтезу гіперрозгалуженого полімеру, який містить карбоксильні групи (НВР-32СООН), використовували методику, яка ґрунтується на реакції взаємодії еквімолярних кількостей гіперрозгалуженого полімеру (НВР) та фталевого ангідриду. Початкові речовини розчиняли у диметилформаміді. Реакція відбувалася за наявності постійного перемішування за температури 80 °С та тривала 12 годин. Етиловим спиртом осаджували отриманий продукт і потім сушили у вакуумній сушильній шафі. Після завершення всіх етапів отримали гіперрозгалужений полімер, який містить карбоксильні групи масою 4,0162 г.



**Рис. 3.4.** Схема синтезу гіперрозгалуженого полімеру, який містить карбоксильні групи (НВР-32СООН) [69]

Результатом реакції є речовина, яка має білий колір та аморфну структуру. За звичайних умов є твердою речовиною.

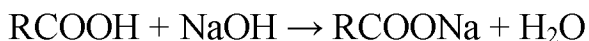
Для обчислення виходу продукту використовували формулу 3.1.

У результаті синтезу було отримано 4,0162 г НВР-32СООН, що відповідає виходу продукту 85 %.

### 3.4. Визначення вмісту карбоксильних груп у досліджуваних сполуках

Вміст карбоксильних груп визначають титруванням розчиненої наважки досліджуваної речовини розчином лугу. В залежності від розчинності досліджуваної речовини та розчинника, використовують спиртовий або водний розчин лугу.

У карбоксильній групі можна легко заміщувати рухливий атом Гідрогену позитивними іонами металів, що веде до утворення солей карбонових кислот. Тому визначення карбоксильних груп зводиться до нейтралізації карбоксильних груп розчином лугу:



Методика визначення вмісту карбоксильних груп ґрунтується на титруванні розчину досліджуваної речовини водним розчином лугу у присутності фенолфталеїну, який відіграє роль індикатора. Титрування проводили до появи рожевого забарвлення. Для кожного носія проводили дослідження двох проб і паралельно проводили контрольні досліди. З отриманих результатів визначали середнє значення.

Вміст карбоксильних груп  $X$  (у %) розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot F \cdot 0,0045 \cdot 100}{g} \quad (3.2.),$$

де  $V_1$  – об'єм 0,1 н розчину лугу, який було використано на титрування робочої проби, мл;  $V_2$  – об'єм 0,1 н розчину лугу, який було використано на титрування контрольної проби, мл;  $F$  – поправочний коефіцієнт 0,1 н розчину лугу; 0,0045 – кількість COOH-груп, які відповідають 1 мл 0,1 н розчину лугу, г;  $g$  – наважка досліджуваної речовини, г.

Вміст карбоксильних груп у POSS-COOH-100:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot F \cdot 0,0045 \cdot 100}{g} = \frac{0,98 \cdot 0,0045 \cdot 100 \cdot (10,8 - 5,45)}{0,1245} = 18,95 \%$$

Вміст карбоксильних груп у НВР-32СООН:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot F \cdot 0,0045 \cdot 100}{g} = \frac{(14,02 - 8,55) \cdot 0,98 \cdot 0,0045 \cdot 100}{0,1388} = 17,38 \%$$

Отже, вміст карбоксильних груп у POSS-COOH-100 становить 18,95 %, а у сполуці НВР-32СООН – 17,38 %.

### 3.5. Аналіз ІЧ-спектрів

Для підтвердження структури отриманих продуктів використовували метод ІЧ-спектроскопії. Спектри сполук реєстрували у спресованих таблетках КВг. ІЧ-спектри являють собою залежність поглинання електромагнітного випромінювання в ІЧ-області (у відн. од.) від частоти хвилі (у  $\text{см}^{-1}$ ).

#### 3.5.1. Аналіз ІЧ-спектру POSS-M

На рисунку 3.5. зображено ІЧ-спектр сполуки POSS-M.

ІЧ-спектр (КВг,  $\text{см}^{-1}$ ): 1045-1185 (с.), 1250 (сер.), 1440–1500 (сер.), 1610–1690 (сер.), 2810–2960 (сер.), 3150–3580 (с.).

ІЧ-спектр сполуки POSS-M характеризується наявністю смуги поглинань у діапазоні від 1045 до 1185  $\text{см}^{-1}$ , яка відповідає валентним коливанням зв'язків Si–O–Si. Також наявна смуга поглинань у діапазоні 2810-2960  $\text{см}^{-1}$  з максимумом поглинання 2922  $\text{см}^{-1}$ . Дана смуга поглинань обумовлена валентними коливаннями

C-H зв'язків алкільних груп. Крім того, спостерігається широка смуга сильних поглинань у діапазоні від 3150 до 3580  $\text{cm}^{-1}$  з максимумом поглинання 3385  $\text{cm}^{-1}$ . Дана смуга поглинань відповідає валентним коливанням зв'язків гідроксильної групи O-H.

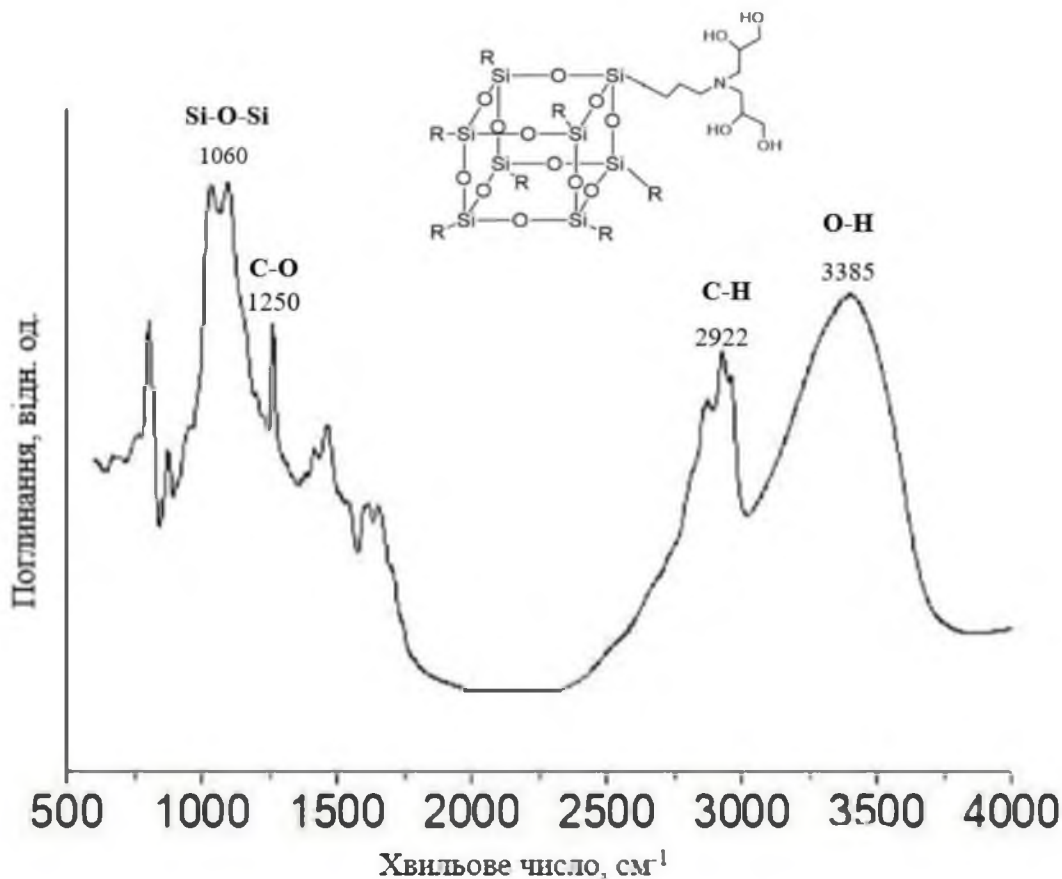


Рис. 3.5. ІЧ-спектр POSS-M

Структура сполуки POSS-M містить усі характерні смуги поглинань та відповідає заявленій структурі.

### 3.5.2. Аналіз ІЧ-спектру POSS-COOH-100

На рисунку 3.6. зображено ІЧ-спектр сполуки POSS-COOH-100.

ІЧ-спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1020-1185 (с.), 1145 (сер.), 1240-1290 (сер.), 1310-1400 (сер.), 1550 (сер.), 1710 (с.), 2890-2940 (сл.), 3000-3650 (сер.).

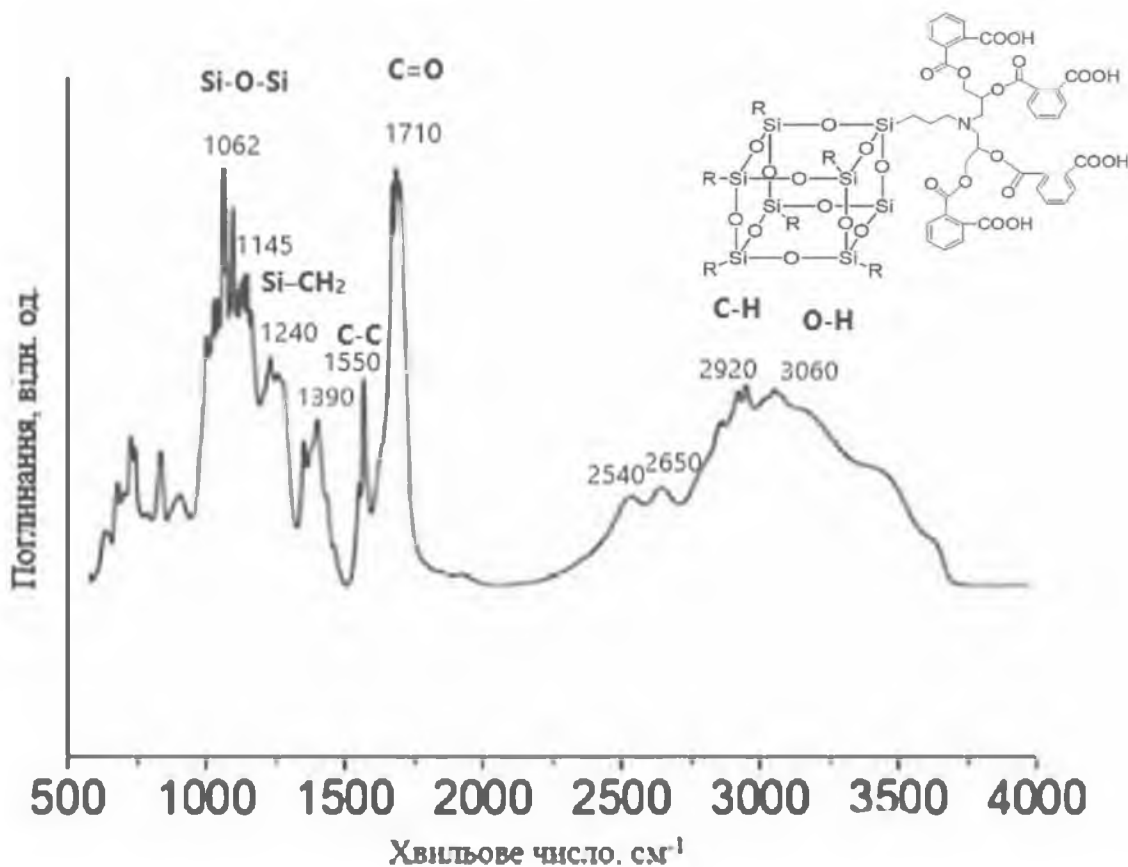


Рис. 3.6. ІЧ-спектр POSS-COOH-100

ІЧ-спектр сполуки POSS-COOH-100 характеризується наявністю смуги поглинань у діапазоні від 1020 до 1185  $\text{cm}^{-1}$  з максимумом поглинання 1062  $\text{cm}^{-1}$ , яка характеризує валентні коливання зв'язків  $\text{Si-O-Si}$ . Смуга поглинань за значення хвильового числа 1240  $\text{cm}^{-1}$  відповідає валентним коливанням зв'язків  $\text{C-O}$ , 1550  $\text{cm}^{-1}$  – валентним коливанням зв'язків ароматичних  $\text{C-C}$ , 1710  $\text{cm}^{-1}$  – валентним коливанням зв'язків  $\text{C=O}$ . Також наявна смуга поглинань у діапазоні 2890-2940  $\text{cm}^{-1}$  з максимумом поглинання 2920  $\text{cm}^{-1}$ , обумовлена валентними коливаннями  $\text{C-H}$  зв'язків алкільних груп. Крім того, спостерігається широка смуга сильних поглинань у діапазоні 3000-3650  $\text{cm}^{-1}$ , яка відповідає валентним коливанням зв'язків гідроксильної групи  $\text{O-H}$ .

Структура сполуки POSS-COOH-100 містить усі характерні смуги поглинань та відповідає заявленій структурі.

### 3.5.3. Аналіз ІЧ-спектру НВР-32СООН

На рисунку 3.7. зображено ІЧ-спектр сполуки НВР-32СООН.

ІЧ-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1060-1170 (с.), 1230–1260 (сер.), 1440–1490 (сл.), 1730 (сер.), 2820–2950 (с.), 3273–3610 (сл.).

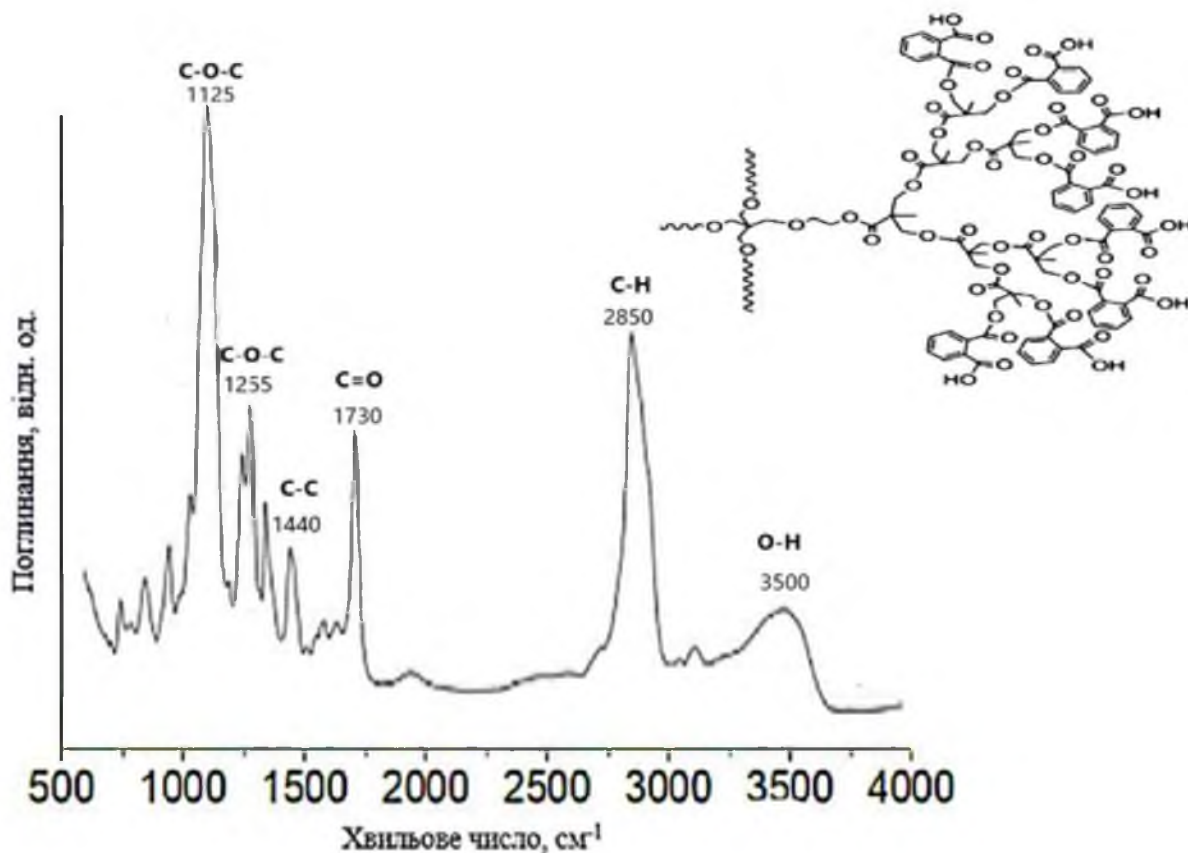


Рис. 3.7. ІЧ-спектр НВР-32СООН

ІЧ-спектр сполуки НВР-32СООН характеризується наявністю смуг поглинань у діапазоні від 1060 до 1170  $\text{cm}^{-1}$  з максимумом поглинання 1125  $\text{cm}^{-1}$  та від 1230 до 1260  $\text{cm}^{-1}$  з максимумом поглинання 1225  $\text{cm}^{-1}$ , які відповідають валентним коливанням зв'язків С–О–С. Також наявна смуга поглинань у діапазоні від 1440 до 1490  $\text{cm}^{-1}$ , яка зумовлена валентними коливаннями зв'язків ароматичних С–С. Смуга поглинань за значення хвильового числа 1730  $\text{cm}^{-1}$  відповідає валентним коливанням

зв'язків С=О. Також наявна смуга поглинань у діапазоні 2820-2950  $\text{cm}^{-1}$  з максимумом поглинання 2850  $\text{cm}^{-1}$ , обумовлена валентними коливаннями С-Н зв'язків алкільних груп. Спостерігається широка смуга поглинань у діапазоні 3273-3610  $\text{cm}^{-1}$ , яка відповідає валентним коливанням зв'язків гідроксильної групи О-Н.

Структура сполуки НВР-32СООН містить усі характерні смуги поглинань та відповідає заявленій структурі.

### 3.6. Аналіз $^1\text{H}$ ЯМР-спектрів

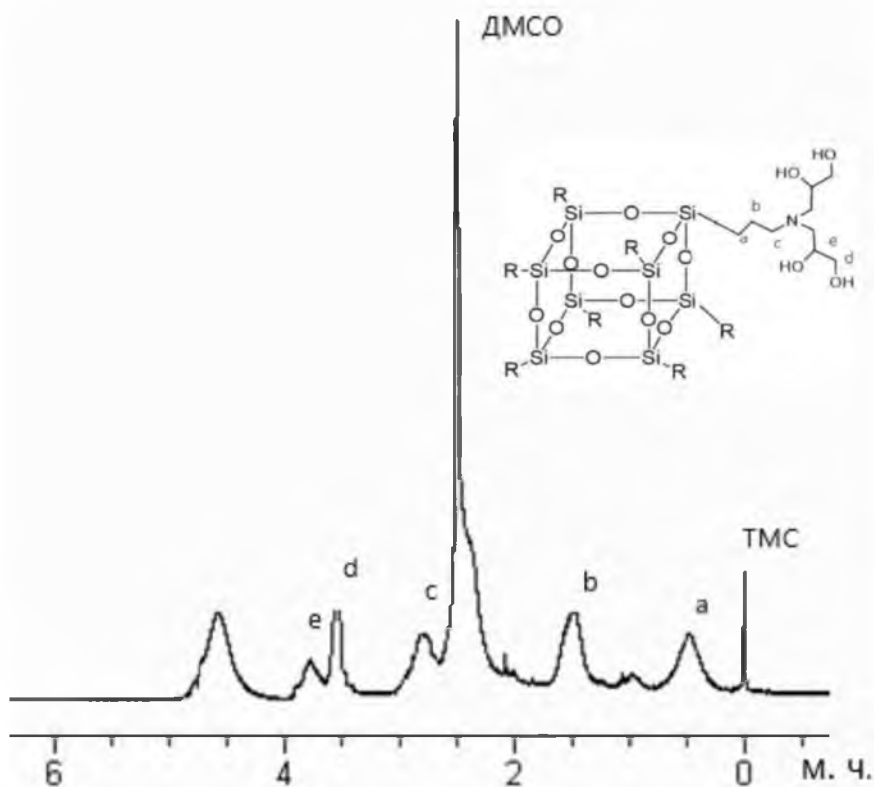
Для підтвердження структури отриманих продуктів використовували метод  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії. Зразки попередньо розчиняли в диметилсульфоксиді дейтерованому (ДМСО- $\text{d}_6$ ). Як внутрішній еталон використовували тетраметилсилан (ТМС).

#### 3.6.1. Аналіз $^1\text{H}$ ЯМР-спектру POSS-M

На рисунку 3.8. зображено  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр POSS-M.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  м. ч.): 0.48 (с, 2H,  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома Si); 1.52 (с, 2H,  $\text{CH}_2$  в  $\beta$  положенні до атома Si); 2.83 (с, 2H,  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до третинного атома N); 3.57 (с, 2H,  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома O); 3.76 (с, 2H, CH в  $\alpha$  положенні до атома O).

$^1\text{H}$  ЯМР-спектр містить сигнали, що свідчать про присутність протонів, які містяться в алкільних ланцюгах:  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома Si відповідав пік поблизу 0.48 м. ч. (a),  $\text{CH}_2$  в  $\beta$  положенні до атома Si відповідав пік поблизу 1.52 м. ч. (b),  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома N відповідав пік поблизу 2.83 м. ч. (c),  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома O відповідав пік поблизу 3.57 м. ч. (d), CH в  $\alpha$  положенні до атома O відповідав пік поблизу 3.76 м. ч. (e).



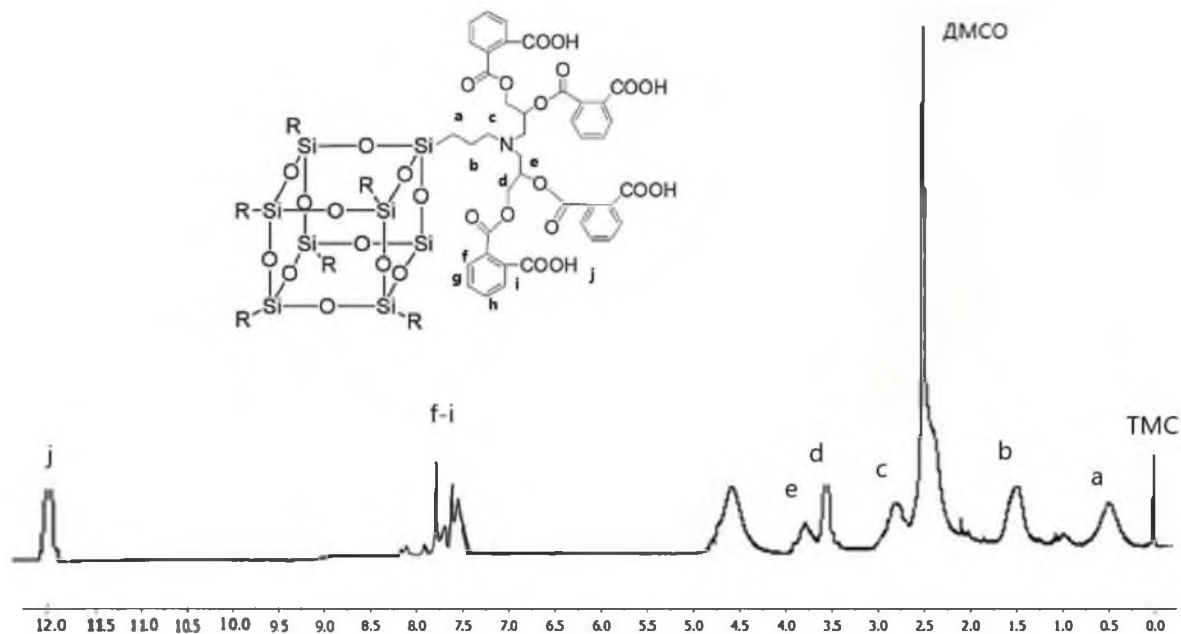
**Рис. 3.8.**  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр POSS-M

Структура сполуки POSS-M містить усі характерні сигнали протонів та відповідає заявленій структурі.

### 3.6.2. Аналіз $^1\text{H}$ ЯМР-спектру POSS-COOH-100

На рисунку 3.9. зображено  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр POSS-COOH-100.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  м. ч.): 0.53 (с, 2H,  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома Si); 1.53 (с, 2H,  $\text{CH}_2$  в  $\beta$  положенні до атома Si); 2.85 (с, 2H,  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома N); 3.50 (с, 2H,  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома O); 3.82 (с, 2H, CH в  $\alpha$  положенні до атома O); 7.42-8.05 (м, 5H, Ar-H); 12.10 (с, 2H, R-COOH).



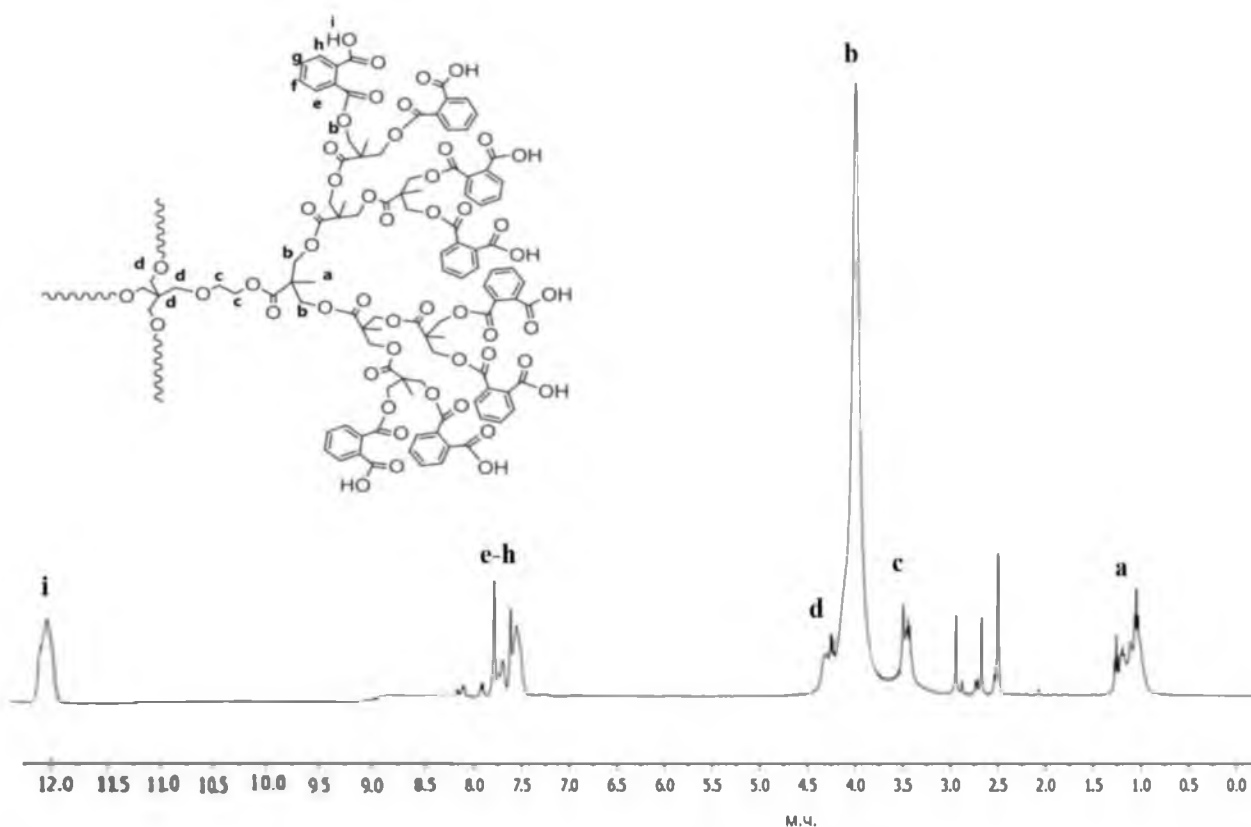
**Рис. 3.9.**  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр POSS-COOH-100

$^1\text{H}$  ЯМР-спектр містить сигнали, що свідчать про присутність протонів, які містяться в алкільних ланцюгах:  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома Si відповідав пік поблизу 0.53 м. ч. (a),  $\text{CH}_2$  в  $\beta$  положенні до атома Si відповідав пік поблизу 1.53 м. ч. (b),  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома N відповідав пік поблизу 2.85 м. ч. (c),  $\text{CH}_2$  в  $\alpha$  положенні до атома O відповідав пік поблизу 3.50 м. ч. (d),  $\text{CH}$  в  $\alpha$  положенні до атома O відповідав пік поблизу 3.82 м. ч. (e). Крім того, наявні сигнали, що відображають наявність протонів у бензеновому кільці – піки поблизу 7.42-8.05 м. ч. (f-i), а також протон карбоксильної групи – пік поблизу 12.10 м. ч. (j).

### 3.6.3. Аналіз $^1\text{H}$ ЯМР -спектру НВР-32СООН

На рисунку 3.10. зображено  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр НВР-32СООН.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  м. ч.): 1.09-1.22 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ -); 3.46 (с, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ ); 3.91-4.35 (д, 2H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COO}-)\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{O}-)_3-$ ); 7.27-8.15 (м, 5H, Ar-H); 12.12 (с, 2H, R-COOH).



**Рис. 3.10.** <sup>1</sup>H ЯМР-спектр НВР-32СООН

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр містить сигнали поблизу 1.09-1.22 м. ч. (а), що відповідають протонам СН<sub>3</sub>-групи. Крім того, спектр містить сигнали протонів метиленових груп відносно кисню складноефірного фрагменту: -ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОС(О)- відповідали піки поблизу 3.46 м. ч. (с), -С(СН<sub>3</sub>)(СОО-)СН<sub>2</sub>ОС(О)- та -ОСН<sub>2</sub>С(СН<sub>2</sub>О-)<sub>3</sub>- відповідали піки поблизу 3.91-4.35 м. ч. (b, d). Також наявні сигнали, що відображають наявність протонів у бензеновому кільці – піки поблизу 7.27-8.15 м. ч. (e-h) та у карбоксильній групі – пік поблизу 12.12 м. ч. (i).

Структура сполуки НВР-32СООН містить усі характерні сигнали протонів та відповідає заявленій структурі.

### **3.7. Результати інкапсуляції доксорубіцину в носії на основі POSS-COOH-100 та НВР-32СООН**

Для інкапсуляції протипухлинного препарату доксорубіцину в носії на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та носії на основі гіперрозгалужених полімерів був використаний метод емульсії.

Для проведення інкапсуляції до невеликого об'єму розчину доксорубіцину додавали невелику кількість розчину хлороформу. Отриманий розчин змішували протягом декількох годин на магнітній мішалці. Перемішування відбувалося за кімнатної температури. Носії на основі POSS-COOH-100 та НВР-32СООН розчиняли в окремих порціях дистильованої води. До отриманих розчинів по краплях додавали розчин доксорубіцину з хлороформом. Далі провели центрифугування та фільтрування за допомогою мікрофільтраційної трекової мембрани. Отримані продукти висушували у сушильній шафі для отримання кінцевих продуктів.

У результаті реакцій взаємодії отримали гіперрозгалужений та органо-неорганічний носії, які містять інкапсульований протипухлинний препарат доксорубіцин. Маса носіїв на основі POSS-COOH-100 та НВР-32СООН з інкапсульованим доксорубіцином становила 95,70 мг та 94,30 мг відповідно.

Причиною інкапсуляції препарату є виникнення водневих зв'язків між карбоксильними групами та третинними аміногрупами POSS-COOH-100 і карбоксильними групами НВР-32СООН та гідроксильними й аміногрупами доксорубіцину.

Використання органо-неорганічних носіїв на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та носіїв на основі гіперрозгалужених полімерів для доставки протипухлинних препаратів може бути перспективним методом покращення ефективності лікування різних типів онкологічних захворювань.

### 3.8. Побудова калібрувального графіка

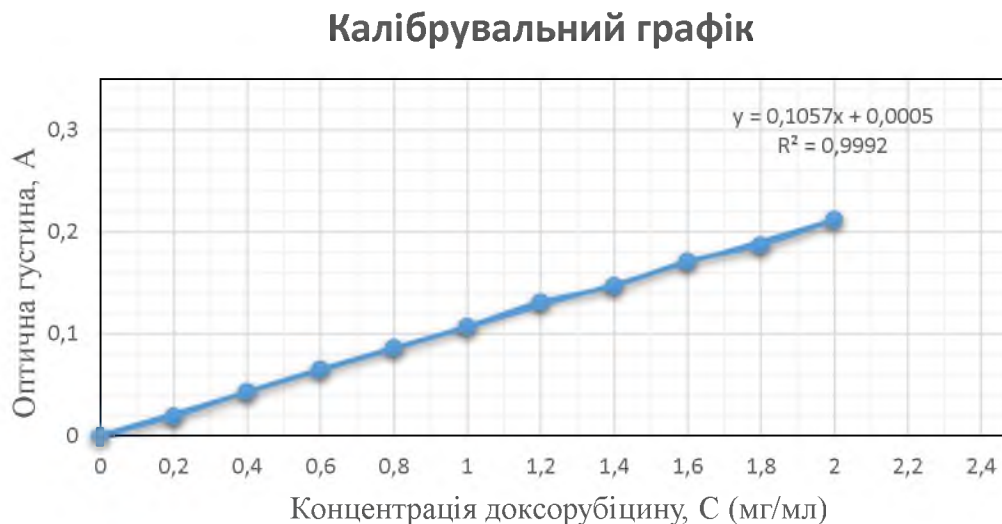
Для побудови калібрувального графіка приготували десять розчинів доксорубіцину, які мали концентрацію від 0,2 мг/мл до 2,0 мг/мл. Розчинником була дистильована вода.

Значення оптичної густини отриманих розчинів визначали за допомогою УФ-спектрофотометру. Довжина хвилі становила 480 нм. Кожне вимірювання проводили по три рази й отримане середнє значення заносили у таблицю 3.1.

**Таблиця 3.1.** Зміна оптичної густини розчину доксорубіцину залежно від його концентрації

<b>C (DOX), (мг/мл)</b>	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0
<b>A (відн. од.)</b>	0,019	0,043	0,065	0,086	0,107	0,131	0,147	0,171	0,187	0,212

За отриманими даними, які занесли до таблиці 3.1, побудували калібрувальний графік (рис. 3.11).



**Рис. 3.11.** Калібрувальний графік

### 3.9. Встановлення кількості доксорубіцину, що був інкапсульований у носії, розрахунок ефективності інкапсуляції препарату та ефективності завантаження носіїв

Для визначення кількості інкапсульованого доксорубіцину використовували УФ-спектрофотометр з довжиною хвилі 480 нм. Значення оптичної густини досліджуваного розчину було використано для визначення концентрації доксорубіцину. Для цього на калібрувальному графіку проводили горизонтальну лінію від значення оптичної густини до калібрувальної прямої та опускали перпендикуляр до осі абсцис. Отримане значення і є значенням концентрації інкапсульованого доксорубіцину.

Ефективність інкапсуляції (EI) вказує на ефективність процесу інкапсуляції, показуючи, який відсоток використаного препарату було успішно інкапсульовано у носій. Цей показник можна описати як співвідношення між масою доксорубіцину, який було успішно інкапсульовано у носій, та загальною масою доксорубіцину, яка була використана для процесу інкапсуляції:

$$EI = \frac{\text{маса DOX, інкапсульованого у носій}}{\text{маса DOX, яку використовували для інкапсуляції}} \cdot 100\% \quad (3.3.)$$

Ефективність завантаження (EЗ) визначає скільки лікарського препарату було успішно інкапсульовану в одиницю маси носія. Цей показник вказує на відсоток маси носія, який використовується для утримання інкапсульованого препарату.

Для визначення ефективності завантаження носіїв було використано співвідношення між масою доксорубіцину, що міститься в носії, та масою носія з інкапсульованим доксорубіцином.

$$EЗ = \frac{\text{маса DOX, інкапсульованого у носій}}{\text{маса носія з інкапсульованим доксорубіцином}} \cdot 100\% \quad (3.4.)$$

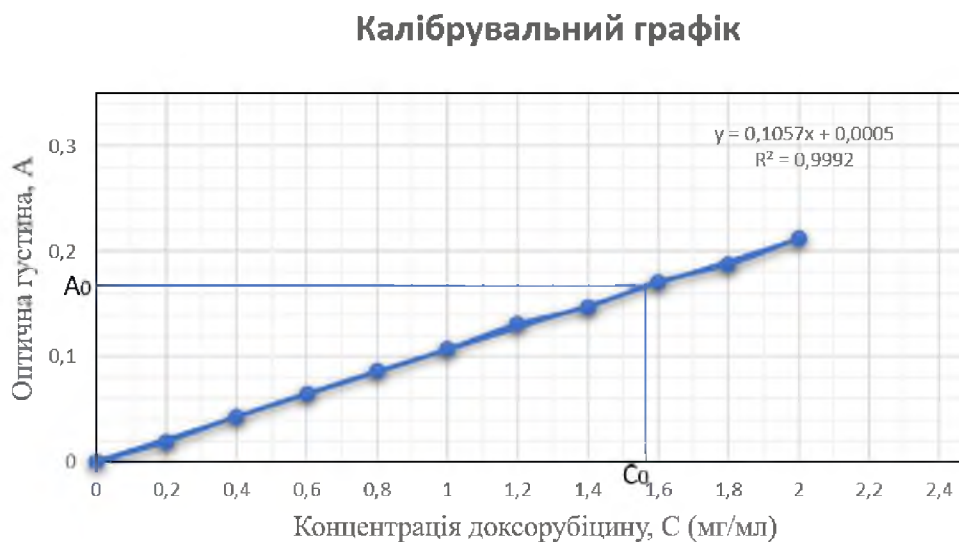
### 3.9.1. Визначення кількості доксорубіцину, що був інкапсульований у носії на основі POSS-COOH-100

Оптичну густину досліджуваного розчину вимірювали тричі. Середнє значення оптичної густини склало 0,166 відносні одиниці (табл. 3.2).

**Таблиця 3.2.** Оптична густина розчину доксорубіцину, який містився у носії на основі POSS-COOH-100

Оптична густина, відн. од.	0,165	0,166	0,167
Середнє значення оптичної густини, відн. од.	0,166		

Для того, щоб визначити яку кількість доксорубіцину було інкапсульовано, скористалися калібрувальним графіком (рис. 3.11).



**Рис. 3.12.** Калібрувальний графік для визначення концентрації доксорубіцину, інкапсульованого в носії на основі POSS-COOH-100

Виміряли значення оптичної густини досліджуваного розчину ( $A_0$ ), після чого провели горизонтальну лінію до калібрувальної прямої від точки значення оптичної

густини та опустили перпендикуляр на вісь абсцис. Отримане значення є концентрацією препарату доксорубіцину, який було інкапсульовано у носії на основі POSS-COOH-100 ( $C_0$ ) (рис. 3.12).

З урахуванням значення оптичної густини розчину, яке складає 0,166 відн. од., можна обчислити, що концентрація доксорубіцину, що міститься в органічно-неорганічних носіях на основі POSS-COOH-100, дорівнює 1,57 мг/мл. Маса доксорубіцину у досліджуваному зразку становить 15,70 мг.

Для визначення ефективності інкапсуляції використовували формулу 3.3:

$$E1 = \frac{15,70 \text{ мг}}{20 \text{ мг}} \cdot 100 \% = 78,50 \%$$

Для визначення ефективності завантаження використовували формулу 3.4:

$$E3 = \frac{15,70 \text{ мг}}{95,7 \text{ мг}} \cdot 100 \% = 16,41 \%$$

Таким чином, можна зробити висновок, що маса доксорубіцину, який був інкапсульований у носій на основі POSS-COOH-100, склала 15,70 мг. Ефективність інкапсуляції препарату дорівнює 78,50 %, що свідчить про те, що більшу частину доксорубіцину було успішно інкапсульовано в носій. Ефективність завантаження носія становить 16,41 %, що означає, що лише невелика частина носія, яка містить функціональні групи, може бути використана для інкапсуляції доксорубіцину.

### **3.9.2. Визначення кількості доксорубіцину, що був інкапсульований носії на основі НВР-32СООН**

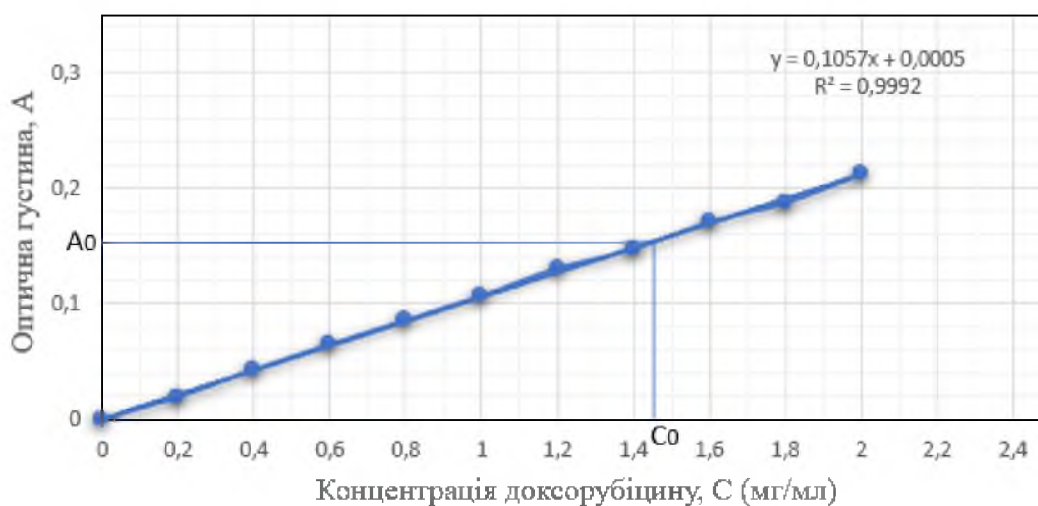
Оптичну густину досліджуваного розчину вимірювали тричі. Середнє значення оптичної густини склало 0,153 відносні одиниці (табл. 3.3).

**Таблиця 3.3.** Оптична густина розчину доксорубіцину, який містився у носії на основі НВР-32СООН

<b>Оптична густина, відн. од.</b>	0,153	0,154	0,153
<b>Середнє значення оптичної густини, відн. од.</b>	0,153		

Для того, щоб визначити яку кількість доксорубіцину було інкапсульовано, скористалися калібрувальним графіком (рис. 3.11).

**Калібрувальний графік**



**Рис. 3.13.** Калібрувальний графік для визначення концентрації доксорубіцину, інкапсульованого в носії на основі НВР-32СООН

Виміряли значення оптичної густини досліджуваного розчину ( $A_0$ ), після чого провели горизонтальну лінію до калібрувальної прямої від точки значення оптичної густини та опустили перпендикуляр на вісь абсцис. Отримане значення є концентрацією доксорубіцину, який інкапсульовали у носії на основі НВР-32СООН ( $C_0$ ) (рис. 3.13).

З урахуванням значення оптичної густини розчину, яке складає 0,153 відн. од., можна обчислити, що концентрація доксорубіцину, що міститься в носіях на основі

HBR-32COOH, дорівнює 1,43 мг/мл. Маса доксорубіцину у досліджуваному зразку становить 14,30 мг.

Для визначення ефективності інкапсуляції доксорубіцину використовували формулу 3.3:

$$E1 = \frac{14,30 \text{ мг}}{20 \text{ мг}} \cdot 100 \% = 71,50 \%$$

Для визначення ефективності завантаження носія використовували формулу 3.4:

$$E3 = \frac{14,30 \text{ мг}}{94,30 \text{ мг}} \cdot 100 \% = 15,16 \%$$

Таким чином, можна зробити висновок, що маса доксорубіцину, який був інкапсульований у носій на основі HBR-32COOH, склала 14,30 мг. Ефективність інкапсуляції препарату дорівнює 71,50 %, ефективність завантаження носія - 15,16 %.

### **3.10. Визначення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв у середовищах з рН = 5,6 та рН = 7,4**

Для контролю за процесом вивільнення доксорубіцину використовували УФ-спектрофотометр з довжиною хвилі 480 нм. Вимірювали оптичну густину розчину через певні інтервали часу в умовах слабкокислотного середовища з рН = 5,6 та слабколужного середовища з рН = 7,4.

Кожне вимірювання оптичної густини виконували тричі та обчислювали середнє значення, яке використовували для подальших розрахунків.

За допомогою калібрувального графіка визначали концентрацію доксорубіцину в розчині (рис. 3.11).

Ступінь вивільнення доксорубіцину ( $E_r$ ) розраховували за формулою:

$$E_r(\%) = \frac{V_e \sum_{i=1}^{n-1} C_i + V_0 C_n}{m_{DOX}} \cdot 100 \%, \quad (3.5)$$

де  $V_e$  – об'єм проби, яку відбирали для вимірювання концентрації препарату (мл),  $C_i$  – концентрація вивільненого доксорубіцину в пробі, яку відібрали першою (мкг/мл),  $V_0$  – об'єм буферного середовища (мл),  $C_n$  – концентрація вивільненого доксорубіцину в  $n$ -ій пробі (мкг/мл),  $m_{DOX}$  – маса доксорубіцину, інкапсульованого у носії (мкг).

### 3.10.1. Визначення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100 у середовищах з рН = 5,6 та рН = 7,4

У таблиці 3.4 наведено результати вивільнення протипухлинного препарату доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100, які були отримані за впливу слабкокислотного середовища з рН = 5,6.

**Таблиця 3.4.** Результати вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100 за впливу слабкокислотного середовища з рН = 5,6

Час, год	0	1	2	4	6	8	10	12	24
Оптична густина, відн. од.	0	0,060	0,074	0,088	0,093	0,101	0,108	0,116	0,127
Концентрація DOX, мг/мл	0	0,558	0,686	0,814	0,869	0,940	1,013	1,085	1,166
Ступінь вивільнення DOX, %	0	35,56	43,67	51,87	55,34	59,85	64,55	69,14	74,25

Під впливом середовища з рН = 5,6 вивільнення протипухлинного препарату з носіїв на основі POSS-COOH-100 було інтенсивним впродовж восьми годин. Після першої години дослідження ступінь вивільнення відповідав значенню 35,56 %, а через вісім годин – 59,85 %. Після однієї доби значення ступеня вивільнення досягло значення 74,25 %.

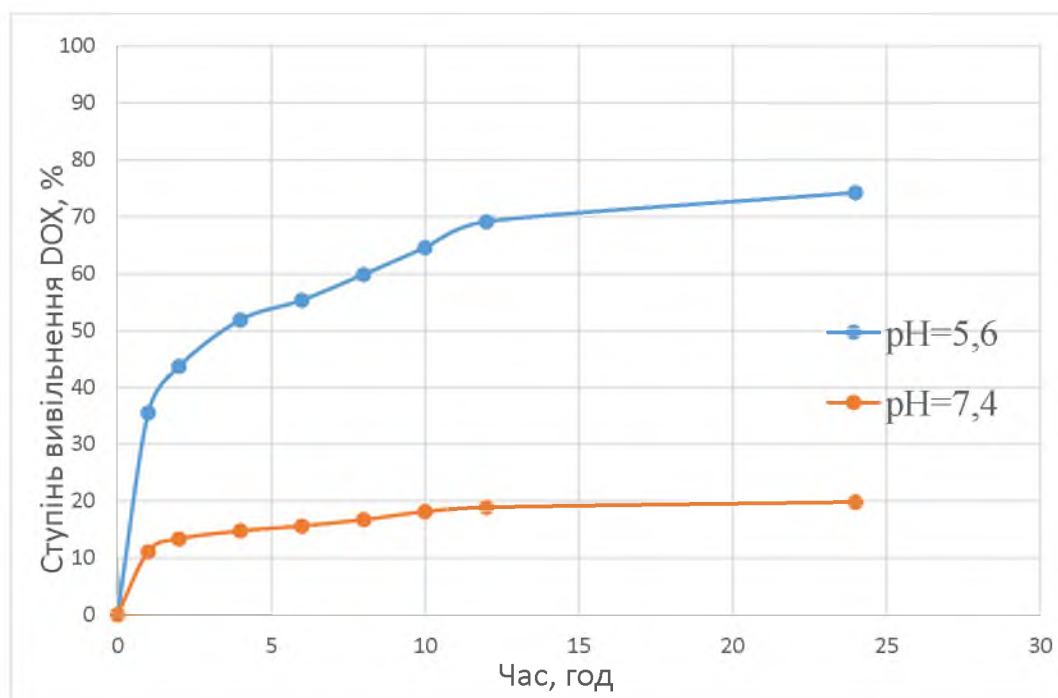
У таблиці 3.5 наведено результати вивільнення протипухлинного препарату доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100, які були отримані за впливу слабколужного середовища з рН = 7,4.

**Таблиця 3.5.** Результати вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100 за впливу слабколужного середовища з рН = 7,4

Час, год	0	1	2	4	6	8	10	12	24
Оптична густина, відн. од.	0	0,017	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,028	0,030
Концентрація DOX, мг/мл	0	0,175	0,209	0,231	0,245	0,262	0,284	0,297	0,312
Ступінь вивільнення DOX, %	0	11,12	13,34	14,74	15,62	16,71	18,13	18,89	19,83

Процес вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100 в умовах слабколужного середовища з рН = 7,4 відбувався досить повільно. Після першої години дослідження ступінь вивільнення складав 11,12 %, а через добу – 19,83 %.

На рисунку 3.14 показана залежність ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100 (у %) від часу (у год) під впливом середовища з різними значеннями рН: 5,6 та 7,4.



**Рис. 3.14.** Залежність ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100 від часу під впливом середовища з рН = 5,6 та рН = 7,4

Згідно з отриманими результатами, ступінь вивільнення доксорубіцину з орґано-неорґанічних носіїв, на основі POSS-COOH-100, був вищим у середовищі з рН = 5,6 і складав через одну добу 74,25 %. У порівнянні з ним, ступінь вивільнення препарату під впливом середовища з рН = 7,4 був значно меншим і становив 19,83 %.

Отже, можна зробити висновок, що носіїв на основі POSS-COOH-100 можуть бути використані для підвищення ефективності доставки протипухлинних препаратів.

### **3.10.2. Визначення ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі НВР-32СООН у середовищах з рН = 5,6 та рН = 7,4**

У таблиці 3.6 наведено результати вивільнення протипухлинного препарату доксорубіцину з носіїв на основі НВР-32СООН, які були отримані за впливу слабкокислотного середовища з рН = 5,6.

**Таблиця 3.6.** Результати вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі НВР-32СООН за впливу слабкокислотного середовища з рН = 5,6

Час, год	0	1	2	4	6	8	10	12	24
Оптична густина, відн. од.	0	0,064	0,074	0,081	0,090	0,098	0,106	0,116	0,125
Концентрація DOX, мг/мл	0	0,597	0,679	0,755	0,840	0,915	0,995	1,080	1,170
Ступінь вивільнення DOX, %	0	41,78	47,45	52,83	58,73	64,02	69,61	75,54	81,79

Під впливом середовища з рН = 5,6 вивільнення протипухлинного препарату з носіїв на основі НВР-32СООН було інтенсивним впродовж дванадцяти годин. Після першої години дослідження ступінь вивільнення відповідав значенню 41,78 %, а через дванадцять годин – 75,54 %. Після однієї доби значення ступеня вивільнення доксорубіцину досягло значення 81,79 %.

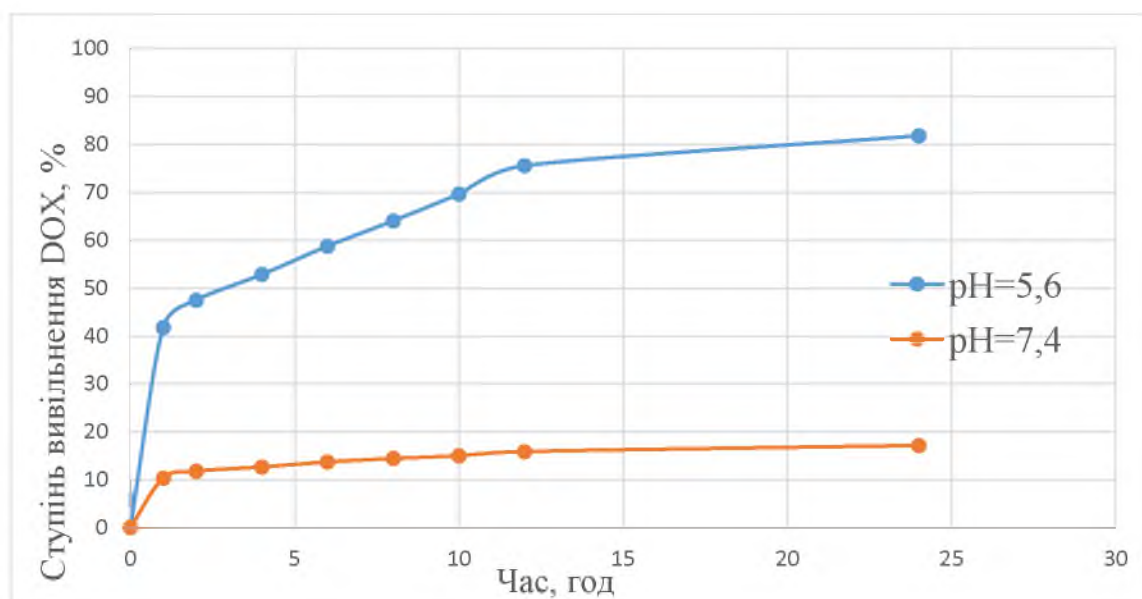
У таблиці 3.7 наведено результати вивільнення протипухлинного препарату доксорубіцину з носіїв на основі НВР-32СООН, які були отримані за впливу слабколужного середовища з рН = 7,4.

**Таблиця 3.7.** Результати вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі НВР-32СООН за впливу слабколужного середовища з рН = 7,4

Час, год	0	1	2	4	6	8	10	12	24
Оптична густина, відн. од.	0	0,014	0,016	0,017	0,019	0,020	0,021	0,022	0,023
Концентрація DOX, мг/мл	0	0,147	0,169	0,181	0,196	0,206	0,215	0,227	0,245
Ступінь вивільнення DOX, %	0	10,31	11,79	12,66	13,71	14,43	15,02	15,89	17,16

Процес вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі POSS-COOH-100 в умовах слабколужного середовища з  $\text{pH} = 7,4$  відбувався досить повільно. Після першої години дослідження ступінь вивільнення складав 10,31 %, а через добу – 17,16 %.

На рисунку 3.15 показана залежність ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі НВР-32СООН (у %) від часу (у год) під впливом середовища з різними значеннями  $\text{pH}$ : 5,6 та 7,4.



**Рис. 3.15.** Залежність ступеня вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі НВР-32СООН від часу під впливом середовища з  $\text{pH} = 5,6$  та  $\text{pH} = 7,4$

Згідно з отриманими результатами, ступінь вивільнення доксорубіцину з носіїв, на основі НВР-32СООН, був вищим у середовищі з  $\text{pH} = 5,6$  і через одну добу складав 81,79 %. У порівнянні з ним, ступінь вивільнення під впливом середовища з  $\text{pH} = 7,4$  був значно меншим і становив 17,16 %.

Отже, можна зробити висновок, що вивільнення препарату з носія у слабкокислотному було повільним та відбувалося протягом тривалого часу, що підтверджує можливість використання носіїв на основі НВР-32СООН для підвищення ефективності доставки протипухлинних препаратів та лікування онкологічних

захворювань. За отриманими результатами можна зробити висновок, що вивільнення доксорубіцину в нормальних клітинах буде мінімальним, що, в свою чергу, зменшує токсичність препарату для організму людини.

Носії на основі НВР-32СООН показали вищий ступінь вивільнення доксорубіцину порівняно з носіями на основі POSS-СООН-100. Але обидва типи носіїв продемонстрували хороші результати, що робить їх перспективними для використання як носіїв протипухлинних препаратів під час лікування онкологічних захворювань.

### **3.11. Порівняння ефективності носіїв POSS-СООН-100 та НВР-32СООН**

Використання носіїв дозволяє досягти стабільної концентрації препарату в клітинах пухлини протягом тривалого періоду часу, що сприяє підвищенню його ефективності та зменшення ризику рецидиву.

Носії можуть бути функціоналізовані таким чином, щоб вони були специфічними до клітин пухлини, що забезпечує таргетну доставку препарату до місця дії, мінімізуючи його вплив на здорові клітини та тканини, що сприяє зменшенню побічних ефектів. Крім того, носії можуть бути використані для одночасної доставки кількох препаратів або поєднання протипухлинних препаратів з іншими терапевтичними компонентами.

Дослідження показали, що носії на основі POSS-СООН-100 та НВР-32СООН виявилися ефективними в інкапсуляції препарату доксорубіцину. Порівняльний аналіз результатів показав перевагу носія на основі POSS-СООН-100, який забезпечив вищу ефективність інкапсуляції зі значенням 78,50 % порівняно з носієм на основі НВР-32СООН, де ефективність становила 71,50 %.

Інкапсуляція доксорубіцину в носії на основі POSS-СООН-100 та НВР-32СООН відбувається за рахунок різних механізмів, пов'язаних з хімічною структурою та властивостями цих матеріалів.

Носії на основі POSS-COOH-100 належать до органо-неорганічних матеріалів, які містять поліедральний силсесквіоксаний каркас та карбоксильні групи, які можуть утворювати водневі зв'язки з доксорубіцином, що сприяє його утриманню у внутрішній частині носія. Цей механізм інкапсуляції забезпечує високу ефективність інкапсуляції та захист препарату від деградації.

Носії на основі НВР-32СООН, зі своєю полімерною структурою, забезпечують інкапсуляцію доксорубіцину шляхом фізичного вплітання препарату у полімерну матрицю. Висока поверхнева активність НВР-32СООН та його амфіфільна природа дозволяють ефективно утримувати молекули доксорубіцину у внутрішній області носія. Полімерна матриця НВР-32СООН забезпечує стабільну інкапсуляцію та захист препарату, а також контрольоване вивільнення його у клітинах пухлини.

Окрім фізичних взаємодій, інкапсуляція доксорубіцину в носії на основі POSS-COOH-100 та НВР-32СООН також може відбуватися за допомогою хімічних взаємодій. Наприклад, у носіях на основі POSS-COOH-100 присутні аміногрупи, які можуть утворювати координаційні зв'язки з доксорубіцином, що дозволяє забезпечити стійку інкапсуляцію препарату та підвищити його стабільність.

Усі ці механізми інкапсуляції, включаючи фізичні та хімічні взаємодії, сприяють стабілізації та доставці доксорубіцину до клітин пухлини. Доставка з використанням носіїв підвищує терапевтичну ефективність препарату, зменшує його токсичний вплив на нормальні клітини та забезпечує пролонговане вивільнення препарату у клітинах пухлини.

Крім того, досліджено вивільнення препарату з носіїв у середовищі з рН = 5,6 та рН = 7,4. Згідно з отриманими результатами, встановлено, що вивільнення препарату з носіїв на основі POSS-COOH-100 та НВР-32СООН було кращим у середовищі з рН = 5,6 порівняно з середовищем з рН = 7,4. Вивільнення препарату у слабкокислотному середовищі дозволяє зменшити токсичний вплив на нормальні клітини та дозволяє здійснювати таргетну доставку, зменшуючи дозу використовуваного препарату.

У середовищі з рН = 5,6 з носія на основі POSS-COOH-100 за одну добу вивільнилося 74,25 %, а з носія на основі НВР-32СООН – 81,79 % доксорубіцину від загальної маси інкапсульованого препарату. У середовищі з рН = 7,4 з носія на основі POSS-COOH-100 за одну добу вивільнилося 19,83 %, а з носія на основі НВР-32СООН – 17,16 % доксорубіцину від загальної маси препарату.

Носії на основі НВР-32СООН демонструють кращу ефективність у вивільненні доксорубіцину у клітинах пухлини, у порівнянні з носіями на основі POSS-COOH-100, хоча ефективність інкапсуляції доксорубіцину була більшою у носії POSS-COOH-100. Такий результат може бути пов'язаний з тим, що цей носій містить третинні аміногрупи, які також можуть утворювати зв'язки з доксорубіцином, що забезпечує можливість інкапсулювати більшу кількість препарату та міцніше його утримувати.

Загальним висновком з порівняльного аналізу ефективності носіїв на основі POSS-COOH-100 та НВР-32СООН є те, що обидва носії є перспективними та інноваційними у сфері протипухлинної терапії. Вони виявилися здатними до ефективною інкапсуляції препарату та забезпечують його пролонговане вивільнення у клітинах пухлини. Такі переваги відкривають нові можливості для поліпшення терапевтичної ефективності, зменшення системної токсичності та розробки комбінаційної терапії для боротьби з онкологічними захворюваннями.

## ВИСНОВКИ

1. Синтезовано золь-гель методом органо-неорганічні носії на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів, функціоналізованих карбоксильними групами (POSS-COOH-100), та опановано методику синтезу носіїв на основі гіперрозгалужених полімерів (НВР-32СООН).

2. Підтверджено структуру синтезованих поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та гіперрозгалужених полімерів, функціоналізованих карбоксильними групами, методом інфрачервоної спектроскопії та методом протонного магнітного резонансу.

3. Відпрацьовано та оптимізовано методику інкапсуляції протипухлинного препарату доксорубіцину в синтезовані носії на основі POSS-COOH-100 та НВР-32СООН. Процес інкапсуляції відбувається за рахунок виникнення водневих зв'язків між карбоксильними групами носіїв та гідроксильними та аміногрупами препарату.

4. Відпрацьовано та вдосконалено методику кількісного визначення інкапсульованого доксорубіцину. Встановлено, що органо-неорганічні носій на основі POSS-COOH-100 мав вищу ефективність інкапсуляції доксорубіцину, досягнувши значення 78,50 %, що перевищує значення показника носія на основі НВР-32СООН, яке складає 71,50 %. Носій POSS-COOH-100 містить третинні аміногрупи, які також можуть утворювати водневі зв'язки з гідроксильними та аміногрупами доксорубіцину, що забезпечує можливість інкапсулювати більшу кількість препарату та міцніше його утримувати.

5. Досліджено кінетику вивільнення доксорубіцину з носіїв на основі поліедральних олігомерних силсесквіоксанів та гіперрозгалужених полімерів, які функціоналізовано карбоксильними групами, у середовищах з рН = 5,6 та рН = 7,4. Виявлено, що протипухлинний препарат інтенсивніше вивільнявся у середовищі з рН = 5,6: з носія на основі POSS-COOH-100 за одну добу вивільнилося 74,25 %, а з

носія на основі НВР-32СООН – 81,79 % доксорубіцину від загальної маси інкапсульованого препарату.

6. Показано, що носій на основі НВР-32СООН має вищий ступінь вивільнення доксорубіцину порівняно з носієм на основі POSS-СООН-100. Проте обидва типи носіїв показали високу ефективність, що робить їх перспективними для застосування як носіїв протипухлинних лікарських препаратів.

7. Встановлено, що вивільнення препарату з носіїв на основі POSS-СООН-100 та НВР-32СООН у слабкокислотному було інтенсивним та відбувалося протягом тривалого часу, що підтверджує можливість використання цих носіїв для доставки протипухлинних препаратів. Крім того, вивільнення доксорубіцину у середовищі нормальних клітин буде мінімальним, що зменшує токсичний вплив препарату на організм людини.

8. Доведено, що синтезовані органо-неорганічні та полімерні носії є перспективними, оскільки вони здатні до високоефективної інкапсуляції та пролонгованого вивільнення препаратів, що сприяє покращенню терапевтичного ефекту, зниженню системної токсичності та відкриває нові можливості для комбінованої терапії, спрямованої на лікування онкологічних захворювань.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / [H. Sung, J. Ferlay, R. Siegel *et al.*]. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71. – P. 209–249.
2. Nanomaterials in anticancer applications and their mechanism of action - A review / [C. Das, V. Kumar, T. Dhas *et al.*]. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. – 2022. – Vol. 47. – P. 123–163.
3. Chhikara B. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis / B. Chhikara, K. Parang. // *ChemicalBiologyLetters*. – 2023. – Vol. 10. – P. 451–467.
4. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: A systematic review and meta-analysis / [R. Gosavi, C. Chia, M. Michael *et al.*]. // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2021. – Vol. 36. – P. 2063–2070.
5. Van der Zanden S. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin / S. Van der Zanden, X. Qiao, J. Neefjes. // *The FEBS Journal*. – 2020. – Vol. 21. – P. 6095–6111.
6. An update of new small-molecule anticancer drugs approved from 2015 to 2020 / [X. Liang, P. Wu, Q. Yang *et al.*]. // *The European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 220. – P. 915–938.
7. Sauter B. DNA Damaging Agents in Chemical Biology and Cancer / B. Sauter, D. Gillingham. // *CHIMIA*. – 2020. – Vol. 74. – P. 693–698.
8. Stringer J. In Basic Concepts in Pharmacology: What You Need to Know for Each Drug Class / Stringer // *Anticancer Drugs* / Stringer. – New York: McGraw-Hill Education, 2017. – P. 345–383.
9. Nanocarriers: A Reliable Tool for the Delivery of Anticancer Drugs / [H. Sabit, M. Abdel-Hakeem, T. Shoala *et al.*]. // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. – P. 1566–1589.

10. Nanoparticles and cancer therapy: Perspectives for application of nanoparticles in the treatment of cancers / [A. Aghebati-Maleki, S. Dolati, M. Ahmadi *et al.*]. // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Vol. 1. – P. 1–11.
11. Liposome-based codelivery of celecoxib and doxorubicin hydrochloride as a synergistic dual-drug delivery system for enhancing the anticancer effect / [K. Ahmed, S. Changling, X. Shan *et al.*]. // *Journal of Liposome Research*. – 2020. – Vol. 30. – P. 285–296.
12. Mundekkad M. Nanoparticles in Clinical Translation for Cancer Therapy / M. Mundekkad, W. Cho. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – P. 1685–1710.
13. A modular approach for multifunctional polymersomes with controlled adhesive properties / [J. Petit, L. Thomi, J. Schultze *et al.*]. // *Soft Matter*. – 2017. – Vol. 14. – P. 894–900.
14. Buwalda S. Hydrogels for Therapeutic Delivery: Current Developments and Future Directions / S. Buwalda, T. Vermonden, W. Hennink. // *Biomacromolecules*. – 2017. – Vol. 18. – P. 316–330.
15. Atorvastatin-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs): strategy to overcome oral delivery drawbacks / [M. Elmowafy, H. Ibrahim, M. Ahmed *et al.*]. // *Drug Delivery*. – 2017. – Vol. 24. – P. 932–941.
16. Chauhan A. Dendrimers for Drug Delivery / Chauhan. // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23. – P. 938–947.
17. Progress in the Synthesis of Bifunctionalized Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane / M. Wang, H. Chi, K. Joshy, F. Wang. // *Polymers*. – 2019. – Vol. 11. – P. 2098–2118.
18. Mohamed M. Progress in the self-assembly of organic/inorganic polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) hybrids / M. Mohamed, K. Shiao-Wei. // *Soft Matter*. – 2022. – Vol. 18. – P. 5535–5561.
19. Zhou H. Polyhedral oligomeric silsesquioxane-based hybrid materials and their applications / H. Zhou, Q. Ye, J. Xu. // *Materials Chemistry Frontiers*. – 2016. – Vol. 1. – P. 212–230.

20. Morphology and thermomechanical properties of natural rubber vulcanizates containing octavinyl polyhedral oligomeric silsesquioxane / [L. Zhao, J. Li, Z. Li *et al.*]. // *Composites Part B: Engineering*. – 2018. – Vol. 139. – P. 40–46.
21. Design enhanced mechanical properties of polyacrylamide/chitosan hydrogels by tuning the molecular structure of hyperbranched polysiloxane / [S. Li, B. Li, L. Gong *et al.*]. // *Materials and Design*. – 2019. – Vol. 162. – P. 162–170.
22. Nano-Star-Shaped Polymers for Drug Delivery Applications / [D. Yang, M. Oo, G. Deen *et al.*]. // *Macromolecular Rapid Communications*. – 2017. – Vol. 38. – P. 1740–1764.
23. Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS)-Based Cationic Conjugated Oligoelectrolyte/Porphyrin for Efficient Energy Transfer and Multi-amplified Antimicrobial Activity / [J. Chen, J. Shan, Y. Xu *et al.*]. // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2018. – Vol. 10. – P. 34455–34463.
24. Akbari A. Silver and copper nanoparticles stabilized on ionic liquids-functionalized polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS): Highly active and recyclable hybrid catalysts / A. Akbari, A. Naderahmadian, B. Eftekhari-Sis. // *Polyhedron*. – 2019. – Vol. 171. – P. 228–236.
25. Supported Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane-Based (POSS) Materials as Highly Active Organocatalysts for the Conversion of CO<sub>2</sub>. / [C. Calabrese, L. Liotta, F. Giacalone *et al.*]. // *ChemCatChem*. – 2019. – Vol. 11. – P. 560–567.
26. Loman-Cortes P. Use of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) in Drug Delivery, Photodynamic Therapy and Bioimaging / P. Loman-Cortes, T. Huq, J. Vivero-Escoto. // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – P. 6453–6474.
27. Cordes D. Recent Developments in the Chemistry of Cubic Polyhedral Oligosilsesquioxanes / D. Cordes, P. Lickiss, F. Rataboul. // *Chemical Reviews*. – 2020. – Vol. 110. – P. 2081–2173.
28. POSS hybrid hydrogels: A brief review of synthesis, properties and applications / [S. Liu, R. Guo, C. Li *et al.*]. // *European Polymer Journal*. – 2021. – Vol. 143. – P. 1–21.

29. Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Polymers and Copolymers: A Review / [G. Li, L. Wang, H. Ni *et al.*]. // Journal of Inorganic and Organometallic Polymers. – 2001. – Vol. 11. – P. 123–154.
30. One-pot synthesis of bifunctional polyhedral oligomeric silsesquioxane: Full spectrum ratio of vinyl groups from 0 to 100% / [J. So, D. Shin, J. Kim *et al.*]. // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2022. – Vol. 113. – P. 502–512.
31. Synthesis, properties and applications of well-designed hybrid polymers based on polyhedral oligomeric silsesquioxane / [C. Wang, L. Zhou, Q. Du *et al.*]. // Polymer International. – 2022. – Vol. 71. – P. 379–392.
32. A novel polyhedral oligomeric silsesquioxanes derivative: Synthesis and characterization / [W. Wang, Y. Li, J. Wei *et al.*]. // Journal of Molecular Structure. – 2021. – Vol. 1246. – P. 1–8.
33. Facile Synthesis and Self-Assembly of Amphiphilic Polyether-Octafunctionalized Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane via Thiol-Ene Click Reaction. Polymers / Y. Xia, S. Ding, Y. Liu, Z. Qi. // Polymers. – 2017. – Vol. 9. – P. 251–264.
34. Biomass/polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposites: Advances in preparation strategies and performances / [J. Wang, W. Du, Z. Zhang *et al.*]. // Journal of Applied Polymer Science. – 2020. – Vol. 138. – P. 1–18.
35. Styryl-Functionalized Cage Silsesquioxanes as Nanoblocks for 3-D Assembly / [M. Laird, A. Lee, D. Dumitrescu *et al.*]. // Organometallics. – 2020. – Vol. 29. – P. 1896–1906.
36. POSS-based starlike hybrid helical poly(phenyl isocyanide)s: their synthesis, self-assembly, and enantioselective crystallization ability / [H. Zou, Q. Li, Q. Wu *et al.*]. // Polymer Chemistry. – 2021. – Vol. 12. – P. 3917–3924.
37. Kausar A. State-of-the-Art Overview on Polymer/POSS Nanocomposite / Kausar. // Polymer - Plastics Technology and Engineering. – 2017. – Vol. 56. – P. 1401–1420.
38. Kaneko Y. Preparation of Ammonium Functionalized Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes with High Proportions of Cagelike Decamer and Their Facile Separation / Y. Kaneko, K. Imai. // Inorganic Chemistry. – 2017. – Vol. 56. – P. 4133–4140.

39. Synthesis and Applications of Stimuli-Responsive Hyperbranched Polymers / D. Wang, Y. Jin, X. Zhu, D. Yan. // *Polymer Science*. – 2017. – Vol. 64. – P. 114–153 .
40. Saadati A. Biomedical application of hyperbranched polymers: Recent Advances and challenges / A. Saadati, M. Hasanzadeh, F. Seidi. // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2021. – Vol. 142. – P. 1–19.
41. Belgaonkar M. Hyperbranched Polymer-based Nanocomposites: Synthesis, Progress, and Applications / M. Belgaonkar, B. Kandasubramanian. // *European Polymer Journal*. – 2021. – Vol. 147. – P. 101–120.
42. Cuneo T. Recent advances on synthesis and biomaterials applications of hyperbranched polymers / T. Cuneo, H. Gao. // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. – 2020. – Vol. 12. – P. 1640–1666.
43. Massoumi B. A starch-based stimuli-responsive magnetite nanohydrogel as de novo drug delivery system / B. Massoumi, Z. Mozaffari, M. Jaymand. // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2018. – Vol. 117. – P. 418–426.
44. Mechanically tunable conductive interpenetrating network hydrogels that mimic the elastic moduli of biological tissue / V. Feig, H. Tran, M. Lee, Z. Bao. // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2740–2749.
45. Yuk H. Hydrogel bioelectronics / H. Yuk, B. Lu, X. Zhao. // *Chemical Society Reviews*. – 2019. – Vol. 48. – P. 1642–1667.
46. Innovative nano-carriers in anticancer drug delivery-a comprehensive review / [P. Dong, K. Rakesh, H. Manukumar *et al.*]. // *Bioorganic Chemistry*. – 2019. – Vol. 85. – P. 325–336.
47. Applications of Nanotechnology in Plant Growth and Crop Protection: A Review / [Y. Shang, M. Hasan, G. Ahammed *et al.*]. // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – P. 2558–2581.
48. Bhat S. Recent Advances in Structural Modifications of Hyperbranched Polymers and Their Applications / S. Bhat, Y. Ahmadi, S. Ahmad. // *Industrial and Engineering Chemistry Research*. – 2018. – Vol. 57. – P. 10754–10785.

49. One-Step Synthesis of Hyperbranched Polyesters. Molecular Weight Control and Chain End Functionalization / K. Wooley, C. Hawker, R. Lee, J. Frechet. // *Polymer Journal*. – 2018. – Vol. 26. – P. 187–197.
50. Self-Condensing Vinyl Polymerization of a Switchable Chain Transfer Monomer for Facile Star-Shaped Block Copolymers / Y. Sudo, R. Kawai, Y. Nabae, T. Hayakawa. // *Applied Surface Science*. – 2018. – Vol. 474. – P. 187–193.
51. Bednarek M. Branched Aliphatic Polyesters by Ring-Opening (Co)Polymerization / Bednarek. // *Polymer Science*. – 2016. – Vol. 58. – P. 27–58.
52. Simultaneously reinforcing and toughening epoxy network with a novel hyperbranched polysiloxane modifier / H. Liu, X. Gao, B. Deng, G. Huang. // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2018. – Vol. 135. – P. 1–10.
53. Reactivity-controlled synthesis of  $A_2 + B_3$  type soluble hyperbranched polymers from aromatic diamines and cyanuryl chloride via a coupled monomer method / [Y. Shibasaki, R. Sasahara, Y. Hoshino *et al.*]. // *Materials Today Communications*. – 2020. – Vol. 24. – P. 1378–1391.
54. Bandyopadhyay A. Hyperbranched Polymers for Biomedical Applications / A. Bandyopadhyay, S. Sengupta, T. Das. – Singapore: Chemistry and Materials Science, 2018. – 178 p.
55. Wang J. Superelastic and pH-Responsive Degradable Dendrimer Cryogels Prepared by Cryo-Aza-Michael Addition Reaction / J. Wang, H. Yang. // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 11–21.
56. Thermo- and pH-Responsive, Coacervate-Forming Hyperbranched Poly( $\beta$ -amino ester)s for Selective Cell Binding / [D. Zhou, L. Pierucci, Y. Gao *et al.*]. // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2017. – Vol. 9. – P. 5793–5802.
57. Zhao N. Advances in Delivery Systems for Doxorubicin / N. Zhao, M. Woodle, A. Mixson. // *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*. – 2018. – Vol. 5. – P. 111–119.

58. Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems / [A. Pugazhendhi, T. Edison, B. Velmurugan *et al.*]. // *Life Sciences*. – 2018. – Vol. 200. – P. 26–51.
59. First step towards a model system of the drug delivery network based on amide-POSS nanocarriers / K. John, M. Malik, M. Janeta, S. Szafert. // *RSC Advances*. – 2017. – Vol. 7. – P. 8394–8401.
60. Targeted drug release system based on pH-responsive PAA-POSS nanoparticles / [W. Kim, E. Lee, Y. Kwon *et al.*]. // *RSC Advances*. – 2022. – Vol. 12. – P. 18209–18214.
61. Piorecka K. Novel Polyhedral Silsesquioxanes [POSS(OH)<sub>32</sub>] as Anthracycline Nanocarriers—Potential Anticancer Prodrugs / K. Piorecka, J. Kurjata, W. Stanczyk. // *Molecules*. – 2020. – Vol. 26. – P. 47–62.
62. Fabrication of pH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive polyhedral oligomeric silsesquioxane self-assembled fluorescent vesicles for enhanced in vivo anti-tumor efficacy / [S. Ren, W. Shi, W. Li *et al.*]. // *Nanomedicine*. – 2022. – Vol. 17. – P. 671–682.
63. Rezaie J. Functionalization of halloysite nanotubes via grafting of polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) nanoparticles for paclitaxel drug delivery / J. Rezaie, A. Akbari. // *Materials Letters*. – 2022. – Vol. 315. – P. 215–245.
64. Construction and application of pH-triggered cleavable hyperbranched polyacylhydrazone for drug delivery / [L. Zhu, C. Tu, B. Zhu *et al.*]. // *Polymer Chemistry*. – 2011. – Vol. 2. – P. 1761–1768.
65. Design and synthesis of thermo-responsive hyperbranched poly(amine-ester)s as acid-sensitive drug carriers / [Y. Pang, J. Liu, Y. Su *et al.*]. // *Polymer Chemistry*. – 2021. – Vol. 2. – P. 1661–1670.
66. Sequential release of autophagy inhibitor and chemotherapeutic drug with polymeric delivery system for oral squamous cell carcinoma therapy / [W. Saiyin, D. Wang, L. Li *et al.*]. // *Molecular Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1662–1675.
67. Silsesquioxane-based nanoparticles formed via hydrolytic condensation of organotriethoxysilane containing hydroxy groups / [H. Mori, M. G. Lanzendörfer, A. H. Muller *et al.*]. // *Macromolecules*. – 2004. – Vol. 37. – P. 5228 – 5238.

68. Гуменна М. А. Синтез і дослідження поліедральних олігосилсесквіоксан-поліолів та органо-неорганічних композитів на їх основі: дис. канд. хім. наук: 02.00.06 / Гуменна Мар'яна Анатоліївна – Київ, 2009. – 134 с.
69. Protic and aprotic anionic oligomeric ionic liquids / [V. Shevchenko, A. Stryutsky, N. Klymenko *et al.*]. // *Polymer*. – 2014. – Vol. 55. – P. 3349–3359.
70. Pohl H. Determination of Carboxyl End Groups in Polyester, Polyethylene Terephthalate / Pohl. // *Analytic Chemistry*. – 2014. – Vol. 26. – P. 1614–1616.
71. Su K. Fourier Transform Infrared Spectroscopy as a Cancer Screening and Diagnostic Tool: A Review and Prospects / K. Su, W. Lee. // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – P. 115–134.
72. Proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: the fingerprints of cancer / [R. Garcia-Figueiras, S. Baleato-Gonzalez, A. Padhani *et al.*]. // *Diagnostic And Interventional Radiology*. – 2016. – Vol. 22. – P. 75–89.
73. Fan X. “Breathing” unimolecular micelles based on a novel star-like amphiphilic hybrid copolymer / X. Fan, Z. Wang, C. He. // *Journal of Materials Chemistry*. – 2015. – Vol. 3. – P. 4715–4722.
74. Synthesis and self-assembly behavior of pH-responsive star-shaped POSS-(PCLP(DMAEMA-co-PEGMA))<sub>16</sub> inorganic/organic hybrid block copolymer for the controlled intracellular delivery of doxorubicin / [L. Li, B. Lu, Q. Fan *et al.*]. // *Royal Society of Chemistry Advances*. – 2016. – Vol. 6. – P. 61630–61640.