Биоактивные композиции на основе (со)полимеров N-винилсукцинимида, поливинилового спирта и их полимераналогов
Bioactive compositions based on (co)polymers of N-vinylsuccinimide, polyvinyl alcohol and their polymer analogues

Л.И. ШАЛЬНОВА, Н.А. ЛАВРОВ

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

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия
St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, Russia
lna@lti-gti.ru

Представлены основные направления получения сополимеров и полимерных композиций на основе поливинилового спирта, N-винилсукцинимида, N-винилсукцинаминовой кислоты и их полимераналогов, обладающих биологической активностью, пригодных для модификации физиологически активных веществ (ФАВ) и обеспечивающих их пролонгированное действие.

Ключевые слова: поливиниловый спирт, композиции, сополимеры, N-винилсукцинимид, N-винилсукцинаминовая кислота, физиологически активные вещества, пролонгация действия

The main directions for obtaining copolymers and polymer compositions based on polyvinyl alcohol, N-vinylsuccinimide, N-vinylsuccinamic acid and their polymer analogs, which have biological activity, are suitable for modifying physiologically active substances (PAS) and provide their prolonged action, are presented.

Keywords: polyvinyl alcohol, compositions, copolymers, N-vinylsuccinimide, N-vinylsuccinamic acid, physiologically active substances, prolongation of action

DOI: 10.35164/0554-2901-2023-5-6-44-47

Использование природных и синтетических полимеров для модификации и пролонгации действия фармакологически активных веществ (ФАВ) впервые было предложено членом-корреспондентом АН СССР, доктором технических наук, профессором Сергеем Николаевичем Ушаковым [1]. Применение лекарственных препаратов пролонгированного действия является важным условием для улучшения качества жизни людей при острых и хронических заболеваниях. Достигнуть продления срока фармакологического действия позволяет использование нетоксичных сополимеров, выступающих в качестве модификаторов, носителей-пронгаторов низкомолекулярных ФАВ, или проявляющих собственное биоактивное длительное действие. Работы в этом направлении получили развитие на кафедре химической технологии пластмасс/полимеров Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), в Институте высокомолекулярных соединений РАН [2] и в других научных центрах [3, 4]. Теоретический и практический интерес представляет использование (со)полимеров и гелеобразующих композиций на основе N-винилсукцинаминовой (N-виниламидоантарной) кислоты и поливинилового спирта для разработки фармакологических препаратов комплексного противовоспалительного, антибактериального, обезболивающего и другого спектра действия, в том числе препаратов трансдермального применения на раневые поверхности и слизистые.

Под руководством С.Н. Ушакова был разработан и подробно изучен водорастворимый нетоксичный функционально активный полимер – поливиниловый спирт (ПВС) [5]. ПВС был рекомендован к применению как плазмозаменитель при кровопотере и выводе из состояния шока [3]. На основе ПВС были получены антибактериальные композиции с йодом в виде водных растворов – препарат Йодиол [6] – и в виде влагопоглощающих пленок, предназначенных для лечения ран кожного покрова [7]. На основе композиций поливинилового спирта, структурированного тетраборатом натрия в присутствии ацетамида и аэросила, разработаны криогели, пригодные для использования в качестве аккумуляторов холода и охлаждающих фармацевтических средств для

гипотермического обезболивающего противовоспалительного воздействия при терапии пораженных участков кожи.

Для повышения влагопоглощательной и сорбционной способности был получен в результате обработки ПВС глутаровым альдегидом пространственно сшитый полиацеталь в виде гранулированного порошка [8, 9]. Структурированный ПВС-С характеризуется высоким влагопоглощением – до 20 г воды на 1 г полимера – и способен сорбировать ФАВ антибактериального и местного анестезирующего действия – диоксидин, тримекаин и другие – с последующим пролонгированным их высвобождением.

Интерес представляют по своим физико-химическим и биохимическим свойствам сополимеры винилового спирта с N-винилпирролидоном [10] или с производными N-винилсукцинимида (ВСИ) [11]. Возможности мономера ВСИ в реакциях сополимеризации изучены с большим числом сомономеров, и особенности протекания реакций в цепях, то есть полимераналогичных превращений полученных сополимеров, исследованы учениками и последователями С.Н. Ушакова в многолетних проводимых работах [2, 11–14]. Исследования влияния природы реакционной среды, растворителей и инициаторов, технологических особенностей процессов сополимеризации: количественного соотношения сомономеров, их концентрации, схемы загрузки, температуры проведения процессов – позволили разработать ряд сополимеров N-винилсукцинимида и их полимераналогов с заданными структурно-молекулярными характеристиками (молекулярная масса, молекулярно-массовое распределение, чередование звеньев сомономеров в полимерной цепи), в большой степени определяющими биологические свойства полимеров и их перспективность в качестве основы для биомедицинских препаратов.

Синтезированы с заданной регулируемой молекулярной структурой и исследованы сополимеры N-ВСИ с винилацетатом (ВА-ВСИ) [15, 16], с N-винилпирролидоном (ВП-ВСИ) [16, 17], с н-бутилакрилатом (БА-ВСИ) и с 2-гидроксиэтилметакрилатом (ГЭМА-ВСИ) [18], с малеиновым ангидридом (МА-ВСИ) [19], а также привитые сополимеры ВСИ на крахмал [20] и на ПВС [9]. В результате полимераналогичных превращений и исполь-

зования особенностей и различий в гидролитической реакционной способности сомономеров получены гидрофильные и водорастворимые нетоксичные (со)полимеры N-винил-сукциаминовой (N-виниламидоэтантарной) кислоты – продукта превращения N-ВСИ с виниловым спиртом (ВС-ВСАК) [15], с N-винилпирролидоном (ВП-ВСАК) [17], с 2-гидроксизетилметакрилатом (ГОЭМА-ВСАК) и с бутилакрилатом (БА-ВСАК) [18], поли-N-винилсукциаминовая кислота (ПВСАК) [19] и привитые сополимеры ПВСАК на крахмал (Кр-ПВСАК) и на поливиниловый спирт (ПВС-ПВСАК).

Сополимеры N-ВСАК были исследованы и использованы для модификации, улучшения растворимости, фармакологических свойств и продления фармакологического действия веществ широкого спектра активности. Модификацию низкомолекулярных ФАВ осуществляли в результате реакций в цепях сополимера путем введения молекул ФАВ в структуру полимерной цепи за счет присоединения ионными или ковалентными связями. Сополимеры ВСАК показали высокую эффективность при взаимодействии с ФАВ, проявляющих свойства оснований и способных образовывать комплексы солевого типа с карбоксильной группой ВСАК.

Сополимер ВС-ВСАК получен в результате щелочного гидролиза сополимера ВА-ВСИ, синтезированного методом компенсационной сополимеризации в среде этилового спирта при постоянном дозированном введении более активного мономера ВСИ [15, 16]. Применение такого метода позволяет получать композиционно однородный сополимер по молекулярной массе и распределению звеньев в макромолекулярной цепи, что определяет полноту протекания реакций полимераналогичных превращений до ВС-ВСАК и дальнейшую возможность взаимодействия и образования устойчивых связей с молекулами ФАВ.

Были синтезированы полимерные соединения органических оснований, отличающихся по химическому строению и биологическому действию – противовирусные, антибактериальные, обезболивающие, кардиотонические [6]: мидантана (адамантиламина); ремантадина (1-(1-адамантил)этиламина); адапромина (1-(1-адамантил)пропиламина); мепамантина (3,5-диметил-1-адамантиламина); дейтифорина (1-норборнилэтиламина); тримекаина (2,4,6-триметиланилид диэтиламиноуксусной кислоты); анаприлина (1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола); этацизина (10-(3-диэтиламинопропионил)-2-(этоксикарбониламино)-фенотиазина); фенкарола (хиноклидил-3-дифенилкарбинола); амиксина (2,7-бис-(диэтиламино)этоксифлюороэнона 9); рифампицина (3-(4-метил-1-пиперазинил-иминометил)-рифампицина SV); линкомицина, канамицина, п-аминсалициловой кислоты и других [15, 21, 22]. Строение и состав полимерных соединений идентифицировали с применением методов ИК-, ПМР-спектроскопии и потенциометрического титрования.

С применением веб-ресурса PASS Online и программы Curve Expert [23], определяющих зависимость между биологической активностью и структурой органического вещества, проведена оценка возможности, вида и уровня собственной биологической активности N-винилсукциамида и его полимерных производных [24].

В результате экспериментальных исследований определен спектр противовирусной активности сополимера ВС-ВСАК. В острых опытах на животных (белые мыши и крысы) установлено, что сополимер ВС-ВСАК нетоксичен и характеризуется показателем среднелетальной дозы ЛД₅₀ 5800 мг/кг. Показатели токсичности не зависят от содержания звеньев ВСАК в сополимере. Сополимер является не инертным носителем связанных ФАВ, но обладает собственной биологической активностью, проявляет противовирусное действие.

Сополимер ВС-ВСАК при пероральном введении животным обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа типа А с индексом защиты до 50–53% и пролонгированным действием. Исследования с использованием клеточных культур ткани показали, что препараты сополимера ВС-ВСАК проявляют активность в отношении респираторных вирусов парагриппа и респираторно-синцитиального с достаточным эффективным уровнем защиты и в нетоксичных дозах для клеточных культур. Индекс противовирусной защиты 50–53% сохраняется более 4-х суток после инфицирования клеточной культуры, про-

являет ингибирующую активность в отношении вируса везикулярного стоматита. Уровень противовирусной защиты мало различался для препаратов исследованных составов сополимера ВС-ВСАК с содержанием звеньев ВСАК в диапазоне от 11 до 75 мол.%. Сополимер индуцирует выработку интерферона, обладает иммуностимулирующим действием [15].

Полимерные соединения рассмотренного ряда гомологов и изомеров адамантиламина с (со)полимерами ВСАК по сравнению с их низкомолекулярными аналогами – гидрохлоридами обладают меньшей токсичностью, расширенным спектром противовирусной активности и продленным в 2,5–3 раза сроком эффективного защитного профилактического и лечебного действия [25]. На основе полимерного соединения 1-(1-адамантил)этиламина разработан противовирусный препарат Полирем [26], разрешенный к медицинскому применению [27].

Полимерные соединения тримекаина превосходят его низкомолекулярный аналог по длительности местноанестезирующего действия в 3–3,5 раза при различных видах введения растворов препарата и в составе гелевой композиции при трансдермальном применении [28–30].

Полимерные соединения исследованных антибиотиков и антисептиков имеют относительно их низкомолекулярных форм лучшую растворимость в воде и показывают продление срока антибактериального действия в культуре ткани при сохранении эффективной действующей концентрации [29, 30].

Растворимость, сорбционная способность, влагопоглощение полимерных систем зависят от амфифильности полимеров, т.е. от отношения – баланса гидрофобных, гидрофильных, ионогенных составляющих структуры полимера. Амфифильные сополимеры бутилакрилата с N-винилсукциаминовой кислотой (БА-ВСАК) в виде её натриевых или калиевых солей (БА-ВСАК(Ме)) получали в результате направленного щелочного гидролиза в среде диоксана сополимеров БА и N-винилсукциамида (БА-ВСИ), образующихся при свободнорадикальной сополимеризации в среде дихлорэтана, при иницировании ДАК (2,2 азобисобутиронитрил) и в широком диапазоне регулируемого соотношения звеньев сомономеров (20/80–50/50) [18]. С использованием установленных различий в гидролитической устойчивости звеньев БА-ВСИ достигается при 20–25°C сохранение звеньев БА при полном превращении ВСИ в ВСАК(Ме). Пленки сополимеров БА-ВСАК(Ме) способны сорбировать, набухать и удерживать при сохранении своей формы и целостности воду и физраствор в количестве, превышающем в 30–500 раз массу пленки в зависимости от состава пленкообразующего сополимера, т.е. от амфифильного баланса, и при образовании гелеобразной пленки [18, 31].

При изменении противоиона Na⁺ на K⁺ способность к набуханию и влагоудержанию снижается в 50–100 раз при том же составе сополимера. При сохранении общего характера зависимости свойств от состава сополимера предельная степень набухания пленок, сформированных из водно-этанольных растворов, выше, чем для пленок из водно-ацетоновых растворов. Исследованные пленки (со)полимеров обладают высоким уровнем влагопоглощения, способны сорбировать ФАВ с последующим пролонгированным их высвобождением, что определяет возможность использования в качестве сорбирующих тампонажных средств при раневых повреждениях.

Следует отметить, что большинство известных ФАВ указанного спектра активности имеют химическую природу и свойства органических оснований, что определяет потенциальные возможности сополимеров N-винилсукциаминовой кислоты для повышения эффективности действия ФАВ. В то же время для модификации ФАВ с кислотными свойствами необходимы в структуре полимера реакционноактивные группы электрофильного характера. Введение гидразидных групп в структуру (со)полимеров N-винилсукциаминовой кислоты определяет возможность их взаимодействия с ФАВ кислотного характера. Получение сополимеров гидразида N-винилсукциаминовой кислоты с виниловым спиртом (ВС-ГВСАК) в диапазоне содержания звеньев ГВСАК 16–30 мол.% в результате полимераналогичных превращений сополимеров ВА-ВСИ при взаимодействии с гидразин-гидратом позволило провести модификацию 6-фтортимина, препарата

противоопухолевого действия, аналога 5-фторурацила, улучшить его растворимость в воде, снизить токсичность, продлить срок биоактивного действия [6, 32].

Разработка методов получения композиционно однородных сополимеров медико-биологического назначения определяет не только расширение диапазона применения нетоксичных биосовместимых ФАВ, но и развитие теоретических представлений о возможности контролировать образование макромолекулярных структур и управлять направленно их формированием, регулировать молекулярную массу (ММ) и молекулярно-массовое распределение (ММР), разветвленность макроцепи, состав и регулярность макромолекул сополимеров, во многом определяющих возможность безопасного функционального взаимодействия полимера в среде живого организма. В последнее десятилетие получило развитие направление в химии высокомолекулярных соединений, посвященное изучению процессов радикальной (со) полимеризации с обратимой передачей цепи (ОПЦ-полимеризация) по механизму присоединения-фрагментации. Такой метод ОПЦ-полимеризации был применен для осуществления контролируемой сополимеризации ВСИ и ВА в присутствии в качестве агента регулятора цепи дибензилтриокарбоната (БТК) с целью получения на их основе сополимера ВС-ВСАК с композиционно однородной структурой макроцепи [12]. Изучена кинетика (со) полимеризации ВА и ВСИ и молекулярно-массовые характеристики полимеров, проведена оценка констант сополимеризации мономеров в условиях обратимой передачи цепи, охарактеризована с использованием методов ЯМР-спектроскопии и гель-проникающей хроматографии микроструктура сополимеров. Показана перспективность использования ОПЦ-полимеризации для получения сополимеров ВС-ВСАК целевого назначения.

Целесообразность применения ОПЦ-метода при синтезе сополимеров ВСИ находит подтверждение и при исследовании процессов сополимеризации и образования сополимеров ВСИ с N-винилпирролидоном (ВП-ВСИ) и их полимераналогов – ВП-ВСАК [13]. Контролируемый синтез по ОПЦ-механизму осуществлен при получении сополимеров 5-винилтетразола и N-винилсукцинимиды с регулируемым составом и структурно-молекулярными характеристиками, узкодисперсным распределением по составу и молекулярной массе [14].

Модификация сополимера ВС-ВСАК может быть осуществлена в результате полимераналогичных превращений функциональных ОН-групп звеньев винилового спирта в полимерной цепи в целях введения в ее структуру ионогенных СООН-групп, обеспечивающих для поливинилацеталей снижение электростатических эффектов. Установлено, что в присутствии ионогенных групп ВСАК возможно без стерических и электростатических препятствий проводить процесс ацеталирования, и при протекании процесса соседние по цепи звенья ВСАК сохраняют свою ионогенную структуру [33].

В присутствии поливинилового спирта в водном растворе проведена полимеризация ВСИ с последующим превращением в цепях его привитого полимера до образования ПВСАК и привитого сополимера ПВС-ПВСАК. В результате обработки сополимера глутаровым альдегидом, осуществления межмолекулярного ацеталирования и структурирования (со)полимеров винилового спирта, содержащих ионогенные звенья ВСАК, получены гелеобразующие системы, способные сорбировать, удерживать и пролонгированно высвобождать ФАВ, в частности, диоксидин и тримекан, выполняя функцию сорбентов и тампонажных средств, способных обеспечивать обезболивающее, антибактериальное и санирующее действие [9].

Гелеобразующие ионогенные сорбенты ФАВ были получены в результате полимеризации ВСИ в водной среде в присутствии крахмала с последующей модификацией до привитого сополимера крахмал-ПВСАК [19]. Сочетание поливинилового спирта с 2-гидроксиэтилкрахмалом в композиции позволило получить биодegradуемые макропористые гидрогелевые сорбенты [34]. С использованием природного высокомолекулярного полимера – метилцеллюлозы – были образованы композиции, содержащие полимерное соединение ВС-ВСАК- (1-(1-адамантил)этиламин) с противовирусной и антибактериальной активностью («Виро-сан») [35], и

аналогичные ВС-ВСАК-Тр, обеспечивающие пролонгированное обезболивающее действие тримекана.

Включение химической структуры сукцинимиды в сополимеры и композиции с различными природными полимерами обеспечивает целенаправленную их модификацию и приобретение комплекса новых функциональных свойств, в частности, для сополимеров – производных глюкозы [36], или сукцинимиды хитозана [37], и для пленочных материалов на основе композиций N-сукцинимиды хитозана с поли-N-винилпирролидоном, отличающихся регулируемыми сорбционными свойствами [38].

Заключение

Рассмотрены основные направления получения сополимеров и полимерных композиций на основе поливинилового спирта, N-винилсукцинимиды, N-винилсукцинимидовой кислоты и их полимераналогов, обладающих собственной биологической активностью, пригодных для модификации фармакологически активных веществ и обеспечивающих их направленное пролонгированное физиологическое действие.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание 0785.00.Х6019).

Литература

1. Ушаков С.Н. Синтетические полимеры лекарственного назначения. Л.: Медгиз, 1962. – 42 с.
2. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. Антимикробные полимеры. – СПб.: Гиппократ, 1993 – 263 с.
3. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 256 с.
4. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 400 с.
5. Ушаков С.Н. Поливиниловый спирт и его производные. Т. 1, 2. М., Л.: Изд-во АН СССР, 1960. – 868 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд. – М.: Новая волна, издатель Умеренков, 2019. – 1216 с.
7. Богомольный В.Я., Бодунова Е.Л., Афиногенов Г.Е., Маслов В.И., Блинова Л.А., Розенберг М.Э. Антисептические поливинилспиртовые пленки для закрытия ран и ожогов. // Гидрофильные полимеры медицинского назначения. Сб. науч. тр. /Под ред. М.Э. Розенберга. – Л.: ОНПО «Пластполимер», 1989, С. 42–49.
8. А.с. 1705304 РФ. Сшитый полимер на основе поливинилового спирта и способ его получения. / Сорокин А.Я., Кузнецова В.А., Кузин М.И. и др. Б.И. – 1992. – №2. – С. 104.
9. 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.
10. А.с. 249633 СССР. Способ получения сополимеров винилового спирта с N-винилпирролидоном. / Ефремова Т.Б., Меос А.И., Вольф Л.А., Пухова З.И. Б.И. – 1969. – №25. – С. 70.
11. Лавров Н.А. Полимеры на основе N-винилсукцинимиды. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2011. – 240 с.
12. Гостев А.И., Сивцов Е.В., Григорьев Д.В. Контролируемый синтез сополимеров N-виниламидоантарной кислоты и винилового спирта для иммобилизации низкомолекулярных биологически активных веществ // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. 2022. Т. 64, №6. С. 459–470.
13. Гостев А.И., Сивцов Е.В., Григорьев Д.В., Ситникова В.Е., Тихомиров В.М. Контролируемый синтез полимерных матриц на основе N-винилсукцинимиды и N-винилпирролидона для иммобилизации низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов // Журн. прикл. химии. 2022. Т. 95, №6. С. 750–763.
14. Сивцов Е.В., Крыгина Д.М., Гостев А.И. Контролируемый синтез (со)полимеров NH-незамещенного 5-винилтетразола и N-винилсукцинимиды // Журнал прикладной химии. 2022. Т. 95, №6. С. 724–740.
15. 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. – №1 (45). – С. 55–60.

16. 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.
17. Николаев А.Ф., Терещенко Г.П., Саливон Н.Я., Позднякова Ф.О., Проскуракова З.Г. Особенности сополимеризации N-винилсукцинимид с N-винилпирролидоном // Высокомолек. соед. – 1972. – Т. 14А, №11. – С. 2368–2370.
18. Лавров Н.А., Шальнова Л.И. Самофиксирующиеся медицинские плёнки на основе сополимеров N-винилсукцинимид с н-бутилакрилатом. // Клеи. Герметики. Технологии. – 2008. – №9. – С. 2–5.
19. 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.
20. Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Ионогенные гелеобразующие привитые на крахмал (со)полимеры N-винилсукцинимид, N-винилсукцинаминовой и акриловой кислот // Пластические массы. – 2020. – №7–8. – С. 8–11.
21. А.с. 401681 СССР. Способ получения водорастворимых биологически активных полимерных солей / Николаев А.Ф., Бондаренко В.М., Рупышев В.Г., Проскуракова М.Г., Носков Ф.С. Б.И. – 1973. – №41. – С. 95.
22. А.с. 456812 СССР. Способ модификации карбоксилсодержащих полимеров. / Николаев А.Ф., Бондаренко В.М., Гинзбург О.Ф., Рупышев В.Г., Шакалова Н.К., Терещенко Г.П. – Б.И. – 1975. – №2. – С. 47.
23. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Поройков В.В. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online // Химия гетероциклических соединений. 2014. – №3. – С. 483–499.
24. Lavrov N.A., Samoilova K.O. Prediction of the Biological Activity of N-Vinyl Compounds and Polymers Based on Them // Polymer Science. Ser. D. – 2021. – Vol. 14, №3. – P. 417–420.
25. Платонов В.Г., Шальнова Л.И., Ильенко В.И., Трофимова Е.А. Поиск эффективных средств профилактики и лечения гриппа в ряду полимерных соединений аминопроизводных адамантана. // Химиотерапия и химиопрофил. гриппа и ОРЗ: Сб. науч. тр./ ВНИИ гриппа. – Л.: 1990. – С. 24–29.
26. Патент 2071323 РФ. Противовирусный препарат «Полирем». / Киселев О.И., Чижов Н.П., Ильенко В.И., Платонов В.Г., Николаев А.Ф., Шальнова Л.И. и др. – 1997. – №1. – С. 14.
27. Приказ МЗ РФ № 351 от 19.12.1995 г.
28. Ignatov Y.D., Vasilev Y.N., Shalnova L.I., Trofimova E.A., Makarov K.A., Mikhailova T.S. Local Anesthetic properties of a Trimecaine Polymer // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1984. – V.6, No.6. – P. 754–756.
29. Шальнова Л.И., Николаев А.Ф., Чуднова В.М., Трофимова Е.А., Васильев Ю.Н., Иванов Б.С. и др. Пленки на основе сополимеров бутилакрилата и натриевой соли N-виниламидоантарной кислоты с регулируемым обезболяющим и антимикробным действием. // Синтетические полимеры медицинского назначения: Тез. докл. VII Всесоюз. симпозиум. – Минск: Изд-во “Университетское”, 1985. – С. 96–97.
30. Шальнова Л.И., Николаев А.Ф., Трофимова Е.А., Платонов В.Г. Лекарственные препараты и терапевтические системы на основе сополимеров виниламидоантарной кислоты. // Синтетические полимеры медицинского назначения: Тез. докл. IX Всесоюз. науч. симпозиум. – Звенигород: ИХФЧ, 1990. – С. 71.
31. А. с. 1134581 СССР. Полимерный гелеобразующий материал для биомедицинских целей. / Шальнова Л.И., Трофимова Е.А., Иванов Б.С., Чуднова В.М., Николаев А.Ф., Плужников М.С. и др. Б.И. – 1985. – №2. – С. 99.
32. Шальнова Л.И., Лавров Н.А. Получение и перспективы применения сополимеров гидразида N-винилсукцинаминовой кислоты как носителя биофункциональных веществ направленного действия. // Пластические массы. – 2019. – №9–10. – С. 8–10.
33. Николаев А.Ф., Бондаренко В.М., Жукова Н.А., Рупышев В.Г. Исследование кинетики реакции ацеталирования сополимера винилового спирта и N-виниламидоантарной кислоты. // Журн. прикл. химии. – 1974. – Т. 47. – №7. – С. 1604–1607.
34. Артохов А.А., Моргачева А.А., Кусков А.Н., Штильман М.И. Биодegradуемые макропористые полимерные гидрогели на основе поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала. // Все материалы. Энциклопедический справочник. – 2016. – №4. – С. 2–8.
35. Ермаева Е.С., Алексеева Е.С., Степанова Л.П., Сельков С.А., Шальнова Л.И. О перспективности применения гидрогеля “Виро-сан” при лечении начальных форм заболеваний пародонта. // Пародонтология. – 2003. – Т. 3 (28). – С. 61–63.
36. Levit M., Vdovchenko A., Dzhuzha A., Zashikhina N., Katernyuk E., Gostev A., Sivtsov E., Lavrentieva A., Tennikova T., Korzhikova-Vlakh E. Self-Assembled Nanoparticles Based on Block-Copolymers of Poly(2-Deoxy-2-methacrylamido-D-glucose) / Poly(N-Vinyl Succinamic Acid) with Poly(O-Cholesteryl Methacrylate) for Delivery of Hydrophobic Drugs. // Int. J. Mol. Sci. 2021, V. 22, №11457.
37. Лаздин Р.Ю., Чернова В.В., Бабунова М.В. и др. О возможности получения мягких лекарственных форм на основе водных растворов сукцинимид хитозана в присутствии модифицирующих добавок. // Журн. прикл. химии. 2020. – Т. 93. – №1. – С. 74–80.
38. Бабунова М.В., Мустакимов Р.А., Салахов Р.Б., Муллагалиев И.Н. Пленочные материалы на основе полимерных смесей натриевой соли N-сукцинила хитозана с N-винилпирролидоном. // Журн. прикл. химии. – 2022. – Т. 95. – №6. – С. 741–749.