

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА
имени МИРЗО УЛУГБЕКА**

на правах рукописи
УДК 541.64:547.47:542.952:620.192.5

ЖАЛОЛОВА НАФИСА ГОЛИБЖОН КИЗИ

**МОДИФИКАЦИЯ АКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ
ГЕКСАМЕТИЛЕНИМИНОМ**

5A140501 –Химия (по отраслям науки)

ДИ С С Е Р Т А Ц И Я

**на соискании академической степени
магистра**

**Научный руководитель:
доц. Мирзахидов.Х.А.**

Ташкент – 2014

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**МИРЗО УЛУҒБЕК НОМИДАГИ ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ**

қўлёзма ҳуқуқида

УДК 541.64:547.47:542.952:620.192.5

ЖАЛОЛОВА НАФИСА ҒОЛИБЖОН ҚИЗИ

**АКРИЛ ПОЛИМЕРЛАРИНИ ГЕКСАМЕТИЛЕНИМИН БИЛАН
МОДИФИКАЦИЯЛАШ**

Мутахассислиги 5A140501– Кимё (фан йўналишлари бўйича)

МАГИСТР

академик даражасини олиш учун ёзилган

ДИССЕРТАЦИЯ

Илмий раҳбар:

доц. Мирзоҳидов Х.А.

Оглавление

Введение	6
Обзор литературы	11
Глава I. СИНТЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ С СТИМУЛЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ	11
Глава II. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	32
2.1. Модификация полиакриламида гексаметиленмином и формальдегидом.....	32
2.2. Изучение физико-химические свойства растворов полученных гидрогелей.....	35
а) Кинетика набухания гидрогелей в водных растворах.....	35
б) Набухание гидрогелей в различных рН – средах.....	39
в) Влияние ионной силы раствора на кинетики набухание гидрогелей.....	41
г) Набухания полимерных гидрогелей с водными растворами лекарственных веществ.....	42
2.3. Использование модифицированных полимеров гексаметиленмином для иммобилизации некоторых органических лекарственных веществ.....	43
а) Взаимодействия полиакриламида с гексаметиленмином.....	43
б) Исследование кинетика сорбции лекарственных органических соединений в полученных гидрогелей.....	50

в) Кинетика высвобождения иммобилизованных лекарственных веществ из гидрогелей.....	
Глава III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	54
3.1. Характеристика использованных реактивов.....	54
3.2. Физико - химические методы исследования.....	55
3.3. Методика работы.....	55
Основные выводы.....	57
Список использованной литературы.....	58
Приложение.....	66

Список сокращений

АА – акриламид

ПАА – полиакриламид

ГМИ – гексаметиленимин

ФА – формалин

ДЭА – диэтиламин

ДБА – дибутиламин

ПГ- полимерный гидрогель

НКТР- низкий критической температуры растворения

ВКТР- верхний критической температуры растворения

ИК- инфракрасная спектроскопия

N-ИПАА- N-изопропилакриламид

ФАП-физиологически активные полимеры

ГПМАА- гидроксипропилметакриламид

ММ- молекулярная масса

ЛОС- лекарственные органические соединения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность исследований по данной проблема: Среди водорастворимых и водонабухающих полимеров особое место занимают полимеры N-замещенных-акрил и метакриламинов, которые в последние годы, играют заметную роль в развитии фармацевтики, биотехнологии, экологии, гидрометаллургии и других областей промышленности. Всё больше интерес привлекает к себе водорастворимые и водонабухающие полимеры которые проявляют высокую чувствительность к изменениям в окружающей их среде (рН, температура, ионная сила, электрическая сила, и т.д.) которая проявляются в виде различных критических явлений (образование новой фазы в гомогенном растворе, резкое набухание или сжатие гелей и т.д.). Такие полимеры называемые стимул-чувствительными полимерами демонстрируют широкие возможности для применения в фармации (контролируемое выделение лекарственных веществ), биотехнологии (очистка ферментов, биокатализаторы), электронике (датчики, сенсоры), экологии и других отраслях жизнедеятельности человека.

Перспективны полимеры, содержащие N-замещенные амидные группы в боковой цепи, ибо наличие N-замещенной амидной группы дает возможность регулировать гидрофильно-гидрофобный баланс полимерной цепи, что весьма важно для создания полимерных систем, адекватно реагирующих на изменения внешней среды. Следует отметить что круг известных стимулчувствительных полимеров, особенно, термочувствительных ограничен.

Хотя на сегодняшний день известно довольно много полимерных систем проявляющие термочувствительные свойства, интерес к синтезу новых полимеров и исследованию их физико-химических свойств, стимулируется потребностью в них различных наукоемких технологий является одним из интереснейших и перспективных направлений современной химии высокомолекулярных соединений. В связи с этим, получение новых гидрофильных, водорастворимых и водонабухающих стимул-чувствительных (со)полимеров и исследование их физико-химических свойств является актуальной задачей химии полимеров.

Востребованность исследований по модификации полиакриламида гексаметиленамином и исследование физико-химические свойства полученных стимулчувствительных полимеров обусловлена, тем что в последние годы в ряда странах бурно развивается исследованию по создание новых стимулчувствительных полимеров, которое широкие применение в различных отраслях промышленности и технике. Учитывая что на ОАО «Навоизот» налажено производство полиакриламида проведение исследований по созданию новых стимулчувствительных полимеров на его основе является одним из перспективных направлениям химии высокомолекулярные соединений.

Целью настоящей работы является создание новых стимулчувствительных водорастворимых и водонабухающих полимеров на основе полиакриламида и гексаметиленамина, изучение особенностей их образования, физико-химических свойств, а также изыскание перспективных областей их применения.

В связи с поставленной целью задачами диссертационной работы были:

- синтез новых полимеров на основе полиакриламида и гексаметиленимином;
- синтез сшитых полимеров на основе полиакриламида и гексаметиленимином в присутствии формалина и изучение набухания в водных средах от условия их получения;
- изучение физико-химических свойств водных растворов полученных полимеров на основе гексаметиленимином;
- изучение термочувствительных свойств гидрогелей полученных на основе гексаметиленимином;
- изыскания возможных областей применения полученных полимеров.

Связь диссертационного исследования с тематически планом научно – исследовательских работ отражена в следующей проекте: Ф-7.56. «Разработка научных основ стимул-чувствительных полимерных гелей комбинированного действия»

Объект и предмет исследования . Объектом исследования является полиакриламид, гексаметиленимин , формалин, диэтиламин, дибутиламин. Предмет исследования: химическая модификация полимеров, физико химические свойства гидрогелей.

Метод исследований . В процессе исследования применены современные теоретические и экспериментальные методы такие, как ИК – спектроскопия, вискозиметрия, потенциометрия, гравиметрия и т.д.

Научная новизна работы: Впервые проведена модификация полиакриламида гексаметиленимином в присутствиям формалина и получены новые стимулчувствительные полимеры. Изучением набухающего поведения гидрогелей при различных рН-средах выявлена наличие у них объемно-фазовых переходов. Синтезированы новые полимерные формы

некоторых лекарственных веществ с полученными гидрогелями. Исследованием высвобождения иммобилизованных на гидрогелях стрептоцид, парацетамол, аспирин и метиленового синего в водные растворы показано возможность пролонгации этих лекарственных препаратов на полимерной матрице.

Достоверность полученных результатов: обосновывается тем, что экспериментальные результаты получены с применением современных методов исследования, таких как ИК- УФ-спектроскопия. Выводы в работе сделаны на основе результатов обработанных с использованием уравнений используемых в современных теориях кинетики и термодинамики процессов модификации и набухания.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Теоритическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что эти исследования привели к выявлению фундаментальных аспектов получения стимулчувствительных полимеров на основе полиакриламида.

Практическая ценность работы заключается в том, что полученные термочувствительные полимеры могут найти применение в качестве носителей и модификаторов лекарственных и препаратов органических соединений.

Апробация работы. Основные результаты по материалам диссертационной работы представлялись на: Международная научно-практическая конференция “ Актуальные проблемы науки о полимерах”. Ташкент 2013; Термиз Давлат Университети “Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари” IV Республика илмий –амалий анжумани. Термиз 2014; Национальный Университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека. “XXI век-век интеллектуального поколения”. Ташкент 2014;

Республиканская научная и научно – техническая конференция. “Роль полимерных материалов в инновационном развитии промышленности”. Ташкент 2014.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 65 страница, содержит рисунков, 2 таблиц и состоит из введения, трех глав, основные выводы, списка использованной литературы и приложения.

Глава I. Обзор литературы

Синтез, свойства и перспективы применения полимерных гидрогелей с стимул-чувствительными свойствами

Полимеры и сополимеры на основе N- замещённых акрил и метакриламинов является одним из самых распространённых реакционно способных функциональных полимеров. Благодаря своим стимул-чувствительным свойствам, особенно термочувствительным находят применение в медицине, фармакологии и в биотехнологии экологии. Наиболее перспективным в этом направлении является создание макромолекулярных терапевтических систем для контролируемого выделения биологически активных соединений (БАС), главным образом различных лекарственных веществ [1]. Одной из наиболее перспективных, реальных областей применения указанных полимеров является направленный транспорт лекарств в живом организме. Такие полимеры могут быть использованы для создания систем, которые, обмениваясь с окружающей средой информацией [2]. Для получения полимеров и гидрогелей чувствительных к незначительным изменениям в окружающей их среде решающее значение для проявления таких свойства имеет химическая природа макромолекул, гидрофильно-гидрофобный баланс и структура полимера.

Чтобы полимеры имели необходимые качества для проявления свойств, таких как растворимость и выпадание в осадок, набухание и коллапс в определенных значениях рН-среды, ионной силе и при различных температурах, строения макромолекул должны иметь определенные функциональные группы, которые могли бы дать такие свойства этим полимерам.

Синтезом мономеров на основе физиологически активных соединений можно получать полимеры, представляющие интерес для фармакологии. В качестве исходных мономеров пригодны N-замещенные акрил-и метакриламида, которые в обычных условиях полимеризуются с образованием линейных и водорастворимых полимеров [3-4].

Для N-(мет) акрирования аминов по реакции Шоттен-Баумана применяется также ангидриды акриловой и метакриловой кислот. Кроме аминов в реакцию с ангидридами вступают монозамещенные амиды [5].

Когда речь идет об N-замещенных (мет) акриламидах на основе гексаметиленмина, необходима упоминуть гексаметиленмина (ГМИ)

ГМИ [6] – весьма реакционноспособное соединение вступающее в реакцию с хлорангидридами α,β - ненасыщенных кислот, образуя N-замещенные акрил-и метакриламида, а с некоторыми галлоидопроизводными-амино эфиры с целью получения полимеризующегося мономера Г.С. Колысниковым [7] был описан синтез N-(гексаметиленмино) этилметакрилата (N-ГМИМА).

У. Н. Мусаев и сотр.[8] изучали взаимодействие ГМИ с полиэлектролитами. Показано, что ГМИ и его хлоргидрат растворяются в воде и органических растворителях, например в спирте, один из которых протонируется в водных растворах, а второй углеводородный цикл способен к гидрофобным взаимодействием. Поэтому можно было предполагать, что

связывание ГМИ с полиметакриловой кислотой (ПМАК) в водных растворах, так же как достаточно подробно рассмотренное в литературе взаимодействие поверхностно активных веществ, аминозина и др. Органических ионов [9-10], будет иметь сложный характер, обусловленный электростатическими (между-карбоксилатанионами и имино группой) и гидрофобными (между неполярными группами полимера и ГМИ) и другими межмолекулярными взаимодействиями. Полученные данные, авторах работе [8] сделать вывод о наличии различных типов взаимодействий между ПМАК и ГМИ как в виде хлоргидрата, так и в виде основания. Наряду с реакцией нейтрализации (в случае титрования основанием) возможны присоединения макромолекул ГМИ с участием водородных связей, проявление эффекта сольватизации и гидрофобного взаимодействия.

В работе [11] путем ацилирования гексаметиленimina хлорангидридами ненасыщенных кислот были получены мономеры N-замещенных акрил-и метакриламида ГМИ. С целью упрощения способе синтеза, разработан метод получения N-гексаметилениминометакриламида (ГМИ-МАО) путем взаимодействия ГМИ с метиметакрилатом.

Особенности кинетики радикальной полимеризаций и области применения акриламида приведены в работе [12]. Из этих обзоров следует, что процесс радикальной полимеризации акрил и мет акриламидов большое влияние оказывают междумолекулярные и внутримолекулярные водородные связи, которые в зависимости от природы используемой реакционной среды, являются причиной понижения или повышения реакционной способности этих мономеров при радикальной полимеризации. Полимеризация N-замещенных акриламидов в основном изучалось с целью получения различных термочувствительных полимеров и изыскания области их применения. Наиболее известными термочувствительными полимерами являются линейные и сшитые полимеры на основе N-замещенных

акриламидами как поли (N- изопропил и этил акриламидами), поли (N,N-до этил и до метил акриламидами), поли (N-пропил и N-метакриламид).

Наибольшее число [13] публикаций посвящено полимером N-замещенных акриламидами. Самое широкое распространение получил поли-N-изопропилакриламид. Гидрогели на его основе использованы для создания макротерапевтических систем (МТС).

Термочувствительность этих полимеров в обычных условиях обусловлена наличием у таких полимеров нижней критической температуры смешения (НКТС) близкой к комнатной температуре. Неограниченное смешение этих полимеров с водой при температуре ниже НКТС возможно только благодаря гидрофобному взаимодействию N-алкильных групп стабилизирующих структуру воды и делающих возможным образование однофазного раствора [14]. Авторами [15] синтезировались радикально инициированной сополимеризацией в растворе бензола статистические сополимеры N-ИПА с малым количеством акриловой кислоты (АК). Водный раствор этих сополимеров показал четыре отчетливые фазы выше критической концентрации, поскольку температура увеличилась: 1-чистый прозрачный раствор, 2- непрозрачный раствор, 3-гелеобразование и 4-усадка геля. Переход между непрозрачной фазой раствора и фазой геля был в диапазоне 30-34⁰С и был обратим без синерезиса или значимого гистерезиса под экспериментальными условиями, используемыми в исследовании. Результаты показывали, что эти сополимеры – оптимальные кандидаты на дополнительную клеточную матрицу в системе поставки клетки типа диффузионной камеры, чтобы перезарядить захваченные клетки, когда функциональная группа клетки в системе уменьшается.

Статистические сополимеры N-ИПАА с N-[3-(диметиламино)пропил] метакриламида (ДМАПМ) синтезировались сополимеризацией этих мономеров в растворе 1,4- диоксане, используя 2,2-азобисизобутиронитрила

как инициатор при 60⁰С [16]. Этот сополимер, реагирует на температуру и рН. Термически обратимые фазовые переходы наблюдались и в кислом и в щелочных областях рН растворов сополимеров, произведённых с различными отношениями ДМАПМ и N-ИПАА. Зависимость рН фактора на НКТР более сильной для сополимеров произведенных с более обогащенным составом ДМАПМ.

Для полимерных растворов, способных проявлять чувствительность на какое-то влияние, необходимо придать молекулярные строительные блоки, способные к отклику. Так, в работах [17-20] приведены несколько примеров чувствительных к температуре и рН мономерных блоков, которые при полимеризации поддерживают отклики на их изменения, т.е. температуры и рН. Таким образом, молекулярная структура основной цепи полимера позволяет контролировать температуру, которой данная полимерная система является чувствительной, т.е. проявляет отклики на изменение температуры. Хорошо известно, что фазовый переход при НКТР является переходом на уровне нанометров, где размеры частиц или агрегатов изменяются [21].

Фазовый переход чувствительного к рН полимера имеет тенденцию быть очень острым и обычно происходит в пределах 0,2-0,3 единиц рН. Сополимеры метилметакрилата и метакриловой кислоты переносят острый конформационный переход и сжимаются при рН ниже приблизительно 5 в то время как сополимеры метилметакрилата с диметиламиноэтилметакрилатом растворимы при низких рН, а сжимаются и агрегируются в немного щелочных средах. Другие типы полимеров реагируют на электрическое поле и магнитное поле, гели которого могут сжиматься-разжиматься в ответ на внешнее электрическое или магнитное поле. Политиофеновые или сульфированные, основанные на пенопласте проводящие полимеры показали сгибание в ответ на внешнее поле.

Интенсивное развитие химии синтетических высокомолекулярных соединений в последнее десятилетие создало исключительные возможности для направленного поиска новых полимерных лекарственных форм для фармацевтической практики. Однако, в настоящее время все актуальнее встает вопрос об улучшении свойств лекарственных веществ (ЛВ). Создание полимерных композиций (ПК) с использованием гидрофильных полимеров, которые не только позволяют повысить растворимость ЛВ, но и эффективность его действия, уменьшить токсичность, пролонгировать терапевтическое действие и обеспечить контролируемую доставку в орган мишень [22, 37, 48, 49,].

К широко развивающейся области функциональных полимеров можно отнести получение и применение физиологически активных полимеров (ФАП), т.е. полимеров с лечебными функциями. Физиологически активные полимеры часто получают на основе N-замещенных амидов акриловой кислоты.

В работе термочувствительные сополимеры N-замещенных (мет) акриламидов с N-(2-гидросипропил) метакриламидов исследованы в водных растворах с помощью люминесцентных методов измерения времени релаксации и величин, характеризующих комплексообразующие свойства макромолекул. Встраивание N –(2-гидроксипропил) метакриламидных звеньев в цепи термочувствительных полимеров сдвигает структурные переходы к более высоким температурам или к повышенному содержанию фенола в системе, способствует формированию мицелл, влияет на комплексообразующие свойства полимера [23].

Была проведена модификация сополимера N-винилкапролактама и метакриловой кислоты с содержанием метакриловой кислоты 37% путем прививки 2-аминоэтансульфоновой кислоты (таурина) на карбоксильные группы в присутствии N-этил – N(3-диметиламинопропил) карбодиимида;

максимальная степень замещения 35%. Исходный сополимер N-винилкапролактама и метакриловой кислоты обладает рН-чувствительными свойствами; последние проявляются лишь в нейтральных и щелочных средах (рН 6). Показано, что модифицированный сополимер в отличие от исходного не обладает рН-чувствительными свойствами, а его термочувствительные свойства, проявляются как в нейтральных (рН 7), так и в кислых средах [24].

Работа Холтураева Н. с сотр. [25] посвящена изучению термочувствительных свойств (со) полимеров (мет) акриловых производных пиперидина. (Со) полимеры получали окислительным – восстановительным иницированием в воде и водно-спиртовых растворах. Установлено, что полимеры на основе метакрилового производного пиперидина в отличие от акрилового производного, хорошо растворимы в воде, что по-видимому обусловлено наличием метильных групп в метакриловом производном, изменяющей гидрофильно – гидрофобный баланс полимера и облегчающий взаимодействие между молекулами воды и звеньями полимера. Природа растворителя существенно влияет на термочувствительные свойства полимера. Так, если в водной среде вязкость водных растворов поли-N-пиперидинметакриламида увеличивается с ростом температуры, что характерно для систем с ВКТР, то в водно-спиртовой смеси наблюдается обратная картина, характерно для систем с НКТР. В то же время, в водноспиртовой среде вязкость поли- N-пиперидинакриламида возрастает с увеличением температуры. (Со)полимеры поли - N-пиперидинакриламида с полиакриламидом растворимы в воде. Однако вязкость их водных растворов наоборот уменьшается с увеличением температуры.

Изучение диаграммы фазового состояния водных растворов полученных сополимеров показали, что они имеют НКТР в данной системе, значение которой возрастает с увеличением содержания акриламида в сополимере.

В работе [26-27] синтезированы новые термочувствительные сополимеры винилового эфира этиленгликоля (ВЭЭГ) и N-изопропилакриламида (N-ИПААМ). Методом турбидиметрии установлено, что с повышением температуры при достижении определенного её значения для водных растворов сополимеров ВЭЭГ-N –ИПААМ наблюдается резкое повышение мутности систем, что обусловлено фазовым разделением. При этом с увеличением содержания звеньев N-ИПААМ в составе сополимеров температура фазового расслоения снижается, вследствие усиления гидрофобных взаимодействий. Из фазовых диаграмм водных растворов сополимеров, следует, что для данных систем характерны НКТР, значения которых можно регулировать в достаточно широких пределах варьированием состава сополимеров, следовательно, сополимер ВЭЭГ-N-ИПААМ проявляет типичные термочувствительные свойства. Этими же авторами изучено влияние температуры на набухающее поведение гидрогелей сополимеров ВЭЭГ- N- ИПААМ. Установлено, что для полученных полимерных гелей характерно явление коллапса, которое достаточно резко снижает набухающего отношения (v/v_0) с ростом температуры. При этом с повышением содержания гидрофильных звеньев ВЭЭГ в составе сшитых сополимеров температура фазового перехода сдвигается в область более высоких значений.

Температуру, при которой происходит коллапса гидрогеля называют нижней критической температурой растворения (НКТР). Изучение гидрофильно – гидрофобно баланса N-замещенных полиакриламидов проводилась методом ИК-Фуры спектроскопии [22]. Сравнение спектров твердых образцов показало, что они представляют собой кристаллогидраты различной конформационной структуры содержанием воды. Сделано заключение, о существенном влиянии растворителя на структуру макромолекул, и значительном вкладе водородных связей в стабилизацию

полимера в растворе [26]. Полученные результаты Е.В. Ануфриева и др. [23] указывают на то, что звенья ГМИА (гидроксипропилметакриламида) играют важную роль в формировании надмолекулярных структур. Для объяснения этих результатов следует отметить, что большую роль в структурных превращениях макромолекул поли-N-пропил (мет) акриламида в водных растворах играет взаимодействие амидной группировки с молекулами воды, которые могут образовать мостиковые связи между звеньями полимерных цепей.

Представленные в работе данные, о влиянии звеньев ГПМА на структурообразование и комплексообразующие свойства термочувствительных сополимеров демонстрируют перспективность химической модификации термочувствительных полимеров с участием ГПМА.

Копечек и др. детально исследовали механизм полимеризации ряда N-замещенных производных акрил- и метакриламидов. Свойства этих полимеров можно легко варьировать, изменяя природу алкильных групп, в то время как природа основной цепи остается постоянной. Такой подход позволил изучить влияние изменения в химической структуре на поведение полимеров, относительно живой ткани. Полимеры также были модифицированы другими сомономерами, различной природы [23].

Стимулчувствительный полимер может быть категоризован на три класса согласно их физическим формам. Это: (1) линейные свободные цепи в растворе, где полимер обратимо сжимается после того, как применен внешний стимул, (2) ковалентно связанные и обратимые или физические гели, которые могут быть или микроскопическими, или макроскопическими сетками и для которых режим набухания вызван средой и (3) цепная адсорбированная или поверхностно – привитая сополимеризованная форма, меняющая состояние от гидрофильного к гидрофобному и наоборот, как

только изменён определенный внешний параметр. Стимул чувствительные полимеры во всех трех формах в растворе, как гидрогели и на поверхностях связаны с биомолекулами, расширяют возможный охват использования многими интересными способами. Биомолекулы, которые могут быть связаны с «умными» полимерами, включают в себя белки и олиго пептиды, сахара и полисахариды, одно и двух спиральные олиго пептиды и плазмиды ДНК, простые липиды и фосфолипиды, и другие известные лиганды и синтетические молекулы лекарств. Гибридная система полимерной биомолекулы способна реагировать на биологические, физические и химические стимулы [28-31]. Стимул-чувствительные полимеры может быть связан беспорядочно или локализованном к биомолекулам белка. Особенно широко в качестве стимул-чувствительных полимеров используются реакционноспособные гидрогели [32], на основе функциональных полимеров с реакционноспособными группами получают супер адсорбенты [33], которые находят широкое применение в различных областях сельского хозяйства, пищевой промышленности, медицины и экологии в качестве влагосорбентов [34,35].

Полимерные гидрогели, несмотря на сравнительно недавнюю историю уже прочно заняли свое место среди промышленно синтезируемых полимеров. Особенности синтеза и изучению физики-химических свойств гидрогелей посвящено ряд монографий и обзорных статей [36, 37]. Способ, при помощи которых можно получать полимерные гидрогели из мономеров и полимеров в настоящее время существует очень много. Однако можно выделить два часто используемых типа методов сополимеризацию между сшивающим агентом и основным мономерами и сшивание готовых полимеров различными многофункциональными соединениями.

Гидрогелям важно отметить что самые первые исследования полимерных гидрогелей сразу дали обширный материал для изучения

специфических свойств, присущих только трехмерным образованиям. Также как было сказано ранее, полимерные гидрогели обладают рядом уникальных свойств. Одно из свойств, это способность реагировать на малейшие изменения окружающей среды. Также к эффектам полимерных гидрогелей следует прежде всего отнести явление обратимого коллапса.

На основе N-замещенных акрил и метакриламинов в литературе [35,39] отведено большое внимание. Хорошо известным полимером с поведением, обусловленным нижней критической температурой растворения (НКТР), является поли – (N- винилкапролактан) и поли (N,N-диэтилакриламид) является также чувствительными на температуру и их НКТР составляет около 32 и 35⁰С соответственно.

Физиологически активные полимеры часто получают на основе N-замещённых амидов акриловых кислот. В качестве заместителей в этих амидах могут быть использованы различных, органические соединения: такие как анабазин, пиперидин, гексаметиленмин и др.

Наиболее распространенным методом [38] получения амидов ненасыщенных кислот является ацилирование соответствующих аминов с помощью галлоидангидрида. Хлорангидриды акриловой и метакриловой кислот часто используют исходным продуктом для получения N-замещенных акриламинов.

Начало изучению фазовых переходов в гидрогелях N-замещенных полиакриламинов было положено в работах Илавского и сотр и Танаки и сотр [40].

Наибольшее число публикаций посвящено поли – N - изопрпилакриламиду (поли - НИПАА). Он образует отдельную фазу при температуре около 32⁰С, причем нижняя критическая температура растворения (НКТР) почти не зависит от молекулярной массы полимера.

Гели поли- НИПАА и других N-алкилзамещенных полиакриламидов получают при добавлении в исходную реакционную смесь сшивающего агента (обычно N, N⁺ - метиленбисакриламида), при радикальной полимеризации или путем поперечной сшивки сополимера с помощью бифункционального агента. Введение ионогенных сомономеров позволяет получить гидрогели, чувствительные как к изменению температуры, так и к изменению pH. Макропористые гели с большими скоростями набухания и дегидратации синтезированы при температурах ниже НКТР поли-НИПАА. В гранулированной форме гель поли-НИПАА можно получить эмульсионной или суспензионной полимеризаций. Используя различные N-алкилзамещенные полиакриламиды, удается получить термореактивные гидрогели (ТГ) с НКТР от 5,5⁰С для гели поли-N-акрилоилпиперидина и 72⁰С для гели поли-N-этилакриамида.

Примерами термочувствительных гидрогелей, представляющих интерес их применения в медицине, биотехнологии служат гели (поли-НИПАА) и поли-N, N-диэтилакриламид (поли-ДЭАА).

Платэ Н.А. с сотрудниками [41] были получены термочувствительные сополимеры радикальной сополимеризации N,N-диэтилакриламида и N,N-метилен-бис-акриламида в воде +29⁰С и в замороженной системе при -10⁰С, которые представляют собой соответственно макроизомерные гели губчатые ячеистые гетерофазные криогели обратимо коллапсирующие при переходе через критическую температуру. Они обнаружили, что криогелям свойственны более высокие скорости протекания термоиндуцируемого коллапса, который происходит в 2-3 раза быстрее по сравнению с коллапсом обычных полидиэтилакриламидных гелей.

Введение в гель одновременно термочувствительных мономерных звеньев и небольшой доли звеньев, содержащих группы способных к ионизации при изменение pH, позволяет получить так называемый

“гибридный” гель, сочетающий в себе свойства рН и термочувствительности. Такие гели были синтезированы, например, на основе сополимеров НИПАА с акрилатом натрия (гель, способный заряжаться отрицательно) [42] и НИПАА с 2-диметиламиноэтилметакрилатом (гели, способные заряжаться положительно).

В последнее время для исследования структуры полимерных гелей широко используются ИК-ЯМР-спектроскопия, электронная и оптическая микроскопия, рентгенография и др. В работе [43] для оценки влияния природы сшивающего агента на структуру геля используют метод рассеяния рентгеновских лучей. Показано, что изменение положения максимума и полуширина линий на рентгенограммах зависит от природы сшивающего агента. Методом электронной микроскопии в работе [44] исследована структура гидрогелей сополимеров акриламида с ненасыщенными производными белков. Установлено, что пористая структура гелей с иммобилизованным белком оформлена более четко, чем структура сшитых гидрофильных полимеров, макропоры более узкое распределение по размерам.

В основе использования гидрогелей для контролируемого выделения лекарственных веществ лежит их способность резко изменять степень набухания, а следовательно, и проницаемость, в ответ на изменение условий среды. Это дает возможность создавать контролируемого выделения и направленного транспорта лекарственных веществ в область патологии. Набухший гель “нагружают” лекарством и переводят в сколлапсированное состояние. В этом состоянии низкая проницаемость гидрогеля не дает лекарству выделиться в окружающую среду, диффузия становится возможной лишь при набухании геля.

Растворы и гидрогели “умных” полимеров чувствительны к небольшим изменениям свойств внешней среды, т.е. представляют собой уже готовые

сенсоры этих свойств. Например, набор растворов полимеров с различными НКТР может служить как термометр.

Термореактивный гидрогель на основе ПВМЭ применяется для обезвоживания суспензий, в частности, культуральных жидкостей микроорганизмов [45,46]. Подобный процесс позволяет преодолеть ряд недостатков традиционной фильтрации.

Способность полимеров в водном растворе образовывать отдельную фазу при незначительном изменении внешних условий может быть использована для создания обратимо растворимых биокатализаторов, если молекула фермента ковалентно связана с ферментом.

При коллапсе гидрогели сжимаются до 1000 раз [47]. Их способность поглощать до нескольких сот грамм воды на один грамм геля, а затем отдавать поглощенную воду после незначительного изменения условий используется в процессах обезвоживания суспензий и концентрирования белковых растворов.

Литература по стимул-чувствительным полимерам к настоящему времени очень велика, и в списке литературы мы приводим лишь наиболее известные монографии и обзоры [48-55]. Среди факторов, влияющих на физико-химические свойства стимул-чувствительных полимеров, наиболее широко изучены влияние рН- среды и температуры.

Эффективное использование лекарственных средств модифицированными полимерами, в качестве активных ингредиентов, регулирующих биодоступность и фармакинетику препаратов, снижающих их побочное действие. Используются полимеры в производстве готовых лекарственных форм, удается резко снизить расход дорогостоящих препаратов. Эффективность полимерной основы, применяемой в качестве

носителя лекарственных средств, определяется, в основном, ее химическим составом, гидрофильностью и молекулярной массой [56,57].

В. Н. Павлюченко с сотрудниками [58] рассмотрены способы получения и свойства композиционных гидрогелей на основе различных гидрофильных полимеров и их смесей с неорганическими наноразмерными добавками. Обсуждается влияние физического или ковалентного связывания между компонентами на процессы формирования композиционных гидрогелей и их свойства.

Прочные полимерные комплексы образуются за счет ионного связывания [59-63, 64], при этом в комплексообразовании могут участвовать как синтетические, так и природные полимеры. Особенно прочные полиэлектролитные комплексы возникают между сильными поликислотами и полиоснованиями [65].

Следует отметить чувствительность многих гидрогелей на основе интерполимерных комплексов к различного рода внешним воздействиям (изменение температуры, pH, ионной силы среды). В сравнительно узком интервале изменений может происходить распад комплексов. С одной стороны, это негативное явление при необходимости использования интерполимерного комплекса в виде гидрогеля. С другой стороны, такие гидрогели можно применять в качестве полимерных носителей целевых веществ, например лекарственных средств. Регулируемое разрушение гидрогеля позволяет высвободить лекарственное вещество в требуемой зоне живого организма [66].

В работе [67] предложен комплексный подход к анализу молекулярно-массовой неоднородности сильно ассоциирующих гидрофобно модифицированных заряженных термополимеров на основе акриламида. Добавление соразтворителя (ацетонитрила) позволяет сдвинуть начало

гидрофобной агрегации до концентраций, соответствующих переходу в область полуразбавленных растворов полиакриламида той же ММ. Процесс растворения агрегатов контролируется методом флуоресцентной спектроскопии с пиреном в качестве зонда и методом динамического рассеяния света. Абсолютные значения M_w измерены методом статического рассеяния света в смешанных растворителях, ММР – методом ГПХ с калибровкой по охарактеризованным методом светорассеяния образцам гидрофобно модифицированного полиакриламида или методом ГПХ с детектором рассеяния света. Изучено изменение молекулярно-массовых характеристик термополимеров в ходе мицеллярной сополимеризации акриламида с N-иоилакриламидом и акрилатом натрия. Показано увеличение молекулярной неоднородности за счет накопления низкомолекулярной фракции с ростом конверсии [67].

Гидрофобно модифицированные полимеры на основе акриламида вызывают все возрастающий интерес в течение последних десятилетий благодаря своей способности к ассоциации, приводящей к значительному повышению вязкости растворов и формированию обратимых физических гелей [68-70].

Наиболее полный обзор, касающийся взаимосвязи между структурой и свойствами гидрофобно модифицированных ПАА, синтезированных методом мицеллярной сополимеризации, можно найти в статье [71]. Данные о структуре и свойствах гидрофобно модифицированных ПАА, полученных химической модификацией ПАА, имеются в работе [72]. Причина недостаточно полной информации о молекулярных характеристиках сополимеров заключается в первую очередь в их высокой склонности к внутри- и межмолекулярной гидрофобной агрегации, приводящей даже в разбавленных водных растворах к образованию надмолекулярных агрегатов и зачастую вызывающей макрофазовое расслоение. Наиболее надежные

значения среднemasсовых ММ гидрофобно модифицированных ПАА получают методом упругого рассеяния света в формамиде, обеспечивающем молекулярное растворение сополимеров. Впервые эта методика была применена в работе [73].

В работе [74] предложен новый способ дистанционного регулирования каталитической активности трипсина, иммобилизованного в термочувствительных гидрогелевых матрицах, при котором изменение его активности происходит в результате структурной перестройки гидрогелевых матриц при переходе системы через нижнюю критическую температуру смешения. В качестве фактора, обеспечивающего переход через нижнюю критическую температуру смешения, использован ультразвук малой интенсивности. Исследована ферментативная активность трипсина, ковалентно связанного в термочувствительном поли- N,N-диэтилакриламидном геле. Управление активностью иммобилизованного фермента осуществляли ультразвуком с частотой 2,64 МГц и интенсивностью 1 В / см². Получен эффект пятикратного изменения активности иммобилизованного трипсина при переходе системы через нижнюю критическую температуру смешения под действием ультразвука.

Используя в качестве гидрофильных мономеров вещества, способные проявлять в растворах полимеров на их основе свойства систем с НКТС, можно получить полимерные термоуправляемые гидрогели с иммобилизованными [75].

Особенностью таких систем является возможность регулирования активности иммобилизованного БАВ путем изменения температуры раствора. Однако в силу ряда ограничений изменение температуры в таких системах не представляется целесообразным. Мы обратились к другим методам дистанционного целенаправленного воздействия на такие термочувствительные гидрогели. В этом качестве может быть использован

ультразвук, к преимуществам которого можно отнести дистанционность, контролируемость и безпнерционность, которую можно существенно повысить, вводя в состав системы модификаторы, коэффициенты поглощения ультразвука которых на несколько порядков больше, чем у окружающей среды [76].

Изучено взаимодействие гидрогели ПДЭА (или ПАА) с иммобилизованным в них трипсином получали аналогичным образом в водных растворах трипсина (включение трипсина в гель), а также в растворах ацилированного трипсина (ковалентное связывание трипсина с полимерной матрицей) разной концентрации (0-60мкг / мл). Образцы полимерных гидрогелей в форме шариков имели объем, равный 2-10 мл. НКТС полимера на основе ПДЭА составляла 31⁰С [74].

Аналогичная картина наблюдается и при иммобилизации трипсина в ПАА- гидрогеле. Предполагаемые изменения в активности иммобилизованного в ПДЭА-гидрогеле трипсина должны быть связаны со структурным изменением термочувствительного геля в результате его перехода через НКТС. Этот переход вызван повышением температуры всей системы на несколько градусов, что в свою очередь может изменить активность иммобилизованного трипсина. Чтобы разделить эти эффекты, была исследована зависимость активности трипсина, иммобилизованного в акриламидом гидрогеле, от температуры в интервале перехода через НКТС. Акриламидный гель не является термочувствительным и при нагревании в интервале 24-40⁰С не изменяет свою структуру в той степени, в какой это происходит в случае ПДЭА-гидрогеля. В то же время по своей химической природе он близок к ПДЭА –гидрогелю. В связи с этим температурная зависимость активности иммобилизованного трипсина в первом приближении может быть использована для разделения структурных и температурных факторов, определяющих изменение активности трипсина,

иммобилизованного в ПДЭА-гидрогель, при переходе последнего через НКТС [74].

Важное место при иммобилизации ЛВ занимают полимерные гидрогели, играющие не просто роль биоинертной матрицы, но и осуществляют, за счёт введения в них активных химических фрагментов, регулирующие транспортные функции, способствующие осуществлению направленного транспорта ЛВ.

В работе [77] рассмотрены термодинамические аспекты взаимодействия лекарственного вещества метиленового синего с полимерными гелями на основе N-гексаметиленакриламида. Для иммобилизации метиленового синего в гель использован метод, основанный на сорбции ЛВ из водных растворов.

Сорбцию ЛВ гидрогелями изучали на равновесно набухших в воде гидрогелях в статических условиях. Количество сорбируемого ЛВ гелем определена по калибровочным кривым зависимости оптической плотности среды от концентрации водных растворов ЛВ.

В работе И.Э. Сулейменова и др [78], рассмотрена кинетика набухания сильно набухающих гидрогелей в хорошем растворителе. Показано, что описания различных набухания геля (при сосуществовании сухой и набухшей фазы и вблизи состояния равновесия), следует использовать разные теоретические подходы (распространение фронта химической реакции по диффузионному и теория упругости соответственно). Сопоставление теоретических результатов с экспериментальными данными показывают, что изменение режима набухания действительно происходит в момент исчезновения сухой фазы внутри геля.

Исследования В.И. Лозинского и др [79] показали, что поли-N-изопропилакриламид (ПНИНА) по мнению этих авторов, является пожалуй,

самым известным из водорастворимых полимеров, обратнo изменяющих конформацию цепей (переход клубок - глобула) и растворимость области НКТС.

В последние годы интерес исследователей к стимулчувствительным водорастворимым полимерам и полимерным гидрогелям на их основе, проявляющим способность к обратимым фазовым переходам под воздействием незначительных изменений параметров внешней среды (рН, температуры, электрического поля и т.п.), не ослабевает. При этом особое значение в практическом отношении приобретают термочувствительные полимеры водные растворы которых обладают нижней критической температурой растворения (НКТР). Многие из таких полимеров уже в настоящее время эффективно используются в медицине для обеспечения контролируемой доставки лекарственным веществом (ЛВ), электронике, биотехнологии, в тканевой инженерии, пищевой индустрии и т.д. В связи с этим проблема создания новых термочувствительных полимеров с регулируемой температурой фазовых переходов приобретает особую актуальность как в научном, так и в практическом отношении [80].

Таким образом из приведенного обзора литературы выявлена, что создание и изучение свойств стимул-чувствительных полимеров является новым перспективным направлением в химии и физике полимеров. Существует ряд аргументов как научного, так и прикладного характера в пользу изучения этих полимеров. В обзоре Галаева И.Ю. [37] и монографии Бектурова Е.А. и Сулейманова И.Э. [48] представлены широкие области практического применения гидрогелей, способных адекватно отвечать на изменения внешних условий. Работы по созданию и исследованию новых полимеров с термочувствительными свойствами с использованием природных и синтетических соединений приобретают особую актуальность. Поэтому целью настоящей магистерской работы было получение и

исследование новых термочувствительных акриловых полимеров на основе полиакриламида и гексаметиленimina. Синтез гидрогелей на основе гексаметиленimina, изучение основных закономерностей их образования, а также выявление зависимости физико-химических параметров и термочувствительных свойств гидрогелей от условия их получения, а также изучение возможности использования их в качестве полимерных носителей лекарственных органических соединений представляет определенный научный интерес.

Глава II. Полученные результаты и их обсуждение

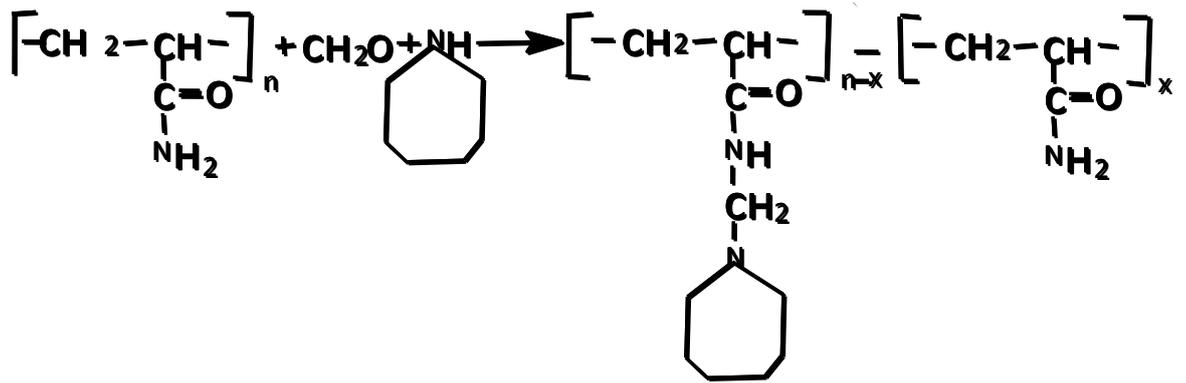
2.1. Модификация полиакриламида гексаметиленимином.

Известно, что полиакриламид (ПАА) является промышленным полимером и находит широкое применение в различных отраслях народного хозяйства. Введение в его состав различных N-замещённых органических молекул приводит к появлению у него рН- и термочувствительности, способности набухать и растворяться в органических растворителях.

Ранее было показано, что при радикальной полимеризации гексаметилениминокриламида были получены полимеры, обладающие верхней критической температурой смешения (ВКТС) в изопропиловом спирте, а его сополимеры с акриламидом в водных растворах обладали нижней критической температурой смешения (НКТС).

В связи с этим было интересно получить полимерные производные гексаметиленимины путем непосредственной модификации полиакриламида этим имином.

Для синтеза производного полиакриламида с гексаметиленимином (ПАА:ГМИ) используется реакция Манниха. В данной реакции происходит взаимодействие полиакриламида с формальдегидом, в результате чего образуется полиметиленакриламид, далее последний взаимодействует с гексаметиленимином и в результате выделения воды образуется ПАА:ГМИ по следующей схеме:



Химическое строение синтезированного полимера идентифицировали по данным анализа ИК-спектров.

На рисунках 1-3 приведены ИК- спектры ПАА, ГМИ и продуктов, их взаимодействие – ПАА:ГМИ:ФА.

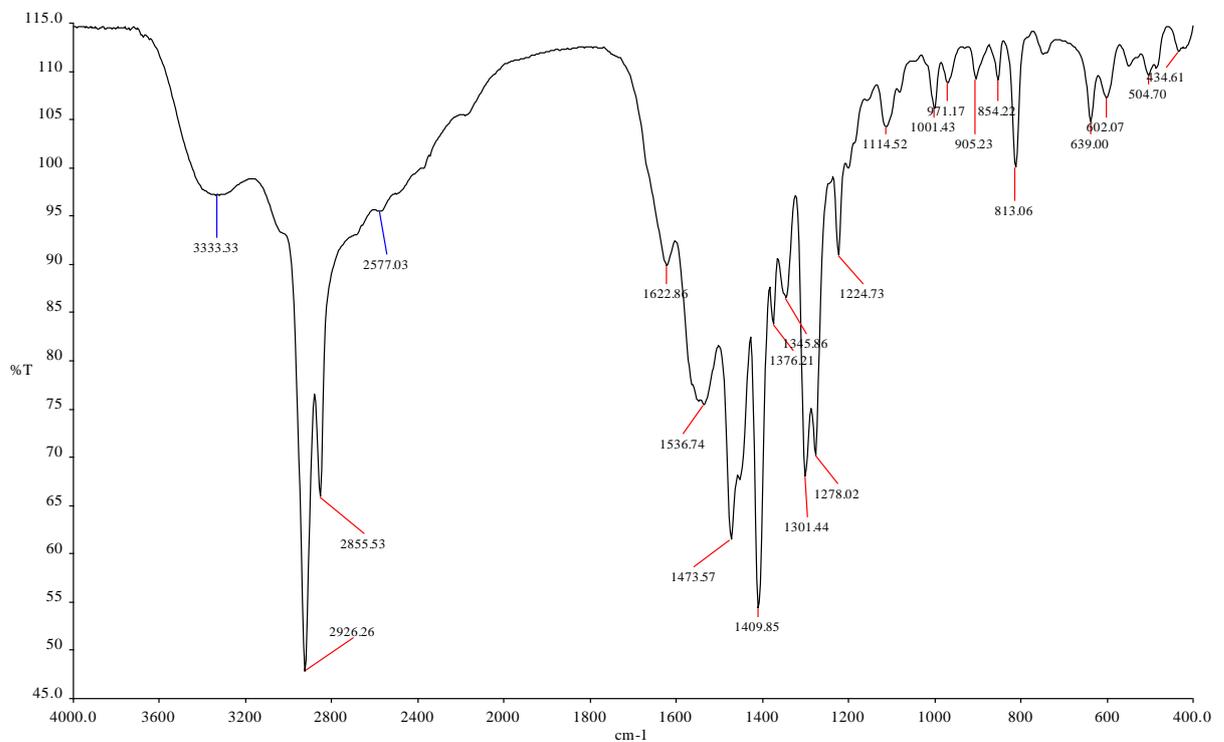


Рис.1. ИК – спектр N- гексаметиленimina

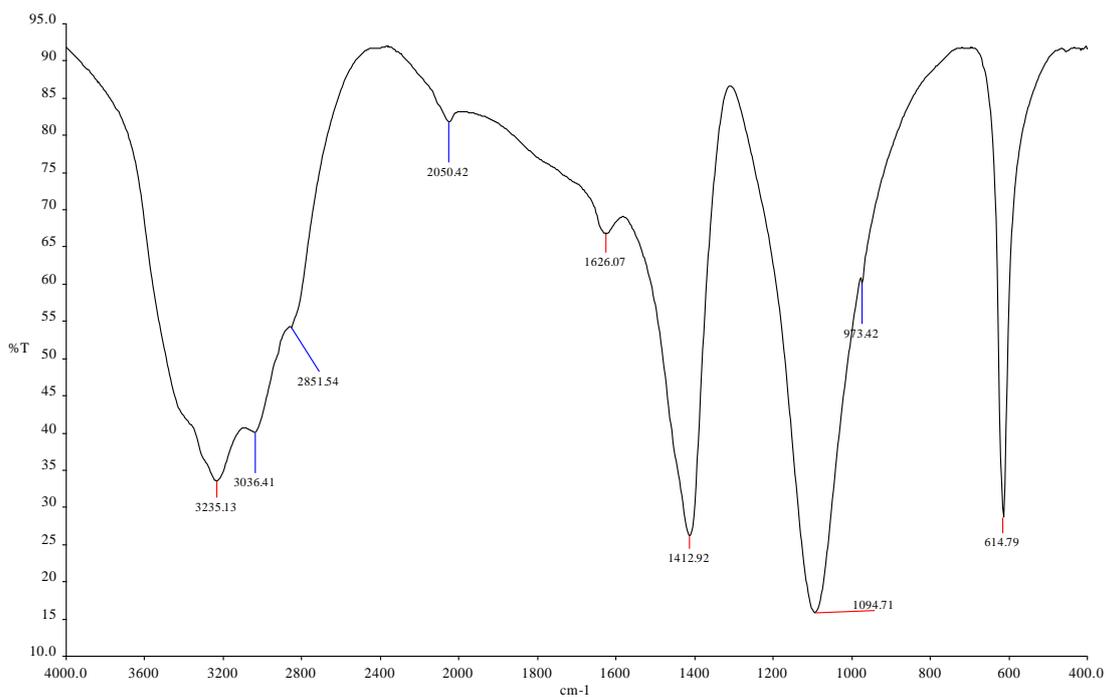


Рис.2. ИК – спектр полиакриламида

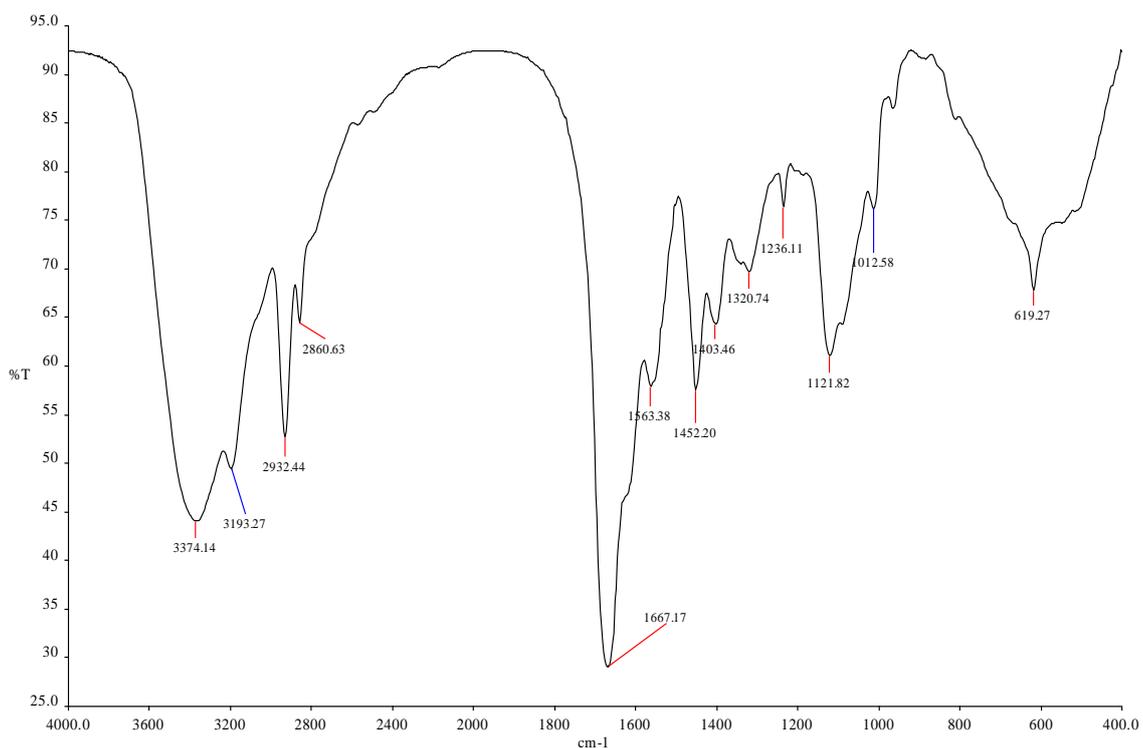


Рис.3. ИК – спектр ПАА : ГМИ : ФА

В ИК-спектре ПАА:ГМИ наблюдается новая полоса поглощения в области 1670 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ связей N -замещенной амидной группы. Полосы поглощения с частотой 2855 см^{-1} и 2926 см^{-1} соответствуют симметричным и несимметричным колебаниям CH_2

групп гексаметилениминового кольца. Также в ИК - спектре (рис.3) синтезированного полимера имеются полосы поглощения в области 3374 см^{-1} и 2860 см^{-1} , которые соответствуют – NH- и -N= группам. При этом сохраняются полосы поглощения соответствующие самому полиакриламиду. Это показывает, что при модификации полное замещение не происходит.

Полученные полимеры представляют собой белые порошкообразные вещества хорошо набухающие, но не растворимые в воде. Нерастворимость данного полимера, скорее всего обусловлена сшиванием полимера под воздействием формальдегида, сшитые поперечные связи группы могут быть образованы между макромолекулами модифицированного полиакриламида через –CH₂- группы формальдегида.

2.2. Изучение физико- химических свойств растворов полученных гидрогелей

а) Кинетика набухания гидрогелей в водных растворах

Как было показано в литературном обзоре стимул- чувствительные полимеры в своих звеньях должны иметь или ионогенные функциональные группы или группы с гидрофильно- гидрофобным балансом. В работе для получения стимул- чувствительного полимера нами был выбран полиакриламид, так как этот полимер производится в нашей республике (ОАО «Навоiazот») в промышленных масштабах. Полиакриламид - водорастворимый полимер, содержащий реакционноспособные функциональные группы, которые можно модифицировать различными реагентами.

С целью получения сшитых полимеров модификацию полиакриламида (ПАА) гексаметиленимином (ГМИ) осуществляли в водных растворах. Для этого полиакриламид растворяли в воде и к раствору полимера при $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$, при перемешивании добавляли сначала гексаметиленимин, затем формалин.

При этом мольное соотношение звеньев ПАА, ГМИ, ФА были разные. Для включения в состав полимеров более реакционноспособных функциональных групп в процессе модификации добавляли диэтиламин (ДЭА) и дибутиламин (ДБА). Полученные таким образом сшитые полимеры промывали изопропиловым спиртом и сушили при комнатной температуре до постоянной массы.

Для характеристики сшитой структуры полученного полимера изучали кинетику набухания в воде и водноспиртовом растворе при различных условиях.

Результаты опытов показали, что полимерные гидрогели (ПГ) в зависимости от условий их получения проявляют различные водопоглощающие способности. Увеличение концентрации сшивающего агента (ФА) приводит к уменьшению степени набухания (рис 4).

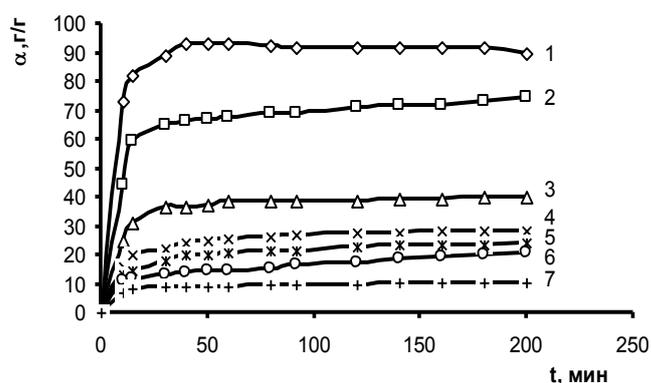


Рис.4. Кинетика набухания полимеров с различными содержаниями сшивающего агента в воде. Исходное соотношение ПАА : ГМИ : ФА полимеров.

1; 2; 3; 4; 5 —соответственно составляет 1:0,5:0,5(1); 1:0,75:0,75 (2); 1:1:1 (3); 1:1,5:1,5 (4); 1:2:2 (5); 1:2,5:2,5 (6); 1:3:3 (7). T=25°C.

Данные рис 4 показывают, что увеличение концентрации ГМИ:ФА в реакционной смеси приводит к уменьшению степени набухания, что связано с увеличением количества поперечных связей между макроцепями, полимера. Наиболее высокая набухаемость наблюдается в образцах 1 и 2 (рис 4), где мольное соотношение компонентов соответственно составляет (ПАА:ГМИ:ФА) 1,0:0,5:0,5. Это, по-видимому, связано с частотой сшивки,

которая возрастает с увеличением концентрации ГМИ:ФА, следовательно затрудняет проникновение молекулы воды во внутрь сетки.

Изучение влияния температуры на степень набухания полимеров показало аномальное явление, т. е. при увеличении температуры степень набухания полимера в исследованном интервале температуры понижается (Рис.5). Следовательно, данной полимер относится к термочувствительным полимерам, что обусловлено наличием нижней критической температуры растворения (НКТР) полимера. При понижении температуры макромолекула переходит развернутое состояние.

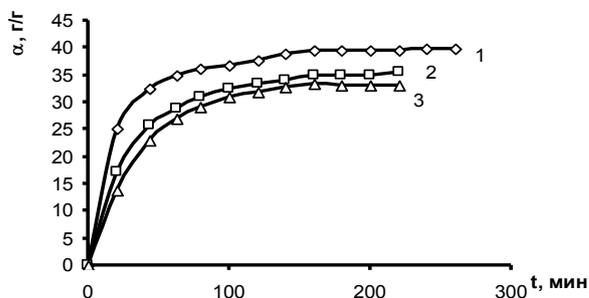


Рис. 5. Кинетика набухания полимера в воде при температурах 25°C. (1); 30°C. (2); 35°C. (3). ПAA:ГМИ:ФА- соответственно 1: 0,5 :0,5.

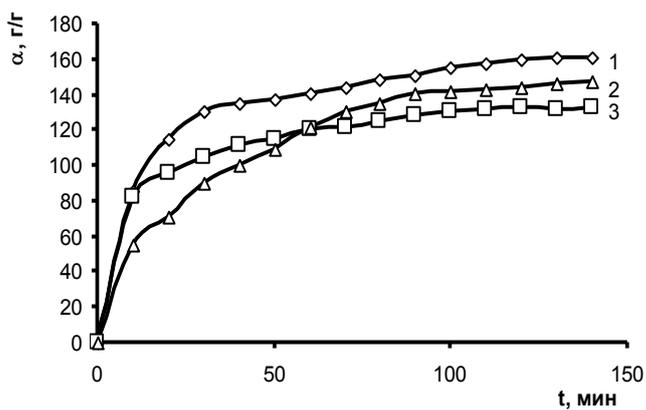


Рис. 6. Кинетика набухания полимера в воде при температурах 25°C. (1); 30°C. (2); 35°C. (3). ПAA:ГМИ:ФА:ДЭА- соответственно 1: 0,5 :0,5 :0,05.

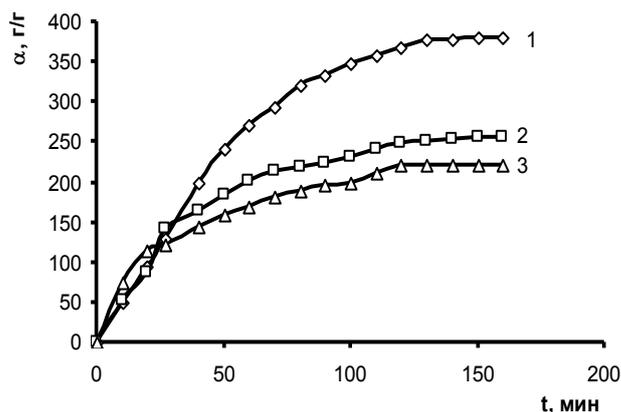


Рис. 7. Кинетика набухания полимера в воде при температурах 25°С. (1); 30°С. (2); 35°С. (3). ПАА:ГМИ:ФА:ДБА-соответственно 1: 0,5 :0,5 :0,05.

На рисунках 6, 7 приведены кинетические кривые набухания полимеров, полученных в присутствии ПАА:ГМИ:ФА:ДЭА и ПАА:ГМИ:ФА:ДБА.

Результаты изучения кинетики набухания полученных полифункциональных полимерных композитов в водной среде показали, что степень набухания полимера, полученного с участием ДБА выше, чем у образцов, полученных с ДЭА. Это по-видимому обусловлено степенью замещения функциональных групп полимера этиленаминами.

Для выявления природы растворителя на степень набухания нами была исследована их набухаемость в спирто-водных смесях.

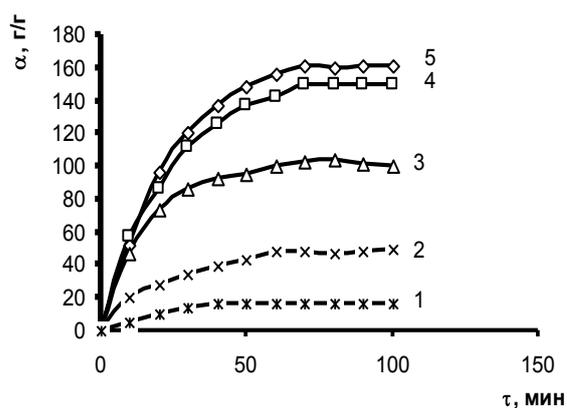


Рис. 8. Зависимость степени набухания от времени при различных соотношениях в смеси вода–этиловый спирт. Концентрации спирта (1- 20:80; 2-30:70; 3-40:60; 4-50:50; 5-60:40). T=25°С. ПАА:ГМИ:ФА:ДБА соответственно 1: 0,5 :0,5 :0,05.

Как видно из рис. 8, на котором представлены кривые набухания полимеров в спирто-водных смесях, к некоторому увеличению набухания в

области небольших концентраций спирта и снижению набухания при более высокой концентрации спирта в смеси, что по-видимому связано с ухудшением качества растворителя для данного полимера.

б) Набухание полиакриламидных гидрогелей в различных рН-средах

Известно, что главным достоинством гидрогелей с функциональными группами является чувствительность их к рН-среде. Влияние значения рН-среды на кинетику набухания полученных полимеров изучали добавлением в воду необходимых количеств NaOH и HCl.

На рис 9 приведены экспериментальные данные, полученные при изучение кинетики набухания при различных значениях рН-среды.

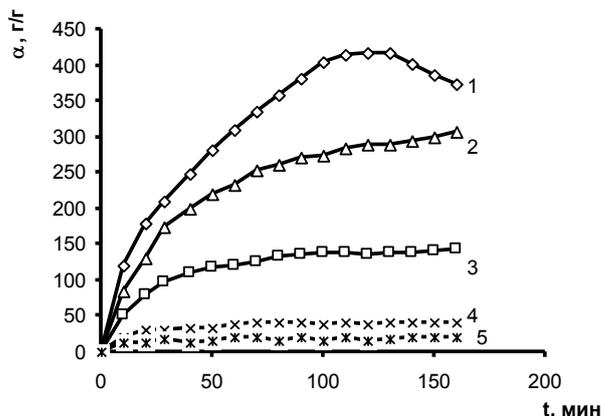


Рис. 9. Зависимость степени набухания от времени при различных значениях рН-среды. рН=5,6 (1); рН=10,5(2); рН=8 (3); рН=3 (4); рН=2 (5). Т=25°С.

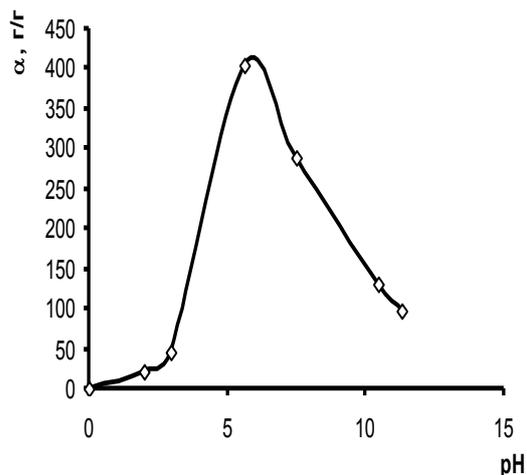


Рис. 10. Зависимость степени набухания полимеров от рН - среды.

Из рисунка 9, 10 видно, что зависимость степени набухания синтезированного полимера от рН имеет сложный характер с максимумами в воде (рН=5,6). Такой сложный характер этой зависимости, по-видимому, обусловлен образованием различных функциональных групп ионогенного характера в процессе модификации.

Изучение влияния рН-среды на степень набухания равновесно набухшего в воде модифицированного полимера показало (рис.11), что в исследуемых объектах наблюдается резкоиндуцированный коллапс с уменьшением рН-среды.

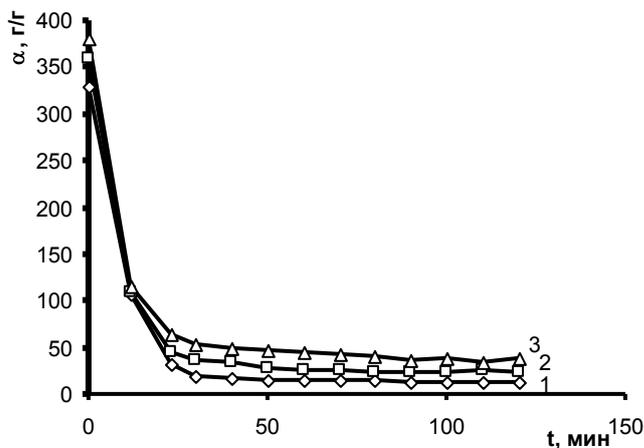


Рис.11. Кинетика коллапса равновесно набухшего модифицированного полимера при различных рН- раствора. 1,2,3- соответственно рН=1; 2; 3; T=25°C

Таким образом проведенные исследования по синтезу и изучению физико-химических свойств модифицированного гексаметиленимином

полиакриламида показали возможность получения полимеров обладающих термо- и рН- чувствительными свойствами.

в) Влияние ионной силы раствора на набухание гидрогелей

Известно, что набухаемость ионогенных полимеров отличается от неионизирующихся полимеров. Наличие ионизируемых групп сказывается на набухаемость, вязкость, растворов полимера, где появляются междумолекулярные взаимодействия, а также взаимодействия между соседними функциональными группами.

Наличие ионогенных групп в полимере подтверждается изучением зависимости степени набухания полимеров от ионной силы раствора.

На рисунке 13 приведена зависимость степени набухания полимеров от времени при различных ионных силах раствор КСI.

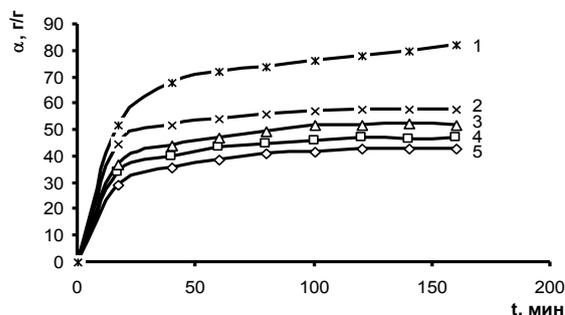


Рис. 12. Зависимость степени набухания от времени при различных ионных силах раствора КСI (1-0,15; 2-0,3; 3-0,45; 4-0,6; 5- $0,75 \cdot 10^{-2}$ моль ион/л.). $T=25^{\circ}\text{C}$.

Данные рисунка 12 показывает, что с увеличением ионной силы раствора происходит снижение степени набухания полимера. Это обусловлено экранированием заряженных групп макромолекул ПАА:ГМИ ионами низкомолекулярных солей.

Таким образом, полученные данные по изучению кинетики набухания гидрогелей на основе модифицированного полиакриламида показывают, что

на степень и на скорость водопоглощения гелей большое влияние оказывает природа и условия их получения, а также среда поглощаемой воды.

г) Набухания полимерных гидрогелей с водными растворами лекарственных веществ

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 регулирующие и транспортные функции, способствующие осуществлению направленного транспорта ЛВ. Благодаря этим свойствам стимулчувствительные гели являются одними из перспективных материалов, используемые в медицинской практике.

С целью изучения влияния природы ЛВ на набухающее поведение полимеров была изучена кинетика набухания гидрогелей на основе полиакриламида в растворах с различным содержанием стрептоцида, парацетамола и аспирина.

На рис. 13, 14, 15 приведена кинетика набухания гидрогелей на основе ПАА:ГМИ:ФА в воде и в водных растворах стрептоцида, парацетамола и аспирина различной концентрации.

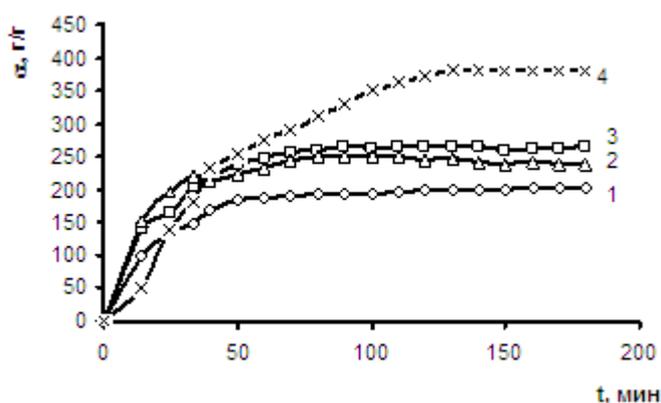


Рис.13. Зависимость степени набухания от времени при различной концентрации стрептоцида 1-0,344; 2-0,688; 3-1,032·10⁻² моль /л). T=25°C.

Как видно из рис.13, в водных растворах стрептоцида степень набухания ПГ выше по сравнению с чистыми водными растворами. При этом с повышением концентрации стрептоцида степень набухания ПГ пропорционально возрастет. Это связано с тем, что стрептоцид может взаимодействовать с свободными функциональными группами полимера с образованием химических связей. В результате происходит усиление ионизации амидных групп в полимере. Такая же картина наблюдается и при изучении кинетики набухания с водным раствором парацетамола (рис.14).

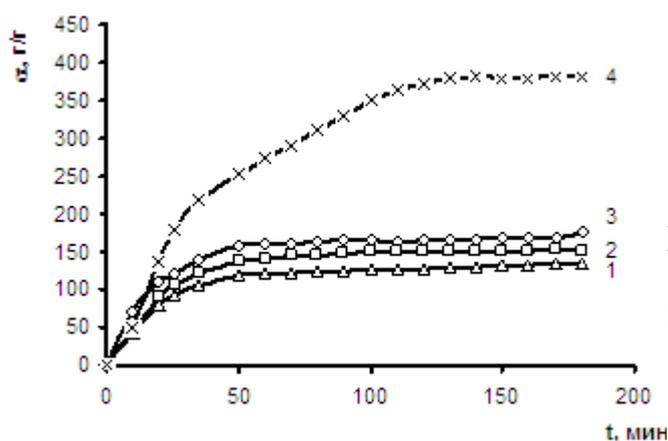


Рис.14. Зависимость степени набухания от времени при различной концентрации парацетамола (1-0,15; 2-0,30; 3- $0,45 \cdot 10^{-2}$ моль/л.). $T=25^{\circ}\text{C}$.

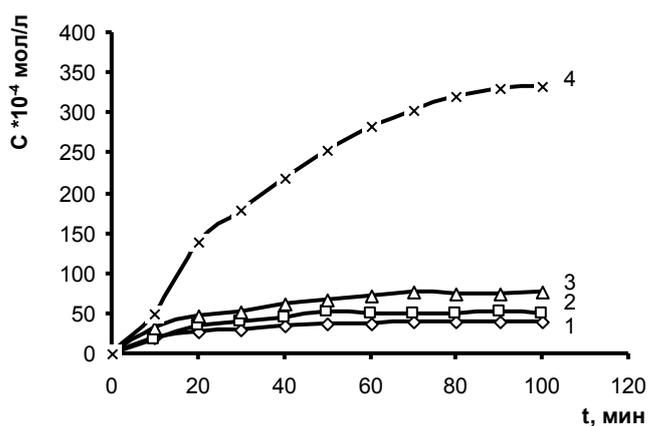


Рис.15. Зависимость степени набухания от времени при различной концентрации аспирина (1-0,18; 2-0,36; 3- $0,54 \cdot 10^{-2}$ моль/л.; 4-без аспирина). $T=25^{\circ}\text{C}$.

Как видно из рис.15, в водных растворах аспирина степень набухания ПГ меньше по сравнению с водными растворами. Так, как ПГ на основе ГМИ обладают рН-чувствительными свойствами, их набухаемость

уменьшается с увеличением концентрации ионов водорода в изучаемой среде.

Таким образом результаты проведенных исследований показали, что модифицированные ГМИ полиакриламидные (со)полимеры, содержащие реакционноспособные функциональные группы хорошо набухают в воде при этом образуют однородные гомогенные гидрогели, которые могут быть использованы в качестве носителя лекарственных веществ.

2.3. Использование модифицированных полимеров гексаметиленмином для иммобилизации некоторых органических лекарственных веществ

а) Исследование кинетики сорбции лекарственных органических соединений в полученных гидрогелях

Интенсивное развитие химии синтетических высокомолекулярных соединений в последнее десятилетие создало исключительные возможности для направленного поиска новых полимерных лекарственных форм для фармацевтической практики. Однако в настоящее время все актуальнее встает вопрос об улучшении свойств лекарственных веществ (ЛВ). Создание полимерных композиций (ПК) с использованием гидрофильных полимеров, которые не только позволяют повысить растворимость ЛВ, но и эффективность его действия, уменьшить токсичность, пролонгировать терапевтическое действие и обеспечить контролируемую доставку в орган мишень [22, 48, 81, 82] является актуальной задачей.

В связи с этим [49-85] для определения возможности использования данного набухающего термочувствительного гидрогеля в качестве носителя ЛВ, был выбран метиленовый синий.

Важное место при иммобилизации ЛВ занимают полимерные гидрогели, играющие не просто роль биоинертной матрицы, но и осуществляют за счёт введения в них активных химических фрагментов регулирующие транспортные функции. Они получены модификацией полиакриламида гексаметиленамином.

Метиленовый синий темно-зеленый кристаллический порошок трудно растворим в воде (1:30), мало растворим в спирте. Водные растворы имеющие синий цвет, стерилизуют при температуре 100⁰С в течении 30 мин. Применяют наружно в качестве антисептического средства при ожогах, пиодермии, фолликулитах и т.п.

Для иммобилизации метиленового синего в геле нами был использован метод, основанный на сорбции ЛВ из водных растворов.

Сорбцию ЛВ гидрогелями изучали на равновесно набухших в воде гидрогелях в статистических условиях. Количество сорбируемого ЛВ гелем определяли по калибровочным кривым зависимости оптической плотности среды от концентрации водных растворов ЛВ. Оптическую плотность растворов определяли на спектрофотометре Spеcord-IR длине волны 620 нм.

Для определения зависимости оптической плотности от концентрации был построен калибровочный график зависимости, который приведен на рисунке 16.

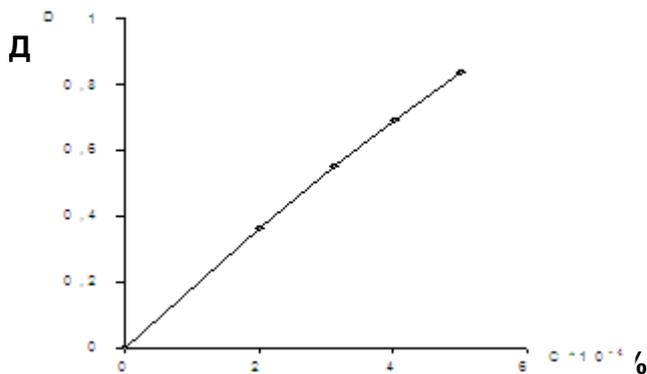


Рис. 16. Зависимость оптической плотности от концентрации метиленового синего в водном растворе.

Из рис. 16 видно, что значение оптической плотности раствора от концентрации метиленового синего имеет прямолинейный характер, что позволяет измерить концентрацию данного ЛВ в растворе.

Для изучения влияния концентрации ЛВ на кинетику сорбции, образцы равномерно набухших гелей помещали в раствор метиленового синего с различной концентрацией и при различных температурах.

На рис. 17 приведен график зависимости количества сорбированного метиленового синего от времени при различных концентрациях раствора.

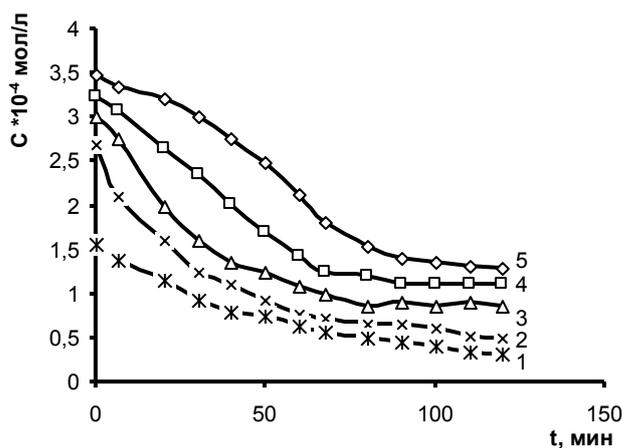


Рис.17 $T=20^{\circ}\text{C}$. Зависимость количества сорбируемого метиленового синего от времени. . 1, 2, 3, 4- концентрация метиленового синего в растворе соответственно $1,5; 2; 2,5; 3; 3,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Как видно из рис 17, адсорбция исследуемых веществ протекает в мягких условиях с различной скоростью в зависимости от их концентрации в

растворе. Сорбция метиленового синего из водных растворов гидрогелями протекает в течение 1-2 часов и с увеличением концентрации ЛВ в растворе его сорбция увеличивается, что в принципе соответствует классическим представлениям о механизме хемосорбции. Однако следует отметить, что при данных концентрациях метиленового синего значение рН среды его водных растворов остается практически неизменным. Такие изменения значений рН среды не отражаются на гидрогелях, т.е. они не изменяют свой объём.

Сорбция проводилась в пониженных концентрациях ЛВ, и при взаимодействии гель модифицированный полиакриламид менял своего объема.

Как известно, что связывание малых молекул с полимерными звеньями можно описать уравнением типа изотермы Ленгмюра-Клотца [82].

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

где $K_{св}$ – константа связывания низкомолекулярного вещества с активным центром полимера,

C – равновесная концентрация лекарственного вещества,

n – число связанных участков полимера,

r – число молей связанного низкомолекулярного соединения на 1 осново – моль полимера ($C_{лв}/C_n$).

Обработка полученных данных по сорбции ЛВ гидрогелями методом Ленгмюра-Клотца представляет возможность графически определить значения K и n (рис.18).

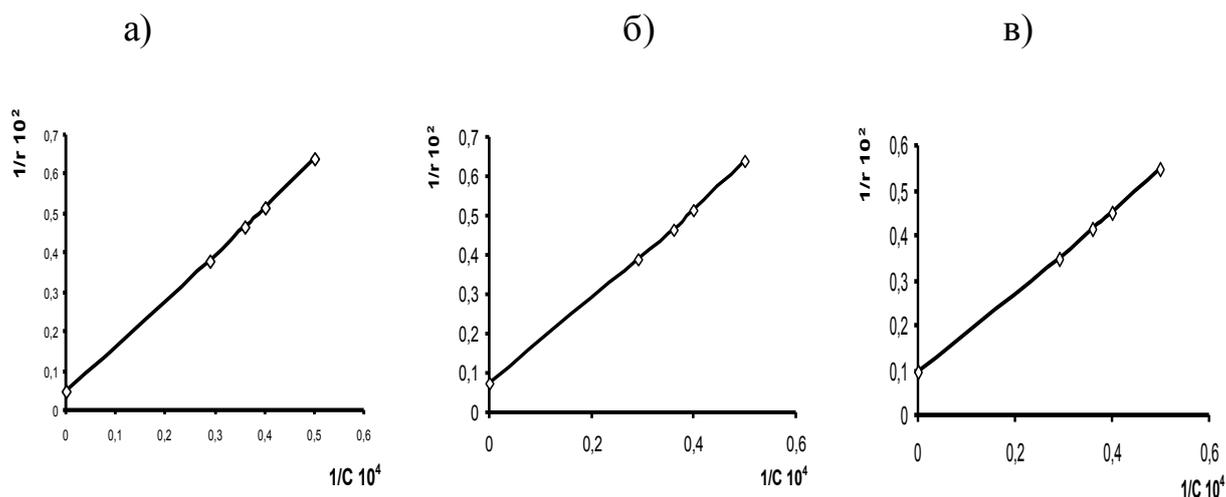


Рис18. Изотерма связывания метиленового синего гидрогелем в координатах Клотца а) $T=25^{\circ}\text{C}$, б) $T=30^{\circ}\text{C}$, в) $T=35^{\circ}\text{C}$.

Как видно из данных рис. 19 изотерма связывания метиленового синего сополимером имеет прямолинейный характер, которая позволяет на их основе рассчитать значения $K_{\text{св}}$ и n . Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Значения $K_{\text{св}}$ и n при сорбции метиленового синего на основе ПАА.

Температура, $^{\circ}\text{C}$	n	$K_{\text{св}}$, л/моль
20	20,0	25,97
25	13,3	13,33
30	10,0	8,62

Из таблицы 1 видно, что повышение температуры приводит к увеличению значений $K_{\text{св}}$ и n при сорбции метиленового синего гидрогелем. С увеличением температуры число связанных участков полимера увеличивается, в тоже время увеличивается значение константы связывания ЛВ с одним активным центром полимера, которая показывает, что сорбция имеет химический характер.

Для определения термодинамических параметров сорбции метиленового синего гидрогелями изучена сорбция ЛВ при температурах 20, 25 и 30⁰С.

На рис. 20 приведена зависимость изменения концентрации метиленового синего от времени при его сорбции сополимерами.

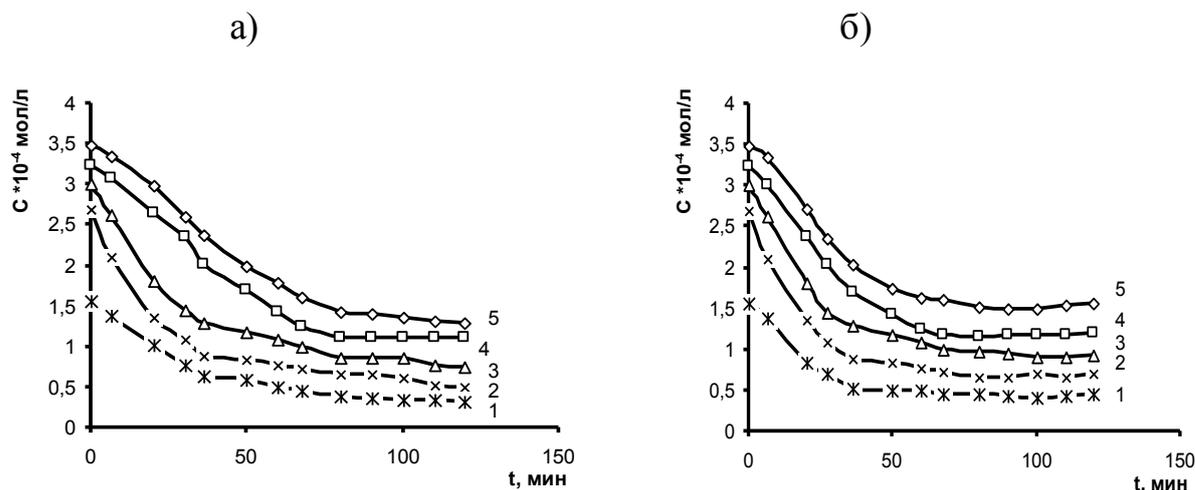


Рис.20. Зависимость количества сорбируемого метиленового синего от продолжительности сорбции. а) $T=25^{\circ}\text{C}$., б) $T=30^{\circ}\text{C}$., 1, 2, 3, 4, 5- концентрация метиленового синего в растворе соответственно 1,5; 2; 2,5; 3;3,5 $\cdot 10^{-4}$ моль/л.

Как видно из приведенных данных ход кривых (рис.20, 22) полученных при сорбции метиленового синего из водного раствора гидрогелями при температурах 25 и 30⁰С, подобны ходу кривых, полученных при температуре 20⁰С .

Также нами были определены термодинамические параметры процесса сорбции метиленового синего гелем на основе ПАА. 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 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ получены $-RT \ln K = \Delta H - T\Delta S$. Разделив обе части уравнения на T получили $-RT \ln K = (\Delta H - T)\Delta S$. Строили график зависимости $-RT \ln K$ от $1/T$. Тангенс угла наклона зависимости

– $RT \ln K$ от $1/T$ дает значение $-\Delta H$. Зная значение ΔH и ΔG рассчитывали энтропию ΔS . Полученные результаты приведены в таблице 2

Таблица 1

Термодинамические параметры сорбции метиленового синего гидрогелями на основе ГМИ.

Т.К	n	$K_{св}$	$\Delta G_{Дж/моль}$	$\Delta H_{Дж/моль}$	$\Delta S_{Дж/моль}$
293	0,2	25,974	-7930,4847	-19047,6	-37,9424
298	0,13	13,333	-6414,3194	-19047,6	-42,3936
303	0,10	8,621	-5424,1248	-19047,6	-44,9620

Как видно из таблицы 2, процесс сорбции метиленового синего гидрогелями протекает самопроизвольно, на это указывают отрицательные значения свободной энергии и увеличение энтропии системы. Увеличение энтропии, по-видимому, обусловлено удалением гидратных оболочек на амидных группах полимера которое увеличивает гидрофобность макромолекул, из-за присоединения молекул ЛВ. Это приводит к увеличению беспорядочности в системе.

б) Кинетика высвобождения иммобилизованных лекарственных веществ из гидрогелей

Известно, что при создании лекарственных систем большое значение имеет исследование закономерностей высвобождения лекарственного вещества из полимерной матрицы. Это с одной стороны, необходимо для оценки степени пролонгации, а с другой, для регулирования состава макротерапевтической системы. С этой целью была исследована кинетика высвобождения метиленового синего из полимерного гидрогеля при различных температурах.

Динамику высвобождения лекарственного вещества из ПГ изучали в воде. Концентрацию ЛВ в растворе определяли методом спектрофотометрии.

На рис.21 приведена кинетика высвобождения метиленового синего из полимерного гидрогеля при различных температурах.

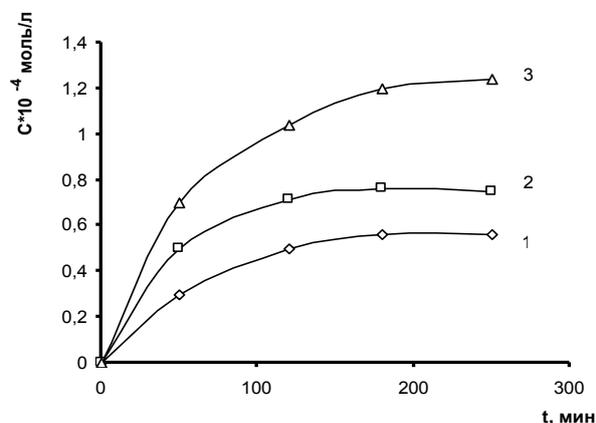


Рис.21. Кинетика высвобождения метиленового синего из полимерного гидрогеля при различных температурах. 1, 2, 3 при температурах, 20, 25, 30⁰С соответственно.

Данные показали, что скорость десорбции метиленового синего из полимерных гидрогелей зависит от температуры. Самое большое количество метиленового синего высвобождается при 30⁰С, что объясняется коллапсом исходного термочувствительного полимерного геля с увеличением температуры. На начальных стадиях процесса из полимерного комплекса в раствор выделяется большое количество метиленового синего, которое связано с выделением последнего из поверхностных слоев ПГ. Далее количество выделяющегося ЛВ из ПГ постепенно снижается. Этот процесс протекает довольно длительное время, что свидетельствует о наличии пролонгированного действия данного ЛВ. Это в свою очередь указывает на принципиальную возможность использования ПГ в качестве макромолекулярных терапевтических систем.

Для выяснения влияния рН-сред на кинетику высвобождения лекарственного вещества из ПГ, десорбции изучали при различной рН-среды.

На рис. 22, 23, 24 приведены динамика высвобождения метиленового синего из ПГ при различных рН средах.

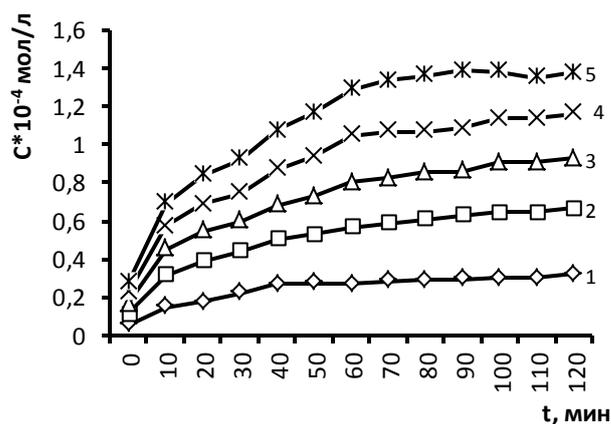


Рис.22. Динамика высвобождения метиленового синего из ПГ в воде. рН=6,5

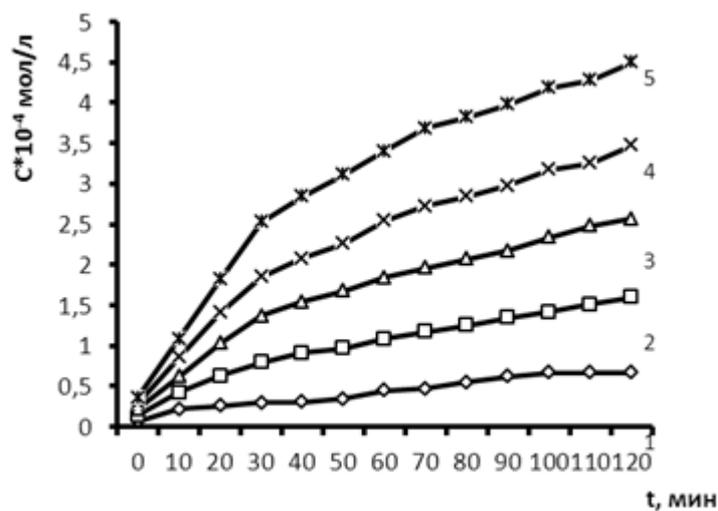


Рис.23. Динамика высвобождения метиленового синего из ПГ рН=10,

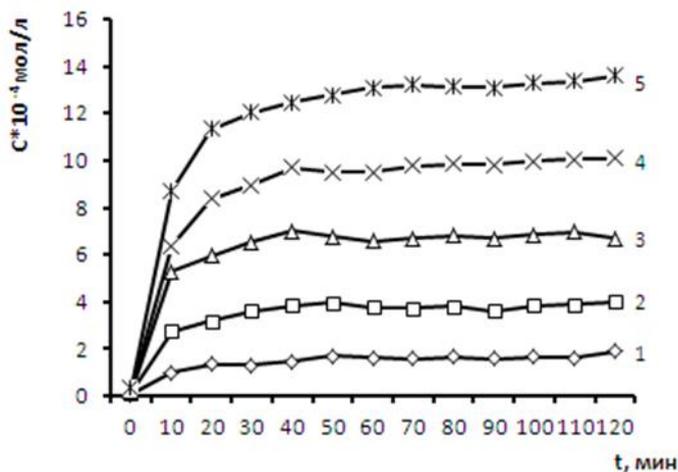


Рис.26. Динамика высвобождения метиленового синего pH=2.

Как видно из рис. 24, 25, 26 десорбция метиленового синего из полимерных комплексов зависит от среды раствора. Самое большое количество метиленового синего высвобождается в кислых средах. Это объясняется разрушением полимерного комплекса вследствие смещения равновесия при комплексообразовании в обратную сторону и подавлением диссоциации полимера в кислых средах. В начальных стадиях процесса из ПГ выделяется большое количество метиленового синего в раствор, которое связано выделением данных ЛВ из поверхностных слоев ПГ. Далее количество выделяющегося ЛВ из ПГ постепенно снижается и высвобождения ЛВ из ПГ протекает длительное время

Таким образом, изучением десорбции метиленового синего из ПГ установлено, что высвобождение метиленового синего из полимерной матрицы протекает довольно длительное время и зависит от температуры и pH среды и величины заряда ЛВ. Это в свою очередь указывает на принципиальную возможность использования данных ПГ в качестве макромолекулярных терапевтических систем, пролонгированным действиям ЛВ, высвобождение которых можно регулировать изменением параметров окружающей среды.

Глава III. Экспериментальная часть

3.1. Характеристика использованных реактивов

Гексаметиленимин (ГМИ) – использовали, марки “ХЧ” $d_4^{20}=0,8797$ г/см³; $n_D^{20}=1,468$; $T_{кип}=138^0C$.

Формалин (формол) – водный раствор формальдегида (СН₂О), содержащий формальдегида, 38%.

Полиакриламид – полимер полученный полимеризацией акриламида. Производство ОАО «Навоиазот».

Акриламид – (СН₂=СНСОНН₂) – М=71,08 г/моль; белые кристаллы; $T_{пл}=84-85^0C$; $T_{кип}=215^0C$; $d_n^{20}=1,122$ г/см³, растворим в воде и эфире. Использовалось марки “ХЧ”, производства Болгарии.

Гидрохинон (п-гидроксibenзол, хинол) – бесцв. гексагон. призмы. М=110,12г/моль; $d_n^{20}=1,358$ г/см³, $T_{пл}=169-171^0C$; $T_{кип}=285-287^0C$.

Диэтиламин – С₄Н₁₁N, М=73,14 г/моль; $d^{20}=0,7056$ г/см³

Дибутиламин – С₈Н₁₉N, М=129,24 г/моль; $T_{пл}=61,9^0C$; $T_{кип}=159,6^0C$.

Бензол – бесцветная жидкость, перед использованием перегоняли при атм. давлении, $n^{20}=1,5011$; $T_{кип}=80,1^0C$

Изопропиловый спирт – С₃Н₇ОН, М=60,1 г/моль, $T_{кип}=82,40^0C$, $d^{20}=0,7851$ г/см³, $n_D^{20}=1,3776$

Бутиловый спирт- С₄Н₉ОН, жидкость; М= 74,12 г/моль; $T_{кип}=117,4^0C$;

Все использованные в работе реактивы и растворители очищали и абсолютировали известными методами [84].

3.2. Физико-химические методы исследования.

ИК-спектры мономеров регистрировали на спектрофотометре Specord-IR.

Потенциометрическое титрование растворов мономеров и полимеров проводили в иономере марки “Иономер 130” со стеклянным хлорсеребряным электродом, который предварительно калибровали по буферным растворам.

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

Высказиметрические измерения растворов полимеров и проводили в капиллярном вискозиметре типа Уббелоде.

3.3. Методика работы

Модификация полиакриламида гексаметиленмином

Модификацию полиакриламида гексаметиленмином осуществляли в водных растворах. Для этого полиакриамид растворяли в воде и к раствору полимера при 60⁰ С при постоянном перемешивании добавляли сначала гексаметиленмин а затем формалин. При этом мольное соотношение звеньев полиакриламида, гексаметиленмина и формальдегида было равно к 1:0,5:0,5; 1:0,75:0,75; 1:1:1. Полученный продукт осаждали из раствор изопропиловым спиртом и сушили при комнатной температуре до постоянной массы. Полученные сополимеры представляют собой порошок белого цвета.

Получение гидрогелей на основе синтезированного (со)полимера
Сополимер со степенью замещения 20% растворяли в воде, добавляли расчетное количество формалина и диэтиламин (ДЭА), дибитиламин (ДБА). Далее, раствор нагревали в течение 20 минут при температуре 80⁰С. При этом

в гомогенном растворе образуется гелеобразный продукт. Полученные, таким образом сшитые полимеры сушили при комнатной температуре до постоянной массы.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Впервые получены модифицированные гексаметиленимином и формальдегидом сшитые гидрогели полиакриламида. Методом ИК-спектроскопия подтверждена предполагаемая структура полученного полимера.
2. Исследована кинетика набухания полиакриламида модифицированного гексаметиленимином в различных условиях. Показано, что с увеличением температуры степень набухания гелей в изученном интервале температур понижается. Это указывает, что полученные гели обладают термочувствительными свойствами.
3. Изучена влияние рН- среды и ионной силы в водных растворах на степень набухания гелей. Установлено, что увеличение ионной силы раствора (KCl) приводят к снижению степени набухания, а зависимость степени набухания от рН- среды имеет экстремальный характер. Это свидетельствует о том, что изучаемые полимеры являются рН- чувствительными.
4. Изучено набухание полимерных гидрогелей в водных растворах стрептоцида, парацетамола и аспирина. Показано, что степень набухания гелей имеет различные значения, которые зависят от природы лекарственного вещества.
5. Исследована кинетика сорбции и десорбции метилового синего гидрогелями на основе модифицированного полиакриламида гексаметиленимином. Показано, что процесс носит химический характер. Скорость сорбции и десорбции ЛВ зависит от температуры и рН – среды. Определены термодинамические параметры процесса сорбции метилового синего полученными гелями (ΔG , ΔH , ΔS). Установлено, что процесс сорбции протекает самопроизвольно, за счет реализации гидрофобных взаимодействий.

Список использованной литературы

1. Валуев Л.И., Зефирова О.Н., Обыденнова И.В., Платэ Н.А. «Водорастворимые полимеры с НКТС для направленного транспорта лекарственных препаратов и других веществ». // Высокомолек.соед.1993, т.35, №1, с. 83-86.
2. Валуев Л.И., Обыденнова И.В., Сытов Г.А., Валуев Л.И., Платэ Н.А. «рН- и термочувствительные полимерные носители биологически активных соединений». //Высокомолек.соед. 2005г., Т.47, №4, С.716-719.
3. Хван Р.М., Т.М. Бабаев, У.Н. Мусаев «Синтез N-замещенных метакриламидов» //Уз. хим. жур. 1982. №4. С.30-31.
4. Таканаев А.А., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. и др. «Гидрохлорид гексаметилениминэтилакрилат, обладающий гемостатической активностью». Патент РУД.№3147.1998.
5. Соколова Т.А., Русковская Т.Д. //Жур.ор.хим. 1961.№2. С.2234-2226.
6. Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. «Полимеризация N-гексаметилениминоэтилметакрилата». Весокомол.соед. 2003. №3. С. 47-50.
7. Колесников Т.С., Смирнова А.Г. //Жур.ор.хим.1960.30.С.1153.
8. Мусаев У.Н., Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А. «Взаимодействие полиметакриловой кислоты с гексаметиленимином в водных растворах». //Весокомол.соед. 2000 . №3. С.14-18.
9. Ким А.А., Каримов М.М., Мусаев У.Н. //Узб.хим.жур. 1987.№4.С.67.
10. Токтабаева А.К., Абилов Ж.А., Бейсебеков М.К., 2 Беремхоновский съезд. «Химия и химическая технология» Алматы. 1999.С.37.
11. Чинибеекова И.К., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. «Синтез функциональных мономеров на основе гексаметиленимина». // Докл.АН.РУз.1996. №10. С.38-40.

12. Абрамова Л.И., Бойбурдов Т.А., Григорян Э.П., Зильберман Е.Н., Куренков В.Ф., Мяггенков В.А. Полиакриламид. Москва.химия 1992г.192 стр.
13. Лебедова Г.Л., Мальчуганова О.И., Валуев Л.И. « Синтетические полимеры медицинского назначения звенигород». IX Научный симпозиум.1991. С.27.
14. Тагер А.А., Софронов А.П., Березюк Е.А., Ганаев И.Ю. Высокомолекулярное соединение.1991г.Т.335.№8.С.572-577.
15. Bae YH, Vernon B, Han CK, Kim SW. Extracellular matrix for a rechargeable cell delivery system. J Control Release. 1998;53:249-58.
16. Tuncel A, Demirgoz D, Patir S, Piskin EA. A novel approach for albumin determination in aqueous media by using temperature – and pH- sensitive N-isopropylacrylamide – co –N-[3-(dimethylamino)-propyl]methacrylamide random copolymers. J Appl Polym Sci. 2002;84:2060-71.
17. Fang Liu, Marek W. Urban. Recent advances and challenges in designing stimuli-responsive polymers, Progress in Polymer Science 35.2010.3-23.
18. Lau ACW, Wu C. Thermally sensitive and biocompatible poly-(N-vinylcaprolactam): synthesis and characterization of high molar mass linear chains. Macromolecules.1999;32:581-4.
19. Makhayeva E.E., Tenhu H, Khokhlov A.R., Behavior of poly-(N-vinylcaprolactam-co-metacrylic acid) macromolecules in aqueous solution: interplay between Coulombic and hydrophobic interaction. Makromolecules. 2002;35:1870-6.
20. Maeda Y, Nakamura T, Ikeda I. Hydration and phase behavior of poly(N-vinylcaprolactam) and poly(N-vinylpyrrolidone) in water. Makromolecules. 2002;35:217-22.
21. Gil ES, Hudson SM. Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. Prog Polym Sci 2004;29(12):1157-73.

22. Мусаев У.Н. Перспективы создания и применения стимул-чувствительных полимеров // Вестник НУУз. –Ташкент, 2003. -№2. – С.11-17.
23. Ануфриева Е.В., Краковяк М.Г., Ананьев Т.Д., Лущик В.Б., Некрасова Т.Н., Папунова К.П., Шевелева Т.В. Структурообразование и комплексообразование в водных растворах термочувствительных сополимеров с N-(2-гидроксипропил)метакриламидными звеньями.// Высокомол.соед. 2002.Т.44 А.№9.С.1530-1535.
24. Охупкин И.М., Дубовик А.С., Махаева Е.Е., Хохлов А.Р. Модификация сополимера N-винилкапролактама и метакриловой кислоты 2- аминоэтансульфоновой кислотой и влияние ионогенных групп на рН, и термочувствительные свойства сополимера.// Высокомол.соед. 2005.Т.47 А,№7, с.1124-1130.
25. Холтураева Н.Р., Мавланова Р., Мусаев У.Н., Мирзахидов Х.А., Мухамедиев М. Г. Международная конференция «Актуальные проблемы химии и физики полимеров» Ташкент.2006.с.143-144.
26. Лебедева Т.Л., Мальчуганова О.И., Валуев Л.И., Платэ Н.А. ИК-Фурье- спектроскопическое изучение гидрофильно –гидрофобного баланса в водных растворах N-алкилзамещенных полиакриламидов . Высокомол.соед.1992.Т.34.А.,№9.С.113-122.
27. Нуркеева З.С., Рахматуллаева Р.К., Кажиева А.К. «Новые термочувствительные растворимые и сшитые полимеры на основе винилового эфира этиленгликоля и N-изопропилакриламида». Наука и техника Казахстана, 2002,№1,с.118-122.
28. Рахматуллаева Р.К., Новые термочувствительные сополимеры винилового эфира этиленгликоля и N-изопропилакриламида и их комплексы. Автореферат. Канд.хим.наук.2008.Алматы.

29. Stayton P.S., Hoffman A.S. Immobilization of smart polymer-protein conjugates. In: Cass T, Liger F.S., editors. Immobilized biomolecules in analysis. Oxford: Oxford University Press; 1998.p.135-47.
30. Дубровский С.А., Казанский К.С. Термодинамические основы применения сильнонабухающих гидрогелей в качестве влагосорбентов //Высокомогл.соед. 1993.Т.35А.№10.С.1712-1720.
31. Monji N, Hoffman A.S, A novel immunoassay system and bioseparation process based on thermal phase separating polymers. Appl Biochem Biotechnol. 1987;14:107-20
32. Lackey C.A., Murthy N, Press O.W., Tirrell D.A., Hoffman A.S., Stayton P.S. Hemolytic activity of pH-responsive polymer- streptavidin bioconjugates. Bioconjugate Chem.1999;401-5.
33. Fong R.B., Ding Z. Long C.J., Hoffman A.S., Stayton P.S., Thermoprecipitation of streptavidin via oligonucleotidemediated self-assembly with poly (NIPAAm).Bioconjugate Chem.1999;10:720-5.
34. Yoshimi Tanaka, Jain Ping Gong, Yoshihito Osada. Novel hydrogels with excellent mechanical performance // Prog. Polym.Sci -2005.30.P.1-9.
35. Флипова О.Е. «Восприимчивые» полимерные гели // Высокомогл.соед.- 2000.Т.42А.№12.С.2328-2352.
36. Бектуров Е.А. «Полимерные гидрогели» АЛМА-АТА,1998.
37. Галаев И.Ю. Умные полимеры в биотехнологии и медицине // Успехи химии. –Москва, 1995.-Т.64. -№5.505-524.
38. Мусаев У.Н., Каримов А., Иргашева Н.Х. и др. «Некоторые аспекты синтеза полимеров подицинекого назначения» Тошкент. Фан.1978. с. 8-11, 223.
39. Mavsky M., Hrouz Y., Havlicek Y., Polimer,26,1514(1985)
40. Mirotsu Y., Mirokawa T., Tanaka Y. Chem. Pyhs, 87,1392(1987)
41. Платэ М.А., Лозинский В.И. и др. «Высокомолекулярные соединения» Серия А.1997.Том 39.12.С1972-1978.

42. Obata Y., Ozawa Y., Takayama K., Nagai K. Effekt of terpenes on skin permeation of nonionized and ionized ketotifen.//STP pharma sci -9 #5.1999.
43. Галицкая М.Б., Люстларшен Е.И., Ткачук С.М., Тодрес И.М. Влияние природы сшивающего агента на структуру сополимеров 2-винилпиридина. Высокомолекулярные соедин, 1972,Т. 14, А 10,С.2054-2063
44. Валуев И.И., Платэ Н.А. Структурные эффекты при синтезе биоспецифических гидрогелевых гемосорбентов. Минск 1985,С28.
45. Huang X., Akehata N., Unno O, Nirasa. Biotechnol.Bioeng,34,102(1989)
46. Unnj N., Niang X., Akehata T., Nirasa O. In Polymer Gels. Fundamentals and Biomedical Applications (Eds D.De RASSI, K Kajiwara, J Osada, A Jamuachi). Plenum, New York, 1991.P183.
47. Otake K., Jnomata N., Konno M., Satio S. Macromolecules, 23,283 (1990)
48. Сулейменов И.Э., Бектуров Е.А. Полимерные гидрогели. –Алма-ата: Ғылым, 1998.-240 с.
49. И.Э.Сулейменов, Т.В.Будтова и др. Полимерные гидрогели в фармацевтике: физико- химические аспекты/.; Под ред. Панарина Е.Ф – Алматы-Санкт-Петербург: 2004.-210 с.
50. Валуев Л. И., Валуева И. Л., Плате Н. А. Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // Усп. Биол. химии. –Москва, 2003. –Т.43. –С.307-328.
51. Хохлов А.Р. Самоорганизация в ион-содержащих полимерах // Успехи физ. Наук. –Москва, 1997. –Т.167. -№2. –С.113-128.
52. Филиппова О.Е. «Восприимчивые» полимерные гидрогели// Высокомолек. соедин. –Москва, 2000. –Т.42 А. -№12. –С 2328-2352.
53. Philipova O.E. Responsive polymer gels //Polymer Sci. –Moscow, 2000. – V. 42. –№2. –Р.208-228.

54. Будтова Т.В., Сулейменов И.Э., Френкель С.Я. Сильно набухающие полимерные гели: некоторые проблемы и перспективы // Жур. прикл. химии. – Санкт-Петербург, 1997. – Т. 71. – Вып. 4. – С. 715-731.
55. Сулейменов И.Э., Козлов В.А., Бимендина Л.А., Бектуров Е.А. Самоорганизация органических и неорганических полимеров в воде // - Алматы: Ғылым, 1999. - 229 с.
56. Кузнецов С.Г., Чигараева С.М., Рамш С.М. Пролекарства. Химический аспект // Итоги науки и техники. Сер. орг. химия/ВИНИТИ. - 1991. Том 19. С. 1-176.
57. Платэ Н.А. Васильева А.Е. Физиологически активные полимеры. М., Химия, 1986. - 294 с.
58. В. Н. Павлюченко, С. С. Иванчев Композиционные полимерные гидрогели // Высокомолек. соед. серия А, 2009, том 51, № 7, с. 1075-1095
59. Платэ Н.А., Литманович А.Д., Ноа О.В. Макромолекулярные реакции. М.: Химия, 1977. С. 233.
60. Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Успехи химии. 1982. Т. 51. № 9. С. 1447.
61. Бектуров Е.А., Бимендина Л.А. Интерполимерные комплексы. Алма-Ата, 1977.
62. Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. 1994. Т. 36. А. № 2. С. 183.
63. Кабанов В.А., Зезин А.Б. // Итоги науки и техники. Сер. "Органическая химия". М.: 1984. Т. 5. С. 131.
64. Magnin D, Lefebvre J., Chornet E, Dumitriu S. // Carbohydrate Polymers. 2004. V. 55. № 4. P. 437.
65. Josephs R., Feitelson J. // J. Polym. Sci. A. 1963. V. 1. P. 3385.
66. Mi K.Y., Yong K.S., Young M.L., Chong S.C. // Polymer. 1998. V. 39. № 16. P. 3703.
67. И.В.Благодатских, О.В.Васильева, Т.А.Пряхина, Н.А.Чурочкина, В.А.Смирнов, О.Е.Филиппова, А.Р.Хохлов. Новые подходы к анализу

- молекулярной неоднородности ассоциирующих сополимеров на основе акриламида. \ \ Высокомол.соед.Серия Б, 2004, том 46, № 1,с.125-135.
68. Glass J.E. Polimers in Aqueous Media. Advances in Chemistry Ser. 223. Washington: ACS, 1989.
69. Shalaby S.W., McCormick C.L., Butler G.W. Water Soluble Polimers. ACS. Symp. Ser. 467. Washington: ACS, 1991.
70. Хохлов А.Р., Дормидонтова Е.Е. \ \ Успехи физ.наук. 1997.т. 167. № 2. С. 113.
71. Candau F., Selb J. \ \ Adv. Colloid Interface Sci. 1999. V. 79. №1. P.149.
72. Feng Y., Billon L., Grassl B., Khoukh A. // Polymer. 2002. V. 43. P. 2055.
73. Biggs S., Hill A., Candau F., Selb J., // J.Phys. Chem. 1992.V. 96. P. 1505.
74. А.Л.Николаев, Д.С.Чичерин, В.А.Синани, О.В.Ноа, И.В.Мелихов, Н.А.Платэ. Управление каталитической активностью трипсина, иммобилизованного в полимерном термочувствительном гидрогеле. \ \ Высокомол.соед. 2001, том 43, А, № 1,с.27-32.
75. Лебедова Т.Л., Мальчугова О.И., Валуев Л.И., Платэ Н.А. \ \ Высокомолек.соед. 1992. Т. 34. А.№ 9. С.113.
76. Николаев А.Л., Горбачевский А.Я., Мелихов И.В. \ \ Тез. докл. конф. “Мембраны-95”. М.,1995. С. 134.
77. Мирзохидов Х.А., Холтураева Н.Р. Определение термодинамических параметров сорбции метиленового синего гидрогелями на основе гексаметиленмина. \ \ Вестник НУУЗ–Ташкент, 2010. -№4. –С.63-66.
78. Сулейменов И.Э., Будтова Т.В., Бектуров Е.А. // Высокомол.соед. 2002. Т.44.А.№9.С.1571.
79. Лозинский В.И., Колинина Е.В., Путими́на О.И., Кулакова В.К., Курская Е.А., Курская А.С., Дубовик А.С., Гренберг В.Я. // Высокомол.соед. 2002.Т.44.А.№11.С.1906.

80. Рахметуллаева Р.К. «Новые термочувствительные сополимеры винилового эфира этиленгликоля и N-изопропилакриамида и их комплексы». //Автореферат.2008.С.3.
81. Inomata H., Nada M. Volume Phase Transition of N-acrylamide gels.
// Adv. Polym. Sci. 1995. V/36, - №4. - p. 805-818.
82. Переверзева Е. И., Всесоюзная конференция «Фундаментальные проблемы современной науки о полимерах», Тезисы докладов, Ленинград, 1990. - С. 97.
83. Рахметуллаева Р.К., Уркимбаева П.И., Ешмахова С.Е. Взаимодействие термочувствительных гидрогелей сополимеров винилового эфира этиленгликоля и N-изопропилакриламида с лекарственными веществами. // IV межд. Научно-практ. Конф. молодых ученых. – Алматы, 2004. –С. 172.
84. Вейганд - Хилгетаг. Методы органической химии.
85. Мухамедиев М.Г. Махкамов М.А. Мусаев У.Н. Балужева В. рН-чувствительные полимеры на основе гликолевой кислоты для модификации не которых лекарственных веществ. «Актуальные проблемы химии и физики полимеров» Тез. Межд. конф. Ташкент. 2006. - С. 179-180.