

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА
ИМЕНИ МИРЗО УЛУГБЕКА**

На правах рукописи:

УДК 541.64+581.15+66.095.64

ПАК (КИМ) СНЕЖАНА ГРИШАЕВНА

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание академической степени магистра химии по
специализации**

5А 140502 – Химия материалов и веществ (Полимерные материалы)

**«ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
СОРБЦИИ АЛЬБЕНДАЗОЛА С НЕКОТОРЫМИ
КАРБОКСИЛСОДЕРЖАЩИМИ ПОЛИМЕРАМИ»**

Научный руководитель:

к. х. н., доц. Мирзахидов Х. А.

ТАШКЕНТ – 2018

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O‘RTA MAXSUS
TA‘LIM VAZIRLIGI
MIRZO ULUG‘BEK NOMIDAGI
O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI**

Polimerlar kafedrası

PAK (Kim) SNEJANA GRISHAEVNA

**«BA‘ZI-BIR KARBOKSIL-GURUH TUTGAN POLIMERLAR
BILAN ALBENDAZOL SORBSIYASINING TERMODINAMIK
PARAMETRLARINI ANIQLASH»**

5A 140502 - Materiallar va moddalar kimyosi (polimer materiallar)

mutaxassisligi

magistr akademik darajasini olish uchun

DISSERTATSIYA

Ilmiy rahbar:

k. f. n., dot. Mirzahidov X. A.

TOSHKENT–2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
<i>Модификация некоторых лекарственных веществ с природными и синтетическими полимерами</i>	10
ГЛАВА 2. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
2.1. Выбор гидрофильных полимеров-носителей для модификации альбендазола	
	28
2.2. Синтез альбендазола гидрохлорида из технической субстанции	
	33
2.3. Синтез полимерных носителей	
	33
2.4. Синтез полимерных гидрогелей на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот для модификации альбендазола гидрохлорида	
	34
2.5. Исследование набухающего поведения гидрогелей на основе пектина пектовой и полиметакриловой кислот в водных и различных водно-органических средах	
	34
2.6. Влияние температуры на степень набухания гелей на основе пектовой кислоты в различных средах	
	39
2.7. Влияние рН среды на кинетику набухания полимерных гелей на основе пектовой кислоты и ПМАК	
	47
2.8. Влияние ионной силы раствора на набухающее поведение полиэлектролитных гелей на основе пектовой кислоты и ПМАК	
	49
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИИ АЛЬБЕНДАЗОЛА ГИДРОХЛОРИДА ГИДРОГЕЛЯМИ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНА, ПЕКТОВОЙ И ПОЛИМЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТ ВОДНО-СПИРТОВОЙ СРЕДЕ	
	52
3.1. Изучение кинетики сорбции альбендазола гидрохлорида на полученных гидрогелях при различных температурах	
	52
3.2. Кинетические и термодинамические параметры сорбции	

<i>альбендазола гидрохлорида гидрогелями на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот</i>	57
--	-----------

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

<i>4.1. Характеристика использованных реактивов</i>	66
<i>4.2. Методика работы</i>	66
<i>4.3. Физико-химические исследования синтезированных полимерных гидрогелей</i>	67
Основные выводы	68
Список использованной литературы	70

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПК – полимерный комплекс

ЛВ – лекарственное вещество

П-ЛВ – полимер лекарственное вещество

ПЭ – полиэлектролит

ПЭК – полиэлектролитный комплекс

ПАВ – поверхностно – активное вещество

ЛФ – лекарственная форма

ПМАК - полиметакриловая кислота

ПАК - полиакриловая кислота

ЦТАБ - цетилтриметиламмоний бромид

ПВП - Поливинилпирролидон

ФАП - Физиологически активные полимеры

ПВС - поливиниловый спирт

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и обоснованность магистерской диссертационной работы. Достижения химии высокомолекулярных соединений стали широко применяться для решения ряда проблем медицинской и ветеринарной практики. К ним можно отнести получение новых полимеров, обладающих физиологической активностью и модификацию полимеров с помощью физиологически активных веществ[1].

На сегодняшний день в медицине известно множество лекарственных средств, но человечество не стоит на месте и, двигаясь вперед, ученые, химики, биологи и медики стремятся добиться не только необходимого воздействия лекарства на заболевание, но и избежать нежелательного побочного действия лекарственных препаратов на здоровые органы и ткани, уменьшить вредное воздействие на организм в целом. Разработка и внедрение новых лекарственных форм (ЛФ) является приоритетной задачей Фарминдустрии. В настоящее время около 25% мирового объема продаж лекарств занимают препараты с улучшенной системой доставки.

Наибольший интерес для ветеринарных специалистов представляют пироплазмоз, бабезиоз, нутталлиоз, тейлериоз млекопитающих и ряд протозоозов беспозвоночных [2]. Эти болезни вызываются одноклеточными паразитами, которые локализуются в эритроцитах крови животных и вызывают их разрушение. Пироплазмидозы - сезонные болезни, регистрируются преимущественно в весенне-летний период. Для лечения таких болезней в ветеринарной практике применяются альбендазол, мебиндазол, тетрализол, медамин, которые имеют определенные недостатки, например, плохая растворимость в воде, короткое время действия и др.

На кафедре химии полимеров НУУз имени Мирзо Улугбека ведутся систематические исследования в области модификации некоторых лекарственных веществ, в частности антигельминтного препарата

альбендазола с водорастворимыми природными и синтетическими полимерами. При этом особенно большое внимание уделяется исследованию полимеров, производство которых налажены в нашей республике.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования является альбендазол, пектин, пектовая и полиметакриловая кислоты. Предметом исследования является синтезирование пектина, полиметакриловой кислоты и сшитые формы гидрогелей на их основе. Изучена кинетика набухания и сорбция альбендазола гидрохлорида гидрогелями.

Целью магистерской диссертационной работы является получение полимерных гелей на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот, изучения процесса сорбции альбендазола полученными гелями и определение термодинамических параметров этого процесса, и изыскание на их основе новой полимерной лекарственной формы.

В связи с поставленной целью, задачами данной работы являлись:

- синтез водорастворимого альбендазола;
- синтез гидрогелей на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот;
- изучение кинетики набухания полученных гидрогелей в различных средах;
- изучение кинетики сорбции альбендазола полученными гидрогелями;
- определение термодинамических параметров процесса сорбции альбендазола полученными гидрогелями.

Научная новизна. Изучено набухающее поведение гидрогелей в водных и водно-спиртовых средах. Исследована сорбция альбендазола гидрохлорида полученными гидрогелями в водно-спиртовых растворах. Определены термодинамические параметры процесса сорбции

альбендазола, гелями на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот.

Основные задачи и гипотезы исследования. При модификации обычных лекарственных соединений улучшается их растворимость в воде. Основными задачами работы являются синтез полимерных комплексов антигельминтного препарата альбендазола с некоторыми карбоксилсодержащими природными и синтетическими полимерами и изучение их свойств.

Работа выполнена в соответствии прикладного государственного гранта КА-11-004 «Исследование некоторых особенностей взаимодействия альбендазола с карбоксилсодержащими природными и синтетическими полимерами» (2015-2017 г. г.).

Литературный обзор по теме исследования (анализ). По теме магистерской диссертационной работе представлены 70 литературных источников, посвященные синтезу полимерных комплексов с природными и синтетическими полимерами и изучение их физико-химических и биологических свойств.

Зарубежные учёные¹: Л. И. Валуев, С. С. Халиков, М. С. Халиков, Е. С. Метелева, С. А. Гуськов, В. И. Евсеенко, А. В. Душкин, В.С. Буранбаев, Р. Г. Фазлаев, В. З. Галимова, А. М. Галиуллина.

Местные ученые²: Мухамедиев М. Г., Бабаев Т. М., Сарibaева О., Киличова О.Б. Мирзахидов Х.А., Мусаев У. Н., Балуева В.В., Малышев М. С., Мяхаммаджонов Т. А., Садииков Т. С.

-
1. Валуев Л. И. « Умные полимеры в решении некоторых актуальных проблем медицины и биологии». IV- всероссийская Каргинская конференция «Наука о полимерах 21-му веку». Тез. докл. Т 2, Москва, МГУ, 29 января-2 февраля 2007, 336с.; С. С. Халиков, М. С. Халиков, Е. С. Метелева, С. А. Гуськов, В. И. Евсеенко, А. В. Душкин, В.С. Буранбаев, Р. Г. Фазлаев, В. З. Галимова, А. М. Галиуллина «Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов», Химия в интересах устойчивого развития 19 ;2011, С. 699-703.; Dushkin A. V. Mechanochemical Synthesis of Organic Compounds and Rapidly Soluble Materials. // High-Energy Ball Milling. Mechanochemical Processing of Nanopowders. Oxford: Woodhead Publ. Ltd, 2010. P. 249-273.
 2. Мухамедиев М. Г. Новые функциональные полимеры с реакционноспособными группами. Дисс. на соиск.уч.ст. д.х.н., Ташкент, ИХФП, 2009.; Бабаев Т. М., Сарibaева О. «Взаимодействие пектина с циперметрином» Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы химии, физики и технологии полимеров». Тез.докл., Ташкент, 2009, с.144-146.; Киличова О.Б. Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Модификация бензилбензоата пектином. Тез. докл. Респ. конф. "Актуальные проблемы науки о полимерах". Ташкент, 2004, с. 21.; Балуева В.В. Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Взаимодействия пектина с диамидами.Тез.докл. Респ.конф. " Актуальные проблемы науки о полимерах ". Ташкент,2004, с. 22-23.; Малышев М. С., Мяхаммаджонов Т. А., Мирзахидов Х. А., Садииков Т. С., «Исследование взаимодействия альбендазола с полиметакриловой кислотой в водно-спиртовой среде», Жур. «Вестник НУУз». Ташкент, 2016, №3/2, С. 448-452.

Анализ примененной методики в исследовании. При выполнении данной работы применили современный физико-химический метод исследования: потенциометрия, спектрофотометрия, гравиметрия.

Потенциометрией (потенциометрическое титрование) определяли кислотное число пектина и пектовой кислоты.

Спектрофотометрическим методом определяли оптическую плотность растворов полимера и полимерных комплексов.

Гравиметрическим методом синтезировали полимер и полимерные комплексы, и определяли выход конечного продукта.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Результаты исследования расширяют представления о научной основе получения новой полимерной формы антигельминтного препарата альбендазола. На основании данных исследований наработано необходимое количество полимерного комплекса, предназначенных для испытаний на животных. В институтах химии растительных веществ АН РУз и УзНИИВ данный препарат в последующем будет применяться в ветеринарии в качестве антигельминтного средства.

Описание содержания работы. Работа изложена на 77 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, основной части (полученные результаты и их обсуждение), экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы. В работе приведены 26 графиков и 3 таблицы, а также 70 библиографических ссылок.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Модификация некоторых лекарственных веществ с природными и синтетическими полимерами

Модификация полимерных носителей биологически активными соединениями или лекарственными препаратами расширяет область их применения и дает возможность использования при различных патологических заболеваниях в качестве лекарственных форм пролонгированного действия.

Одним из наиболее радикальных путей повышения терапевтической эффективности лекарственных препаратов является применение их в пролонгированной форме, имеющие ряд преимуществ перед обычными препаратами.[3].

Известны лекарственные формы, полученные на основе гидрофильных или водорастворимых полимерных носителей природного и синтетического происхождения. Сущность действия, которых состоит в пролонгации выхода лекарства из полимерного носителя в желудочно-кишечном тракте или кровяном русле. К группе природных полимеров, наиболее часто применяемых в качестве носителей биологически активных соединений, следует отнести такие полисахариды как целлюлоза, крахмал, декстран, хитозан, и др. Все эти соединения обладают высокой биосовместимостью, гидрофильностью или способностью растворяться в водной среде [4].

Авторами подчеркнуто [5], что взаимодействия белков с поверхностно-активными веществами реализуются, в основном, за счет гидрофобных и электростатических взаимодействии. Отмечено, что характер взаимодействия и состав образующихся комплексов могут оказывать специфическое влияние различные факторы, в том числе соотношение концентрации белка и ПАВ, а также фазовое соотношение ПАВ (молекулярное или мицеллярное) в растворе. В работе для выяснения

влияния фазового состояния ПАВ на комплексообразование с белком проведено исследование изотерм связывания октилбензолсульфоната натрия с альфа-химотрипсином из молекулярных и мицеллярных растворов ПАВ. Авторы показали, что насыщение белковой глобулы молекулами ПАВ, т.е. предельное связывание при относительно низких соотношениях ПАВ-белок, достигается для мицеллярного состояния гораздо раньше, чем для молекулярно дисперсного раствора. Это объясняют непосредственным взаимодействием мицеллы ПАВ с макромолекулами белка. Так, как мицеллы ПАВ и глобулы белка представляют собой примерно одинаковое по размеру гидратированные частицы лиофильных дисперсных систем, то в этом случае авторы заключают, речь идет не об адсорбции, а об образовании смешанных ассоциатов, состоящих из мицелл и глобулы белка.

При изучении комплексов статистических сополимеров метакриловой и акриловой кислот с неионогенными полимерами и некоторыми низкомолекулярными веществами показано, что важнейшим фактором стабилизации комплексных структур в воде являются гидрофобные взаимодействия углеводородных участков макромолекул с ароматическими циклами противоионов. [6].

Интересен подход, используемый в работе [7], для исследования доли электростатического и гидрофобного взаимодействия в процессе связывания. Исследуя взаимодействия ПМАК и ПАК с низкомолекулярными ионогенными ПАВ, авторы работы подчёркивают, что исследования количественных закономерностей связывания представляют большой теоретический и практический интерес, т.к. они описывают новый тип реакции, протекающий между ПЭ и низкомолекулярными агентами. С другой стороны, это важно для оценки возможности практического применения поликомплексов такого рода, в частности, в качестве малотоксичных физиологически активных веществ.

Количественную оценку электростатического и гидрофобного взаимодействия осуществляли, используя метод микрокалориметрического титрования, исходя из того, что электростатические взаимодействия сопровождаются выделением теплоты, причём теплота взаимодействия пропорциональна количеству присоединённого ЛВ. С другой стороны, гидрофобные взаимодействия углеводородных радикалов эндотермичны и усиливаются с повышением температуры. Результирующий тепловой эффект определяется соотношением тепловых эффектов электростатического и гидрофобного взаимодействий. Предполагая, что при незначительных содержаниях ЛВ в системе тепловой эффект взаимодействия определяется лишь электростатическим взаимодействием, авторы этой работы расчленили общий тепловой эффект взаимодействия на электростатическую и гидрофобную составляющие и рассчитали вклады этих взаимодействий. Эндотермический характер реакции авторы объясняют стабилизацией образующихся комплексов за счёт гидрофобных взаимодействий, а изменение знака теплового эффекта при переходе от водной к водно-метанольной среде (при подавлении гидрофобных взаимодействий) - изменением природы сил, стабилизирующих комплекс.

Полимерные лекарственные формы, полученные на основе N-винилпирролидона и поливинилпирролидона, имеют ряд преимуществ, которые выражаются в высокой биосовместимости, гидрофильности, водорастворимости, а также способности к комплексообразованию полимерного носителя. Известны гидрофильные матрицы на основе 2-гидроксиэтилметакрилата и поливинилпирролидона в виде гранул с контролируемым и пролонгированным высвобождением лекарственных препаратов[8], полимерный водорастворимый аналог ацетилсалициловой кислоты, полученный путем химической иммобилизации ацетилсалициловой кислоты на сополимере N-винилпирролидона с N-(глицидил)винил- γ -аминомасляной кислоты, комплекс ПВПи

стрептомицина, используемый в клинике лечения туберкулезных больных [9].

Исследователями [10] синтезирован новый полимер с антимикробными свойствами, полученный путем химической иммобилизации антибиотика ципрофлоксацина на полимере на основе 1,6-гексаметилендиизоцианата, диолаполикапролактама и оловоорганического катализатора. Иммобилизация лекарственного препарата происходила за счет химического связывания свободных изоцианатных групп полимера с амидной группой бензольного кольца ципрофлоксацина.

Исследуя взаимодействия ПАК и ПМАК с аминазином, авторы работы [11] также приходят к выводу, что наряду с электростатическим связыванием в системе реализуются и довольно сильные гидрофобные взаимодействия. Причём оба типа связывания по-разному влияют на конформацию макромолекулярных комплексных частиц: ионное связывание приводит к расположению макромолекул компактно (в некоторых случаях даже с выделением новой фазы), гидрофобное связывание аминазина ведет к резкому увеличению макромолекулярных клубков поликислот за счёт электростатического отталкивания положительно заряженных ионов аминазина, сорбированных цепью полимера. Влияние этих типов связывания друг на друга носит сложный характер. Оно определяется, в частности, соотношением реагирующих компонентов и значением pH среды. Эти явления необходимо учитывать при создании лекарственных форм пролонгированного действия, когда в качестве полимера-носителя используются полиэлектролиты.

В работах [12-13] исследована реакция комплексообразования синтетических полимерных амфолитов на примере статического сополимера 1,2,5 - триметил-4-винилэтинил пиперидола-4 и акриловой кислоты (ПА1) и регулярного сополимера стирола и N,N-

диметиламинопропилмоноамидамалеиновой кислоты (ПА2) с анионным (ДДС) и катионным ПАВ (цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ) в воде и водно-спиртовых растворах. Аналогично взаимодействию индивидуальных поликислот и полиоснований с катионный детергент реагирует с кислотными группами ПА 1 и ПА2 с выделением гидроксильных ионов. Установлено, что связывание как анионного, так и катионного ПАВ полиамфолита (ПА1) осуществляется за счет электростатических взаимодействий, а компактная структура поликомплекса стабилизируется гидрофобными взаимодействиями длинных алкильных частей ПАВ и удерживается в растворе незакомплексованными частями сополимера. Отмечено, что поведение ПА2, содержащего гидрофобные стирольные участки, отличаются от поведения ПА 1 в присутствии : добавление даже незначительного количества ЦТАБ вызывает падение вязкости ПА2 вплоть до образования нерастворимого осадка, что вызвано сильной гидрофобизацией макромолекул, приводящей к формированию глобулярных частиц.

В работе показано [14], что ионные ПАВ оказывают сильное влияние на НКТР полимера - гидролизованного изопронилакриламида (ГИПАА), причем амплитуда ее изменения находится в сильной зависимости от длины углеводородного радикала детергента и его концентрации. Однако неионные ПАВ не вызывают существенных изменений гидродинамических размеров полимеров, причину чего авторы объясняют отсутствием электростатических взаимодействий между полярными группами дифильных молекул.

Используя для модификации лекарственных препаратов эфедрина и мезатона сополимеры метакриловой кислоты с винилпирролидоном, авторы [15] синтезировали водорастворимые физиологически активные полимеры (ФАП), в которых эфедрин и мезатон связаны с макромолекулой носителя в одном случае посредством ионного и специфического

связывания а в другом ковалентными амидными (-CO-NH-) связями. Полученные полимеры были идентичны по составу, размерам макромолекул и различны лишь по типу связи макромолекул с ЛВ. Результаты фармакологических испытаний показали, что значение ЛД₅₀ полимерных производных в 2-5 раз выше, чем у низкомолекулярных ЛВ, и зависят от типа химической связи. Так, токсичность препаратов, в которых ЛВ присоединено к полимеру легко гидролизующейся ионной связью, почти в 2 раза меньше, чем у полимеров, в которых присоединено более прочной амидной связью. Присоединение ЛВ к полимеру приводит также к количественному изменению фармакологического действия препарата по сравнению к исходным. Это также подтверждается и для полимерных производных сальсолидина [16]. При изучении комплексов статистических сополимеров метакриловой и акриловой кислот с неионогенными полимерами и некоторыми низкомолекулярными веществами показано, что важнейшим фактором стабилизации комплексных структур в воде являются гидрофобные взаимодействия углеводородных участков макромолекул с ароматическими циклами противоионов. [17].

Интересен подход, используемый в работе [18], для исследования доли электростатического и гидрофобного взаимодействия в процессе связывания. Исследуя взаимодействия ПМАК и ПАК с низкомолекулярным и ионногенными ПАВ, авторы работы подчёркивают, что исследования количественных закономерностей связывания представляют собой наиболее прочный полимерный комплекс образуется при взаимодействии ПК и ДОП.

В работе [19] были рассмотрены поведение системы полимерная кислота - медамин с позиций метода обработки спектральных данных предложенных Шварцем. Поведение этих систем (исследуемые полимеры - медамин) рассматривалось при максимуме поглощения медамина

($\lambda=281\text{nm}$), погрешность при этой длине волны не превышает погрешность метода.

С целью получения болеутоляющих лекарственных средств пролонгированного действия получены поликомплексы с лекарственными препаратами соединений ряда пиперидина - 1,2,5-триметил-4-фенилпропионилоксипиперидина (промедол), метакриловый эфир промедола, 1-(2-этоксиэтил)-4-пропионилоксипиперидин (проксидол). В качестве полимеров носителей использованы полимеры, отличающиеся биосовместимостью и низкой токсичностью, такие как поливинилпирролидон (ПВП), пектиновые вещества и производные целлюлозы, применяемые в медицине [20]. Взаимодействие изучалось различными физико-химическими методами и показано, что связывание осуществляется за счёт электростатических взаимодействий карбоксильных групп полимеров с протонированным атомом азота в структуре ЛВ. При использовании в качестве носителя ПВП получается поликомплекс, в котором, по мнению авторов [21], связывание осуществляется в результате взаимодействия карбонильной группы ПВП и положительного атома азота ЛВ, однако при проведении процесса в воде образуется система водородных связей между компонентами, дополнительно стабилизирующих комплекс. Фармакологические испытания в эксперименте на лабораторных животных показали, что наиболее эффективным оказался комплекс пироксидола с пектовой кислотой, т.к. по длительности анальгезии он превышает продолжительность действия самого пироксидола на 1-1,5 часа, а формы с КМЦ - на 1 час.

Как правило, связывание ЛВ с полимерами посредством специфического связывания приводит не только к пролонгированию их действия, но и к повышению биодоступности. Так, офтальмологический препарат с замедленным действием, полученный при взаимодействии

биологически активного вещества пилокарпина и сополимеров акриловой и метакриловой кислот с молекулярной массой 500000-1000000 и содержанием карбоксильных групп 30-40%, проявил более высокую биодоступность по сравнению с известным препаратом поликарпином [22]. Предложены также и пероральные лекарственные формы на основе поликомплексов 5,6,7- толинол-4,8-интер-м-фенил-простагландин 12 с сополимерами метакриловой кислоты или водорастворимыми производными целлюлозы [23]. Связывание ЛВ с полимерными матрицами обеспечивает эффективную концентрацию активного вещества в крови благодаря повышенной биодоступности.

Так, в работе [24] изучены закономерности формирования полиэлектролитных комплексов при смешении водных растворов природных сульфатированных фукоиданов (имеющих антикоагуляционную, противоопухолевую, иммуностимулирующую антивирусную активность) с производными гидроксиэтилцеллюлозы, содержащими катионные и гидрофобные заместители. Особенности образования полиэлектролитных комплексов зависят от типа и расположения заместителей, степени заряжения, а также состава молекул полисахаридов. В случае фукоиданов значительный эффект оказывают остатки ксилозы, которые препятствуют ассоциации катионными производными гидроксиэтилцеллюлозы. Когда углеводородная цепь присоединена непосредственно к катионной группе, формирование полиэлектролитных комплексов затруднено вследствие ослабления электростатических взаимодействий, вызванного экранированием заряженного центра.

Авторами [25] синтезированы различные полимерные производные азотсодержащих лекарственных препаратов с сополимерами акриловой и метакриловой кислот с их сложными эфирами. Показано, что наиболее эффективен препарат, в котором ЛВ связано с сополимером

специфическими взаимодействиями.

Анализ выше приведённых работ показывает, что для модификации полимерами методом специфического связывания (комплексообразования) используются вещества разных классов и спектров действия, причём в большинстве случаев этот способ оказывается наиболее эффективным, и поэтому исследования в этой области химии полимеров актуальны и современны. В качестве полимеров-носителей используются как синтетические, так и природные полимеры, чаще всего поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, акриловые и метакриловые сополимеры, а также полиакриловая и полиметакриловая кислоты; из природных полимеров – различные производные целлюлозы (соли карбоксиметилцеллюлозы и метилцеллюлозы) декстраны, пектины и другие карбоксилсодержащие полимеры. Достигнутые в последние годы успехи в химиотерапии гельминтозов обусловлены появлением новых высокоэффективных препаратов. Появившиеся в последние годы антигельметики получены либо модификацией известных соединений с антигельминтной активностью, либо в результате получения новых классов химических соединений [26].

В работе [27] было исследовано конформационное поведение полимерных комплексов ПМАК с альбендазолом гидрохлоридом в зависимости от соотношения, при различных температурах в водно-органических средах, при различной ионной силе. Приведён график зависимости приведенной вязкости от соотношения компонентов в полимерном комплексе ПМАК с альбендазолом гидрохлоридом.

Из представленных данных видно, что добавление возрастающих количеств ЛВ до соотношения 0.02 приводят к понижению приведенной вязкости растворов полимерных комплексов. Это можно объяснить тем, что при взаимодействии альбендазола гидрохлорида с полиметакриловой кислотой происходит экранирование

диссоциированных карбоксильных групп на макромолекуле ПМАК протонированными аминогруппами молекул основания, в результате чего происходит сворачивание макромолекул полимерного комплекса и приведенная вязкость падает. Дальнейшее же увеличение содержания в водно-спиртовых растворах полимерных комплексов альбендазола гидрохлорида приводит к повышению приведенной вязкости. Это, по-видимому, связано с тем, что в системе начинают превалировать гидрофобные взаимодействия. Однако, после соотношения 0,1 происходит понижение вязкости. Это говорит о том, что взаимодействие носит сложный характер и гидрофобно-связанные молекулы альбендазола. благодаря отталкиванию одноименно заряженных протонированных групп, разворачивают молекулу полимерного комплекса, облегчая доступность не прореагировавших карбоксильных групп полимера, которые, в свою очередь, реагируют с протонированными аминогруппами, опять сворачивая молекулу полимерного комплекса.

Полученные экспериментальные данные [28] свидетельствуют о том, что полимерные комплексы медамина гидрохлорида с полимерами на основе гликолевой кислоты, как в форме гидрогелей так и в форме линейных полимеров могут быть использованы в качестве пролонгированной формы для данного лекарственного вещества. Как показывают исследования полимерные формы медамина начинают проявлять противоэхинококковую активность. Однако, исследованные ранее полимерные формы медамина путем модификации его полиметакриловой кислотой [29] наверняка обладают некоторым токсическим эффектом, поэтому модификация с помощью полимеров происхождения будет иметь тот же эффект плюс отсутствие хронической и острой токсичности ввиду биodeградируемости самого полимерного носителя.

Известны полимерные лекарственные формы с противоопухолевой активностью на основе сополимеров α -оксипропионовой и гликолевой кислот, полисахарида хитина, поли-(N-изопропил)акриламидного гидрогеля с остатками циклодекстрина [30], где в качестве лекарственного препарата использован противоопухолевый препарат хлорамбуцил, на основе биостекла, модифицированного полиэтиленгликолем и фолиевой кислотой [31]. Учеными [32] разработаны полимерные имплантаты для лечения опухолей мозга, в которых полимер на основе сополимера D-L лактида-гликолида являлся носителем стандартных химиотерапевтических агентов 1,3 -бис(2- хлорэтил)-1- нитрозомочевины и 5-флюорурацила.

Для получения эффективной лекарственной формы антигельминтного препарата тетрализол с пониженной токсичностью и пролонгированным действием были разработаны пути модифицирования их пектинов. В результате иммобилизации тетрализол на пектине получены легко подвижные гидрогелевые системы, пригодные для шприцевания или использования в виде мази. Иммобилизацию препаратов на полимер изучали методами вискозиметрии, ИК- УФ- спектроскопии, равновесного диализа и микрокалориметрии. Определены условия иммобилизации, соотношение компонентов и физико-химические характеристики полученных полимерных комплексов. Установлено, что поликомплексы являются малотоксичными соединениями. Полимерная форма тетрализол обеспечивает лечебный и профилактический эффект при стронгилидозах пищеварительного тракта у овец в течение трех месяцев после однократного введения[33].

Авторами работ [34,35] проведена модификация пектина антипротозойным препаратом диамидином. Установлено, что при смешении водных растворов пектина и диамидина образуется полимерный комплекс за счет электростатических и гидрофобных связей. Подтверждением протекания взаимодействия служат данные

потенциометрического титрования, вискозиметрии, ИК - и УФ – спектроскопия. Результаты первичных биологических испытаний полимерных комплексов – новая лекарственная форма диамидине не оказывает отрицательного действия при пироплазмозе в течение 10 – дней при однократном введении.

Для создания устойчивой лекарственной формы противочесоточного препарата бензилбензоата [36] была проведена модификация цитрусового пектина. Выбор пектина в качестве полимер – носителя обусловлен способностями его образованию гидрогелей. Взаимодействия пектина и бензилбензоата носит межмолекулярный характер, благодаря гидрофобным взаимодействиям и возможности образования водородных связей. Установлено, взаимодействие бензил-бензоата с пектином протекает эндотермически, что свидетельствует об образовании полимерного комплекса в результате гидрофобных взаимодействий.

Известно, что основной характеристикой гидрогелей является их набухаемость [37-39]. В гелях ионогенного характера диссоциация их ионогенных групп во время набухания приводит к образованию противоионов внутри геля. Условие электронейтральности вынуждает противоионы оставаться внутри геля и создавать распирающее осмотическое давление, которое ответственно за набухание полимерных гидрогелей. Теория распирающего осмотического давления показывает [40-41], что этот эффект приводит к значительному набуханию геля в воде, при этом на один грамм сухого полимера может приходиться до килограмма и более воды. Поэтому полиэлектролитные гидрогели часто используются как суперсорбенты воды.

Полиэлектролитным гелем называется сетка из гибких цепей, соединенных друг с другом ковалентными связями и образующих благодаря этим соединениям единый пространственный каркас. Гели могут быть получены физическими и химическими методами. Гели с

физическими узлами сшивки чаще всего встречаются в биологических системах.

Преимущество изучения гелей по сравнению с растворами линейных макромолекул состоит в том, что конформационные изменения полимерных цепей приводят к изменению макроскопических размеров образца геля, так как, весь гель представляет собой по сути дела, одну гигантскую трехмерную сшитую молекулу, что допускает их прямую регистрацию [42].

Сверхсильное набухание полиэлектролитных гелей приводит к тому, что их контракция при ухудшении качества растворителя происходит чрезвычайно резко. Объем геля при этом может скачкообразно уменьшаться в тысячи раз. Это явление, называемое коллапсом гелей, было впервые теоретически предсказано в работе [43] и экспериментально обнаружено в работе [44]. Оно связано с переходом клубок-глобула [45], в цепях, составляющих полимерный гель; в результате образец геля коллапсирует как целое. При этом, чем больше степень заряженности геля, тем более резко происходит коллапс. Теория коллапса гелей показывает, что это связано с тем, что сколлапсированная фаза стабилизируется силами притяжения незаряженных звеньев, и объем геля в этом случае слабо зависит от степени заряженности, тогда как объем набухшего геля существенно возрастает с увеличением степени заряженности за счет распирающего осмотического давления противоионов.

После экспериментального обнаружения и разработки теории, явление коллапса полимерных гелей стало интенсивно исследоваться как пример чрезвычайно резкого кооперативного конформационного перехода, происходящего при очень малых изменениях внешних параметров. Благодаря этому полиэлектролитные гели даже получили название «восприимчивые» гели (responsive gels) [46]. Было показано, что коллапс геля можно вызвать не только добавлением плохого органического

растворителя, но и добавлением во внешний раствор низкомолекулярной соли, поверхностно-активных веществ, полимеров, изменением рН, температуры и т.д. [47].

В работе [48] авторами изучено контролируемое выделение индометацина из «гибридного» геля на основе сополимера N-ИПАА с акриловой кислотой и полидиметилсилоксана, который обладает рН- и термочувствительностью. Эти гидрогели при 37⁰С и рН 1,4 (рН желудочного сока) находятся в сколлапсированном состоянии. Индометацин или амилаза включенные в гранулы гидрогеля, практически не диффундируют наружу. При 37⁰С и рН=7,4 (рН кишечника) гидрогели сильно набухают, и включенные в гель вещества быстро выделяются во внешнюю среду: за 5 ч выделяется более 90% индометацина.

Полисахариды в последнее время часто используются в качестве полимер-носителей, так как они являются малотоксичными и биodeградируемыми. Так в работе [49] описано взаимодействие ветеринарного препарата циперметрина с природным полимером пектином, молекулярной массой 27000 и кислотным числом 6,1. Показано, что при смешении растворов полимеров и лекарственного вещества сопровождается изменением рН-среды незначительно. Вязкость раствора полимерного комплекса, при добавлении возрастающих количеств циперметрина приводит к понижению приведенной вязкости, что обусловлено экранированием заряженных карбоксильных групп на макромолекуле пектина молекулами лекарственного вещества.

Внедрение в фармацевтическую практику новых соединений из класса полимеров позволяют создать новые лекарственные формы и макромолекулярные терапевтические системы, а также позволяют управлять скоростью и местом всасывания, придавать им пролонгированное действие, уменьшить токсичность, увеличить

устойчивость к действию различных ферментов и придает другие ценные свойства [50].

Полимеры эффективно используются в лекарственных средствах. В качестве активных ингредиентов, регулирующих биодоступность и фармакинетику препаратов, снижающих их побочное действие. Используя полимеры в производстве готовых лекарственных форм, удастся резко снизить расход дорогостоящих препаратов. Эффективность полимерной основы, применяемой в качестве носителя лекарственных средств, определяется, в основном, её химическим составом, гидрофильностью и молекулярной массой [51].

В работе Валуева [52] рассмотрены синтетические терапевтические системы, несущие в себе «умную» функцию, которые способны взаимодействовать с определёнными физиологическим субстратами и гибко реагировать на изменения внешней среды, изменяя свою конформацию, и таким образом осуществлять направленный транспорт с контролируемым высвобождением лекарственных веществ в нужный орган по мере их потребности.

Авторы работы [53] с целью улучшения способности бензоимидазол-метилкарбомата, обладающего антигельминтным действием (медамин), к пролонгации в качестве полимера-носителя выбрали МКЦ. Модификация осуществлялась методом механоактивации. Проводились ИК-спектроскопические исследования по результатам, которых был сделан вывод о взаимодействии достаточно сложного характера, учитывая возможность различных типов Н-связей, Ван-дер-Вальсовских и других, и даже химического взаимодействия в случае образования свободных радикалов у компонентов.

Интересен имдазолин, модифицированный стиролакрилонитрильной композицией [54], растворяющийся в узком интервале рН. Такая терапевтическая оральная композиция содержит сополимер, в котором от

15 до 35 вес.% полиакрилонитрила и от 65 до 85 вес.% стирола, имеющий молекулярный вес от 60000 до 200000. Содержание ЛВ в ней колеблется от 14 до 23 мол.% . Авторы описывают различные способы модификации ЛВ – от микрокапсулирования и конструирования полимерных смесей до связывания ЛВ непосредственно с полимерной матрицей.

Запатентованы синтез и применение в ветеринарной практике полимерного антигельминтного средства [55-57], полученного из ненасыщенных производных метиленипиперазина, при применении которого зафиксирована высокая физиологическая активность, пролонгированное действие и значительное уменьшение острой токсичности по сравнению с исходным ЛВ [58].

Использование болюсов с ЛВ – наиболее частый приём для достижения пролонгации действия ЛВ в ветеринарной практике за рубежом. Так авторы работы [59] патентуют получение болюсов с рядом антигельминтных препаратов, таких как альбендазол, тетрализол, левамизол, камбендазол, оксбендазол и др. для лечения фасциллёза, стронгилятоза, цистоза у домашних животных. Болюсы представляют собой цилиндр длиной от 6-8 см, диаметром от 1,5 до 3 см и весом от 10 до 60 г, из которых ЛВ выходит в организм через поливиниловую или этилцеллюлозную мембрану.

При пероральном введении полученных композиций [60] в жидкой фазе ЖКТ животного лекарственное вещество будет присутствовать как в растворенном виде, так и в виде нерастворившихся мелкодисперсных частиц. Можно предположить, что увеличение водорастворимости будет способствовать повышению биодоступности исследуемых препаратов [61, 63]. С другой стороны, дисперсный состав суспензий влияет на эффективность “контактного”¹¹ действия частиц препарата на биологически чувствительные центры гельминтов [64, 65], находящихся в ЖКТ. В этой

связи особое внимание уделено исследованию водорастворимости и дисперсного состава суспензий.

Ранее было показано [61-63], что увеличение водорастворимости малорастворимых низкомолекулярных органических субстанций происходит за счет образования водорастворимых супрамолекулярных комплексов по типу “гость - хозяин”, где в качестве “хозяина” выступают водорастворимые олиго- и полимеры (арабиногалактан, гидроксиэтилкрахмал и β -циклодекстрин). Установлено, что водорастворимость зависит от прочности (стабильности) комплексов. Из полученных результатов следует, что арабиногалактан - наиболее эффективный комплексообразователь, а это согласуется с полученными ранее данными для других малорастворимых субстанций [63].

В работе [66] была исследована кинетика контролируемого высвобождения антипролиферативного лекарственного вещества дипиридамола из микросфер на основе биосовместимого и биоразлагаемого полимера поли-3-гидроксибутирата. Анализ кинетических кривых показал, что полимерные микросферы поли-3-гидроксибутирата с дипиридамолом применимы для локальной контролируемой дозировки ЛВ. Использование болюсов с ЛВ – наиболее частый приём для достижения пролонгации действия ЛВ в ветеринарной практике за рубежом.

Вывод: из литературного обзора следует отметить, что за последнее время работы исследователями накоплен большой опыт по созданию полимерных лекарственных форм физиологически активных веществ, в том числе антигельминтных и противоопухолевых препаратов. Их синтез осуществляется путем иммобилизации известных лекарственных веществ (ЛВ) на полимерные носители. При этом используются как растворимые, так и сшитые полимеры и сополимеры. Такие терапевтические системы разрабатываются, как правило, для оральных и инъекционных применений.

ГЛАВА 2. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Использование полиэлектролитов в качестве носителей физиологически активных соединений обусловлено их хорошей растворимостью в воде и некоторых полярных органических средах, устойчивостью к химическим и биологическим воздействиям, а также высокой активностью и селективностью при взаимодействии как с заряженными, так и с незаряженными частицами и поверхностями. Задачей любой работы по изучению связывания низкомолекулярных веществ полимерами является поиск ответов на вопросы: сколько ионов или молекул вещества связывается при данных условиях с полиэлектролитом, каково максимальное число пригодных для связывания центров в макромолекуле, какова энергия связи полиэлектролит - ион, какова молекулярная природа сил, участвующих в связывании.

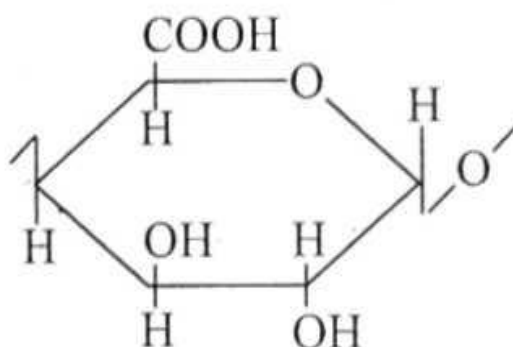
Исследование количественных закономерностей связывания представляет большой теоретический и практический интерес, т.к. они описывают новый тип реакции, протекающей между полиэлектролитом и низкомолекулярным агентом. С другой стороны, это важно для оценки возможности практического применения поликомплексов такого рода, в частности, в качестве малотоксичных физиологически активных веществ. Наряду с электростатическим связыванием, в таких системах могут реализовываться и довольно сильные гидрофобные взаимодействия. Причём оба типа связывания по-разному влияют на конформацию комплексных частиц: ионное связывание приводит к компактизации макромолекул, гидрофобное связывание - к увеличению размеров макромолекулярных клубков поликислот за счёт электростатического отталкивания положительно заряженных органических ионов. Влияние обоих типов связывания на процесс комплексообразования носит сложный характер.

Особое место принадлежит природным полимерам, которые представляют собой природные вещества или слегка модифицированные объекты. С этой точки зрения особенно интересны для исследований полисахариды. В данной работе использованы для модификации альбендазола полимерные гидрогели на основе пектина, пектовой кислоты и ПМАКа.

2.1. Выбор гидрофильных полимеров-носителей для модификации альбендазола

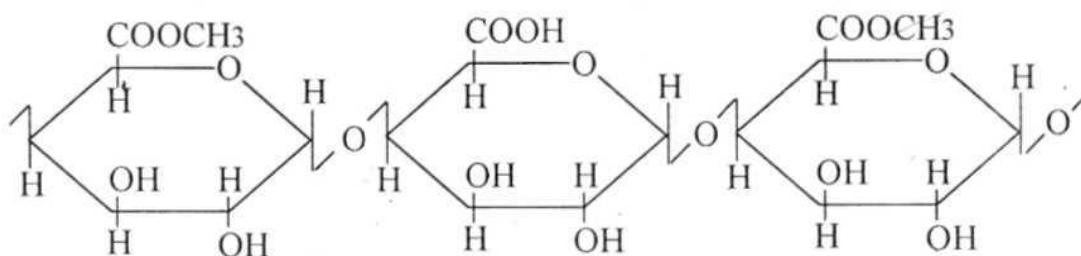
Как было показано в представленных материалах в обзоре литературы, что ПМАК являясь синтетическим полиэлектролитом, широко используется в качестве носителя лекарственных веществ. Благодаря ее хорошей водорастворимости и малой токсичности выбрали в качестве полимер-носителя – альбендазол. Альбендазол в отличии от его полимерной формы не обладает противоэхинококковым действием.

В клинической и превентивной медицине широко используются препараты на основе полисахаридов, полученных из высших растений[46]. Биополимеры в частности полисахариды характеризуются диаметром цепей около 1 нм, и длиной в несколько сотен нм, и обладают высокой жёсткостью, с этой точки зрения, они могут быть рассмотрены как наноразмерные объекты [66]. В связи с этим для модификации альбендазола были выбраны два природных гидрофильных полимерных носителя обладающих биоразлагаемостью, и как следствие отсутствием токсичности. Пектин является природным полисахаридом, который содержится практически во всех высших растениях (цитрусах, яблоках, свекле, капусте, и др.), и используются в пищевой и фармацевтической промышленности в качестве наполнителя, а также пектовая кислота является продуктом щелочного гидролиза пектина. Основной структурной строительной единицей пектина и пектовой кислоты является 1,4 - D-галактуроновая кислота.

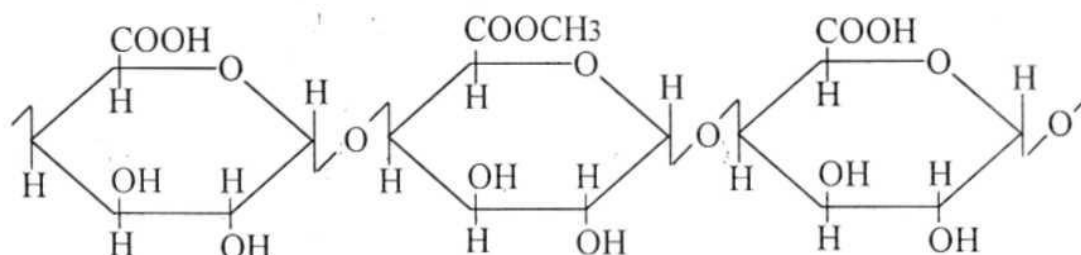


1,4-D-галактуроновая кислота

Пектин представляет собой этерифицированную поли-1,4-D-галактуроновою кислоту, а пектовая кислота является продуктом щелочного гидролиза пектина, но ни пектин, ни пектовая кислота не являются гомополимерами.



Пектин



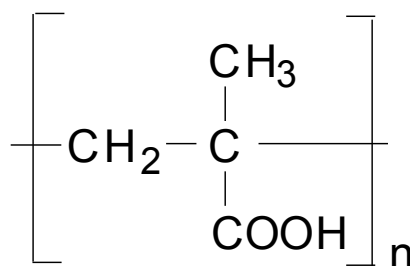
Пектовая кислота

Единственное, чем различаются пектин и пектовая кислота, это содержанием карбоксильных групп на цепи полимера, в пектовой кислоте содержание карбоксильных групп больше чем в пектине. Как упоминалось в литературном обзоре, тип связывания малых молекул с полимерами

сильно зависит от структуры полимерных носителей. В макромолекулах пектина и пектовой кислоты присутствуют различные по природе функциональные группы: гидрофильные (карбоксильные) и гидрофобные (метоксильные). В современной литературе [67] отмечают, что пектины являются самыми рН чувствительными полисахаридами из-за наличия в их цепи активных ионогенных карбоксильных и метоксильных групп.

Иммобилизация альбендазола на рН чувствительных гелях является весьма целесообразным, так как гель попав в желудок не должен набухать, зато набухая в кишечнике будет высвобождать альбендазол, который будет всасываться слизистой оболочкой, повышая концентрацию альбендазола гидрохлорида в крови.

Также для модификации альбендазола в данной работе был использован полимерный гидрогель на основе полиметакриловой кислоты. В роли полимерного носителя нами была выбрана полиметакриловая кислота, т.к. различия в связывающих способностях полимеров в основном определяются конформационными особенностями ПАК и ПМАК и их кислотностными свойствами [68]. В водных растворах макромолекулы ПАК более развернуты, чем макромолекулы ПМАК, поэтому и электростатические взаимодействия в первом случае протекают легче, в то время как α -метильные группы ПМАК стабилизируют конформацию макромолекул за счет гидрофобных взаимодействий. Ранее в работах [69] было показано, что ПМАК обладает большим пролонгирующим эффектом в отличие от ПАК, ПВП, ПВС, крахмал и целлюлоза.



Полиметакриловая кислота

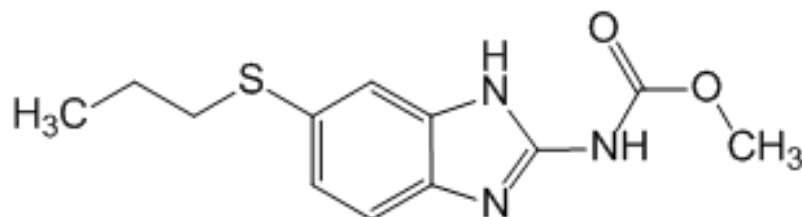
С 80-х годов на кафедре химии полимеров ТашГУ под руководством Мусаева У. Н. были проведены работы по изучению взаимодействия полиметакриловой кислоты и диамидином гидрохлоридом. Был получен водорастворимый полимерный комплекс, прошедший фармакологические исследования и внедрен [70].

В настоящей работе исследованы набухающая способность полученных гелей в водно-спиртовой среде, а также определены изменения термодинамических функций в процессе сорбции альбендазола гидрохлорида гелями на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот.

В качестве второго объекта исследования был взят альбендазол вещество относящийся к эфирам бензимидазола. Даная субстанция выпускается в ИХРВ АН РУз.

Таким образом, исследование процессов связывания альбендазола гидрохлорида с данными полимерными гелями-носителями представляет не только теоретический, но и практический интерес.

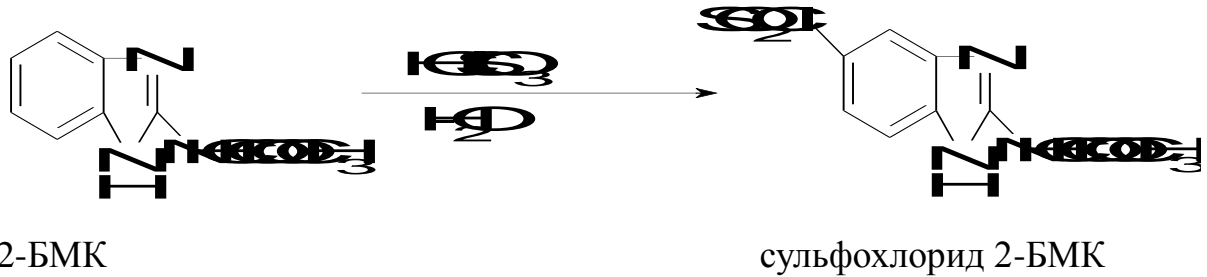
Антигельминтный препарат альбендазол, в молекуле которого имеются два основных активных центра, один из которых протонируется в водной среде и вступает во взаимодействие с диссоциированными карбоксильными группами полимеров с образованием солевых связей, и гидрофобные ароматические циклы, которые могут связываться с основной цепью полимерных кислот благодаря неполярным взаимодействиям. Альбендазол имеет следующую структурную формулу:



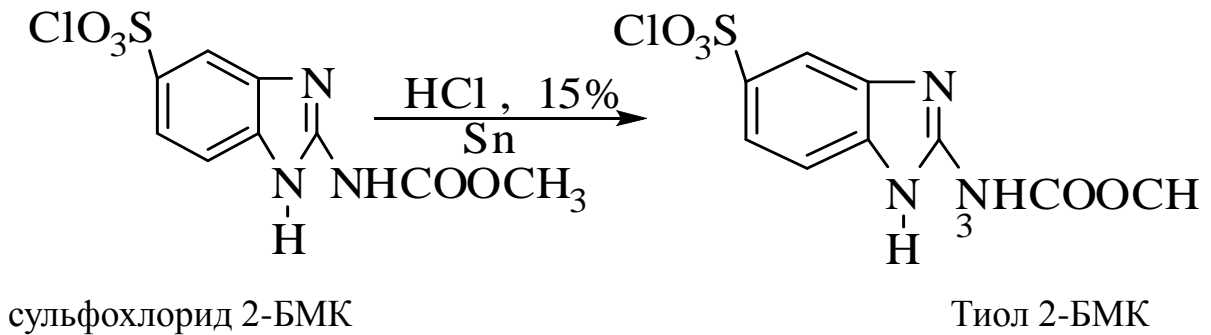
Альбендазол ([5-(Пропилтио)-1H-бензимидазол-2-ил]карбаминовой кислоты метиловый эфир)

Субстанцию альбендазола синтезировали по схеме:

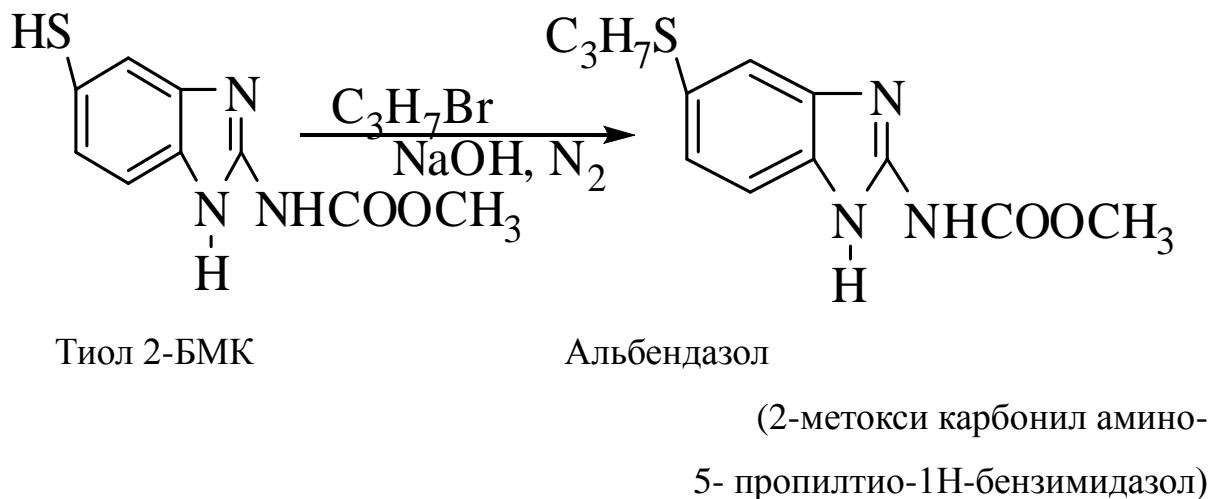
1. Реакция сульфохлорирования.



2. Реакция восстановления.



3. Реакция алкилирования.

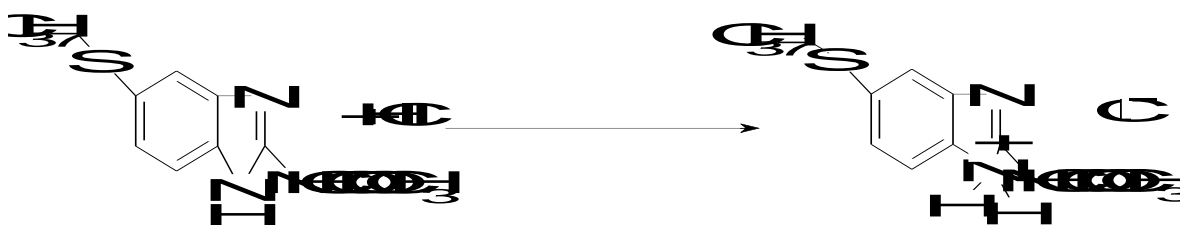


По внешнему виду альбендазол – легкий аморфный порошок белого цвета, устойчив при хранении в темном месте, не растворим в воде, спиртах, бензоле, растворим в диметилфармамиде.

Для получения водорастворимого альбендазола, субстанцию технического альбендазола выпускаемую в ИХРВ АН РУз перевели в гидрохлоридную форму.

2.2. Синтез альбендазола гидрохлорида из технической субстанции

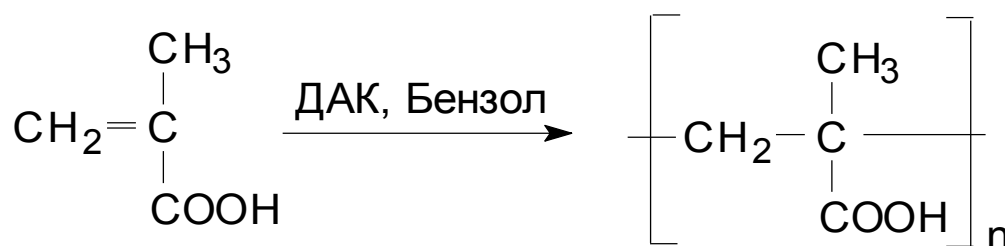
Для получения соли (гидрохлорида) альбендазола, субстанцию технического альбендазола выпускаемую в ИХРВ АН РУз помещали в колбу и заливали: этиловым спиртом, изопропиловым спиртом, бензолом. Через образующиеся суспензии пропускали высушенный газообразный HCl до образования истинного раствора.



Получившийся гидрохлорид сушили от растворителя при комнатной температуре и пониженном давлении. Полученный продукт растворим в воде лишь с добавлением HCl (конц.), однако, хорошо растворим в этиловом спирте, изопропиловом спирте.

2.3. Синтез полимерных носителей (ПМАК)

Для получения полиметакриловой кислоты была проведена реакция радикальной полимеризации метакриловой кислоты в растворе при 70°C. В качестве растворителя использовали бензол, а в качестве инициатора химической реакции пользовались динитрилазоизомасляная кислота (ДАК). Реакцию полимеризации можно описать следующей схемой.



ПМАК – белый порошок, хорошо растворимый в воде со среднемолекулярной массой 200 000.

Получение пектовой кислоты

Пектовую кислоту получали щелочным гидролизом цитрусового пектина (производства Германии) с молекулярной массой 25000 и кислотным числом 9,69, полученный продукт после пропускания через колонку с катионитом КУ-2 осаждали с помощью изопропилового спирта и сушили в вакууме. После гидролиза, получившаяся пектовая кислота имела молекулярную массу 24500 и кислотное число 16,93.

2.4. Синтез полимерных гидрогелей на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот для модификации альбендазола гидрохлорида

Для получения полимерных гидрогелей на основе пектина и пектовой кислоты использовали метод химической сшивки в присутствии сшивающего агента кальций хлорида, который часто используется для получения гидрогелей на основе пектиновых веществ. Получены гидрогели с различной концентрацией сшивающего агента - 4%; 8%; 12%.

Получение полимерных гидрогелей на основе полиметакриловой кислоты было осуществлено в присутствии сшивающего агента N,N-мителен-бис-акриламида, в процентном отношении к массе мономера 1, 2 и 3%.

2.5. Исследование набухающего поведения гидрогелей на основе пектина пектовой и полиметакриловой кислот в водных и различных водно- органических средах

Известно, что главным достоинством гидрогелей с карбоксильными функциональными группами является их чувствительность к значению pH среды. Одной из основных характеристик гидрогелей является их степень набухания в водных растворах. При этом водопоглощение ПГ сильно зависит от природы и среды водного раствора, а также от содержания сшивающего агента в полимерной сетке. Поэтому исследование влияния различных факторов на степень набухания гелей вызывает определенный

научный и практический интерес. В данном разделе настоящей диссертационной работы рассматривается набухающее поведение гелей на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислоты с 2%-ой сшивкой так как набухание образцов с 3%-ой и 5%-ой сшивками было практически не значимо. Изучено влияние степени набухания гелей на основе пектовой кислоты со степенью сшивки 4% : 8% : 12% и ПМАК с сшивкой 2% в водной среде. Ввиду того, что альбендазола гидрохлорид плохо растворим в воду, а растворяется в спирте и в водно-спиртовом растворе 1:1, набухание полученных полимерных гелей проводилось и в данных средах. На рисунках 1, 2, 3 приведены графики зависимостей степени набухания гелей на основе пектовой кислоты от времени в различных средах при 20⁰С.

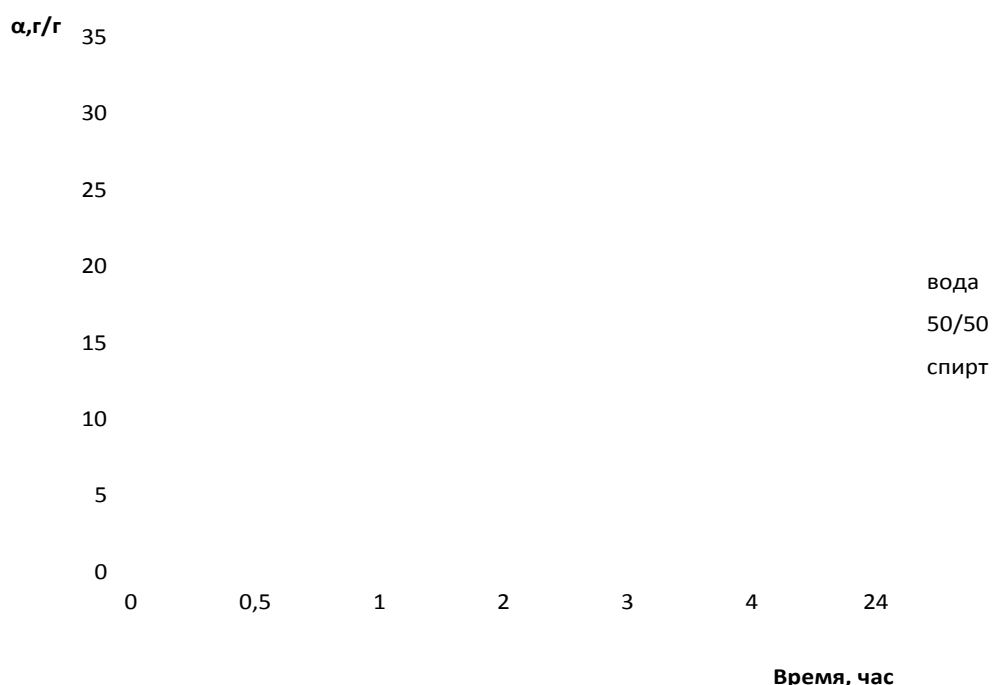


Рис. 1. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени. T= 293K, [CA] = 4%.

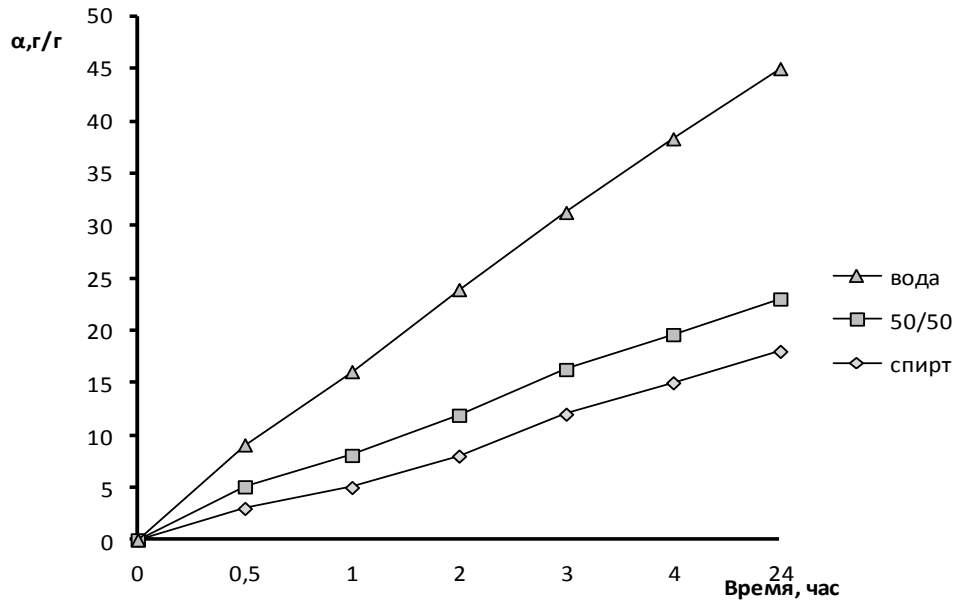


Рис. 2. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени. T= 293К, [CA] = 8%.

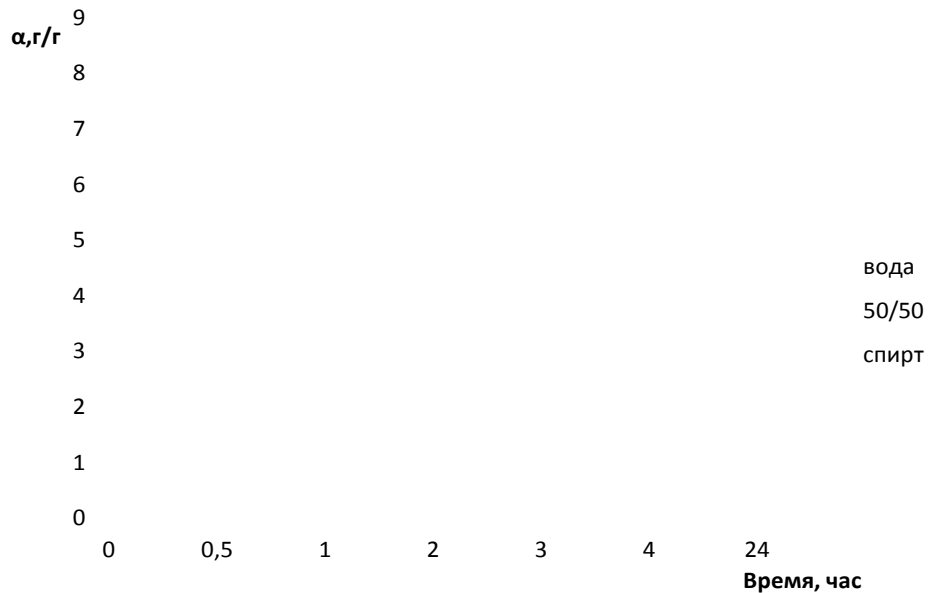


Рис. 3. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени. T= 293К, [CA] = 12%.

Как видно из рисунков 1, 2 и 3 водонабухающее поведение полисахаридных гелей подчиняется классическим представлением о набухании. Гели с большим содержанием сшивающего агента набухают в воде меньше из-за более частой сшивки. Так степени набухания равны соответственно 8,3 г/г, 45,2г/г и 32,1г/г для 12%, 8% и 4% процентной сшивки. Такие данные можно объяснить тем, что при увеличении количества сшивающего агента сшивка происходит чаще и молекулам растворителя сложнее проникать во внутреннюю сферу геля. Однако для геля с содержанием сшивающего агента 4% степень набухания меньше. Очевидно это можно объяснить тем, что при таком содержании сшивающего агента поры гидрогеля (т.е. расстояние между сшивками) позволяют вымываться золь фракции, в связи с этим степень набухания становится меньше. Схожие закономерности можно наблюдать и для водно-спиртовой и спиртовой среды, но в этих случаях разница между степенями набухания для 8% и 4%-ного сшитого геля менее различительна 23,2 г/г и 22,5 г/г соответственно для водно-спиртовой среды и 16,2 г/г и 17,5г/г для спиртовой. Из представленных графиков зависимостей также видно, что степень набухания гелей на основе пектовой кислоты повышается в ряду спирт < водно-спиртовая среда 1:1 < вода. Очевидно, это связано с улучшением качества растворителя, и соответственно, с большим взаимодействием полимера со средой и лучшей диффузией растворителя внутрь геля.

Руководствуясь поставленной в данной работе целью, было необходимо выбрать растворитель, который удовлетворяет всем требованиям исследований. То есть, в данном растворителе должен растворяться и полимер, в данном конкретном случае набухнуть пектовый гель, и растворяться альбендазол гидрохлорид. Зная, что пектиновые вещества в целом, и в частности, пектовая кислота, гидрофильны – для исследований необходима водная среда. Однако, альбендазол гидрохлорид

плохо растворим в воде, а растворяется только в спирте. Наряду с этим пектовая кислота в спирте не растворима лишь слегка набухает. Поэтому для проведения исследований была выбрана водно-спиртовая среда в соотношении 1:1 или 50/50. В данной среде растворим альбендазол гидрохлорид, и значительно набухают пектовые гели. На рисунке 4 приведен график зависимости степени набухания гелей с различной степенью сшивки на основе пектовой кислоты от времени в водно-спиртовой среде, соотношение спирт:вода (1:1).

На рисунке 4 показано, что степень набухания гелей на основе пектовой кислоты в водно-спиртовой среде напрямую зависит от содержания сшивающего агента в реакционной смеси – возрастает с понижением количества сшивающего агента в реакционной смеси, что соответствует классическим представлениям о набухании полимерных гелей.

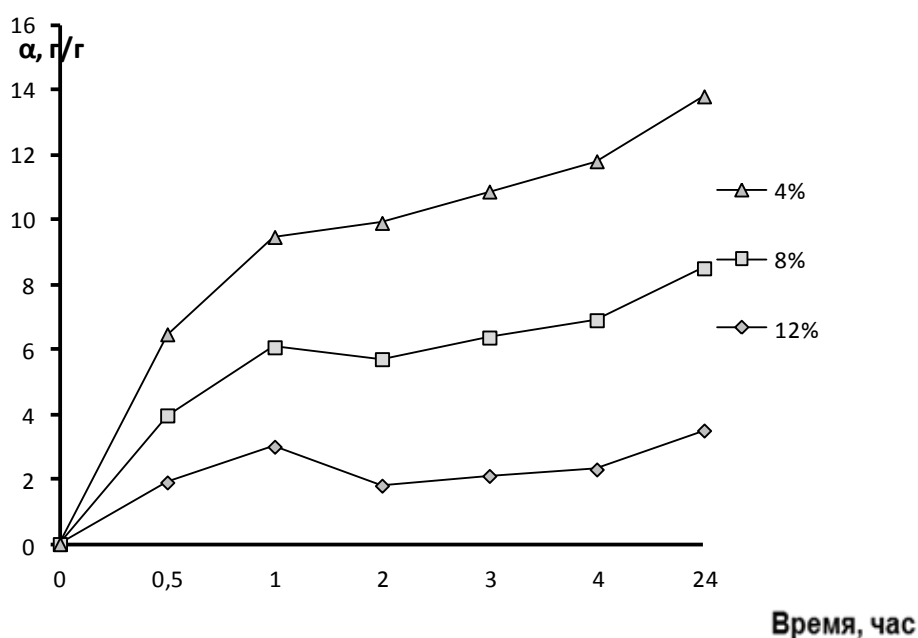


Рис. 4. График зависимости степени набухания гелей на основе пектовой кислоты с различным содержанием сшивающего агента от времени в водно-спиртовой среде 1:1, $T=293\text{K}$.

2.6. Влияние температуры на степень набухания гелей на основе пектовой кислоты в различных средах

Немаловажным фактором, влияющим на степень набухания полимерных гелей, является температура, так как процессы диффузии напрямую зависят от нее. На рисунках 5, 6 и 7 приведены графики зависимости степени набухания гелей на основе пектовой кислоты в различных средах от времени при температуре 303К.

Как видно из рисунков 5,6 и 7, степень набухания геля на основе пектовой кислоты равны соответственно для водной, водно-спиртовой и спиртовой сред 16,3г/г, 14г/г, 9г/г для геля с 4%-ной сшивкой; 43г/г, 30,5г/г, 20,2г/г для геля с 8%-ной сшивкой; 13г/г, 10г/г, 5,8г/г для геля с 12%-ной сшивкой. Из приведенных данных видно, что набухание пектового геля с 4%-ной сшивкой, также как и при 20°С сопровождается вымыванием золь-фракции через широкие поры. Это закономерно для всех сред. В случае набухания пектового геля с 12%-ной сшивкой, взаимодействие геля с растворителями невысокое ввиду частой сшивки, поры мелкие и поэтому степень набухания низкая. Таким образом, гелем с самой высокой степенью набухания при 303К является пектовый гель с 8%-ной сшивкой. Однако, ввиду того, что альбендазол плохо растворим в воде, а пектовый гель плохо набухает в спирте, для исследований интересна водно-спиртовая среда в соотношении 1:1.

Как видно из приведенных данных, пектовый гель с 8%-ной сшивкой, обладает самой высокой степенью набухания в водно-спиртовой среде в соотношении 1:1 по сравнению с гелями с 4 и 12%-ной сшивкой. Очевидно это связано с тем, что и в водно-спиртовой среде поры 4%-ного геля также достаточно широко открываются для вымывания золь-фракции, а 12%-ный гель слишком крепко сшит, чтобы впустить во внутреннюю сферу большое количество растворителя.

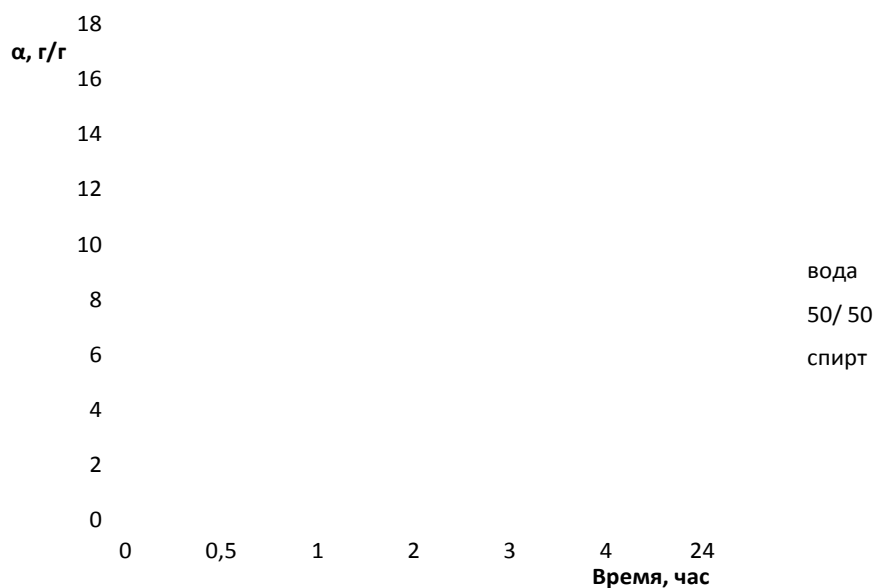


Рис. 5. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени. $T = 303\text{K}$, $[CA] = 4\%$.

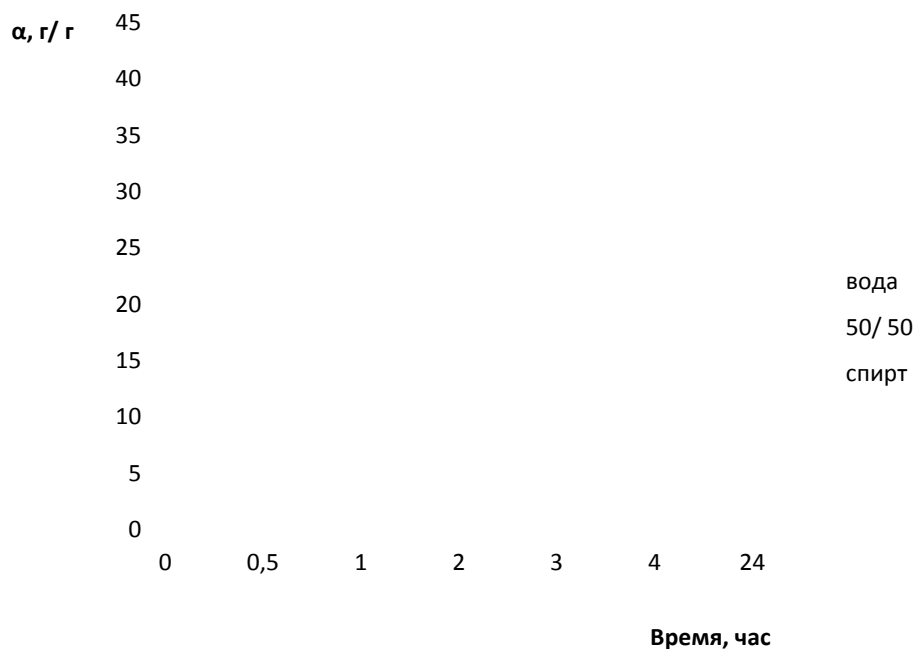


Рис. 6. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени. $T = 303\text{K}$, $[CA] = 8\%$.

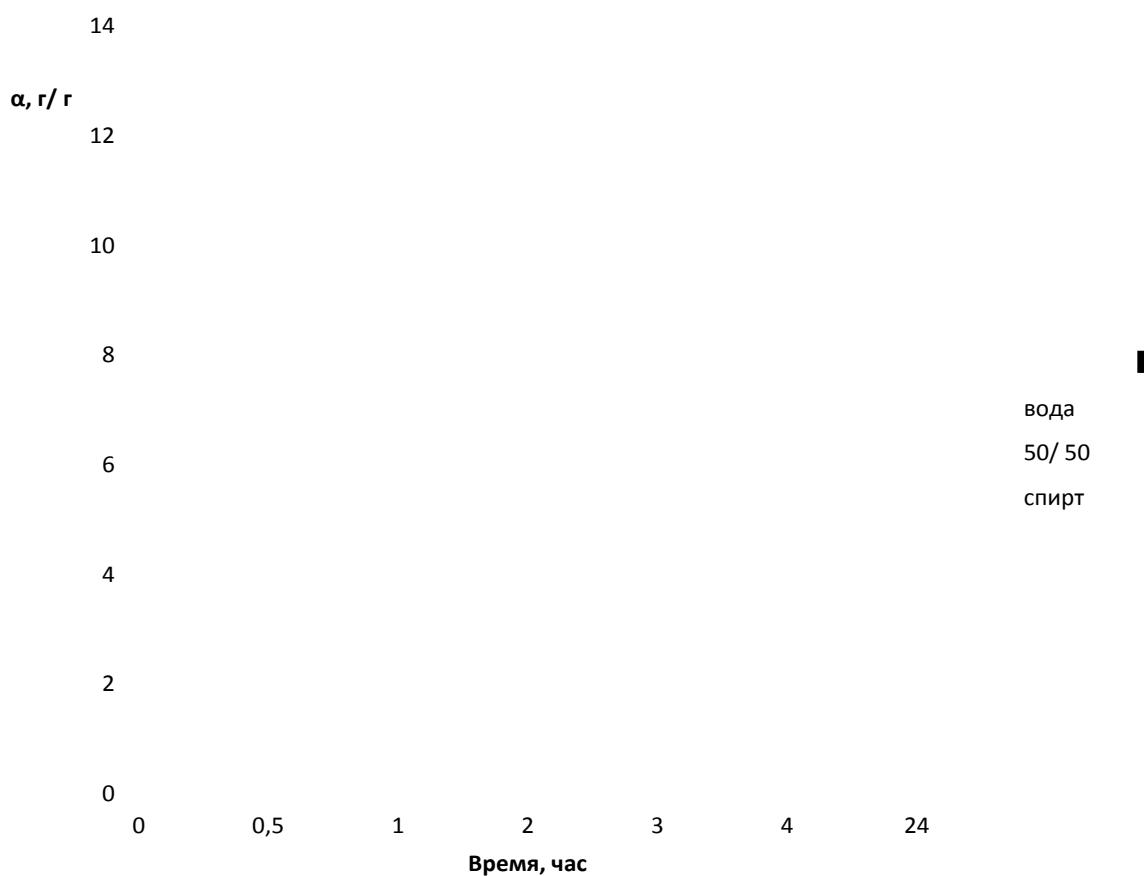


Рис. 7. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени. $T = 303\text{K}$, $[CA] = 12\%$.

На рисунках 8, 9, 10 приведены графики зависимости степени набухания пектовых гелей с различной степенью сшивки в водной, водно-спиртовой и спиртовой средах при температуре 313K . Из рисунков видно, что набухание гелей пектовой кислоты во всех средах и при всех исследуемых количествах сшивающего агента в реакционной смеси, набухание крайне мало. Степень набухания пектовых гелей равна соответственно для водной, водно-спиртовой и спиртовой сред $0,08\text{ г/г}$, $0,05\text{ г/г}$ и $0,03\text{ г/г}$ для 4%-ной сшивки; $0,16\text{ г/г}$, $0,07\text{ г/г}$ и $0,04\text{ г/г}$ для 8%-ной сшивки; $0,12\text{ г/г}$, $0,05\text{ г/г}$ и $0,03\text{ г/г}$ для 12%-ной сшивки.

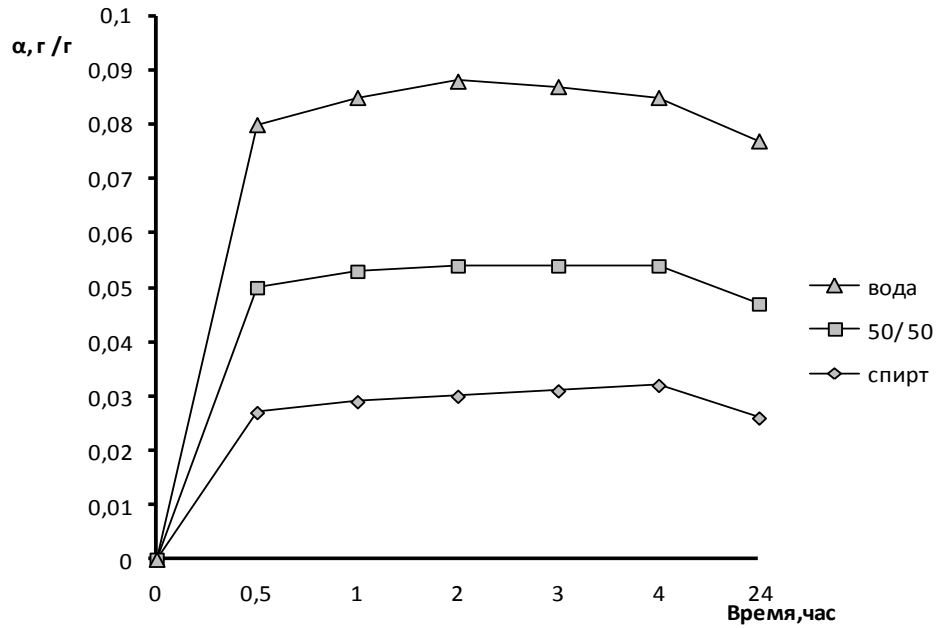


Рис. 8. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени, $T = 313\text{K}$, $[CA] = 4\%$.

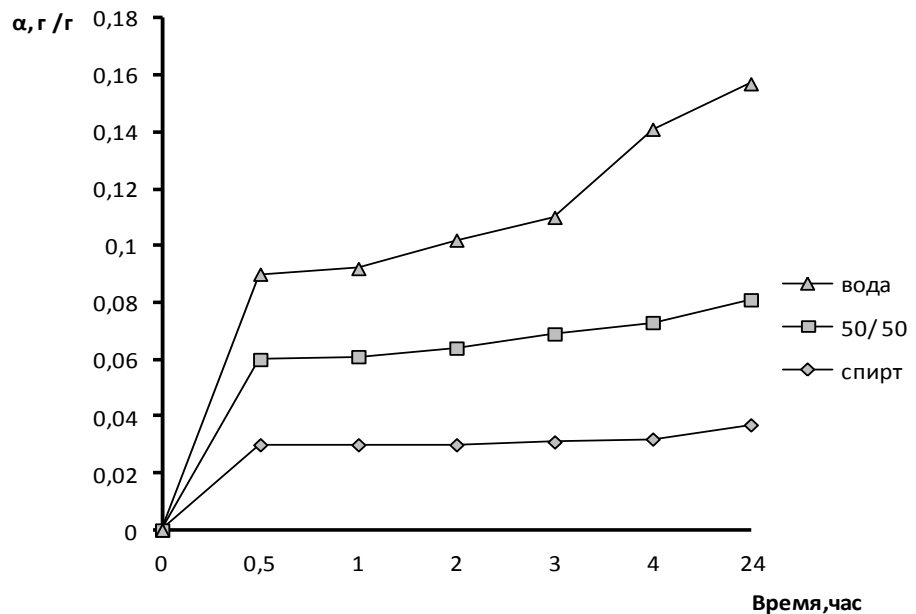


Рис. 9. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени, $T = 313\text{K}$, $[CA] = 8\%$.

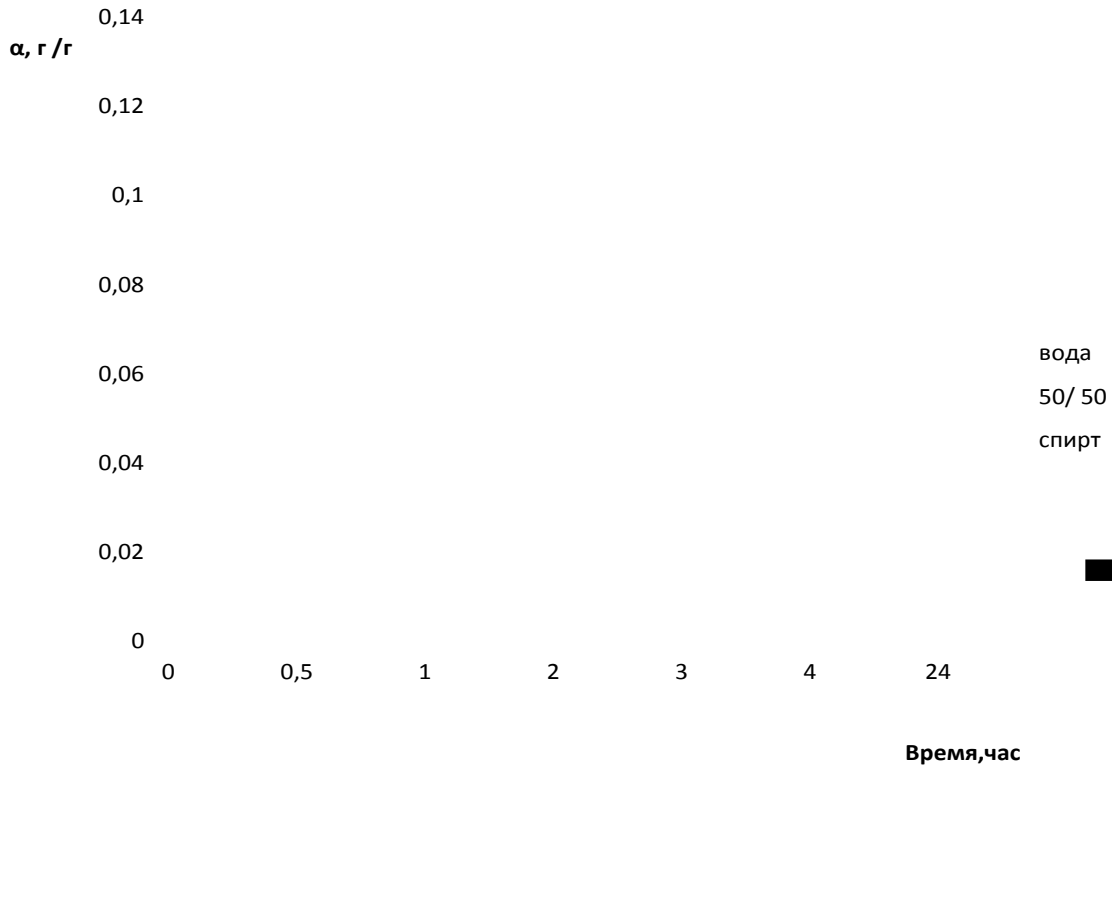


Рис. 10. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты в различных средах от времени, $T = 313\text{K}$, $[CA] = 12\%$.

Очевидно, что эти результаты свидетельствуют о том, что немалый вклад в процесс набухания вносят гидрофобные взаимодействия между молекулами спирта и метаксильными группами на основной цепи полимера. При повышении температуры, как известно, гидрофобные взаимодействия уменьшаются.

Таким образом, степень набухания стремится к нулю. Из всего вышеизложенного можно сделать заключение, что для данных исследований больше всего подходит пектовый гель со степенью сшивки 8%, который хорошо набухает в водной и водно-спиртовой средах. Для дальнейших исследований по сорбции альбендазола равновесно набухшими гелями был выбран именно этот образец геля.

Для образцов пектина были проведены аналогичные исследования. Однако следует отметить, что набухание пектина в спирту не проводили, так как набуханий пектина в спирту не происходит, мало того для процесса комплексообразования необходима диссоциация карбоксильных групп, которая в спирте невозможна.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полимерные гидрогели на основе пектина и пектовой кислоты набухают лучше в средах с более низким содержанием этанола. Так степень набухания α г/г для гидрогеля на основе пектина составила 1,412 в среде этанол: вода (1:3), а в среде с повышенным содержанием этанола 1:1 составила 0,801, тогда как для гидрогелей на основе пектовой кислоты, степень набухания составила 1,89 в среде этанол вода 1:3, а в среде этанол вода 1:1 составила 0,89. Такое поведение можно объяснить тем, что молекулы спирта каким то образом делают не возможным образование системы внутримолекулярных водородных связей и большее количество карбоксильных групп участвуют в диссоциации поддерживая набухающую способность, и поэтому у гидрогеля на основе пектовой кислоты степень набухания больше чем у гидрогеля на основе пектина в водно спиртовой среде. Наряду с тем, что в качестве полимерного носителя в настоящей магистерской диссертационной работе использовался гель на основе природного полисахарида, пектовой кислоты, с различной степенью сшивки, нами было исследовано набухающее поведение синтетического полимерного носителя, геля на основе полиметакрловой кислоты с 2%-ной сшивкой. В качестве сшивающего агента использовался N,N-метилен-бис-акриламид.

На рис. 11, 12 и 13 приведены графики зависимости степени набухания гелей на основе ПМАК с 2%-ной сшивкой от времени в различных средах при различных температурах.

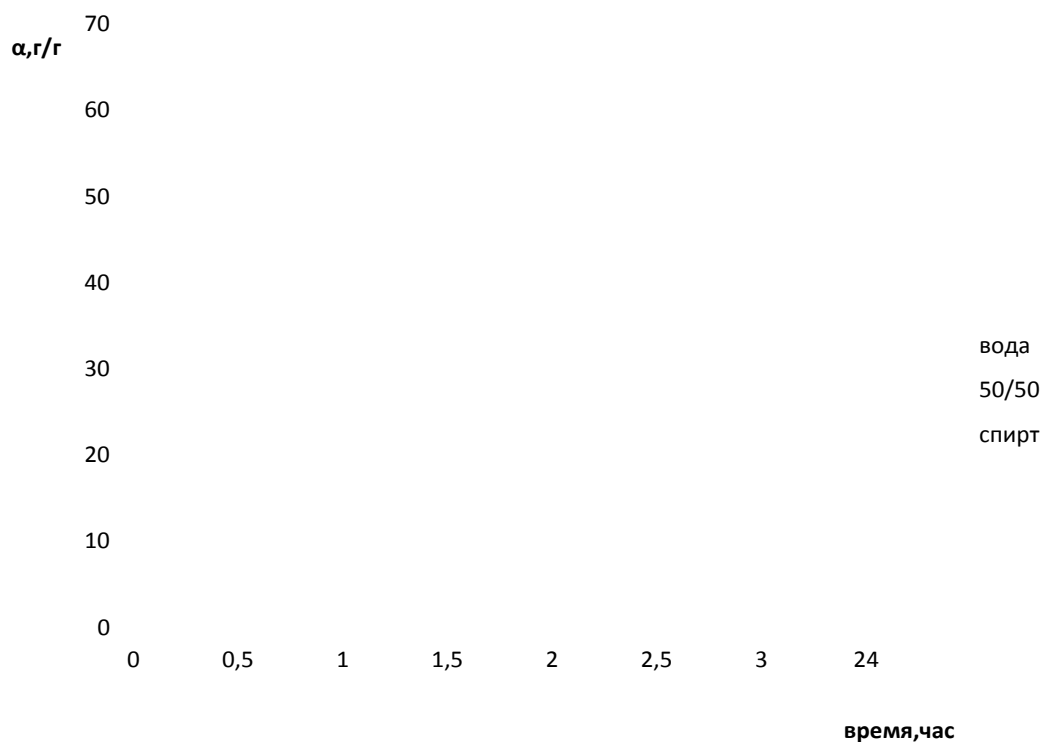


Рис. 11. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе ПМАК в различных средах от времени, $T=298K$, $[CA]=2\%$.

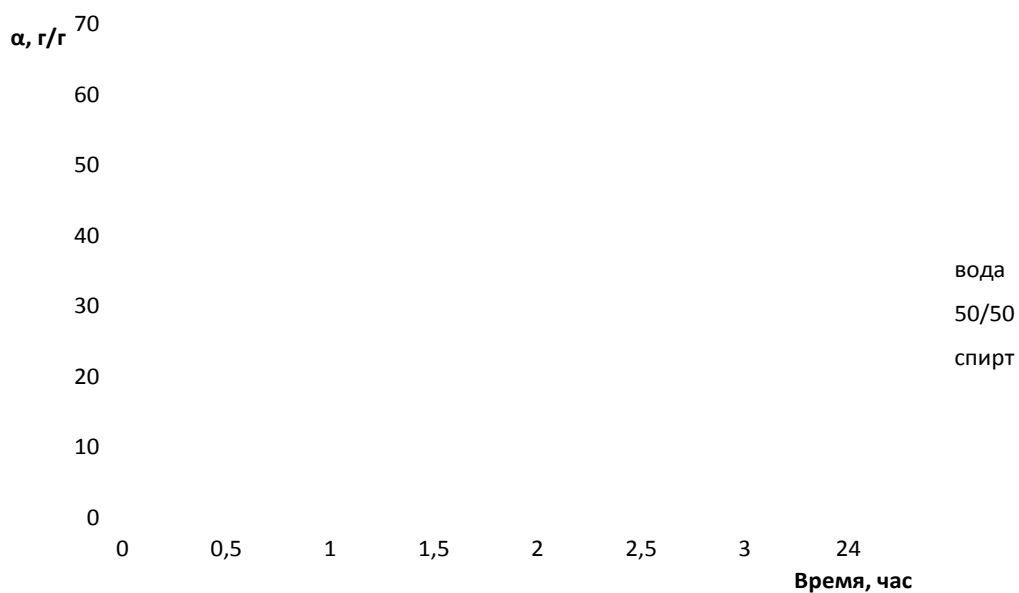


Рис. 12. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе ПМАК(2%) в различных средах от времени, $T=303K$, $[CA]=2\%$.

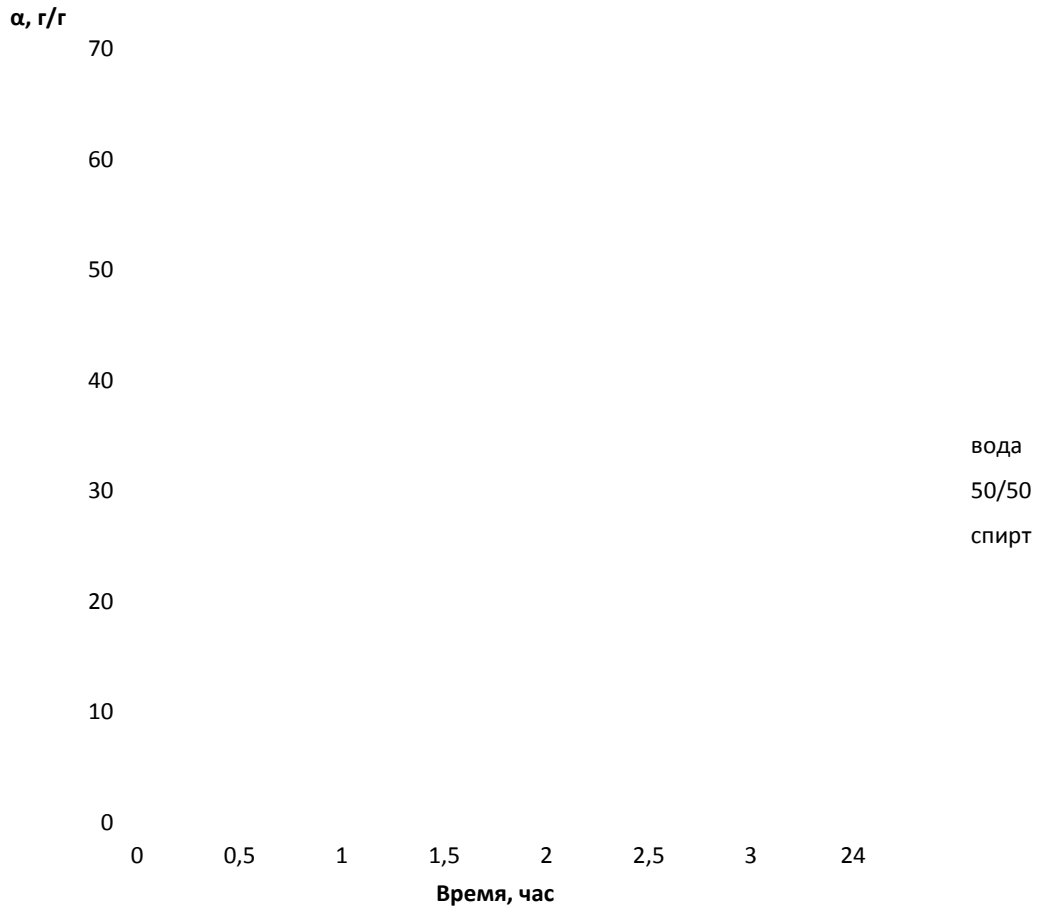


Рис. 13. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе ПМАК(2%) в различных средах от времени, $T=313\text{K}$, $[CA]=2\%$.

Из рис. 11, 12 и 13 видно, что температура влияет на степень набухания гелей на основе ПМАК с 2%-ной сшивкой. Степени набухания за три часа в водной, водно-спиртовой и спиртовой средах равны соответственно 13г/г, 4 г/г и 1г/г для температуры 298К; 32г/г, 8 г/г и 2г/г для температуры 303К; 35г/г, 15 г/г и 3г/г для температуры 313К. Показано, что с возрастанием температуры возрастает и степень набухания.

Очевидно, что большая подвижность гибких полимерных цепей ПМАК с повышением температуры облегчает диффузию растворителей во внутреннюю сферу геля и степень набухания монотонно повышается.

2.7. Влияние pH среды на кинетику набухания полимерных гелей на основе пектовой кислоты и ПМАК

Известно, что главным достоинством гидрогелей с карбоксильными функциональными группами является их чувствительность к значению pH среды. Поэтому, набухающее поведение гелей при различных значениях pH среды имеет большой практический интерес. Для исследования влияния pH среды на набухающее поведение гелей на основе пектовой кислоты был выбран образец с 15%-ной сшивкой и ПМАК с 2%-ной сшивкой.

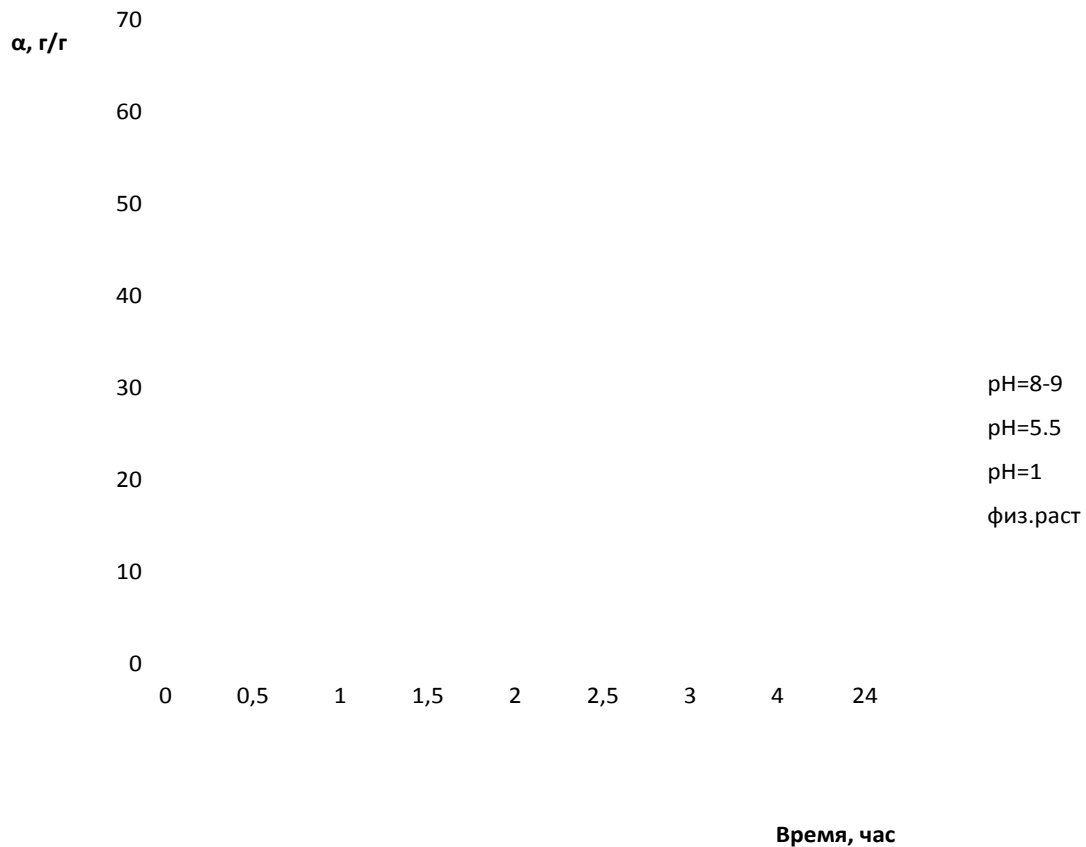


Рис. 14 График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты при различных значениях pH среды от времени, $T=298K$, $[CA]=8\%$.

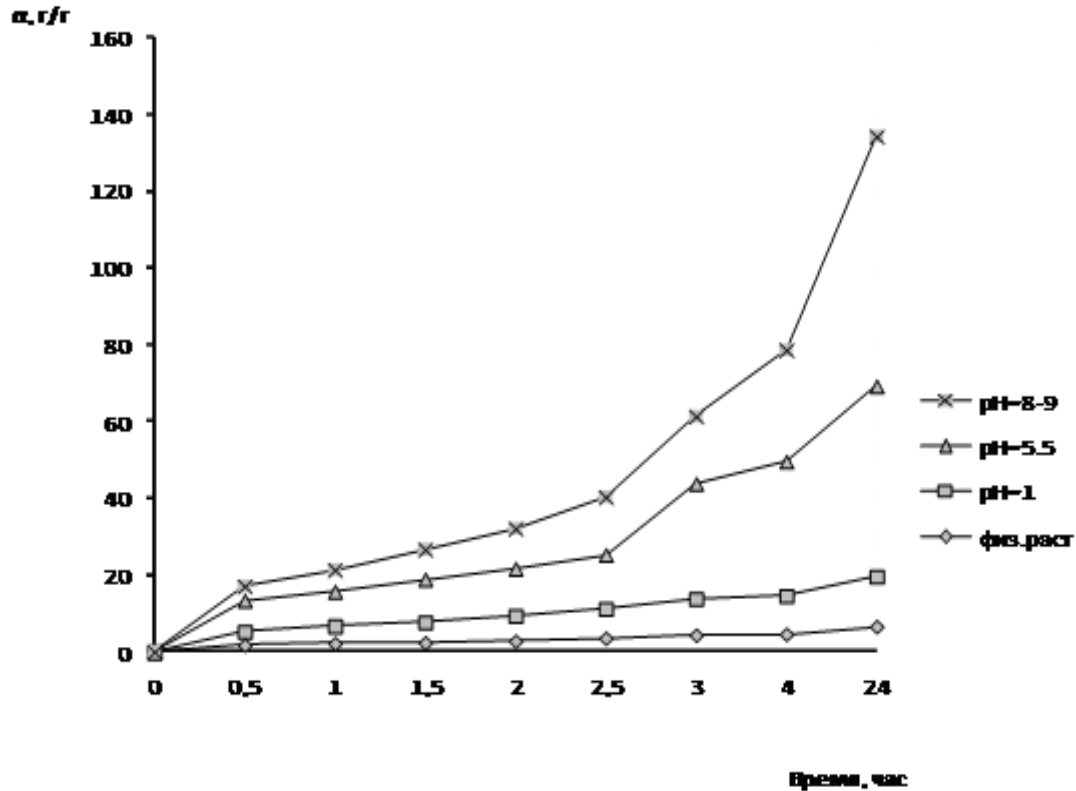


Рис. 15 График зависимости степени набухания гидрогеля на основе ПМАК при различных значениях рН среды от времени, $T=298\text{K}$, $[CA]=2\%$.

На рис. 14 и 15 приведены графики зависимости степени набухания от времени при различных значениях рН среды и в физрастворе. Из приведенных данных видно, что набухающее поведение гелей подчиняется классическим представлениям о набухании. Степени набухания для гелей на основе пектовой кислоты равны, соответственно 38 г/г, 22 г/г и 7 г/г для значений рН среды 8-9, 5,5 и 1, а для гелей на основе ПМАК степень набухания равна соответственно 82 г/г, 50 г/г и 11 г/г для значений рН среды 8-9, 5,5 и 1. Такое набухающее поведение полиэлектролитных гелей на основе пектовой кислоты и ПМАК можно объяснить наличием большого количества свободных протонов при пониженном значении рН среды =1, которое мешает диссоциации карбоксильных групп на цепи макромолекул, тем самым препятствуя разворачиванию цепей и, как следствие, набуханию. В нейтральной среде (рН 5,5) содержание протонов гораздо меньше, и мы соответственно наблюдаем большую диссоциацию

карбоксильных групп, отталкивание одноименных отрицательных зарядов COO^- , разворачиванию цепей полимеров и большую степень набухания. В случае значений pH 8-9 наблюдается самая высокая степень набухания. Это связано с тем, что в среде присутствуют ионы Na^+ и полностью отсутствуют протоны, т.е. все карбоксильные группы превратились в группы COO Na , солевые. А, как известно, константа диссоциации солей выше, чем константа диссоциации соответствующих органических кислот, что в свою очередь приводит к большей степени набухания. Однако следует отметить, что степень набухания гелей на основе пектовой кислоты при различных значениях pH среды почти в два раза ниже, чем степень набухания гелей на основе ПМАК. Это связано с тем, что цепи полимера пектовой кислоты более жесткие, чем цепи макромолекул ПМАК. Также немаловажное значение играет и степень сшивки в полимерных гелях. В случае гелей на основе пектовой кислоты степень сшивки выше. Поэтому и степень набухания меньше, чем в случае с гелями на основе ПМАК.

На рисунках 14 и 15 также приведены графики зависимостей степени набухания гелей на основе пектовой кислоты и ПМАК от времени в среде физраствора. Из графиков видно, что набухание полимерных гелей в среде физраствора чрезвычайно мало, ниже даже чем в условиях кислой среды, такое поведение можно объяснить экранированием продиссоциированных карбоксильных групп на цепи полимеров ионами натрия, и как следствие потеря заряда на полиионе и соответственно малая степень набухания.

2.8. Влияние ионной силы раствора на набухающее поведение полиэлектролитных гелей на основе пектовой кислоты и ПМАК

Одним из важных факторов, влияющих на конформационное поведение полиэлектролитов и, как следствие, на набухание является ионное окружение полимерных цепей. В настоящей магистерской диссертационной работе исследовано также влияние ионной силы

растворов на набухающее поведение исследуемых в работе гелей на основе пектовой кислоты и ПМАК.

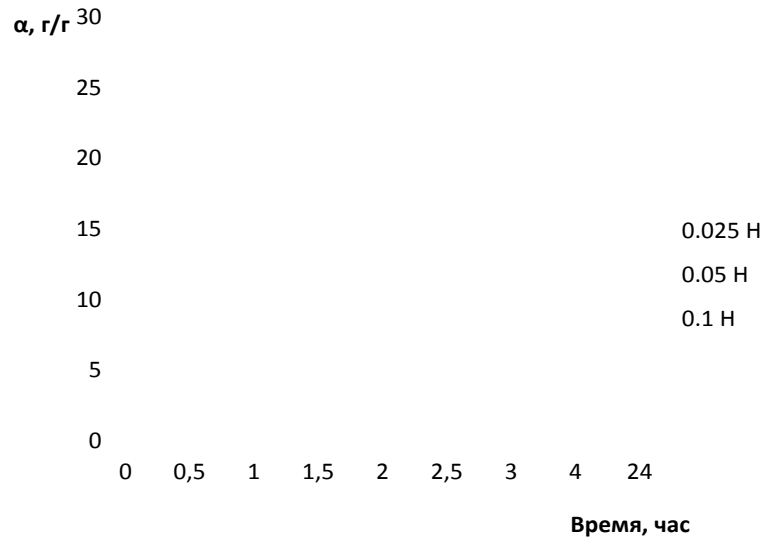


Рис. 16. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе пектовой кислоты от времени при различной ионной силе раствора, $T = 298\text{K}$, $[CA] = 8\%$.

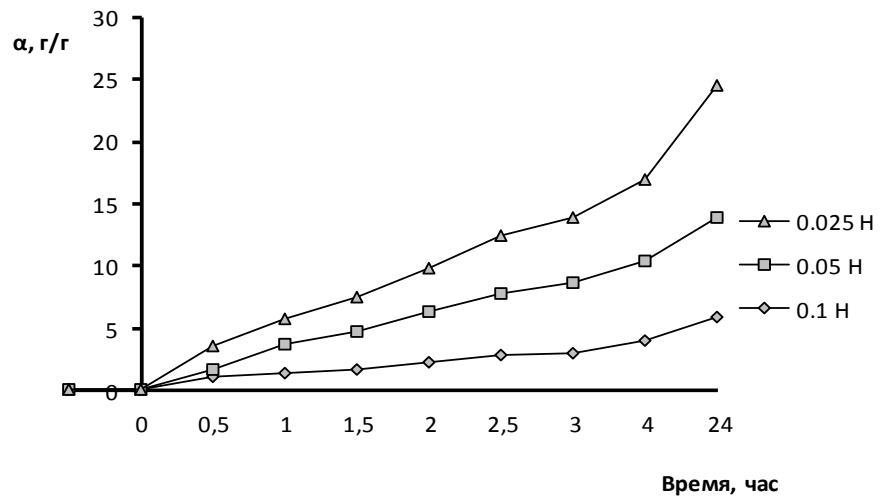


Рис. 17. График зависимости степени набухания гидрогеля на основе ПМАК от времени при различной ионной силе раствора, $T = 298\text{K}$, $[CA] = 2\%$.

На рисунках 16 и 17 приведены графики зависимости степени набухания от времени при различной ионной силе раствора. В качестве низкомолекулярного электролита использовался KCl. Из представленных данных видно, что набухающее поведение гелей подчиняется классическим представлениям о набухании гелей. Чем выше ионная сила раствора, тем больше полимер стремится перейти в свернутое состояние. Это можно объяснить тем, что ионы калия (K^+) экранируют отрицательно заряженные диссоциированные карбоксильные группы, тем самым уменьшая заряд полианиона, что приводит к уменьшению размеров макромолекулы. Следствием всего этого является уменьшение степени набухания с повышением ионной силы раствора. Однако необходимо отметить, что основное набухание гелей пектовой кислоты происходит в первые полчаса, а затем степень набухания меняется незначительно, чего нельзя сказать о набухании гелей на основе ПМАК. В случае с ПМАК степень набухания монотонно растет на протяжении всего эксперимента (4 часа). Очевидно, это связано с разницей в жесткости цепей поликислот, то есть в макромолекуле пектовой кислоты карбоксильные группы более доступны, поэтому набухание происходит быстро, а в случае с ПМАК для процесса необходимо некоторое время, так как карбоксильные группы труднодоступны.

Вывод: проведенные исследования показали, что лучшее набухающее поведение демонстрируют образцы пектовой кислоты со степенью сшивки 8%, поэтому дальнейший эксперимент по сорбции альбендазола гидрохлорида проводился на этих гелях.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИИ АЛЬБЕНДАЗОЛА ГИДРОХЛОРИДА ГИДРОГЕЛЯМИ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНА, ПЕКТОВОЙ И ПОЛИМЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТ В ВОДНО-СПИРТОВОЙ СРЕДЕ

Интенсивное развитие химии синтетических высокомолекулярных соединений в последние десятилетия создало исключительные возможности для новых полимерных лекарственных форм для фармацевтической практики. Однако в настоящее время все актуальнее встает вопрос об улучшении свойств лекарственных веществ (ЛВ) созданием полимерных комплексов (ПК) с использованием гидрофильных полимеров, которые не только позволяют повысить эффективность его действия, но и уменьшить токсичность, пролонгировать терапевтическое действие и обеспечить контролируемую доставку в орган-мишень. В связи с этим было исследовано взаимодействие альбендазола гидрохлорида, который широко применяется в медицинской и ветеринарной практике с сшитыми полимерами на основе пектина и пектовой кислоты с целью определения возможности использования данных водонабухающих гидрогелей в качестве носителей альбендазола.

3.1. Изучение кинетики сорбции альбендазола гидрохлорида на полученных гидрогелях при различных температурах

Важное место при иммобилизации ЛВ занимают полимерные гели, играющие не просто роль биоинертной матрицы, но и осуществляющие за счет введенных в них активных химических фрагментов регулирующих и транспортные функции, способствующие осуществлению направленного транспорта ЛВ. В случае использования стимул-чувствительных гелей одним из рычагов для направленного транспорта ЛВ является реагирование данных гелей на малейшие изменения окружающей среды, т.е. к изменению рН, ионной силы, температуры и т.п., что приводит к сильному набуханию или сжатию этих гелей. Благодаря этим свойствам

стимул-чувствительные гели являются одним из перспективных материалов для использования в медицинской практике.

Иммобилизацию ЛВ на полимерах проводят в основном двумя способами: введением ЛВ в водный раствор мономера с последующей полимеризацией и сорбция ЛВ в готовый равновесно набухший гель. Для иммобилизации альбендазола гидрохлорида в гелях нами был использован метод, основанный на сорбции ЛВ из водных растворов. Иммобилизацию ЛВ проводили в гидрогелях на основе пектина и пектовой кислоты.

Сорбцию альбендазола гидрохлорида гидрогелями изучали на равновесно набухших гидрогелях в водно-спиртовой среде, в статических условиях. Количество сорбируемого ЛВ гелем определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности среды от концентрации водно-спиртовых растворов альбендазола гидрохлорида.

Оптическую плотность растворов альбендазола гидрохлорида определяли на спектрофотометре фирмы Perkin Elmer Lambda 16 при длине волны 295 нм. Для определения зависимости оптической плотности от концентрации ЛВ был построен калибровочный график зависимости, который приведен на рисунке 18. Для изучения влияния концентрации ЛВ на кинетику сорбции, образцы равновесно набухших гелей пектина и пектовой кислоты помещали в раствор альбендазола гидрохлорида с различной концентрацией. На рисунках 19, 20, 21. приведены графики зависимости количества сорбируемого альбендазола гидрохлорида от времени при различных температурах.

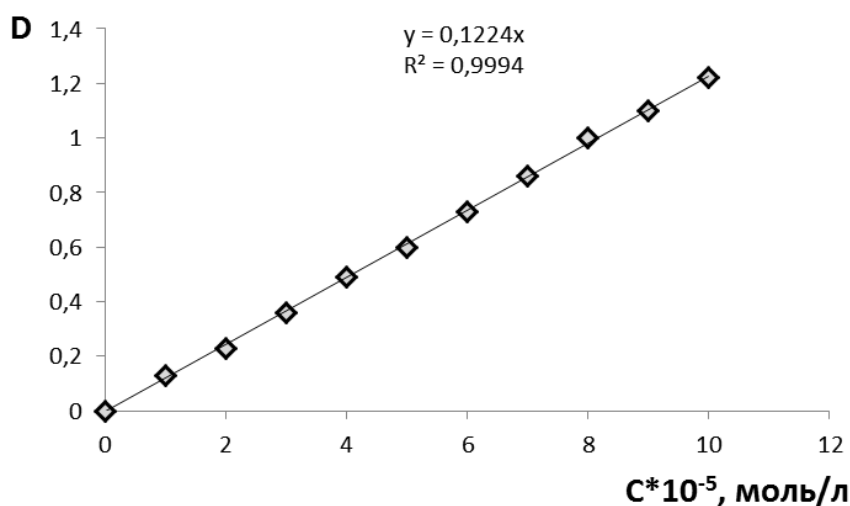


Рис.18. Зависимость оптической плотности альбендазола гидрохлорида от его концентрации ($\lambda=295\text{нм}$).

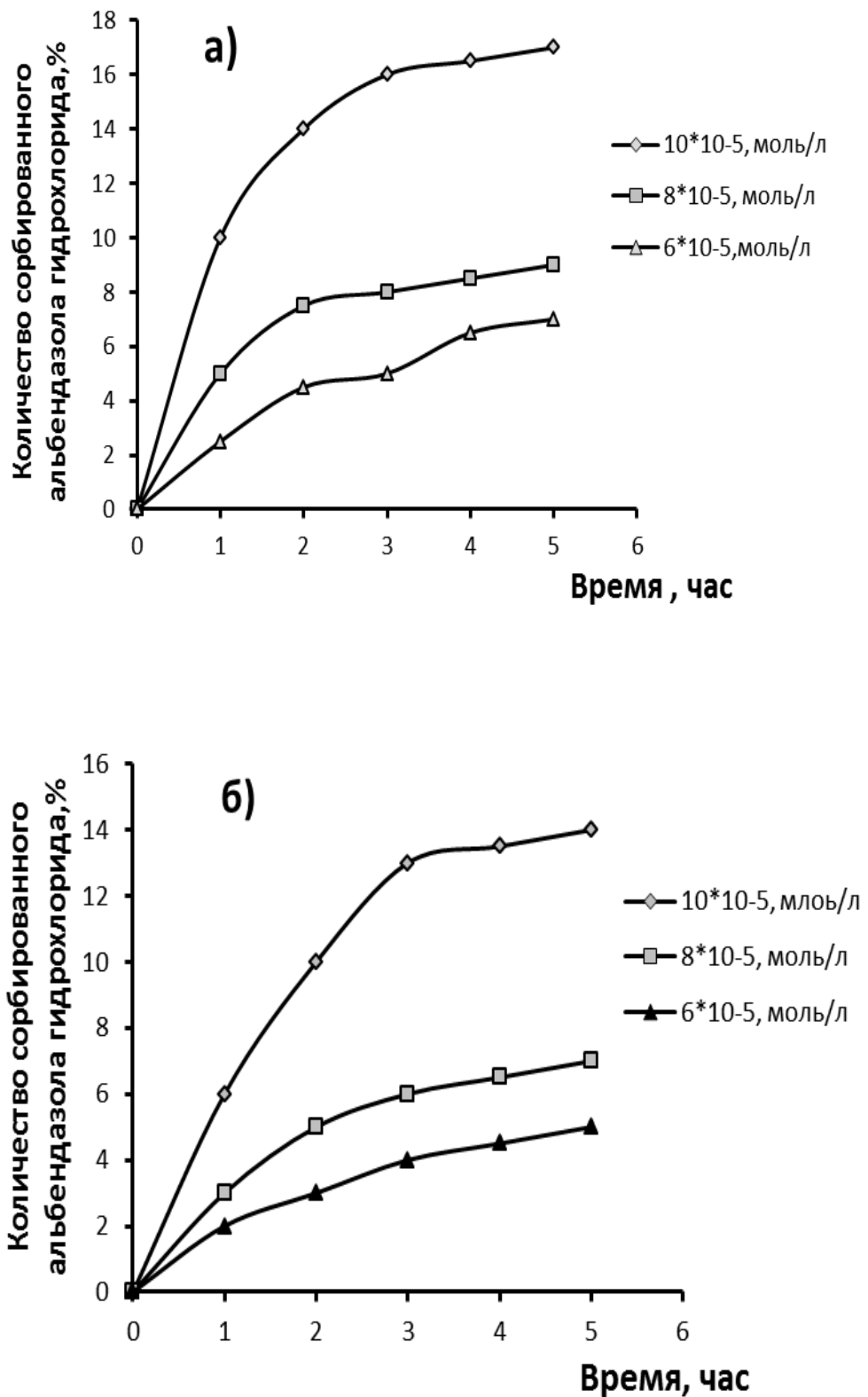


Рис.19. Зависимость количества сорбируемого альбендазола гидрохлорида от времени гелями на основе а) пектина и б) пектовой кислоты; $T=298$ К.

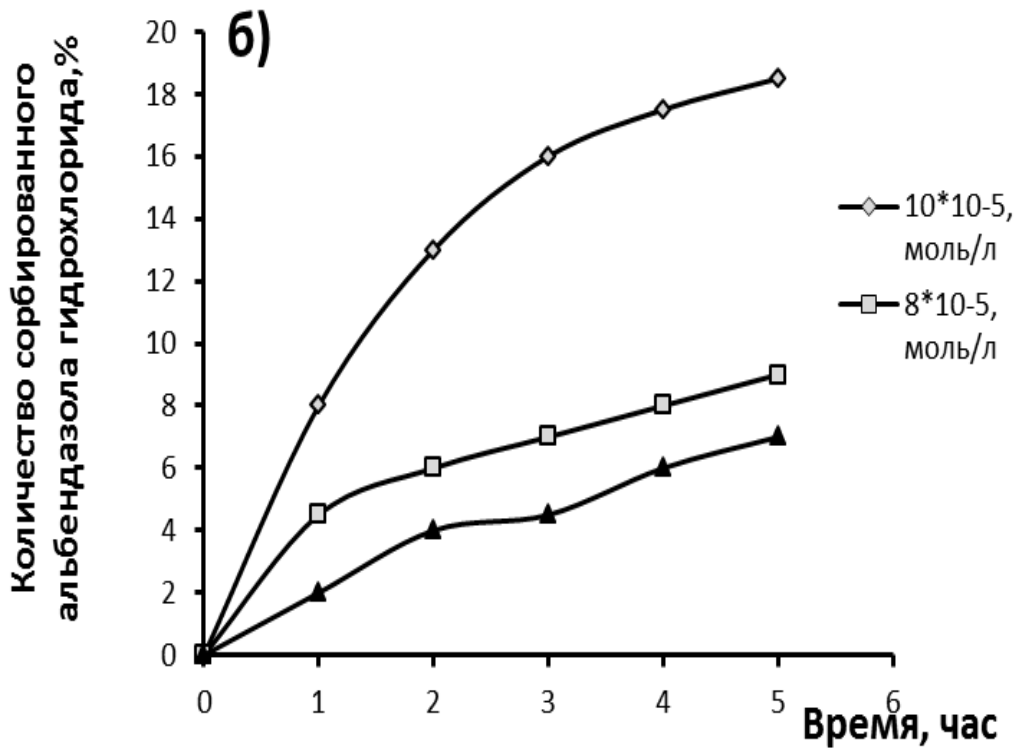
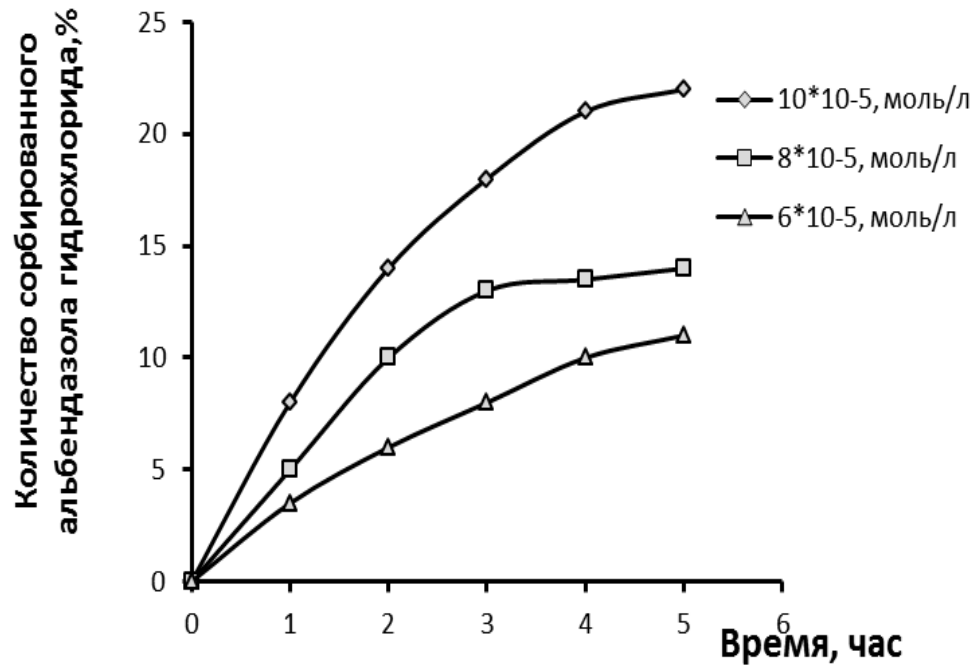


Рис.20. Зависимость количества сорбируемого альбендазола гидрохлорида от времени гелями на основе а) пектина и б) пектовой кислоты ; $T=303$ К.

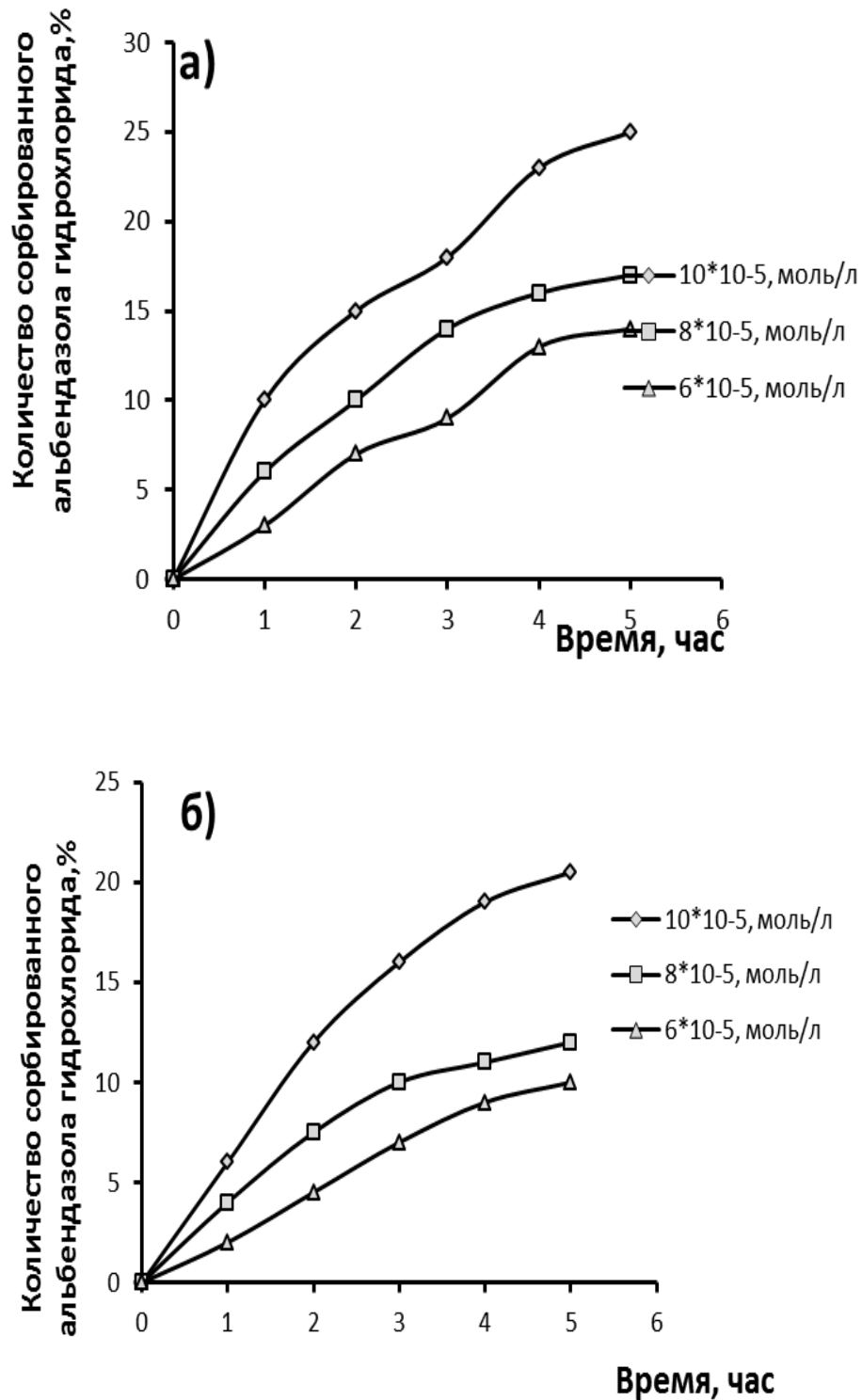
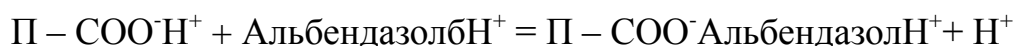


Рис.21. Зависимость количества сорбируемого альбендазола гидрохлорида от времени гелями на основе а) пектина и б) пектовой кислоты; $T=313$ К.

Как видно из рисунков 19, 20, 21 количество сорбируемого альбендазола гидрохлорида возрастает с повышением концентрации, что, в принципе соответствует классическим представлениям о механизме

хемосорбции. Однако, следует отметить, что при данных концентрациях альбендазола гидрохлорида значение рН среды его водных растворов остается практически неизменным (4,10-3,95) и в процессе сорбции не сильно меняется (4,10-3,83). Такие изменения значений рН среды не отражаются на гидрогелях, т.е. они не изменяют свой объём. Тогда, как в случае более высоких концентраций альбендазола гидрохлорида в процессе сорбции может происходить коллапс полимерного гидрогеля. Это связано с тем, что в процессе сорбции альбендазола гидрохлорида полимерными гелями, происходит взаимодействие протонированного альбендазола с диссоциированными карбоксильными группами на цепи полимера и выделение протона по схеме:



что в свою очередь может приводить к понижению рН среды и к возможному коллапсу геля. Изменяя свой объем, гель может выбрасывать растворитель и понижает концентрацию ЛВ, что можно спутать с сорбцией. Поэтому сорбция проводилась в пониженных концентрациях ЛВ, и при взаимодействии исследуемые гели не меняли своего объема.

3.2. Кинетические и термодинамические параметры сорбции альбендазола гидрохлорида гидрогелями на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот

Как известно, связывание малых молекул с полимерными звеньями можно описать уравнением типа изотермы Ленгмюра-Клотца:

$$1/r = 1/n + 1/K_{\text{св}} n \cdot 1/C,$$

где $K_{\text{св}}$ - константа связывания низкомолекулярного вещества с одним активным центром полимера; C - равновесная концентрация лекарственного вещества; n - число связанных участков полимера; r - число молей связанного низкомолекулярного соединения на 1 осново- моль полимера ($C_{\text{ЛВ}}/C_{\text{П}}$).

Обработка полученных данных по изучению сорбции альбендазола полисахаридными гелями по методу Ленгмюра-Клотца предоставляет

возможность графически определить значения $K_{св}$ и n . На рисунках 22, 23, 24, представлены изотермы связывания альбендазола гидрохлорида ПГ полисахаридов в координатах Клотца.

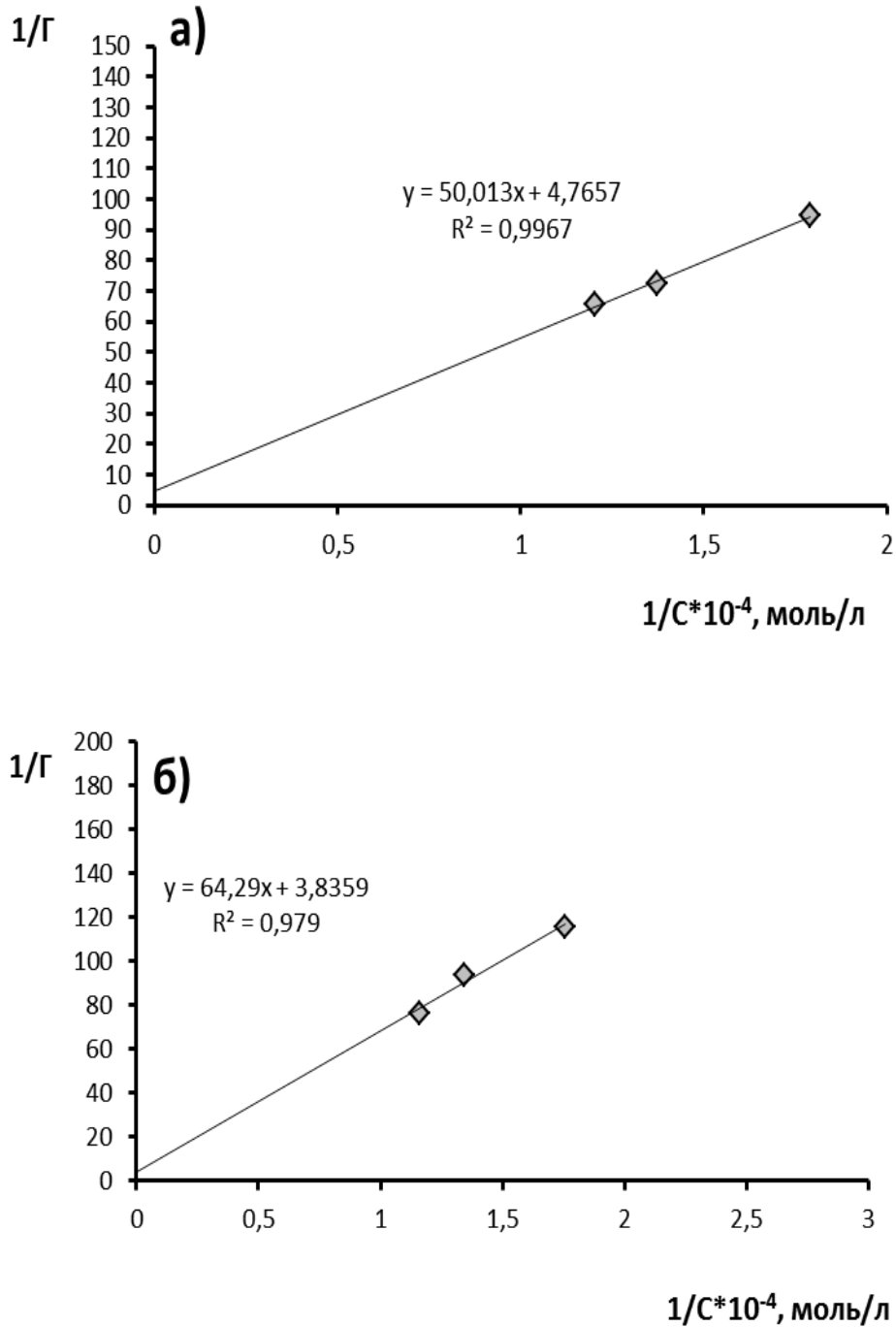


Рис. 22. Изотермы связывания альбендазола гидрохлорида гидрогелями в координатах Ленгмюра-Клотца при $T=298K$ а) пектином, б) пектовой кислотой.

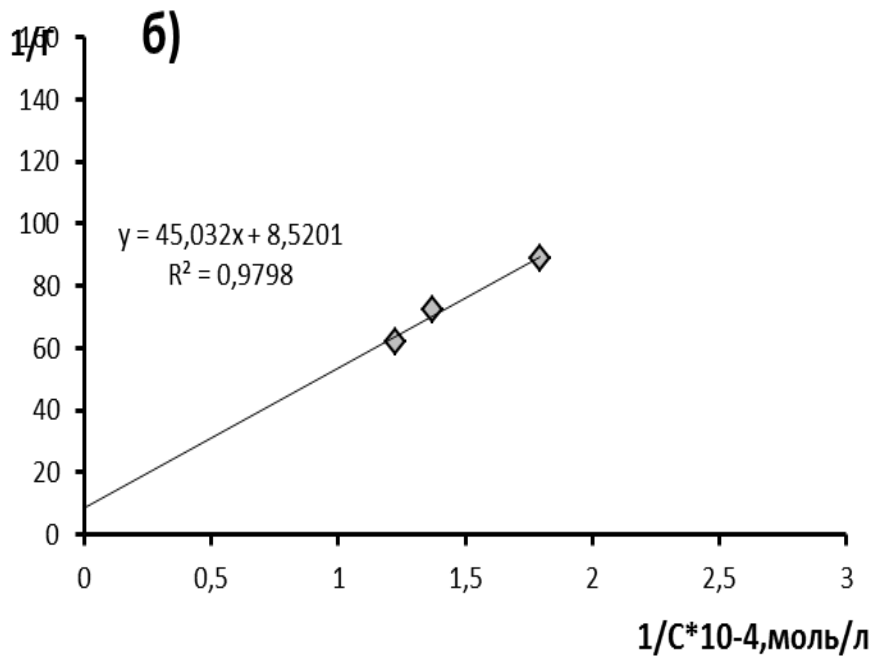
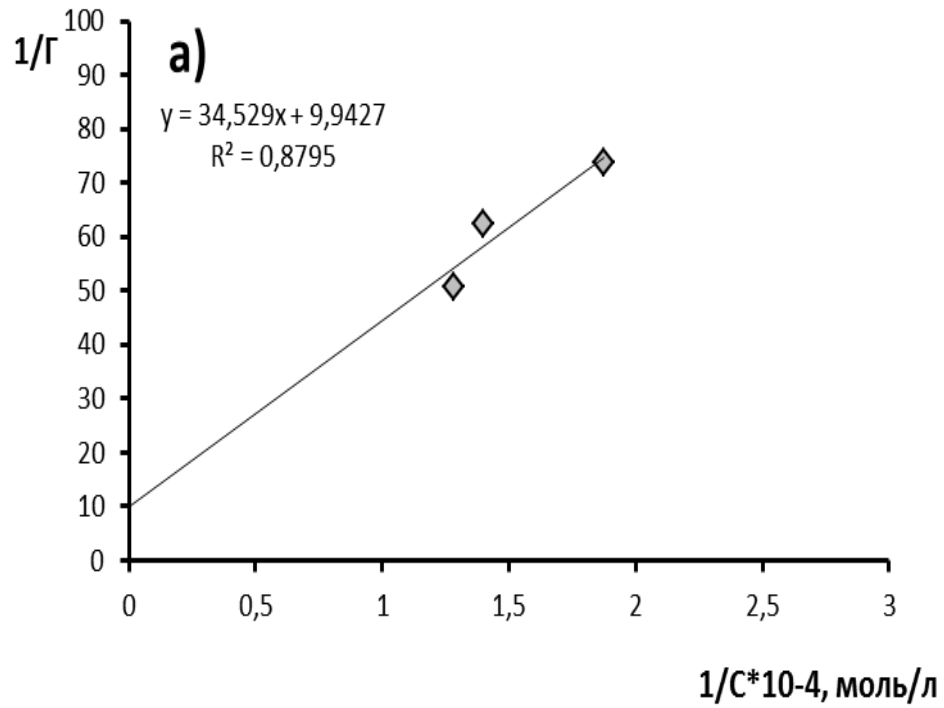


Рис. 23. Изотермы связывания альбендазола гидрохлорида гидрогелями в координатах Ленгмюра-Клотца при $T=303 \text{ K}$ а) пектином, б) пектовой кислотой.

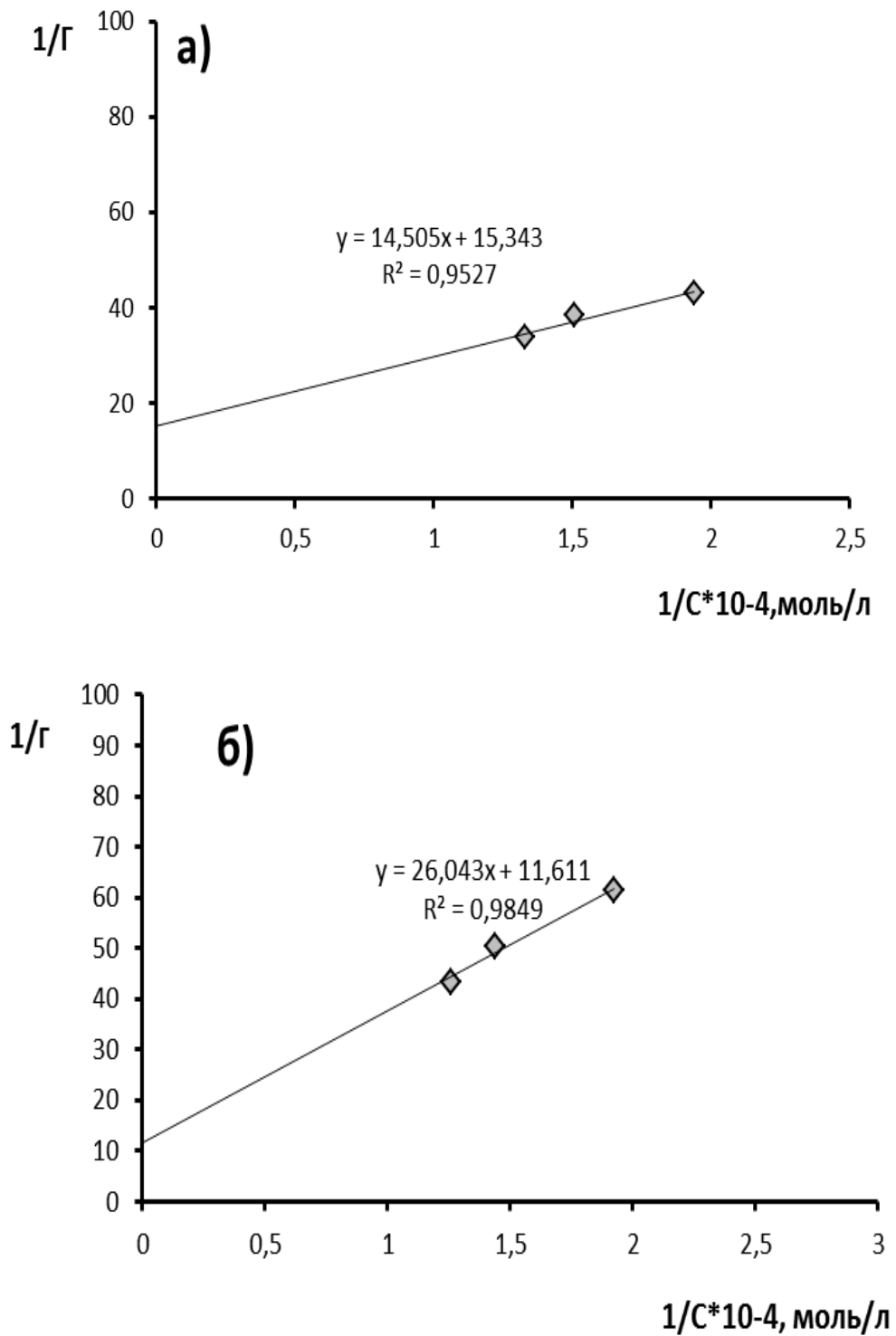
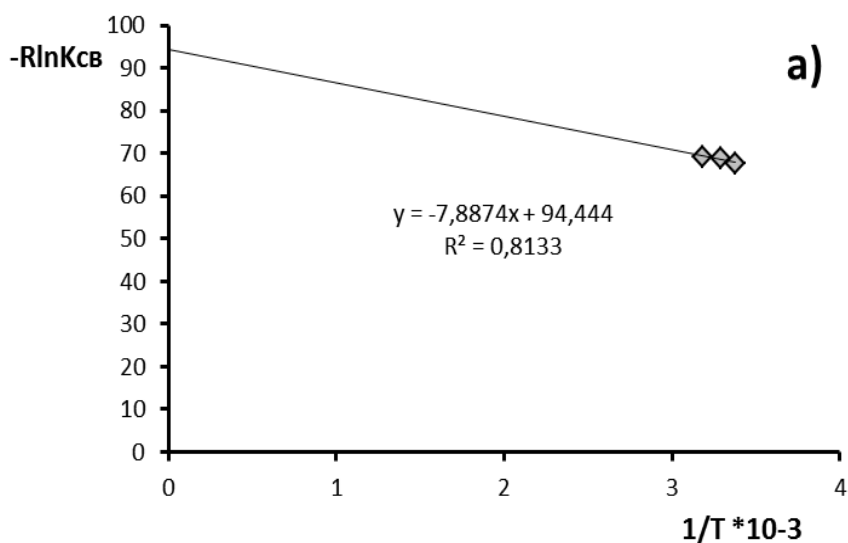


Рис.24. Изотермы связывания альбендазола гидрохлорида гидрогелями в координатах Ленгмюра-Клотца при $T=313\text{K}$ а) пектином, б) пектовой кислотой.

На основании приведенных графиков зависимости в координатах Клотца были рассчитаны $K_{св}$. Полученные данные представлены в таблице 1 и 2.

Из таблицы видно, что повышение температуры приводит к увеличению значений $K_{св}$ и n при сорбции альбендазола гидрохлорида гидрогелями на основе пектина и пектовой кислоты. Как видно, с увеличением температуры число связанных участков полимера увеличивается, в тоже время увеличивается значение константы связывания низкомолекулярного вещества с одним активным центром полимера, которая показывает, что сорбция имеет химический характер. Значения n для пектина при разных температурах составили 0,209; 0,105 и 0,066. Это означает, что для пектина на 100 звеньев на цепи полимера приходится 20, 10 и 6 молекул лекарственного вещества соответственно. Значения n для пектовой кислоты при разных температурах составили 0,265; 0,17 и 0,086. Это означает, что для пектовой кислоты на 100 звеньев на цепи полимера приходится 26, 17 и 9 молекул лекарственного вещества соответственно. Это свидетельствует о том, что сорбция ЛВ гидрогелями на основе полисахаридов протекает по механизму ионного обмена.

Также нами были определены термодинамические параметры процесса сорбции альбендазола гидрохлорида исследуемыми гелями. Свободную энергию Гиббса рассчитывали по уравнению $\Delta G = -RT \ln K$. Термодинамические параметры процесса сорбции определяли графическим методом. Исходя из уравнений $\Delta G = -RT \ln K$ и $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ получили $-RT \ln K = \Delta H - T\Delta S$. Разделив обе части уравнения на T получили $-R \ln K = (\Delta H / T) - \Delta S$. Строили график зависимости $-R \ln K$ от $1/T$ рисунок 25. Тангенс угла наклона зависимости $-R \ln K$ от $1/T$ дает значение $-\Delta H$. Зная значение ΔH и ΔG рассчитывали энтропию.

Рис. 25 График зависимости $-R \ln K$ от $1/T$.

Аналогичные расчеты были проведены и для случая сорбции альбендазола гидрохлорида гелем на основе полиметакриловой и пектовой кислот с частой шивки 2%. Полученные данные приведены в таблице 3.

Таблица 1

Термодинамические и кинетические параметры сорбции альбендазола гидрохлорида гидрогелями на основе пектина

T, К	n	$K_{св} \cdot 10^{-4}$	ΔG Дж/моль	ΔH Дж/моль	ΔS Дж/моль
298	0,066	0,34	-21706,192	7887,4	-46,685
303	0,105	0,4	-20952,592	7887,4	-42,997
313	0,209	0,41	-21081,558	7887,4	-42,019

Таблица 2.

Термодинамические параметры сорбции альбендазола гидрохлорида гелями на основе пектовой кислоты

T, К	n	$K_{св} \cdot 10^{-2}$	ΔG Дж/моль	ΔH Дж/моль	ΔS Дж/моль
293	0,290	0,5093	-9574,59	-89856	-274,6
303	0,291	0,4962	-9835,72	-92858	-274,6
313	0,031	0,3412	-15178,4	-100940	-274,6

Таблица 3

Термодинамические и кинетические параметры сорбции альбендазола гидрохлорида гидрогелями на полиметакриловой кислоты

T, K	n	$K_{св} \cdot 10^{-3}$	ΔG Дж/моль	ΔH Дж/моль	ΔS Дж/моль
298	0,26	4,958	-21070,9	10874,68	107,2
303	0,295	5,336	-21609,5	10872,14	107,2
313	0,331	6,123	-22680,5	10873,12	107,2

Как видно из таблиц 1, 2 и 3 процесс сорбции альбендазола гидрохлорида гидрогелем протекает самопроизвольно, на это указывают отрицательные значения свободной энергии, уменьшение энтропии системы в случаях пектина и пектовой кислоты очевидно связано с упорядочением внутри самой системы. Увеличение энтальпии в случае пектина и полиметакриловой кислоты обусловлено по видимому большим вкладом ионных взаимодействий между молекулами протонированного альбендазола и диссоциированных групп на цепи полимеров. Увеличение энтропии системы в случае взаимодействия альбендазола с полиметакриловой кислотой, по-видимому, можно объяснить тем, что при взаимодействии одной молекул альбендазола гидрохлорида с полимерными кислотами выделяются молекулы воды и спирта из сольватных оболочек лекарства и полимера. Однако можно считать уникальным взаимодействие альбендазола с пектовой кислотой оно протекает самопроизвольно и сопровождается понижением энтропии и уменьшением энтальпии системы. Это говорит о том что система упорядочивается за счёт большего вклада гидрофобных взаимодействий между гидрофобными циклами альбендазола и остовом полимерной молекулы. В остальных случаях сильное уменьшение энтальпии свидетельствует о большом вкладе ионных взаимодействий в общий

тепловой эффект. Также вносит вклад в уменьшение энтропии взаимодействие между уже связанными с основной цепью молекулами альбендазола и свободными.

Также нами было изучено влияние температуры на кинетику сорбции альбендазола гидрохлорида с концентрацией $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л гидрогелем на основе пектина. На рисунке 26 приведен график зависимости количества сорбируемого ЛВ от времени при различных температурах.

Как видно из рисунка 26 при повышении температуры, количество сорбируемого альбендазола гидрохлорида увеличивается. Возможно, это связано с усилением гидрофобных взаимодействий, что в свою очередь должно было бы привести к большему уменьшению энтропии системы, однако энтропия системы положительна. Это, по-видимому, обусловлено тем, что упорядочивание системы за счет гидрофобных взаимодействий между молекулами протонированного лекарства и полимерной матрицей компенсируется разрушением сольватных оболочек лекарства и выделением молекул воды.

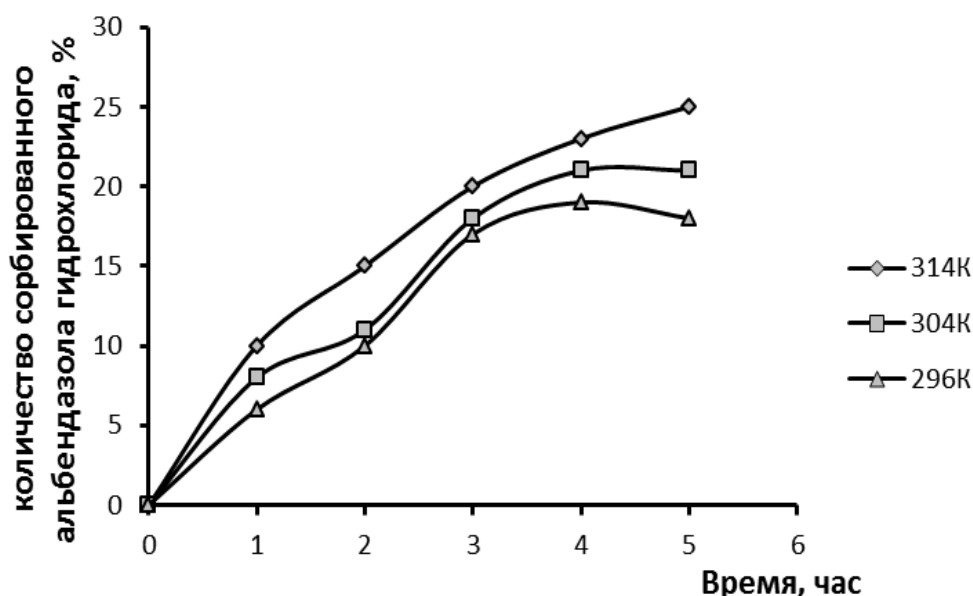


Рис. 26 . Зависимость количества сорбируемого альбендазола гидрохлорида от времени при различных температурах. Концентрация ЛВ $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Вывод: На взаимодействие альбендазола с полимерами оказывают влияние различные факторы, и самым главным из них надо полагать природу самого полимера, что необходимо учитывать при конструировании новых полимерных лекарственных форм данного лекарственного вещества.

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Характеристика использованных реактивов

Пектин цитрусовый - производство Германия, порошок светлого кремового цвета с приятным вкусом и запахом, молекулярная масса = 24000, кислотное число = 9,69.

Бензол - бесцветная жидкость, перед использованием перегоняли при атм. давлении, $n^{20} = 1,50112$, $T_{\text{кип}} = 80,1^{\circ}\text{C}$.

Этиловый спирт - бесцветная жидкость, перед использованием перегоняли при атм. давлении, $n^{20} = 1,3614$, $T_{\text{кип}} = 78,37^{\circ}\text{C}$. $T_{\text{пл}} = -114,6^{\circ}\text{C}$, $d^{20} = 0,789 \text{ г/см}^3$.

Изопропиловый спирт - бесцветная жидкость, перед использованием перегоняли при атм. давлении, $n^{20} = 1,3776$, $T_{\text{кип}} = 82,2^{\circ}\text{C}$. $T_{\text{пл}} = -88,5^{\circ}\text{C}$, $d^{20} = 0,788 \text{ г/см}^3$

Соляная кислота - водный раствор хлороводорода $d_4^{20} = 1,639 \text{ г/см}^3$.

Натрия гидроокись - белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 64,3^{\circ}\text{C}$.

Альбендазол – $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (2-метоксикарбониламино-5-пропилтио-1Н-бензимидазол) - белый порошок, $T_{\text{пл}} = 135-137^{\circ}\text{C}$.

4.2. Методика работы

Синтез пектовой кислоты

Пектовую кислоту получали щелочным гидролизом цитрусового пектина. Сухой пектин (10 гр.) растворяется в 500 мл. 0,1 Н NaOH, раствор выдерживается в термостате в течении 3 часов, после чего этот раствор пропускают через колонку с катионитом КУ-2 (Н-форма). После чего пектовую кислоту осаждают изопропиловым спиртом. Высушенный продукт представляет собой сополимер полигалактуроновой кислоты и пектина. Выход ПК составляет около 50%.

Пектовая кислота – желтовато кремовый порошок хорошо растворимый в воде. Молекулярная масса цитрусовой пектовой кислоты, определенная вискозиметрически по методу Роскина, составляет 21000.

Число свободных карбоксильных групп в ПК определялось по известной методике и составило для цитрусового ПК 14,5%.

Синтез гидрогелей

Гидрогели из пектина цитрусового получали взвесив 3 гр. Цитрусового пектина растворяли в 150 мл дистиллированной воде. После того как пектин цитрусовый был растворён с помощью мешалки, приливали малыми дозами раствор (%) хлорида кальция (28 мл). Полученный гидрогель профильтровывав через водоструйный насос, оставили сушиться в сушильном шкафу до постоянной массы.

4.3. Физико-химические исследования синтезированных полимерных гидрогелей

Набухание полимеров изучали гравиметрическим методом [42], в специальных ячейках, снабженных сеткой из нейлонового полимерного материала.

Сорбцию лекарственных веществ гидрогелями и их десорбцию из гидрогелевых комплексов изучали спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность растворов лекарственных веществ (D) определяли на спектрофотометре фирмы Perkin Elmer Lambda 16 при длине волны при 295 нм.

Приготовление растворов с нужным значением рН среды проводили с помощью иономера И-130.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Получены гелевые композиции на основе природных полимеров пектина и пектовой кислоты, содержащих антигельминтный препарат альбендазол.
2. Изучена набухающее поведение полимерных гелей на основе пектина и пектовой кислоты в водных и водно-спиртовых средах. Показано, что полимерные гидрогели полученные на основе полисахаридов набухают в воде лучше, чем в водно-спиртовых средах. Однако степень набухания пектовой кислоты несколько меньше, чем степени набухания пектина в водной среде, что обусловлено наличием системы внутримолекулярных водородных связей. Установлено, что гидрогели на основе ПМАК набухают во всех исследуемых средах лучше, чем пектин и пектовая кислота
3. Изучена кинетика сорбции альбендазола гидрохлорида в водно-спиртовых средах на основе пектина пектовой и полиметакриловой кислот. Показано, что скорость сорбции с повышением концентрации лекарственного вещества и температуры возрастает. Это свидетельствует о химическом характере сорбции.
4. Определены термодинамические параметры сорбции альбендазола гидрохлорида гидрогелями на основе пектина, пектовой и полиметакриловой кислот. Расчитаны свободная энергия процесса сорбции ΔG , энтальпия и энтропия. Показано, что процесс сорбции протекает самопроизвольно за счет реализации ионных и гидрофобных взаимодействий
5. На основании проделанной работы сделано заключение о том, что самую важную роль при взаимодействии альбендазола с полимерами играет не только окружение, величина значения рН, ионная сила температура, но и природа самого полимера носителя, которую

необходимо учитывать при конструировании новых полимерных лекарственных форм.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Платэ Н.А., Васильев А.Е., Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986, 293с.
2. Мусаев У.Н., Каримов А., Усманов Х.У. и др. Некоторые аспекты синтеза полимеров медицинского назначения. Ташкент: Фан, 1978. 224с.
3. Давыдов А.Б. Полимерные основы лекарственных средств как фактор повышения их эффективности. / Первый Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва:, 12-16 апр., 1992: Тезисы /Российского фонда «Здоровье человека». – М., 1992. – С.222.
4. Winkler R. G., S. Fioravanti, Ciccotti G., et al. // J Comput. Aided. Mol. Des., 14(7), 2000, 659 – 667 p.
5. Гауровиц Ф. Химия и функция белков. - М. Мир, 1965,280 с.
6. Горшкова М.П., Кренцель Б.А., Козлов А.М., Модификация биологического действия рубомицина путем его иммобилизации на полимерном носителе. / IX Всесоюзный симпозиум «Синтетические полимеры медицинского назначения»: Тезисы доклада, М., 1991, С.79.
7. Бейсебеков М.К. Ассоциаты синтетических полиэлектролитов с катионными ПАВ и их физиологическая активность. Автореферат к.х.н, Алма-Ата, 1985, 22 с.
8. Скорохода В.И., Семенюк Н.Б., Лунаньт.д. и др. // Полимерный журнал. - 2006. Том- 28, №2. - С.155-160.
9. Спивкин А.И., Соединения с противотуберкулезной активностью: синтез, структура, механизм действия. Воронеж: Изд-во Воронеж, гос. ун-та, 2000. С. 163.
10. Woog L. Y., Mittelman M.W., Santepere J.P. // Biomaterials. - 2000, Vol21. P-1235-1246.

11. Быстрова Н.И., Кеменова В.А., Зезин А.Б. и др. // Взаимодействие аминазина с полиметакриловой и полиакриловой кислотами в кислых средах. Химико-фармацевтический журнал, 1984, №4, с. 464-466.
12. Моравец Т. Макромолекулы в растворе. - М, Мир, 1957, 398 с.
13. Цветков В.Н., Эскин В.Е., Фринкель С.Я. Структура макромолекулы в растворе. - М, Наука, 1964, 720 с.
14. Абилов Ж.А. Взаимодействие синтетических полиэлектролитов с ионными ПАВ в водных растворах. Дисс. к.х.н. Алма-Ата: ИХН Каз. ССР. 1982. 152 с.
15. Наджимудинов Ш., Хакимов З.З., Тураев А.С. и др. Зависимость фармакологических свойств полимерных производных эфедрина и мезатона от типа химической связи макромолекул лекарственного вещества. // Хим. фарм. журнал - 1986. №10 С. 1224-1228.
16. Наджимудинов Ш., Узаков К., Тураев А.С. и др. Влияние типа химической связи макромолекулы - лекарственный препарат на свойства физиологически активных полимеров. Хим. фарм. журнал. 1981. №2, С. 54- 59.
17. Горшкова М.П., Кренцель Б.А., Козлов А.М., Модификация биологического действия рубомицина путем его иммобилизации на полимерном носителе. / IX Всесоюзный симпозиум «Синтетические полимеры медицинского назначения»: Тезисы доклада, М., 1991, С.79.
18. Бейсебеков М.К. Ассоциаты синтетических полиэлектролитов с катионными ПАВ и их физиологическая активность. Автореферат К.Х.н, Алма-Ата, 1985, 22 с.
19. Переверзева Е. И. «Модификация свойств карбоксилсодержащих полимеров органическими аминами», Автореферат канд. дисс. Ташкент, 1994г., С. 26.

20. Комбикова Э. И. Полимерные производные анальгезирующих препаратов соединений пиперидинового ряда. Дисс. К.Х.Н., Алма-Ата, 1990, С. 211.
21. Жубанов Б.А., Комбикова З.И., Мусабеков Н.К. и др. Исследование взаимодействия анальгетика промедола с поливинилпирролидоном. Изв. АН Каз. ССР, сер. хим., 1990, №6, С. 16-23.
22. Пат. 3403863 ГДР, МКИ А 61 К 9/08, 47/30. Ophathalmikamit Retardwirkungundeinnewes Verfahrenzuihrer Herstellung. IK. Sigrid, P.Gabriela, S.Ingo (ГДР). – С. 5.
23. Патент С2225416 Япония, МКИ А 61 К 31/557, 9/50/ Пероральные лекарственные препараты, содержащие производные 4,5,6,7 ,8-интер-м- фенилиден-простагландина. IХараМитио, УтидаТокияко, Тимура Фуминори (Япония). – С. 8.
24. Щипунов Ю.А., Муханева О.Г., Шевченко Н.М., Звягинцева Т.Н. Полиэлектrolитные комплексы природных фукоиданов с катионно- и гидрофобно-модифицированной гидроксипропилцеллюлозой. // Высокомолекулярные соединения, 2003, серия А, Том 45, №3, С. 486.
25. Патент №3520970 США, МКИ А61 К 424/25. Способ пролонгирования азотосодержащего препарата. Маккензи Д., Грин Р. (США), 6 с.
26. Bossche H. Уапден. RoshепiF., Horig C. Advanc. Pharmacol. Chemothes. 1982. Vol. 19, P.67-128.
27. Малышев М. С., Мяхаммаджонов Т. А., Мирзахидов Х. А., Садиков Т. С. // «Исследование взаимодействия альбендазола с полиметакриловой кислотой в водно-спиртовой среде», Журн. «Вестник НУУз». Ташкент, 2016, №3/2, С. 448-452.
28. Малышев М. С., Ким С. Г., Мирзахидов Х. А. «Исследование ликвидации медамина из его полимерной природы». Журн. «Вестник

- НУУз». Ташкент, 2017, №3/2, С. 428-432.
29. Халиков С.С., Полинова Т.Ю., Переверзева Е.И., Ходжаева М.А., Каримов А., Мусаев У.Н., Арипов Х.Н. «Получение и физико-химические свойства полимерных комплексов бензимидазолил-2-метил карбамата и яблочного пектина». // Хим. Прир. Соед. 1995. №6, стр.896-899.
30. Liu Y.Y., Fan X. D., Tang Z.-H. // *Macromolecular Bioscience*. - 2004. Vol- 4. -P.729-736.
31. Hsu C.K., Lin F.H., Stobinski L., Chen M.H. Preparation and Characterization of DP -bioglass Particles Coated with Polyethylene Glycol and Folic Acid // *Book Abstract CIMTEC 2006. International Conference on Modern Materials and Technologies. Acheriale, Italy*. - 2006. - P.185.
32. Brem H, Gabikian P. // *J. Controlled Release*. - 74. №1-3. -P. 63-67.
33. Мусаев У.Н. Шабанова О.А. Изучение взаимодействия пектовой кислоты с тивидином и тетраимизолом методом равновесного диализа. // *Узб.хим.журн.* 1998, №2, С. 38-42.
34. Балужева В.В., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. «Взаимодействия пектина с диамидинов». / Тез. докл. Респ. конф. "Актуальные проблемы науки о полимерах". Ташкент, 2004, с. 22-23.
35. Балужева В.В. Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. «Модификация диамидина с водорастворимым природным полимером». / Тез. докл. Респ. науч. практ. конф. "Ветеринария сохаси учун дори-дармонлар яратиш, синтез қилиш ва ишлаб чиқариш муаммолари". Самарқанд. 2004, с. 20-21.
36. Киличова О.Б. Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. «Модификация бензилбензоата пектином». / Тез. докл. Респ. конф. "Актуальные проблемы науки о полимерах". Ташкент, 2004, С. 21.
37. Новосилов Н. П., Сашина Е. С. Современные представления о строении целлюлозы, хитина и хитозана. Механизм их растворения

- и биологическая активность. – Биологически активные вещества в растворах. Москва. Наука, 2001, с. 363-397.
38. Бимендина Л.А., Роганов В.В., Бектуров Е.А. Гидродинамические свойства комплексов полиметакриловая кислота – поливинилпирролидон в растворах // Высокмолекулярные соединения -1974, –А №12, с.2810-2813.
39. Сулейменов И.Э., Бектуров Е.А. Полимерные гидрогели. -Алма-ата: ҒЫЛЫМ, 1998. С. 240.
40. Хохлов А.Р. Самоорганизация в ион-содержащих полимерах // Успехи физ. наук. –Москва, 1997. -Т.167. -№2. -С.113-128.
41. Khohlov A.R., Kramarenko E.Yu., Makhaeva E.E., Starodubtsev S.G. Collapse of polyelectrolyte networks induced by their interaction with opposite by charged surfactant// Macromolecules. –Washington, 1992. – V.25. -№18. –P.4779-4783.
42. Бектуров Е. А., Бакулова Х. З. Синтетические водорастворимые полимеры в растворах. Алма-Ата, 1981, 248с.
43. Polyelectrolytes and their applications // Edited by Rembaum, E. Selegny. Dordrecht; Boston, 1975, V.2, -P.343.
44. Николаев А.Ф., Охрименко Г.И. Водорастворимые полимеры. Л., 1979, 144 с.
45. Water-Sjlluble Resins/ Edited by R.L. Davidson, M. Sitting, N.Y. 1962, -P. 153.
46. Панарин Е.Ф. Полимеры в медицине и фармации. С.-Петербург.: Изд. Политехнического университета., 2008. 192с.
47. Мухамедиев М. Г. Новые функциональные полимеры с реакционноспособными группами. Дисс. на соиск.уч.ст. д.х.н., Ташкент, ИХФП, 2009.
48. Бектуров Е.А. Тройные полимерные системы в растворах. Алма-Ата, 1975, С. 251.

49. Бабаев Т. М., Саробаева О. «Взаимодействие пектина с циперметрином» / Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы химии, физики и технологии полимеров». Тез. докл., Ташкент, 2009, с.144-146.
50. Гаврилин М.В. «Применение полимеров и сополимеров производных акриловой кислоты и этиленоксида в фармации» // Хим. Фарм. Журн., т.35, №1, 2001, С.33-36.
51. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. М.: ККЦ «Академкнига» 2006. 247с.
52. Валуев Л. И. « Умные полимеры в решении некоторых актуальных проблем медицины и биологии». / IV- Всероссийская Каргинская конференция «Наука о полимерах 21-му веку». Тез. докл. Т 2, Москва, МГУ, 29 января-2 февраля 2007, 336с.
53. Муратова С.А., Бурханова Н.Д., Югай С.Н. и др. // Изучение взаимодействия в системах микрокристаллическая целлюлоза – лекарственные вещества. Хим .фарм.журнал, 2002, №11, 41с.
54. Патент США № 1489573 АЗ 4А61К31/78. Способ пролонгирования азотсодержащего лекарственного препарата. Е. Орбан, Я. Борвандерг, Л. Надь, М. Моди, Э. Бандер.(США) -5с.
55. А.С.N 2652003 Франция, МКИ А 61К 31- 52. Peavey Anne – Franconsy, Sarciron Elizabeth, (France) -6с.
56. Патент США № 134235 МКИ А61 К 9/199. Способ получения антигельминтного лекарственного препарата. Грин Н., Маттеус Дж.(США) -8с.
57. Патент США № 134235 МКИ А61 К 9/199. Способ получения антигельминтного лекарственного препарата. Грин Н., Маттеус Дж.(США) -8с.

58. Патент США № 2868692 МКИ А 61 К 9/30. Antihelmintic polymethyленеперипразин и метод использования. Bach F., Hammet R. (США) -7с.
59. Патент 2461495 Франция, МКИ А61 К989/5. Болюсы антигельминтных препаратов для лечения сельскохозяйственных животных. Prig. (Франция). -8с.
60. С. С. Халиков, М. С. Халиков, Е. С. Метелева, С. А. Гуськов, В. И. Евсеенко, А. В. Душкин, В.С. Буранбаев, Р. Г. Фазлаев, В. З. Галимова, А. М. Галиуллина «Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов». // Химия в интересах устойчивого развития 19 ;2011, С. 699-703.
61. Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Толстиков Г. А., Поляков Н. Э., Медведева Е. Н., Неверова Н. А., Бабкин В. А. // Изв. РАН. Сер. хим. 2008. № 6. С. 1274-1282.
62. Dushkin A. V. Mechanochemical Synthesis of Organic Compounds and Rapidly Soluble Materials. // High-Energy Ball Milling. Mechanochemical Processing of Nanopowders. Oxford: Woodhead Publ. Ltd, 2010. P. 249-273
63. Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Хвостов М. В., Толстиков Г. А. // Химия уст. разв. 2010. Т. 18. № 6. С. 719-728.
64. Yakou S., Umehara K., Sonobe T., Nagai T., Sugihara M., Fukuyama Y. // Chem. Pharm. Bull. 1984. Vol. 32, No. 10. P. 4130-4136.
65. Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Мусиенко Р. С. // Провизор. 2003. № 9. С. 20-27
66. Лившиц В.А., Бонарцев А.П., Иорданский А.Л. и др. Микросферы из поли-3-гидроксibuтирата для пролонгированного высвобождения лекарственных веществ. // Высокомолекулярные соединения, 2009, серия Б, том 51, №7, с.1243-1251.

67. Республика илмий амалиёт конференция «Таъбий бирикмаларнинг бугунги ахволи ва келажаги». / Тошкент, 2016 май, маърузалар-тезис, С. 54- 59.
68. Акриловая и метакриловая кислота и их полимеры. М., Советская энциклопедия. Энциклопедия полимеров. М., -1974, т.1, с.38; т.2, 186с.
69. Каримов М.М. Синтез полимерных комплексов антипротозойных диамидиновых соединений, их физико-химические и фармакологические свойства. / Дисс. на соиск.уч.ст. к.х.н., Ташкент, 1990, С 128.
70. Каримов Б.А., Рахимов Т.Х., Гафуров А.Г., Мусаев У.Н., Ким А.А., Каримов М.М., Насыров С.Х. Способ профилактики пироплазмоза крупного рогатого скота // Авторское свидетельство СССР № 4249813/30-15., 1988, С. 52.