

О. Л. Паюк^{1,2}, О. С. М'ягкота¹, З. Я. Надашкевич¹,
 О. З. Комаровська-Порохнявець², О. С. Заїченко¹
 Національний університет "Львівська політехніка",
¹кафедра органічної хімії,

²кафедра технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології

АНТИМІКРОБНІ ПРИРОДНО-СИНТЕТИЧНІ КОПОЛІМЕРИ НА ОСНОВІ КСАНТАНОВОЇ КАМЕДИ

© Паюк О. Л., М'ягкота О. С., Надашкевич З. Я., Комаровська-Порохнявець О. З.,
 Заїченко О. С., 2016

Графт-кополімери на основі ксантанової камеди (КМК) та прищеплених синтетичних ланцюгів різної природи синтезовано полімеризацією, ініційованою RedOx системами сіль церію – КМК, сіль феруму – КМК. Досліджено кінетичні параметри перебігу процесу полімеризації. Досліджено структурні, реологічні, плівкоутворювальні властивості одержаних кополімерів, а також ефективність використання одержаних кополімерів як носіїв антимікробних препаратів.

Ключові слова: радикальна полімеризація, сіль церію, камедь ксантанова, графт-кополімер.

O. L. Paiuk, O. S. Miagkota, Z. Ja. Nadashkevych,
 O. Z. Komarovsra-Porohniavets, O. S. Zaichenko

ANTIMICROBIAL NATURAL/SYNTHETIC COPOLYMERS BASED ON XANTHAN GUM

© Paiuk O. L., Miagkota O. S., Nadashkevych Z. Ja., Komarovsra-Porohniavets O. Z., Zaichenko O. S., 2016

Graft copolymers based on xanthan gum and synthetic graft chains of different nature were synthesized by polymerization initiated with RedOx systems cerium salt – xanthan gum, iron salt – xanthan gum. The kinetic parameters of polymerization behavior were investigated. We explored structural, rheology, film-forming properties of synthesized copolymers. The efficiency obtained using copolymers as carriers of antimicrobial agents.

Key words: radical polymerization, cerium salt, xanthan gum, graft copolymer.

Постановка проблеми. Сьогодні застосування матеріалів природного походження набуває особливої актуальності у зв'язку із загостренням екологічних проблем, дефіцитом і дорожнечою синтетичних матеріалів. У зв'язку з цим все більшого значення набуває розроблення нових матеріалів, зокрема косметичного та лікувального призначення, на основі поновлюваної природної сировини [1]. У складі ксантанової камеди переважно дешеві та доступні полісахариди мікробного синтезу, які тим не менш для розширення спектра використання у косметичці та медицині потребують модифікації реологічних характеристик та покращення плівкотвірної здатності. Значно поліпшити фізико-хімічні властивості полісахаридів можна їх модифікацією радикально ініційованим прищепленням функціональних полімерних ланцюгів.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Полісахариди знаходять практичне застосування завдяки своїм унікальним властивостям – здатності до біодеградації, розчинності у воді, біологічної активності, відсутності токсичності, адгезійної здатності [2]. Особливо цікавими є полісахариди, що синтезуються мікроорганізмами. Багато таких полісахаридів біологічно активні та підвищують стійкість до вірусних та бактеріальних інфекцій, мають протипухлинну дію, а також антигенну специфічність. Вказані властивості зумовлюють використання полісахаридів мікробного походження як діагностикуми, замінники плазми крові тощо. Завдяки гелетвірним та реологічним

властивостям мікробні полісахариди використовують як згущувачі сиропів та косметичні засоби, для упакування продуктів та протравлювання насіння. Водні розчини полісахаридів надзвичайно стабільні в широких межах рН та температури, тому знаходять застосування при видобуванні нафти та газу [3]. Модифікувати молекули гліканів можна фізичними та хімічними способами. Фізичні та біологічні модифікації змінюють тільки молекулярну масу полісахариду, і тим самим змінюють фізико-хімічні властивості та біологічну активність [4]. Хімічну модифікацію найчастіше використовують для зміни структури та властивостей гліканів щепленням на інші групи завдяки наявності численних гідроксильних груп. Це дає змогу значно збільшити розчинність у воді та біологічну активність полісахаридів. Модифікація недорогих полісахаридів наділяє вихідну молекулу якостями, які дають їй змогу замінити дорожчий вуглевод [5]. Одним із перспективних способів модифікації полісахаридів є прищеплення ланцюгів синтетичних функціональних полімерів. Можна сказати, що найперспективнішими методами такої модифікації є “прищеплення до” (*grafting to*) та “щеплення від” (*grafting from*). Процес кополімеризації за методом “щеплення від” (*grafting from*) являє собою зростання полімерних прищеплених ланцюгів безпосередньо з молекули полісахариду [6,7]. Радикали можуть утворюватись вздовж полісахаридного ланцюга в присутності хімічних ініціаторів або внаслідок опромінення.

Можливість модифікації полісахаридів дає змогу використовувати їхні похідні в таких біомедичних областях, як створення функціональних антимікробних покриттів для імплантів, регенерація тканин (особливо хрящових), створення систем для доставки ліків та іммобілізації клітин [8,9].

Завдяки хорошим адгезійним властивостям природних полісахаридів [10] перспективним є створення на їх основі трансдермальних систем доставки лікарських препаратів. Відомо [11], що для забезпечення необхідних параметрів контрольованого вивільнення фармацевтичних препаратів у системах трансдермальної доставки потрібні не лише хороші адгезійні властивості, а й еластичність та відповідні плівкотвірні характеристики. Цього можна досягти, контролюючи реологічні параметри.

Модифікація ксантанової камеді методом радикальної полімеризації, ініційованої окисно-відновною системою за участю солей металів змінної валентності як окислювачів, та прищеплення функціональних ланцюгів синтетичних полімерів до молекул полісахаридів дасть змогу розширити спектр їх використання не тільки як компонентів косметичних засобів та харчових добавок, але й як медичних носіїв трансдермальної дії.

Мета роботи – отримання полімерів, що поєднують у своїй структурі фрагменти синтетичних та природних сполук для надання можливості регулювання реологічних властивостей розчинів, покращення плівкотвірної здатності та дослідження можливості використання одержаних кополімерів як носіїв лікарських препаратів.

Експериментальна частина. Матеріали. Діамоній церію (IV) нітрат (98 %) марки Sigma-Aldrich ($M_w=548$ г/моль) та ксантанову камедь марки Xantan Ketrol ($M_w=162$ г/моль) використовували без додаткового очищення, бутилакрилат (БАК) (98 %) марки Sigma-Aldrich та N-вініл-2-піролідон (NVP) марки Merck – очищали перегонкою у вакуумі; вінілацетат (ВА) (99 %) – очищали перегонкою. Малейновий ангідрид (МА) марки Fluka – очищали сублимацією у вакуумі. ($M_w=98$ г/моль, $T_{пл} = 325$ K[12]).

Розчинники використовували кваліфікації “ХЧ” або “ОСЧ”. Використовували ацетон, гексан, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамід (ДМФА), етанол марки СФЕРА СІМ.

Методи. Синтез полімерів. Кополімери на основі КМК синтезовано шляхом прищеплення ланцюгів синтетичного полімеру до молекул полісахариду. Синтез *графт*-кополімерів на основі КМК здійснювали радикальною полімеризацією вінілових та акрилових мономерів в ДМФА та у ДМФА:Н₂О= 4:2 та 100:1 м.ч. Як ініціатори використовували RedOx системи Ce^{4+} – КМК, Fe^{3+} – КМК. Концентрація мономеру у реакційній масі становила 1 моль/л.

Синтез здійснювали в плоскодонних суцільнопоаяних каліброваних дилатометрах об’ємом 15 мл з ціною поділки 0,01 мл при постійному перемішуванні магнітною мішалкою. Температура

проведення синтезу $T=298$ К. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостату з точністю $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Процес контролювали за показами дилатометра. Одержані кополімери промивали ацетоном, виділяли переосадженням в гексан та сушили до постійної маси. Після цього визначали вихід одержаного полімеру.

Характеристика полімерів. Хімічну структуру кополімерів у таблетці KBr, вазеліновому маслі або в плівках з розчину у ацетоні досліджували ІЧ-спектроскопією на приладі Specord-M80. Структуру розгалужених кополімерів підтверджено елементним аналізом на Нітроген. Кінематичну в'язкість розчинів полімерів визначали з використанням віскозиметрів типу ВПЖ-1 та ВПЖ-2, динамічну в'язкість визначали за допомогою ротаційного віскозиметра Rheotest 2.1, плівкотвірну здатність вихідного полісахариду та його похідних – за методом наливу, адгезійну здатність – за методом ґратчастих надрізів [13]; досліджували антимікробну активність суспензії левоміцетину з синтезованим полімером – методом дифузії речовин в агар.

Вміст ланок N визначали за даними елементного аналізу на Нітроген [14]. Якщо за даними аналізу вміст N у синтезованому кополімері a_1 мас. %, то вміст NBP дорівнюватиме (A , % мас.):

$$A = \frac{a_1}{B}, \quad (1)$$

де B – вміст N у молекулі NBP , $[N]=12,6$ % мас.

Результати та їх обговорення. Відомо [6], що механізм утворення вільних радикалів за участі RedOx систем з іонами церію (IV) та природного вуглеводу може відбуватись двома шляхами: через утворення комплексу з гідроксильними групами полімерного ланцюга сахариду та через розкриття полісахаридного кільця.

Залежно від “атаки” йоном церію ланки полісахариду можливе утворення радикалів різної будови (рис. 1).

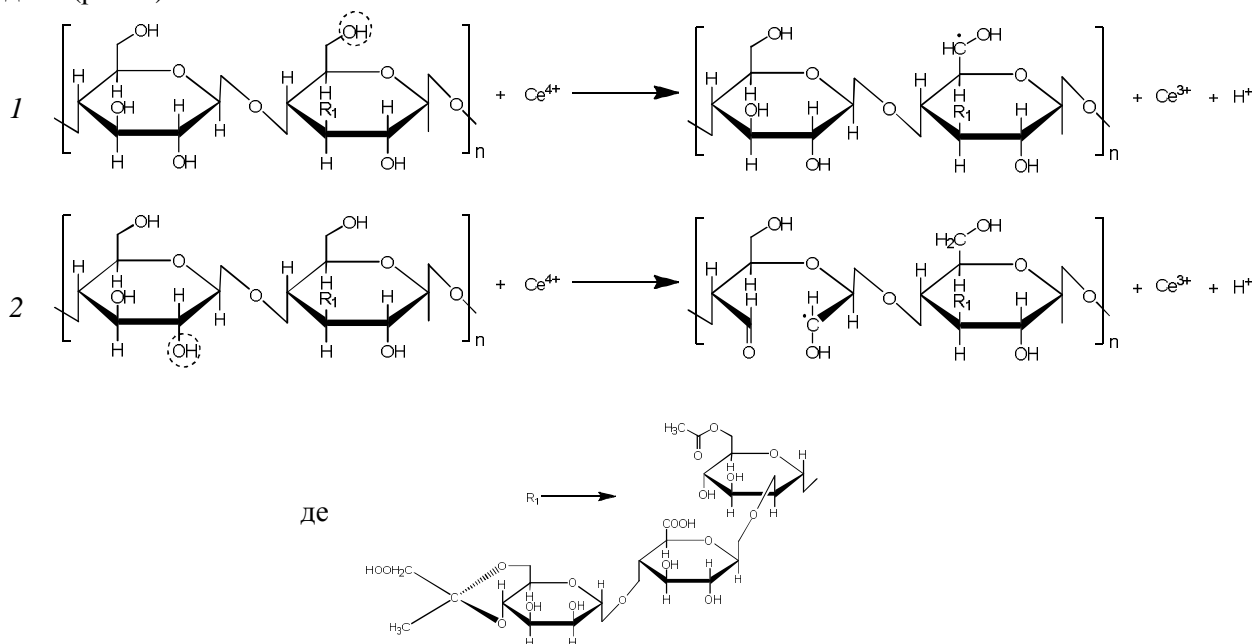


Рис. 1. Загальна схема утворення вільних радикалів у системі КМК – сіль Ce^{4+}

1 – утворенням комплексів з OH -групами полімерного ланцюга; 2 – розкриттям полісахаридного кільця

Відповідно до схеми утворюються полісахариди з прищепленими ланками синтетичних полімерів. Схематичне зображення *графт*-кополімеру, одержаного в результаті полімеризації за вільно радикальним механізмом з використанням RedOx систем Ce^{4+} – КМК, Fe^{3+} – КМК та NBP , БАК, ВА, МА, подано на рис. 2.

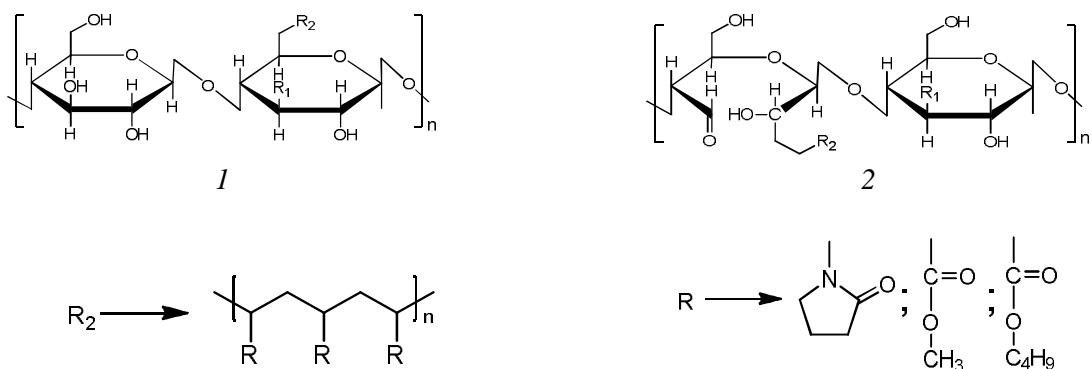


Рис. 2. Структурна будова КМК з прищепленими ланцюгами полі-НВП, полі-БАК, полі-(ВА-ко-МА):
 1 – структурна будова модифікованої КМК, отриманої внаслідок утворення вільних радикалів за участі ОН-груп ланцюга полісахариду; 2 – структурна будова модифікованої КМК, отриманої внаслідок утворення вільних радикалів через розкриття полісахаридного кільця

Видно (рис. 3, 4), що спостерігається звичайна для радикальної полімеризації залежність швидкості процесу від концентрації ініціуючої системи. Визначений порядок реакції за ініціатором близький до одиниці, що свідчить про переважно лінійний механізм обриву радикалів.

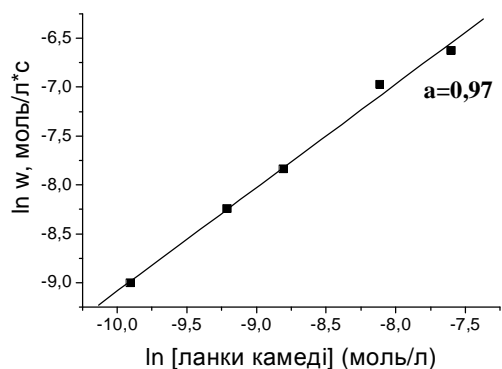


Рис. 3. Залежність швидкості полімеризації від концентрації ініціуючої системи Ce^{4+} – ксантанова камедь $[\text{ланка КМК}]/[\text{Ce}^{4+}]$ (мол)=1:1, мономер НВП, $[\text{НВП}]=1$ моль/л, розчинник – ДМФА, $T=298 \text{ K}$

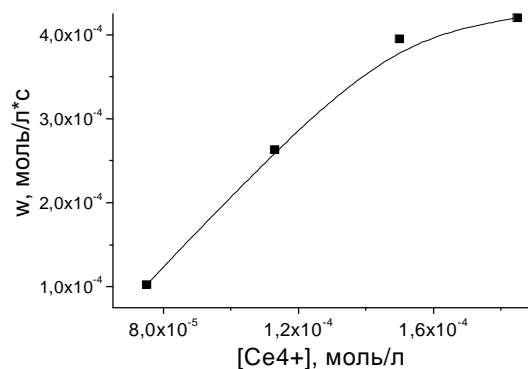


Рис. 4. Залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації катіонів церію в системі ($[\text{ланка камеді}]=3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л), мономер НВП, $[\text{НВП}]=1$ моль/л, розчинник – ДМФА, $T=298 \text{ K}$

Із зменшенням кількості Ce(IV) в редокс-системі швидкість полімеризації зменшується за умови невеликої концентрації відновника в системі (рис. 4), у випадку, коли концентрація полісахариду доволі висока, зменшення концентрації катіонів церію не впливає на зменшення швидкості полімеризації. Але слід зазначити, що зменшення концентрації катіонів церію в системі призводить до припинення полімеризації при невисоких конверсіях. Це свідчить про неефективний розхід катіонів церію в окисно-відновній системі на побічні реакції.

Для створення композицій медичного або косметологічного призначення перспективнішим для модифікації полісахаридів методом радикального прищеплення є ініціювальні системи за участю солей заліза. Катіони заліза є важливими мікроелементами в організмі і беруть участь у багатьох біологічних процесах.

Швидкості полімеризації, ініційованої системою полісахарид: Fe(III) є нижчі за швидкості полімеризації, ініційованої аналогічною системою за участі солі церію, але видно (рис. 5), що із збільшенням концентрації катіонів заліза в системі підвищується швидкість полімеризації і збільшується конверсія.

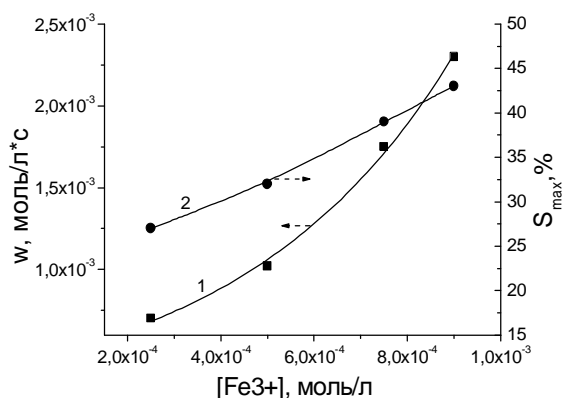


Рис. 5. Залежність швидкості полімеризації (1) та максимального ступеня перетворення (2) NBП від концентрації катіонів заліза в системі ($[ланка\ камеді]=5,0 \times 10^{-4}$ моль/л), мономер NBП, $[NBП]=1,0$ моль/л, розчинник – ДМФА, $T=298\text{ K}$

Ксантанова камедь не розчинна в ДМФА, тому ініціювання полімеризації відбувається завдяки взаємодії катіонів церію з протонами, що знаходиться в α -положенні біля гідроксильної групи в мікрогелевих частинках, диспергованих у середовищі. Прищеплення ланок полівінілпіролідону збільшує розчинність полісахариду у ДМФА, і утворений цільовий продукт переходить у розчин. У воді полісахарид утворює в'язкі розчини. Тому полімеризацію досліджували в суміші розчинників ДМФА: H_2O .

З рис. 6 видно, що додавання навіть невеликої кількості води призводить до сильного зростання швидкості полімеризації, що, на нашу думку, пояснюється не тільки підвищенням швидкості окисно-відновного ініціювання [15] при додаванні води, а й появою нових доступних центрів ініціювання в макромолекулах камеді завдяки їх набряканню в суміші вода – ДМФА.

Швидкість полімеризації нерозчинного у воді бутілакрилату є нижчою порівняно зі швидкістю полімеризації гідрофільного NBП. Це можна пояснити утрудненням взаємодії гідрофільних радикалів, що локалізовані в клубках з молекул КМК, з гідрофобним мономером. Визначений порядок полімеризації БАК при ініціюванні дорівнює 0,5, що є характерним для квадратичного обриву радикалів, і, очевидно, спричинений локалізацією гідрофобних полібутілакрилатних радикалів у міцелоподібних локальних структурах, утворюваних у результаті прищеплення до молекул КМК (рис. 7). Визначена константа швидкості прищеплювальної полімеризації БАК ($K=5,1 \cdot 10^{-2}$ л/(моль·с)) є на два порядки меншою за константу швидкості прищеплювальної полімеризації NBП (3,3 л/(моль·с)).

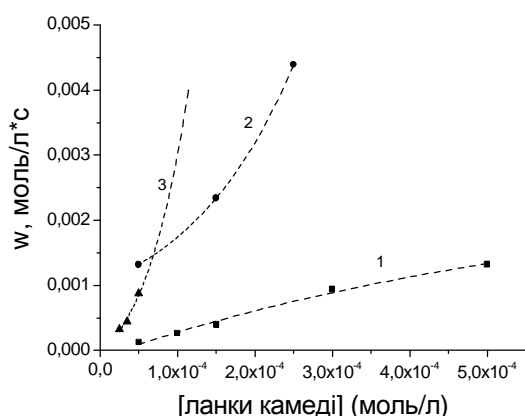


Рис. 6. Залежність швидкості полімеризації від концентрації ініціуювальної системи Ce^{4+} – ксантанова камедь, розчинник: 1 – ДМФА; 2 – суміш ДМФА: H_2O ($[H_2O]=1\%$); 3 – суміш ДМФА: H_2O ($[H_2O]=33\%$) ($[ланка\ камеді]/[Ce^{4+}]$ (мол) = 1:1 ; $[NBП]=1,0$ моль/л, $T=298\text{ K}$)

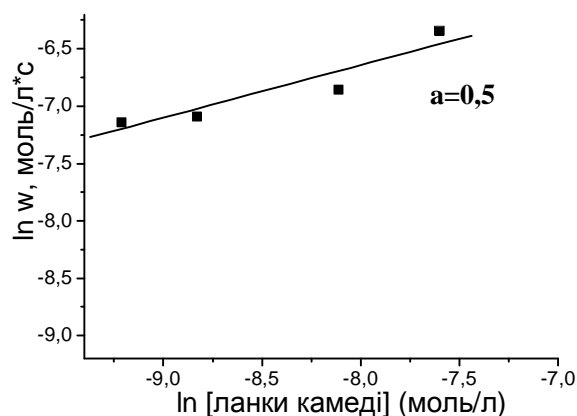


Рис. 7. Залежність швидкості полімеризації від концентрації ініціуювальної системи ксантанова камедь – $Ce(IV)$, мономер БАК, $[БАК]=1,0$ моль/л, розчинник ДМФА, $T=298\text{ K}$

Структуру гібридних КМК – синтетичних кополімерів підтверджено аналізом ІЧ-спектрів (рис. 8) та елементним аналізом на Нітроген.

Рис. 8. ІЧ-спектри вихідної ксантанової камеді (1) та (ксантанова камедь)-графт-полівінілпіролідон (2), (ксантанова камедь)-графт-полі(вінілацетат-ко-малеїновий ангідрид) (3) та (ксантанова камедь)-графт-полібутілакрилат (4)



Смуга поглинання в області 3800–3200 cm^{-1} зумовлена поглинанням –ОН груп полісахаридів, різною мірою зв’язаних водневими зв’язками, 1100–1020 cm^{-1} – валентними коливаннями етерної і гідроксильної груп С-О. Для всіх модифікованих і вихідних полісахаридів спостерігаються смуги в області 920 cm^{-1} , 850 cm^{-1} і 720 cm^{-1} , які належать до валентних, деформаційних та пульсуючих коливань кільця. Карбонільні фрагменти, які входять до структури КМК, проявляються на спектрі в області 1700 cm^{-1} . У результаті прищеплення ланцюга полі(НВП) з’являється смуга поглинання в області 1690 cm^{-1} , зумовлені коливанням карбоксильної групи вінілпіролідону, та смуга в області 1280 cm^{-1} , зумовлена валентними коливаннями –С-N-фрагмента. В спектрах модифікованої КМК з прищепленими ланцюгами полібутилакрилату та кополімеру ВА та МА в області 1730–1750 cm^{-1} спостерігається смуга поглинання, зумовлена валентними коливаннями естерного карбонілу, інтенсивність цієї смуги є значно більшою порівняно з інтенсивністю смуги карбонільного фрагмента вихідної ксантанової камеді. Також з’являються смуги в області 1170 – 1200 cm^{-1} , які належать до асиметричних валентних коливань естерних фрагментів бутилакрилату та вінілацетату.

За даними елементного аналізу на Нітроген встановлено, що синтезовані кополімери містять 20–70 % мас. Полі(НВП) залежно від виду та кількості ініціатора.

Прищеплення полімерних ланцюгів до полісахаридного ланцюга є ефективнішим при використанні ініціатора з співвідношенням катіонів металу до ланки КМК 1:1 для Се(IV), та 2:1 для Fe(III) та при використанні меншої кількості ініціатора (табл. 1).

Таблиця 1

Ступінь прищеплення графт-кополімерів, синтезованих з використанням ініціувальної системи Me^{n+} – ксантанова камедь, $[\text{NBP}] \gg 1.0$ моль/л, 298 К

Природа катіону в редокс системі	% ксантанової камеді на мономер	Співвідношення камедь ксантанова: Me^{n+} (ланка камеді/моль Me^{n+})	Конверсія НВП S, %	Вміст у кополімері [N], %	Ступінь прищеплення полі НВП до камеді, %
Ce^{4+}	50	2:1	26,86	6,87	54,50
	30	2:1	38,93	6,73	52,5
	15	1:1	21,53	9,20	73,02
	15	2:1	9,07	6,63	64,50
	10	1:1	9,63	9,80	77,78
Fe^{3+}	50	1:1	22,24	2,28	18,10
	50	1:2	50,53	4,52	35,87

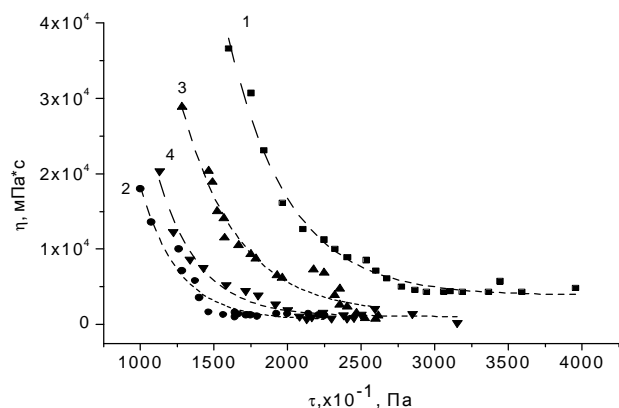
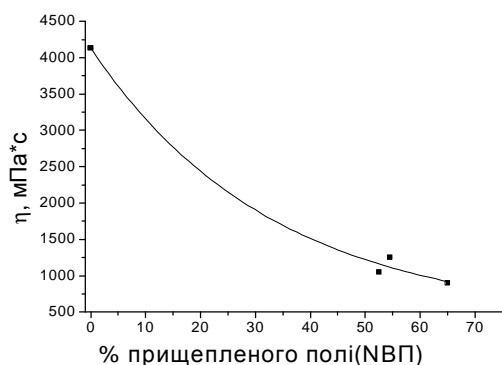


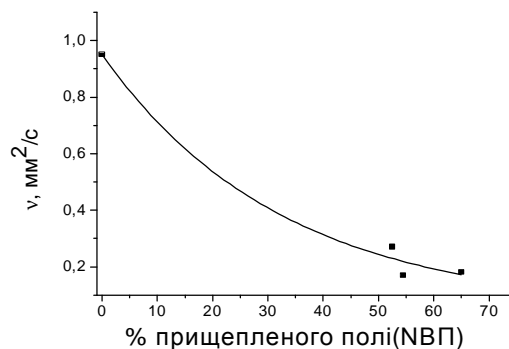
Рис. 9. Залежність динамічної в'язкості розчинів ксантанової камеді (1) та ксантанової камеді з прищепленими ланцюгами полівінілпіролідону (2–4); кількість прищепленого полівінілпіролідону до ксантанової камеді: 65 %(2); 52,5 %(3); 54,5 %(4) ($[\text{полімер}] = 1,6 \text{ \% на } H_2O$)

Визначення реологічних властивостей водних розчинів ксантанової камеді та вихідної ксантанової камеді. На рис. 9 зображено реологічні криві, що показують залежність динамічної в'язкості водних розчинів ксантанової камеді та ксантанової камеді з прищепленими ланцюгами полі(НВП) від напруги зсуву. Видно, що чинником, який визначає величину динамічної в'язкості та значення напруги зсуву, за якої спостерігаються переходи до в'язкотекучого стану та стану "вільної течії", є насамперед кількість прищепленого полі(НВП).

На рис. 10 показано графічні залежності динамічної (1) та кінематичної (2) в'язкості від кількості прищепленого кополімеру. Спостерігається зменшення як динамічної (1), так і кінематичної (2) в'язкості зі збільшенням кількості прищеплених синтетичних ланцюгів до ланцюга полісахариду, про що свідчить залежність величини в'язкості "вільної течії" від кількості прищеплених полімерних ланцюгів. Це пояснюється утрудненням утворення міжмолекулярних водневих зв'язків між полісахаридними ланцюгами в результаті прищеплення полімерних ланцюгів.



1



2

Рис. 10. Залежність величини (1) динамічної в'язкості у стані "вільної течії", (2) кінематичної в'язкості розчинів ксантанової камеді та ксантанової камеді з прищепленими ланцюгами полі-НВП від кількості прищепленого полімеру ($[\text{полімер}] = 1,6 \text{ \% на } H_2O$)

Прищеплення ланок гідрофобного полімеру суттєво зменшує динамічну та кінематичну в'язкість водних розчинів цих полімерів порівняно з розчинами вихідної ксантанової камеді та ксантанової камеді з прищепленими ланками гідрофільного полімеру приблизно однакового вмісту (рис. 11, 12).

Реологічні дослідження водних розчинів модифікованої ксантанової камеді свідчать про можливість регулювання реологічних характеристик водних розчинів вмістом та природою прищепленого полімеру.

Результати визначення плівкоутворювальної та адгезійної здатностей за методом ґратчастих надрізів [13] показали суттєве покращення плівкотвірних властивостей модифікованих ксантанових камедей порівняно із вихідними полісахаридами.

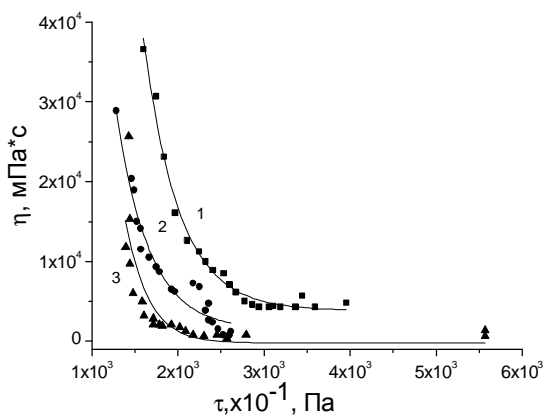


Рис. 11. Залежність динамічної в'язкості розчинів ксантанової камеді (1) та ксантанової камеді з прищепленими ланцюгами полі-NВП (2) та полі-БАК (3); кількість прищепленого полімеру до ксантанової камеді: полі-NВП- 52,5 %(2); полі-БАК-48 %(3) ([полімер]=1,6 % на H₂O)

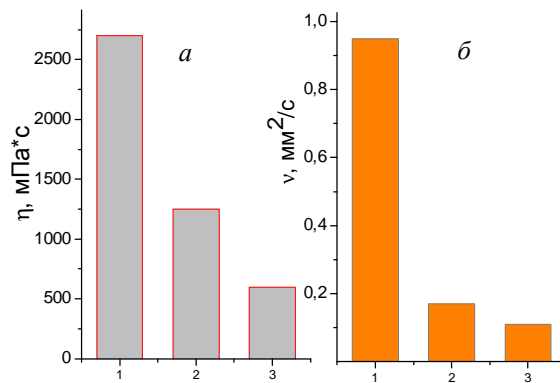


Рис. 12. Залежність величини динамічної в'язкості у стані "вільної течії" (а) та кінематичної в'язкості (б) розчинів ксантанової камеді (1а, 1б) та ксантанової камеді з прищепленими ланцюгами полі(NВП) (2а, 2б) та полі(бутилакрилату) (3а, 3б)

Надалі досліджували ефективність використання плівок з модифікованих ксантанових камедей як носіїв антимікробних препаратів.

Дослідження антимікробних властивостей модифікованих ксантанових камедей. За методом дифузії речовини в агар встановлено, що полімерні суспензії левоміцетину проявили бактерицидну дію на грам-негативну культуру бактерії *Escherichia coli* в зоні затримки росту 18,0–22,0 мм порівняно з контрольними зразками полімерних суспензій. Проте грам-позитивна бактерія *Staphylococcus aureus* є малочутлива до дії препарату на основі модифікованої камеді та левоміцетину.

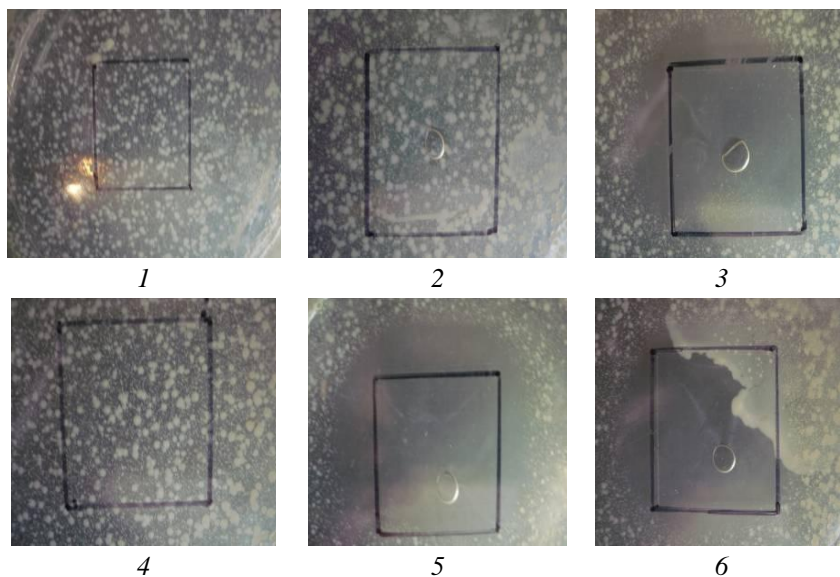


Рис. 13. Кількість КУО *E.coli* на межі контакту із полімерними зразками: 1 – контроль (130±8 КУО); 2 – полімерний носій № 2 без препарату (125±6 КУО); 3 – полімерний носій № 2 з левоміцетином (0 КУО); 4 – полімерний носій № 8 без препарату (121±7 КУО); 5 – полімерний носій № 8 з левоміцетином (0 КУО); 6 – полімерний носій № 10 з левоміцетином (0 КУО)

З метою встановлення кількісних показників бактерицидної дії досліджуваних полімерних суспензій на ріст тест-культур бактерій було здійснено додаткові дослідження, під час яких зразки

полімерів наносили в об'ємі 0,02 мл на стерильні скельця площею 576 мм² (як контроль ними були скельця без полімеру), які розкладали у стерильні чашки Петрі і заливали 0,7 % м'ясо-пептонним агаром, до якого попередньо внесли культуру бактерій *Escherichia coli* і *Staphylococcus aureus* у вигляді суспензії у фізіологічному розчині з мікробним навантаженням 10⁶ КУО в 1мл. Після інкубації підраховували кількість колоній утворюючих одиниць (КУО) мікроорганізмів в контрольних та досліджуваних зразках.

Встановлено, що препарати на основі модифікованої камеді та левоміцетину пригнічують життєздатність клітин бактерій *S. aureus* на 25–36 % порівняно з контролем. При цьому культура бактерій *E.coli* виявилась високочутливою до дії препаратів на основі синтезованих полімерів, про що свідчить відсутність КУО по всій площі нанесеного зразка полімерної суспензії та наявність стерильної зони (8–10 мм) навколо скельця з полімером (рис. 13).

Висновки. За допомогою суспензійної вільно радикальної полімеризації, ініційованої RedOx системами Ce⁴⁺- камедь, Fe³⁺ – камедь одержано гібридні кополімери на основі ксантанової камеді з прищепленими ланцюгами синтетичних функціональних полімерів. Структуру *графт*-кополімерів підтверджено аналізом ІЧ-спектрів та елементним аналізом. Досліджено їх реологічні властивості та встановлено суттєве зменшення динамічної та кінематичної в'язкості гібридних кополімерів порівняно із вихідними полісахаридами. Одержані кополімери водорозчинні, мають кращі адгезійні та плівкотвірні властивості ніж вихідна ксантанова камедь. Досліджено ефективність використання синтезованих кополімерів як антимікробних плівкотвірних матеріалів.

1. Babu R. P, O'Connor K., Seeram R. Current progress on bio-based polymers and their future trends. *Progress in Biomaterials*. – 2013. – Vol. 2. – No. 8. Available at <http://www.progressbiomaterials.com/content/2/1/8>.
2. Адсорбція йонів важких металів хітозаном, зшитим глутаровим альдегідом / Т. Будняк, Е. Яновська, М. Іщенко [та ін.] / Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. – 2014. – № 1(50). – С. 35–38.
3. Волова Т. Г. Биотехнология: учеб. пособие / Т. Г. Волова. – Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения Российской Академии наук, 1999. – 252 с.
4. Cumpstey I. Chemical Modification of Polysaccharides / I. Cumpstey // *International scholarly research notices*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 27.
5. Industrial gums: polysaccharides and their derivatives. third edition / [edited by Roy Whistler, James N. Bemiller]. – San Diego: Academic Press, Inc. a division of harcourt brase & company, 1990. – P. 657.
6. Gürdağ G. Cellulose Graft Copolymers Synthesis, Properties, and Applications / G. Gürdağ, S.Sarmad // *Polysaccharide Based Graft Copolymers* [edited by Kalia S., Saaba M.W.]. – Heidelberg: Springer, 2013. – P. 15–57.
7. Wen-Fu L. Graft copolymerization of 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate onto styrene–butadiene–styrene triblock copolymer / L. Wen-Fu, C. Chien-Yu // *Journal of Elastomers & Plastics*. – 2015. – Vol. 47(2). – P. 103–116.
8. Братская С. Ю. Полислойные и ковалентно привитые функциональные покрытия на основе полисахаридов / С. Ю. Братская // *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук*. – 2009. – № 2. – С. 84–92.
9. Baldwin, Aaron D. Polysaccharide-Modified Synthetic Polymeric Biomaterials / Aaron D. Baldwin, Kristi L. Kiick // *Biopolymers peptide science*. 2010. – Vol. 94(1). – P. 128–140.
10. Jin W. L. Bioadhesive-Based Dosage Forms: The Next Generation / L. W. Jin, J. H. Park, J. R. Robinson // *Journal of Pharmaceutical*. – 2000. – Vol. 89. – P. 850–866.
11. Ратушний С.В. Дослідження адгезійних композицій на основі полівінілпіролідону для створення матричної трансдермальної терапевтичної системи / С. В. Ратушний, В. Є. Буцька, Т. О. Шитєєва // *Фармацевтичний журнал*. – 2012. – № 1(13). – С. 68–72.
12. Молдавский Б. Л. Малениновый ангидрид и малениновая кислота / Б. Л. Молдавский, Ю. Д. Керсон. – М.: Химия, 1976. – 88 с.
13. Багажков С. Г. Практикум по технологии лакокрасочных покрытий / С. Г. Багажков, Н. А. Суханова. – М.: Химия, 1982. – 240 с.
14. Торопцева А. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений / А. М. Торопцева, К. В. Белгородская, В. М. Бондаренко. – Л.: Химия, 1972. – с. 416.
15. Долгопоск Б. А. Окислительно-восстановительные системы как источники свободных радикалов / Б. А. Долгопоск, Е. М. Тинякова. – М.: Наука, 1972. – 240 с.