

УДК 544.77:535

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ НАНОРАЗМЕРНЫЕ ЧАСТИЦЫ
ПОЛИМЕР-КОЛЛОИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА
ДИАЛЛИЛДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА С ДИОКСИДОМ СЕРЫ****© М. С. Бабаев*, А. И. Воробьева, Н. М. Власова, Н. Ж. Басченко,
Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий, С. В. Колесов**

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.
Тел.: +7 (347) 235 55 60. Факс: +7 (347) 235 60 66.
E-mail: b.marat.c@mail.ru*

Разработан способ получения наноразмерных частиц полимер-коллоидных комплексов на основе полиэлектролита – полисульфонилпирролидиний хлорида, модифицированного молекулами лекарственных веществ, и мицеллообразующего ионогенного поверхностно-активного вещества – додецилсульфата натрия в изотоническом растворе. Изучена их противовоспалительная активность.

Ключевые слова: модификация полиэлектролитов, ионные конъюгаты, полиэлектролитные оболочки, самоорганизация, полимер-коллоидные комплексы, наночастицы.

Введение

Одной из важных и актуальных тенденций в развитии лекарственной терапии является создание супрамолекулярных наноразмерных систем, повышающих эффективность действия лекарственного вещества на организм человека или животных [1]. Эффективность наночастиц определяется их пассивным нацеливанием, которое напрямую связано с соотношением размеров пор в капиллярах в нормальных тканях и в зонах воспаления, с одной стороны, и размером субмикронных частиц, с другой [2, 3]. Рекомендуются размеры частиц для биомедицинского применения изменяется в довольно широких пределах 100–600 нм [4]. Для повышения эффективности пассивного транспорта в патологически измененных тканях, например в опухоль, наночастицы модифицируют амфифильными поверхностно-активными веществами. Такая модификация препятствует захвату частиц макрофагами печени и селезенки, то есть способствует их распределению вне ретикулоэндотелиальной системы [5].

Последние десятилетия полимерные мицеллы привлекают к себе повышенное внимание как потенциальные наноконтейнеры для адресной доставки лекарственных средств (ЛС) [6–8]. Полимер-коллоидные комплексы (ПКК) на основе комплементарно заряженных полиэлектролитов и ионогенных поверхностно-активных веществ (ПАВ) являются одним из видов полимерных мицелл [9]. Известно, что сами частицы ПКК, включающие в свой состав додецилсульфат натрия и полиэлектролит – катионный сополимер винилпирролидона, при энтеральном введении в организм животных проявляют собственную биологическую активность. Это – малотоксичные вещества, которые не обладают канцерогенным, эмбриотоксическим, мутагенными и тератогенными свойствами, не аккумулируются в организме животных и нацело выводятся через 72 ч [10].

Работа посвящена разработке способа получения наноразмерных ПКК на основе полиэлектролита – полисульфонилпирролидиний хлорида (ПСПХ), модифицированного молекулами лекарственных веществ, и мицеллообразующего ионогенного поверхностно-активного вещества – додецилсульфата натрия (ДДС) в изотоническом растворе, и исследованию их противовоспалительной активности.

В работе в качестве полиэлектролита (ПЭ) использовали нетоксичный водорастворимый катионный сополимер N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида с диоксидом серы – полисульфонилпирролидиний хлорид (ПСПХ), синтез которого детально изучен [11, 12]. Модификацию ПСПХ проводили через его производное полисульфонилпирролидиний гидроксид реакцией ионного обмена с лекарственными веществами (ЛС). В качестве ЛС применяли нестероидные противовоспалительные фармацевтические препараты – ацетилсалициловую кислоту (АСК), [o-[(2,6-дихлорофенил)-амино]-фенил]-ацетат натрия – диклофенак (ДКН).

Экспериментальная часть

АСК, ДКН – фармацевтические препараты и ПАВ – додецилсульфат натрия (ДДС) 99% фирмы Aldrich использовали без дополнительной очистки. ПСПХ получали по известной методике [11]. Молекулярная масса сополимера, определенная методом седиментационного равновесия в ультрацентрифуге, составила $17.6 \cdot 10^3$.

Производное ПСПХ – полисульфонилпирролидиний гидроксид (ПСПХ-ПСНГ) получали следующим образом. В водный раствор ПСПХ 30%-ной концентрации прикапывали 40%-ный водный раствор гидроксида натрия при перемешивании и комнатной температуре в соотношении ПСПХ : NaOH = 1 : 0.5÷1 и выдерживали в течение 2 ч. Далее полученные продукты осаждали ацетоном, трижды переосаждали из водного раствора в ацетон, дважды промывали ацетоном и сушили в ва-

* автор, ответственный за переписку

кууме до постоянной массы при 50 °С. Состав полученного продукта рассчитывали по результатам элементного анализа. При эквимольном соотношении ПСПХ к NaOH замена иона Cl на ион OH протекает на 23–25 мол.% и на 18–20 мол.% при соотношении 1 : 0.5.

Ионные конъюгаты – ПСПХ, модифицированный молекулами ДКН (ПСПХ-ДКН) и АСК (ПСПХ-АСК) – получали методом ионного обмена действием на сополимер ПСПХ-ПСПГ фармацевтическим препаратом (АСК, ДКН) следующим образом. К 20%-ному водному раствору сополимера ПСПХ-ПСПГ прикапывали 20%-ный раствор АСК (ДКН) в ТГФ при комнатной температуре в соотношении ПСПГ : ЛС = 1.0 : 1.1 и выдерживали в течение 2 ч. Полученные продукты реакции осаждали ацетоном, трижды промывали ацетоном и сушили в вакууме при 50 °С до постоянной массы. Протекание реакции контролировали по исчезновению полосы в ИК-спектрах полученных конъюгатов при 1684 (1690) см⁻¹, относящейся к COOH-группе АСК (ДКН), и появлению полосы при 1589 (1596) см⁻¹, характерной для карбоксилат-аниона COO⁻. По результатам элементного анализа мольное соотношение ЛС к ПСПХ в конъюгате составляет 0.2.

Водные дисперсии ПМК получали путем добавления к водному раствору немодифицированного ПСПХ или конъюгата раствор ДДС при перемешивании с интенсивностью 500 об/мин и температуре 25 °С. Состав реакционной смеси, который выражали через мольное соотношение z :

$$z = \frac{[ПAB]V_{ПAB}}{[ПЭ]V_{ПЭ}},$$

где [ПЭ] – молярная концентрация повторяющегося звена полиэлектролита, [ПAB] – молярная концентрация ДДС, $V_{ПAB}$ и $V_{ПЭ}$ – объемы соответствующих компонентов, равный 0.3. Количество ДДС в полученных растворах было меньше значения критической концентрации мицеллообразования в воде (0.008 М). Для определения предельных составов комплексов $z_{пред}$ разбавленные растворы ПЭ титровали раствором ДДС известной концентрации, добавляя его по каплям при интенсивном перемешивании с интервалом прикапывания 5 минут. После добавления каждой порции ДДС измеряли оптическую плотность раствора D на УФ-спектрофотометре “Shimadzu UVVISNIR 3100” в кварцевых кюветах толщиной 1 см при длине волны 500 нм, при которой все отдельные компоненты оптически прозрачны. Момент резкого роста оптической плотности в системе на кривой зависимости $D(z)$, соответствующий фазовому разделению в системе, приняли за $z_{пред}$ [13].

Определение размеров ПМК проводили на лазерном анализаторе размеров частиц Shimadzu SALD-7101 (Япония) при длине волны 375 нм и температуре 25 °С. Для характеристики среднего размера частиц использовали медианный размер.

Противовоспалительную активность исследовали на модели острого каррагенинового воспаления после трех разового внутрибрюшного введения растворов исследуемых растворов образцов ПСПХ-ДКН, ПСПХ-АСК, ПМК на основе этих ионных конъюгатов – ПМК-ДКН, ПМК-АСК в дозе по АСК 2.5 мг/кг и ДКН 3.3 мг/кг за 1 ч до и через 1 и 2 ч после воспроизведения отека. В качестве препаратов сравнения использовали раствор АСК в дозе 2.5 мг/кг и ДКН – 3.3 мг/кг в идентичном режиме. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество физического раствора в идентичном режиме введения. Все растворы приготовлены в изотоническом растворе (0.9 масс%). Из исследуемых образцов были сформированы следующие группы животных: 1 – группа, которой вводился физический раствор (“контроль”); 2 – раствор препарата сравнения АСК или ДКН (группа «ЛС»); 3 – раствор модифицированного полиэлектролита ПСПХ-АСК или ПСПХ-ДКН (группа «ПСПХ-АСК» или «ПСПХ-ДКН»); 4 – раствор ПМК на основе ионного конъюгата ПМК-АСК или ПМК-ДКН (группа «ПМК-АСК» или «ПМК-ДКН»). Число животных (n) в группе составляло 7. Острое экссудативное воспаление индуцировали субплантарным введением в правую заднюю конечность 0.05 мл 1%-ного раствора каррагенина. Через 3 ч мышью усыпляли хлороформом, лапки отрезали в районе голеностопного сустава, взвешивали. О противовоспалительном эффекте судили по угнетению воспаления в % относительно контроля без лечения. Вычисляли долю угнетения воспаления (%) по следующей формуле:

%угнетения воспаления =

$$= 100 - \frac{\text{опыт}(m_0 - m_{зд})}{\text{конт}(m_0 - m_{зд})} \cdot 100,$$

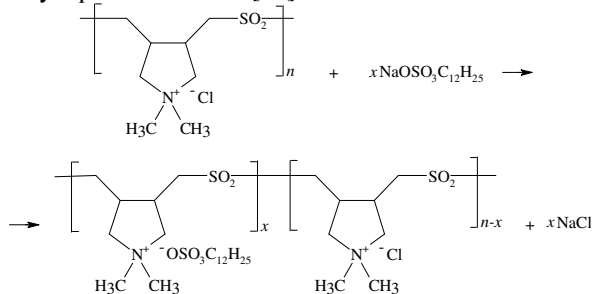
где опыт($m_0 - m_{зд}$) – разница в весе опытной и здоровой лапы мыши, на которой проводили испытания; конт($m_0 - m_{зд}$) – разница в весе опытной и здоровой лапы мыши контроля [14].

Влияние полученных полимер-коллоидных комплексов ПМК-ДКН на слизистую оболочку желудка мышью исследовали путем двухнедельного введения внутрь водных растворов ПМК-ДКН, ионного конъюгата ПСПХ-ДКН, лекарственного препарата ДКН в дозах по диклофенаку 8 мг/кг, и ПСПХ (массовая доля ПЭ соответствует массовой доле ПСПХ в ПМК). Все растворы приготовлены в изотоническом растворе (0.9 масс. %). Таким образом, были сформированы следующие группы животных: 1 – группа, которой вводился раствор препарата сравнения ДКН (группа “ДКН”); 2 – раствор не модифицированного полиэлектролита ПСПХ (группа «ПСПХ»); 3 – раствор модифицированного полиэлектролита ПСПХ-ДКН (группа «ПСПХ-ДКН»); 4 – раствор ПМК-ДКН (группа «ПМК-ДКН»). Число животных в группе составляло 7. По окончании опыта мышью усыпляли хлороформом, извлекали желудки, оценивали состояние слизи-

стой оболочки желудка (СОЖ): подсчитывали количество деструкций СОЖ и выраженность отека (гиперемия) с использованием бинокулярного микроскопа.

Результаты и их обсуждение

Частицы комплексов ПСПХ-ДДС образуются в результате реакции ионного обмена между ионизованными группами ПЭ и ионогенными группами ПАВ. Известно, что дифильные ионы ПАВ, включенные в комплексы, сегрегированы во внутримолекулярные мицеллы [15].



Поскольку наночастицы ППК должны быть приготовлены в изотоническом растворе (0.9 % NaCl) для возможности исследования их противовоспалительной активности на модели острого каррагенинового воспаления мышей при внутрибрюшинном введении, возникла задача исследования влияния ионной силы раствора на размеры образуемых частиц полимер-коллоидных комплексов и их коллоидную устойчивость. Известно, что процесс связывания ионов ПАВ-полиэлектролит зависит от ионной силы раствора [16] и было установлено, что кооперативный характер связывания ПАВ-полиэлектролит усиливается с увеличением ионной силы раствора [15, 17, 18]. Кроме того, соответствующие ионы хлорида натрия являются противоionsами ПСПХ и ДДС. В связи с этим, задача исследования влияния ионной силы раствора разделилась на два пункта: а) как влияет ионная сила раствора на процесс формирования комплексов и в последующем на размеры их частиц и агрегативную устойчивость; б) влияние изменения ионной силы раствора на размеры предварительно сформированных частиц ППК в деионизированной воде.

Турбидиметрическое титрование раствора ПЭ раствором ПАВ позволяет определить предельное содержание ионов ПАВ в частицах комплексов, при котором система сохраняет свою дисперсную устойчивость. Значение предельного состава комплекса $z_{\text{пред}}$ определяется эффективным зарядом макромолекулы. В реальных растворах значительная часть противоionsов ПЭ сконденсирована на макромолекуле, остальные ионизованные звенья определяют эффективный заряд, а, следовательно, и лиофилизующую способность. Как видно из рис. 1 предельный состав дисперсно-устойчивых комплексов закономерно уменьшается при увеличении концентрации NaCl.

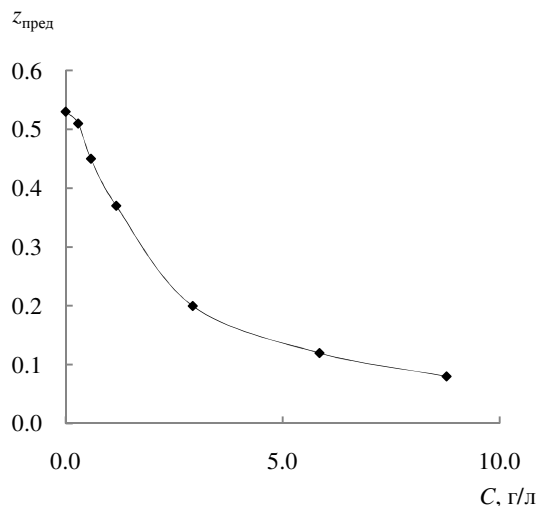


Рис. 1. Зависимость предельного состава комплексов $z_{\text{пред}}$ от концентрации NaCl в исходных растворах.

Присутствие соли в момент формирования ППК заметно влияет на изменение размеров частиц поликомплексов. Например, если система, полученная при мольном соотношении компонентов $z < z_{\text{пред}}$, равном 0.3, без добавок NaCl остается практически стабильной как в отношении изменения размеров частиц, так и их фракций (рис. 2, кривые 1 и 2; средний размер частиц 45 нм), присутствие NaCl в сравнительно небольшом количестве 0.3 г/л при получении ППК приводит к заметному увеличению размеров до 92 нм при времени выдержки 10 суток и 235 нм при выдержке 30 суток (рис. 2, кривые 3 и 4).

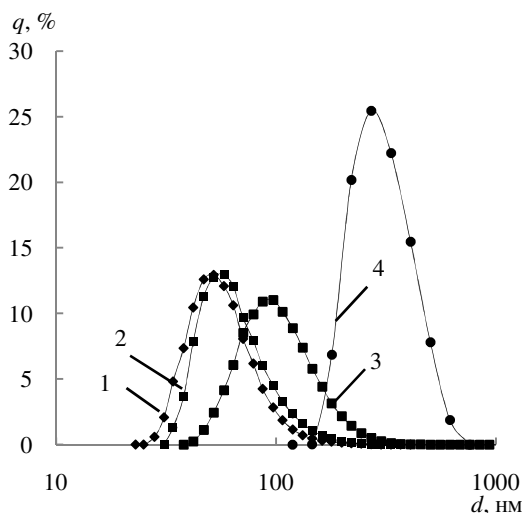


Рис. 2. Кривые дифференциально-числового распределения по диаметрам частиц ППК, полученных на основе ПСПХ – додецилсульфата натрия без (1,2) и с добавлением 0.3 г/л NaCl (3, 4), время выдержки 10 суток (1, 3) и 30 суток (2, 4). Мольное соотношение компонентов z равно 0.3. Для наглядности ось абсцисс представлена в логарифмическом масштабе.

Исследование влияния ионной силы раствора на размеры ПКК показало, что добавление до 9 г/л хлорида натрия в раствор, содержащий частицы ПКК, предварительно сформированные в деионизированной воде, не сказывается на изменении как размеров частиц ПКК, так и долей соответствующих фракций в течение первых суток эксперимента (рис. 2, кривая 1 и рис. 3, кривая 1). В последующем наблюдается помутнение системы, свидетельствующее о процессах агрегации и при длительной выдержке 10 и 30 суток средние значения размеров частиц смещаются в сторону больших величин и происходит уширение кривых дифференциально-числового распределения диаметров частиц (рис. 3). Увеличение размеров частиц ПКК при длительной выдержке, вероятно, связано с тем, что в присутствии добавок хлорида натрия происходит уменьшение эффективного заряда макромолекул ПЭ, а значит и заряда частиц ПКК, в результате этого процесса происходит ослабление сил кулоновского отталкивания частиц ПКК и, как следствие, их агрегация.

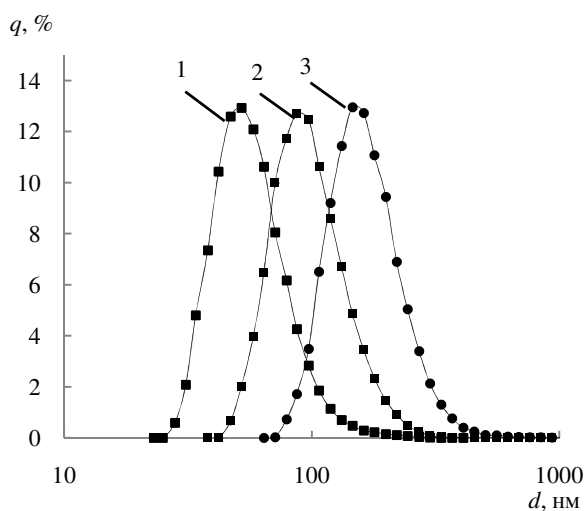


Рис. 3. Кривые дифференциально-числового распределения диаметров частиц ПКК, полученных на основе ПСПХ – додецилсульфата натрия после добавления NaCl при различном времени выдержки: 1 – в день разбавления; 2 – 10 суток; 3 – 30 суток. Мольное соотношение компонентов z равно 0.3. $[NaCl] = 0.3$ г/л. Для наглядности ось абсцисс представлена в логарифмическом масштабе.

Таким образом, на основе результатов исследования влияния ионной силы раствора на размеры ПКК и их коллоидную устойчивость методика получения дисперсно-устойчивых наночастиц ПКК в изотоническом растворе для изучения их противовоспалительной активности на модели острого каррагенинового воспаления у мышей при внутрибрюшинном введении будет состоять в следующем: прибавлением водного раствора ПАВ к раствору ПЭ до мольного соотношения компонентов $z < z_{пред}$,

полученная система будет оставаться стабильной в отношении изменения размеров не менее 30 дней, далее добавлением хлорида натрия до концентрации, соответствующей изотоническому раствору, уже непосредственно перед экспериментом на животных.

Модификация макромолекул ПСПХ лекарственным веществом (ДКН и АСК) приводит к уширению кривых дифференциально-числового распределения диаметров частиц, что видно при сравнении кривых 1–3 рис. 4. Важно отметить, что размеры частиц входят диапазон размеров, требующихся для физиологически активных микрочастиц, обладающих пассивной адресной доставкой [19], и составляют для частиц содержащих ДКН и АСК 52 и 97 нм, соответственно.

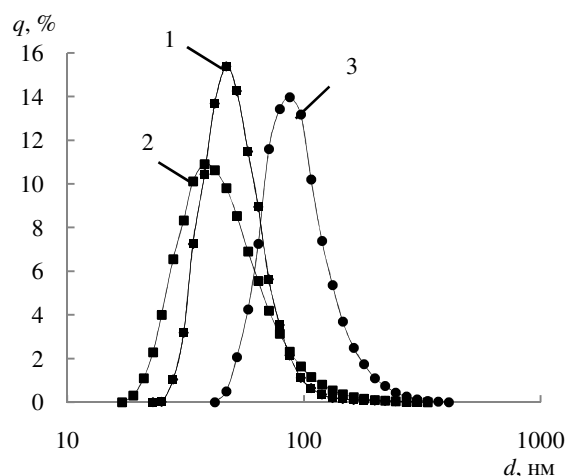


Рис. 4. Кривые дифференциально-числового распределения по диаметрам частиц ПКК, полученных на основе не модифицированного ПСПХ (1) и ПСПХ, модифицированного ДКН (2) и АСК (3). Мольное соотношение ДДС:ПСПХ = 0.3, ЛС:ПСПХ = 0.2. Размеры частиц определены в день эксперимента. Для наглядности ось абсцисс представлена в логарифмическом масштабе.

Результаты исследования противовоспалительной активности на модели острого каррагенинового воспаления мышей полученных наноразмерных поликомплексов ПКК-ДКН и ПКК-АСК представлены в табл. 1. В группе животных “ПКК-ДКН”, процент угнетения воспаления составил 42.3 и 30.8 % относительно контроля и группы, которой вводили ДКН, соответственно. Наноразмерные частицы ПКК-ДКН задерживали развитие воспаления эффективнее соответствующего им ионного конъюгата ПСПХ-ДКН в 1.4 раза и в 1.9 раз больше, чем при использовании в этом комплексе АСК (табл. 1).

Известно, что АСК и ДКН являются препаратами с коротким периодом полураспада, равным 15–20 мин и 1–2 ч, соответственно [20], что меньше времени эксперимента. Вероятно, повышенная противовоспалительная активность как ионных конъюгатов, так и ПКК на их основе связана со снижени-

ем доступности фармакофоров для ферментативной деструкции.

Таблица 1
Противовоспалительный эффект исследуемых препаратов, при внутривенном введении

№	Группы	% угнетения воспаления	
		Лекарственное средство (ЛС) [#]	
		ДКН	АСК
1	«Контроль»	–	–
2	«ЛС»	16.0*	3.9
3	«ПСПХ-ЛС»	29.7*	30.1*
		16.0**	27.3**
4	«ПКК-ЛС»	42.3*	22.2*
		30.8**	19**

Примечание: * относительно контроля 1, ** относительно ЛС; # ЛС – лекарственное средство: ДКН (3.3 мг/кг) и АСК (2.5 мг/кг).

При длительном пероральном введении на данной модели воспаления противовоспалительного действия не обнаружено ни у ЛС (ДКН и АСК), ни у ПКК (ПКК-АСК и ПКК-ДКН). Однако в этом эксперименте было обнаружено значительное уменьшение язвообразования весьма характерного для нестероидных противовоспалительных ЛС (язворогенное действие – побочное действие лекарственных средств, выражающееся в образовании дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта). Как видно из данных табл. 2, изучаемые комплексы ПКК-ДКН не потенцировали язвообразование слизистой оболочки желудка, в отличие от контрольного ЛС. Данный факт позволяет утверждать, что ДКН локализован внутри частицы ПКК, поэтому лекарство не находится в контакте с тканями и не вызывает их эрозию. Аналогичный эффект наблюдается при использовании микрокапсулированных форм АСК в работах [21, 22].

Таблица 2
Язворогенное действие исследуемых препаратов

№	группы	число язв / гиперемия (±)
1	«ДКН»	2.5±0.6 / +
2	«ПСПХ»	0.8±0.65 / –
3	«ПСПХ-ДКН»	1.5±0.75 / ±
4	«ПКК-ДКН»	– / –

Примечание: * Оценивалось состояние СОЖ животных, которые получали в течение 14 дней исследуемые растворы.

Таким образом, получены наноразмерные частицы полимер-коллоидных комплексов, содержащие фармакофору, противовоспалительная активность которых существенно превышала активность контрольных лекарственных средств. Согласно проведенным исследованиям, связывание ДКН в частицы поликомплексов ПСПХ-ДДС позволяет снизить раздражение слизистой оболочки желудка

и улучшить их переносимость при долговременном употреблении.

Выводы

1. Установлено влияние ионной силы раствора на дисперсии ПКК, которое состоит в усилении процессов агрегации частиц ПКК и, как следствие, приводит к увеличению размеров частиц. Добавление хлорида натрия к предварительно сформированным дисперсиям ПКК в деионизированной воде в количестве, соответствующем изотоническому раствору, не сказывается на изменении размеров частиц ПКК в первый день эксперимента.

2. Получены частицы ПКК, содержащие фармакофору. Частицы комплексов, включающих в свой состав АСК и ДКН, имеют размеры, соответствующие диапазону размеров частиц, пригодных для биомедицинского применения.

3. Изучена противовоспалительная активность растворов ПКК на основе модифицированного полисульфонилпирролидиний хлорида молекулами нестероидных противовоспалительных препаратов на модели острого каррагенинового воспаления мышей. Поликомплексы ПКК-ДКН и ПКК-АСК задерживали развитие воспаления на 43.3 и 22.2 % эффективнее, чем соответствующая индивидуальная лекарственная субстанция в аналогичной дозе введения. Изучаемые комплексы не потенцировали язвообразование слизистой оболочки желудка, в отличие от контрольных лекарственных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (мероприятие 1.1), номер заявки 2012-1.1-12-000-1015-027.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев С. Ю. Супрамолекулярные наноразмерные системы на границе раздела фаз: Концепции и перспективы для бионанотехнологий. М: ИЕНАНД. 2010. 208 с.
2. Каплун А. П., Безруков Д. А., Попенко В. И., Швец В. И. Сферические аморфные наночастицы из тритерпеноидов бересты – новый тип субмикронных средств доставки лекарственных субстанций // Биофармацевтический журнал. 2011. Т. 3. №2. С. 28–40.
3. Love W. G., Amos N., Kellaway I. W., Williams B. D. Specific accumulation of cholesterol-rich liposomes in the inflammatory tissue of rats with adjuvant arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. 1990. V. 49. P. 61–614.
4. Hobbs S. K., Monsky W. L., Yuan F., Roberts W. G., Griffith L., Torchilin V. P., Jain R. K. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1998. V. 95. P. 4607–4612.
5. Moghimi, S. M., Hunter, A. C. and Murray, J. C. Nanomedicine: current status and future prospects // FASEB Journal. 2005. V. 19. P. 311–330.
6. Nishiyama N., Kataoka K. Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery // Pharmacology & Therapeutics. 2006. V. 112. P. 630–648.
7. Nakanishi T., Fukushima S., Okamoto K., Suzuki M., Matsumura Y., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K. Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin // Journal of Controlled Release. 2001. 74. P. 295–302.

8. Rijcken C. J. F., Soga O., Hennink W. E., van Nostrum C. F. Triggered de-stabilisation of polymeric micelles and vesicles by changing polymers polarity: An attractive tool for drug delivery // *Journal of Controlled Release*. 2007. V. 120. P. 131–148.
9. Касаикин В. А., Ефремов В. А., Захарова Ю. А., Зезин А. Б., Кабанов В. А. Образование внутримолекулярной мицеллярной фазы как необходимое условие связывания амфифильных ионов противоположно заряженными полиэлектролитами // *Доклады Академии Наук*. 1997. Т. 354. С. 498–501.
10. Новаков И. А., Шулевич Ю. В., Ковалева О. Ю., Навроцкий А. В., Навроцкий В. А. Комплексы полиэлектролитов с электростатически комплементарными поверхностно-активными веществами // *Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов*. 2005. Вып. 1. №10. С. 5–16.
11. Воробьева А. И., Васильева Е. В., Гайсина Х. А., Пузин Ю. И., Леплянин Г. В. Сополимеризация N,N-диметил-N,N-диаллиламмоний хлорида с двуокисью серы // *Высокомолекулярные соединения А*. 1996. Т. 38. №10. С. 1663–1667.
12. Олигомерные сульфонилпирролидиний хлориды в качестве катализатора реакции двуокиси серы с сероводородом и способ получения олигомерных производных аминосульфонов / Леплянин Г. В., Толстиков Г. А., Воробьева А. И., Шурупов Е. В., Абдрашитов Ю. М., Бикбаева Г. Г., Сатаева Ф. А., Козлов В. Г. СССР. А.с. 1530631. Б.И. 1989. №47. МКИ4 С08 G 75/22, С 01 В 17/02. С. 122.
13. Шулевич Ю. В., ТхуйХыуНгуен, Червятина М. Е., Навроцкий А. В., Новаков И. А. Применение комплексов полиэлектролит – ПАВ для очистки жиросодержащих сточных вод. // *Известия Волгоградского государственного технического университета*. 2011. Т. 2. №8. С. 177–182.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Фисенко В. П. М. 2000, 398 с.
15. Касаикин В. А., Ефремов В. А., Захарова Ю. А., Зезин А. Б., Кабанов В. А. Образование внутримолекулярной мицеллярной фазы как необходимое условие связывания амфифильных ионов противоположно заряженными полиэлектролитами // *Доклады Академии Наук*. 1997. Т. 354. С. 498–501.
16. Goddard E. D., Ananthapadmanabhan K. P. Interaction of Surfactants with Polymer and protein. New York: CRC Press, 1993. 427 p.
17. Луценко В. В., Зезин А. Б., Калужная Р. И. Термодинамика кооперативного взаимодействия полиэлектролитов в водных растворах. // *Высокомолекулярные соединения А*. 1974. Т. 16. №11. С. 2411–2417.
18. Ruso J. M., Sarmiento F. The interaction between trimethylammonium bromides with poly(L-aspartate): a thermodynamics study. // *Colloid and Polymer Science*. 2000. V. 278. P. 800–804.
19. Каплун А. П., Безруков Д. А., Попенко В. И., Швец В. И. Сферические аморфные наночастицы из тритерпеноидов бересты – новый тип субмикронных средств доставки лекарственных субстанций // *Биофармацевтический журнал*. 2011. Т. №3. №2. С. 28–40.
20. Hutt A. J., Caldwell J., Smith R. L. The metabolism of [carboxyl-14C]aspirin in man. // *Xenobiotica*. 1982. V. 12(10). P. 601–610.
21. Whittle B. J. R., Makki K. A., O'Grady J.: Changes in potential difference across the human buccal mucosa with buffered or unbuffered aspirin and salicylate. // *Gut*. 1981. V. 22. P. 798–803.
22. Dahl G., Dahlinger L., Ekenved G., Arvidsson B., Magnusson B. The effect of buffering of acetylsalicylic acid on dissolution, absorption, gastric pH and faecal blood loss. // *International Journal of Pharmaceutics*. 1982. V. 10. P. 143–151.

Поступила в редакцию 27.10.2012 г.