

Потенциал и практическая реализация биоактивных производных поливинилсукцинатов

Potential and practical implementation of bioactive polyvinylsuccinate derivatives

Л.И. ШАЛЬНОВА, Н.А. ЛАВРОВ

L.I. SHAL'NOVA, N.A. LAVROV

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), г. Санкт-Петербург, Россия
St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, Russia

lna@lti-gti.ru

Представлен обзор работ, отражающих исследования авторов по синтезу и изучению физико-химических свойств полимерных биологически активных веществ (БАВ). Результаты исследований проанализированы во взаимосвязи со специфической биологической активностью полимеров с целью установления возможности прогнозирования их пролонгированного действия на основании значений констант образования, устойчивости, диссоциации и других характеристик комплексов ионогенных полимеров и БАВ с привлечением методов потенциометрического титрования, кондуктометрии, вискозиметрии, термических методов анализа, равновесного диализа, биологических испытаний.

Ключевые слова: Полимерные биоактивные вещества, пролонгированное действие лекарственных веществ, прогнозирование биологической активности, ионогенные полимеры, межмолекулярные комплексы, константы образования, константы устойчивости, константы диссоциации, биологические свойства полимеров

A review of the works reflecting the authors' research on the synthesis and study of the physico-chemical properties of polymer biologically active substances (BAS) is presented. The research results are analyzed in relation to the specific biological activity of polymers in order to establish the possibility of predicting their prolonged bioactive effect based on the values of the constants of formation, stability, dissociation and other characteristics of complexes of ionogenic polymers and BAS using methods of potentiometric titration, conductometry, viscometry, thermal analysis methods, equilibrium dialysis, biological tests.

Keywords: Polymer bioactive substances, prolonged action of medicinal substances, prediction of biological activity, ionogenic polymers, intermolecular complexes, formation constants, stability constants, dissociation constants, biological properties of polymers

DOI: 10.35164/0554-2901-2021-7-8-31-34

Основные научные положения одного из перспективных направлений полимерной науки – создания полимерных биоактивных веществ пролонгированного действия – были сформулированы членом-корреспондентом АН СССР, доктором технических наук, профессором Сергеем Николаевичем Ушаковым. Основой разработки биоактивных полимеров пролонгированного действия является возможность низкомолекулярных биологически активных веществ (БАВ) при их включении в структуру полимера сохранять свою специфическую фармакологическую активность и проявлять её длительное время в результате постепенного дозированного высвобождения БАВ. Основанное С.Н. Ушаковым научное направление развивалось в исследованиях заслуженного деятеля науки и техники РСФСР, доктора химических наук, профессора Анатолия Федоровича Николаева и продолжается его учениками.

Использование того или иного полимера-носителя определяется особенностью поставленной фармакологической и фармацевтической задачи в создании нового полимерного производного лекарственного вещества. В связи с особенностями и закономерностями процессов получения полимерных соединений необходимым является изучение реакционной способности (со)мономеров в реакциях (со)полимеризации, функциональных групп (со)полимеров в реакциях их полимераналогичных превращений, микроструктуры, конформационного состояния макромолекулярных цепей и других физико-химических свойств.

Целью проводимых исследований было определение взаимосвязи химического состава и строения гидрофильных и гелеобразующих функциональных полимеров-носителей и их производных с биологической активностью, установление методов оценки возможности образования полимерных БАВ и физико-химических свойств, обуславливающих пролонгирование их биологического действия. Для оценки такой возможности использовались методы вискозиметрического и потенциометрического титрования, кон-

дуктометрии, диализа, дифференциальной сканирующей калориметрии, ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии.

В работах [1–4] детально рассмотрены особенности (со)полимеризации N-винилсукцинимидом (ВСИ), N-винилпирролидона (ВП), винилацетата (ВА), акриловой кислоты (АК), малеинового ангидрида (МА) и получения их полимераналогов в различных условиях, определяющих возможность образования полимеров заданного строения, а также предложены и апробированы на примере синтезированных объектов физико-химические методы, позволяющие моделировать и прогнозировать пролонгацию биологически активного действия полимерных соединений.

При проведении сополимеризации мономеров, сильно отличающихся по активности (табл. 1), был применен компенсационный метод, заключающийся в поддержании постоянного, рассчитанного для конкретного процесса, концентрационного соотношения сомономеров в реакционной среде.

Постоянство соотношения мономеров в составе сополимеров достигается путем непрерывного дозирования более активного мономера в среду реакции. Расчет скорости дозирования базируется на продолжительности реакции сополимеризации, заданном количестве сомономеров и образующегося в итоге сополимера, на количественном составе сополимера и значениях относительной активности сомономеров [1, 4]. Для заданного соотношения мономеров в составе сополимера, исходя из уравнения состава сополимеров, определяется количество более активного сомономера в исходной смеси мономеров, загружаемое перед началом синтеза, и количество мономера для дозирования. Эффективность метода подтверждается на примере свойств сополимеров винилацетата (ВА) или N-винилпирролидона (ВП) с более активным мономером N-винилсукцинимидом (ВСИ) в широком диапазоне заданных для сополимеров составов $(\text{VA})_m - (\text{VSI})_n$ и $(\text{VP})_m - (\text{VSI})_n$, где значения m и n , мол. %, могут быть в диапазоне $n = 1 \div 99$ и $m = 100 - n$.

Таблица 1. Константы сополимеризации (r) ВСИ с ВА и ВСИ с ВП в разных средах [1].

Сомономеры M_1-M_2	Условия проведения реакции			r_1	r_2	$r_1 r_2$
	Среда	Инициатор	Температура, °C			
ВСИ-ВА	В массе	ПБ	65	5,10	0,17	0,87
ВСИ-ВА	Этанол	ПБ	70	5,62	0,17	0,96
ВСИ-ВА	Вода	ПА-СН	25	1,16	0,02	0,023
ВСИ-ВА	ДМСО*	ДАК	70	2,78	0,04	0,11
ВСИ-ВП	В массе	ДАК	45	1,3	0,41	0,53
ВСИ-ВП	Этанол	ДАК	60	1,5	0,40	0,60
ВСИ-ВП	Вода	ДАК	60	1,05	0,66	0,69
ВСИ-ВП	Дихлорэтан	ДАК	60	1,54	0,30	0,46

Примечание: ПБ – пероксид бензоила; ДАК – динитрил азобисизомасляной кислоты;

ПА-СН – редокс система персульфат аммония-сульфит натрия; ДМСО – диметилсульфоксид; * – при соотношении ВСИ:ДМСО = 1:3.

Однородность структуры сополимеров ВА-ВСИ и ВП-ВСИ, равномерность чередования звеньев сомономеров, которые подтверждены на основании результатов ИК- и ПМР-спектроскопии, важны для реакций полимераналогичных превращений. Полнота протекания реакций в цепях полимеров и свойства образующихся продуктов, в том числе характеристики токсичности сополимеров винилового спирта с N-винилсукцинаминовой кислотой (ВС-ВСАК) и N-винилпирролидона с N-винилсукцинаминовой кислотой (ВП-ВСАК), использованных и пригодных в качестве модификаторов полимеров – носителей биоактивных веществ, в значительной степени определяются микроструктурой полимерного носителя-модификатора [1–4].

Исследования вискозиметрических параметров, гидродинамических, конформационных характеристик водорастворимых (со)полимеров – модификаторов биологически активных лекарственных веществ актуальны для оценки состояния и биодоступности в условиях среды организма синтезируемых полимерных биоактивных соединений. Изучение характера поведения полиэлектролитов проведено на основе сополимеров ВС-ВСАК, ВП-ВСАК, ВП-МК и ВСИ-МК (N-винилпирролидона или N-винилсукцинимид и малеиновой кислоты). Сополимеры N-винилпирролидона или N-винилсукцинимид с малеиновой кислотой были получены путем гидролиза сополимеров ВП или ВСИ с малеиновым ангидридом (МА) регулярного строения, в котором соотношение звеньев сомономеров составляет 1:1 и определяется образованием мономерного комплекса ВП-МА или ВСИ-МА с последующей его гомополимеризацией.

Характер поведения сополимеров-полиэлектролитов изучали в зависимости от степени их ионизации, pH среды и природы противоиона, в том числе биоактивного соединения, с применением метода вискозиметрического титрования [5]. Результаты показали, что увеличение вязкости водных растворов сополимеров и, соответственно, разбухание макромолекулярного клубка зависит от природы, строения, состава ионного сополимера, а также от строения ионизирующего противоиона. Связывание объемных гидрофобных частиц противоионов, например, тетрабутиламмония или адамантиламина и других БАВ, происходит в меньшей степени, чем ионов натрия, и определяет наиболее вероятную развернутую конформацию заряженного полииона, удерживающего в то же время органический противоион в зоне своего электростатического действия. Такое взаимодействие обеспечивает возможность диссоциации полимерного комплекса солевого типа, постепенный выход, высвобождение связанного фрагмента БАВ из полимерной структуры.

Таблица 2. Константы образования (β_n) и устойчивости ($K_{уст}$) полимерных комплексов АА, АЭА, НЭА [2].

Сополимер	pK_a	АА		АЭА		НЭА	
		$\lg \beta_n$	$\lg K_{уст}$	$\lg \beta_n$	$\lg K_{уст}$	$\lg \beta_n$	$\lg K_{уст}$
ВС-ВСАК-11	4,95	-1,58	3,37	–	–	-1,65	3,35
ВС-ВСАК-27	5,00	-1,65	3,35	-1,69	3,31	-1,75	3,40
ВС-ВСАК-56	5,15	-1,70	3,45	-1,80	3,35	–	–
ВП-ВСАК-10	4,95	-1,62	3,33	–	–	–	–
ВП-ВСАК-27	5,00	-1,65	3,35	–	–	–	–
ВП-ВСАК-43	5,05	-1,74	3,31	–	–	–	–
ПВСАК	5,50	-2,40	3,10	-2,66	2,84	-2,76	2,74
ВСИ-МК(перв)	4,40	-1,40	3,00	–	–	–	–
ВСИ-МК(втор)	10,40	-6,49	3,91	–	–	–	–

Примечание: ВСИ-МК(перв) – I степень диссоциации –COOH групп, ВС-МК(втор) – II степень диссоциации соседних –COOH групп.

Информативными методами изучения диссоциации полимерных солей, полимерных ионогенных соединений БАВ, способных к пролонгированному выделению связанного БАВ, являются потенциометрическое титрование и кондуктометрия. Эффективность действия биоактивных веществ, включенных в структуру полимера в результате их комплексобразования и образования ионогенных связей, зависит от устойчивости таких ионогенных комплексов и их способности диссоциировать. Основной термодинамической функцией, характеризующей комплексы в растворе, является константа устойчивости. В рассматриваемых случаях изучаемых объектов в процессе комплексобразования участвуют поликислота и молекулы биоактивного аминсоединения в роли комплексобразователя.

С целью установления влияния состава, строения полимера и биоактивного аминсоединения (адамантиламина (АА), 1-адамантилэтиламина (АЭА), 1-норборнилэтиламина (НЭА)) на устойчивость их комплексов в водном растворе были определены константы образования (β_n) и устойчивости ($K_{уст}$) с использованием пригодных для полиэлектролитов методов Бьеррума, Грегора, Мандела, Лойта и на основании результатов потенциометрического титрования [2].

Анализ величин констант образования и устойчивости полимерных комплексов солевого типа показывает, что с увеличением количества карбоксилсодержащих звеньев в сополимере одной природы константа образования комплекса уменьшается (табл. 2). Это свидетельствует о затруднении процесса комплексобразования, что находится в соответствии с величинами констант ионизации (констант диссоциации K_a). В то же время устойчивость комплексов мало зависит от состава сополимера в рассматриваемом диапазоне.

Для комплексов сополимеров ВС-ВСАК и ВП-ВСАК с одинаковым содержанием звеньев ВСАК константы образования и устойчивости имеют одинаковую величину. Отличия констант образования и устойчивости комплексов поли-N-винилсукцинаминовой кислоты (ПВСАК) и сополимера ВСИ-МК могут быть результатом более плотного расположения карбоксильных групп и особенностями конформации макромолекул поликислоты в растворе [5]. Уменьшение диссоциации поликислоты, с одной стороны, затрудняет образование комплексов, а с другой – повышает их устойчивость.

Для изучения электропроводности синтезированных полимерных комплексов солевого типа и интерпретации результатов применен метод Латтея-Качальского [6].

Анализ величин констант диссоциации полимерных солей показывает, что с увеличением количества карбоксильных групп в (со)полимере одной природы диссоциация его солей уменьшается

(табл. 3). Заметное отличие величин K_d солей сополимера ВС-ВСАК-11 может быть обусловлено малой величиной связывания противоионов, что приводит к их большей подвижности и к увеличению электропроводности растворов солей.

Заметное уменьшение диссоциации полимерных солей по сравнению с гидрохлоридами биологически активных аминокислот соединений вполне вероятно и обуславливает их пролонгированное действие.

Метод потенциометрического титрования был применен также для идентификации взаимодействия поликислотного полимера с биоактивным соединением основного характера. Для многих исследованных БАВ, которые нерастворимы в воде, взаимодействие с водорастворимым полимером приводит к образованию водорастворимого соединения. В ряде случаев образующиеся соединения полимерных кислот и органических оснований:

- (10-(3-диэтиламинопропионил)-2-(этоксикарбониламино)-фено-тиазин) – этацитин;

- (хинуклидил-3-дифенилкарбинол) – фенкарбол;

- (3-(4-метил-1-пиперазинил-иминометил)-рифампицин SV) – рифампицин и другие [7] были малорастворимы в воде, но свидетельством взаимодействия реагентов с образованием их полимерной соли являются изменения электропотенциала и pH среды при постепенном дозированном введении рассчитанного количества аминокислотного соединения в виде тонкодисперсного порошка («сухое титрование»). Результаты ИК- и ПМР-спектроскопии выделенных продуктов подтверждают ионогенный характер связи полимер-БАВ [4, 8].

Тенденции в результатах исследований карбоксилсодержащих полимеров с применением физико-химических методов идентификации образования полимерных производных БАВ и их свойств воспроизводятся и в случае ионогенного полимера-носителя основного характера, например, сополимера винилового спирта и гид-

разида N-винилсукцинаминовой кислоты (ВС-ГВСАК), использованного для модификации БАВ кислотного характера [9].

Модификация полимеров N-винилсукцинаминовой и акриловой кислот в результате присоединения к ним рассчитанного количества люминесцирующего вещества (9-аминоакридина) использована для определения характера распределения и длительности выведения полимерных препаратов из организма животных [10].

С использованием метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и с целью расширения ряда физико-химических свойств БАВ, характеризующих их способность к пролонгированному действию, определены условия термической диссоциации полимерных соединений – аналогов адамантиламина (АА), 1-(1-адамантил)этиламина (ремантадина (АЭА)), 3,5-диметиладамантиламина (мемантина (ДМААМ)), адапромина, а также 2,4,6-триметиланилида диэтиламиноуксусной кислоты (тримекаина) [7], полимерных солей лития и натрия, синтезированных на основе (со)полимеров N-винилсукцинаминовой и акриловой кислот. Установлено выраженное смещение эффекта диссоциации полимерных соединений в сравнении с положением эндоэффекта диссоциации низкомолекулярных аналогов – сукцинатов, карбонатов, гидрохлоридов БАВ. Такое отличие может быть обусловлено эффектом кооперативного связывания БАВ в структуре полиэлектролита, определяющим пролонгированное выделение и действие БАВ [11, 12].

Применение для испытаний полимерных соединений БАВ метода диализа равновесного или при смещении равновесия, моделирующих в водной среде условия живого организма, в сочетании с испытаниями специфической биологической активности и токсичности полимерных БАВ на животных, показало возможность прогнозирования пролонгации биоактивного действия БАВ, включенных в структуру ионогенных полимеров.

Таблица 3. Константы диссоциации полимерных солей аминокислотных соединений АА, АЭА, НЭА [2, 6].

Кислотный компонент соли	Свойства полимерных солей указанных аминокислотных соединений								
	АА			АЭА			НЭА		
	α	pK_d	$[\eta]$, дл·г ⁻¹	α	pK_d	$[\eta]$, дл·г ⁻¹	α	pK_d	$[\eta]$, дл·г ⁻¹
ВС-ВСАК-11	0,8	2,65	0,18	–	–	–	–	–	–
ВС-ВСАК-27	0,55	3,05	0,26	0,59	2,92	0,26	0,466	3,78	0,22
ВС-ВСАК-56	0,53	3,15	0,27	0,56	3,07	0,28	0,434	3,80	0,24
ПВСАК	0,57*	3,20	0,5**	–	–	–	0,460*	3,76	0,41**
ВП-ВСАК-27	0,58	2,96	0,21	–	–	–	–	–	–
HCl	–	0,42	–	–	0,35	–	–	0,178	–

Примечание: α – степень диссоциации полимерной соли определена при концентрации $1,25 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹;

* – степень диссоциации полимерной соли при концентрации $0,625 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹;

$[\eta]$ – характеристическая вязкость определена в водном растворе $c(\text{NaCl}) = 0,5$ моль·л⁻¹;

** – характеристическая вязкость определена в водном растворе $c(\text{HCl}) = 0,01$ моль·л⁻¹.

Таблица 4. Динамика выделения БАВ в условиях диализа полимерных соединений и уровень их специфического действия в соответствующий период времени.

Полимерное соединение	Количество высвободившегося БАВ (%) и уровень биоактивного действия (%) полимерного соединения в указанный период (ч)				Кратность снижения токсичности ***
	24		72		
	высвободившееся БАВ	индекс ** защиты полимера	высвободившееся БАВ	индекс ** защиты полимера	
ВС-ВСАК-11-АА	34,7	70	48,4	55	2,0–2,4
ВС-ВСАК-27-АА	24,5	80	40,5	76	2,0–2,4
ВС-ВСАК-56-АА	25,6	80	42,0	78	2,0–2,3
ПВСАК-АА	30,8	82	40,1	70	2,1–2,4
ВП-ВСАК-27-АА	22,8	79	40,8	75	2,0–2,5
ВС-ВСАК-27-АЭА	22,5	82	40,1	78	2,2–2,5
ВС-ВСАК-27-НЭА	22,0	79	40,0	76	1,9–2,4
ВС-ВСАК-27-ДМАА	22,0	54	41,5	48	1,5–2,0
ВП-ВСАК-27-ДМАА	22,2	55	41,0	45	1,5–2,0
ПВСАК-ДМАА	25,1	55	50,0	50	1,5–1,9
ПАК-АА-25	31,0	75	51,0	65	2,0–2,2
ПАК-ДМАА-27	28,0	40	50,8	30	1,5–1,8
АА-ГХ	50*	38	–	–	1
АЭА-ГХ	50*	48	–	–	1
НЭА-ГХ	50*	38	–	–	1
ДМАА-ГХ	50*	28	–	–	1

Примечание: * – концентрация препарата при равновесном содержании в обеих диализных ячейках через 8–12 ч;

** – индекс защиты при профилактическом введении противовирусного препарата;

*** – определено на белых мышах и крысах.

Для ряда исследованных полимерных производных БАВ сопоставление длительности высвобождения БАВ из полимерной структуры и выведение через мембрану диализной ячейки в количестве, обеспечивающем эффективное специфическое действие, коррелирует с длительностью проявления соответствующего биологического действия (табл. 4).

Количество аминосоединений, прошедших через диализную мембрану, определяли в водной среде с использованием УФ-спектра при конкретной специфической для этих соединений длине волны [2–4].

Постепенное высвобождение и дозированное поступление БАВ в зону его действия обуславливает снижение токсичности полимерного соединения по сравнению с низкомолекулярными аналогами. Токсичность полимерного препарата этамина относительно его гидрохлорида снижалась в 1,5 раза, а для полимерного препарата тримекаина – в 2–2,5 раза в зависимости от способа введения.

С учетом установленных факторов, влияющих на способность полимерных систем к пролонгации действия биоактивных лекарственных веществ, в том числе их гидродинамических характеристик в водных средах, синтезированы и исследованы гелеобразующие композиции на основе неионогенных полимеров и ионогенных полимерных соединений БАВ. На основе ряда эфиров целлюлозы и соединений (со)полимеров ВСАК с 1-(1-адамантил)этиламин или 2,4,6-триметиланилидом диэтиламиноуксусной кислоты получены гелеобразующие противовоспалительные, противовирусные, обезболивающие, регенерирующие препараты пролонгированного действия, пригодные для применения на слизистые и кожные покровы [13, 14].

Разработанные структурированные глутаровым альдегидом гелеобразующие композиции на основе взаимопроникающих полимерных цепей поливинилового спирта (ПВС) и поли-N-винилсукциаминовой кислоты, синтезированной в присутствии ПВС, показали возможность сорбционного и электростатического взаимодействия с неионогенными (диоксидин) и ионогенными (тримекаин) биоактивными веществами, пролонгирования их выведения из полимерной композиции, установленного в результате проведения диализа, и специфического биологического действия, сопоставимого с длительностью проявляемой водорастворимыми соединениями БАВ с (со)полимерами ВС-ВСАК [4, 13, 15].

Возможность пролонгированного выделения БАВ, включенного в структуру полимера, была подтверждена на примере тримекаина с привлечением метода диализа со смещением равновесия для гелеобразующих сополимеров ВСАК и акриловой кислоты, привитых на крахмал [16, 17]. Такие привитые сополимеры обладают высоким уровнем влагопоглощения, способны связывать БАВ с последующим пролонгированным высвобождением, что определяет перспективность использования полимерных систем в качестве фармацевтических сорбентов и тампонажных средств.

Заключение

Определены физико-химические свойства и константы образования, устойчивости, диссоциации комплексов ионогенных полимеров и биоактивных веществ на основании результатов исследований с привлечением методов потенциометрического титрования, кондуктометрии, вискозиметрии, равновесного диализа, биологических испытаний.

Установлена взаимосвязь уровня физико-химических характеристик полимерных соединений биоактивных веществ с возможностью прогнозирования пролонгированного действия БАВ, связанных в структуре полимера.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание 0785.00.X6019).

Литература

- Лавров Н.А., Шальнова Л.И. Особенности получения полимеров – носителей физиологически активных веществ на основе производных N-винилсукцинимид // Все материалы. Энциклопедический справочник. – 2011. – № 9. – С. 18–21.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А., Николаев А.Ф. О возможности прогнозирования пролонгации фармакологического действия полимерных биологически активных веществ // Пластические массы – 2011. – № 9. – С. 6–11.
- Шальнова Л.И., Сельков С.А., Платонов В.Г., Антонова Г.М., Лавров Н.А., Машина Л.С. О перспективах применения карбоксилсодержащих (со)полимеров регулируемого строения // Энциклопедия инженера-химика. – 2012. – №3. – С. 14–19.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А., Сельков С.А., Платонов В.Г., Зубрицкая Н.Г., Иванова Т.В., Машина Л.С. Особенности синтеза биологически активных карбоксилсодержащих (со)полимеров винилового и акрилового ряда // Известия СПбГТИ(ТУ). – 2013. – №19(45). – С. 55–60.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Особенности конформации (со)полимеров N-винилсукциаминовой и малеиновой кислот // Пластические массы. – 2014. – №1–2. – С. 31–34.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Свойства полиэлектролитов на основе (со)полимеров N-винилсукциаминовой и кротоновой кислот как носителей биогенных веществ // Пластические массы. – 2015. – №1–2. – С. 21–27.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд. – М.: Новая волна, издатель Умеренков, 2019. – 1216 с.
- Шальнова Л.И., Антонова Г.М., Андреева Е.Д., Машина Л.С., Иванова Т.В., Тихомирова Г.Г., Платонов В.Г., Лавров Н.А. Синтез полимерных физиологически активных соединений на основе сополимеров N-винилсукциаминовой и акриловой кислот // Пластмассы со специальными свойствами: Сб. науч. тр. / Под общ. ред. Н.А. Лаврова. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2011. – С. 199–201.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Получение и перспективы применения сополимеров гидразида N-винилсукциаминовой кислоты как носителя биофункциональных веществ направленного действия. // Пластические массы. – 2019. – №9–10. – С. 8–10.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Моделирование пролонгации действия полимерных биоактивных препаратов с применением люминесцентной метки // Материалы науч. конф. «Традиции и инновации», посвящённой 188-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического ин-та (технического университета). – СПб.: Изд. СПбГТИ(ТУ). – 2016. – С. 147.
- Шальнова Л.И., Аликин М.Б., Литосов Г.Э., Лавров Н.А. О перспективах применения метода ДСК для прогнозирования пролонгированного биологического действия полимерных соединений // Материалы науч. конф. «Традиции и Инновации», посвящённой 190-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического ин-та (технического университета). – СПб.: Изд. СПбГТИ(ТУ). – 2018. – С. 128.
- Аликин М.Б., Шальнова Л.И. Возможности прогнозирования пролонгации биоактивного действия полимерных ионогенных соединений во взаимосвязи с их физико-химическими свойствами / Материалы науч. конф. «Традиции и Инновации», посвящённой 191-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического ин-та (технического университета) и работе в нем Дмитрия Ивановича Менделеева. – СПб.: Изд. СПбГТИ(ТУ). – 2019. – С. 133.
- Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.В., Шальнова Л.И. Полимеры – носители биологически активных веществ / Под ред. Е.Ф. Панарина и Н.А. Лаврова. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2014. – 304 с.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Композиционные гидрогели на основе N-винилсукциаминовой кислоты и эфиров целлюлозы. // Материалы науч. конф. «Традиции и Инновации», посвящённой 189-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического ин-та (технического университета). – СПб.: Изд. СПбГТИ(ТУ). – 2017. – С. 128.
- Shal'nova L.I., Lavrov N.A. Gel-Forming Compounds on the Basis of Derivatives of (Co)Polymers of N-Vinyl Succinimide and Poly(Vinyl Alcohol) as Biofunctional Sorbents // Polymer Science. Ser. D. – 2019. – Vol. 12, №1. – P. 96–99.
- Шальнова Л.И. Гелеобразующие ионогенные сополимеры на основе крахмала, акриловой кислоты, N-винилсукцинимид и их производных / Материалы науч. конф. «Традиции и Инновации», посвящённой 191-й годовщине образования Санкт-Петербургского государственного технологического ин-та (технического университета) и работе в нем Дмитрия Ивановича Менделеева. – СПб.: Изд. СПбГТИ(ТУ). – 2019. – С. 163.
- Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Ионогенные гелеобразующие привитые на крахмал (со)полимеры N-винилсукцинимид, N-винилсукциаминовой и акриловой кислот // Пластические массы. – 2020. – №7–8. – С. 8–11.