

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
 УДК 541(183.12+64):579.842:615.281.9
 DOI 10.11603/2312-0967.2017.1.7525

СИНТЕЗ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-АМІНОФЕНІЛСУЛЬФОНАМІДУ, ІММОБІЛІЗОВАНОГО НА ПОЛІМЕРНОМУ НОСІЇ

© В. М. Торопін¹, Г. М. Кременчуцький², К. С. Бурмістров¹, О. А. Шункевич³,
 О. П. Полікарпов³

¹ ДВНЗ Український державний хіміко-технологічний університет, Дніпро

² ДУ Дніпропетровська медична академія, Дніпро

³ ДУ Інститут фізико-органічної хімії НАН Білорусі, Мінськ

toropin.nv@gmail.com

Мета роботи. У сучасних умовах іммобілізація лікарських засобів на полімерних носіях набуває все більшого значення, що пов'язане з вимогами до зменшення токсичності та пролонгації дії препаратів. Відома іммобілізація сульфаниламідних препаратів на стиромалі, метакрилатних полімерних матрицях, де фармакологічно активний сульфаниламід легко вивільняється з полімеру при застосуванні, в результаті кислотного гідролізу. Разом з тим спостерігається, що іммобілізовані сульфаниламідні, отримані на основі амінометильованого співполімеру стиролу з дивінілбензолом, незважаючи на стійкість до гідролізу, зберігають антибактеріальні властивості. З метою розширення прикладів ковалентної іммобілізації сульфаниламідів нами синтезовані 4-амінофенілсульфонаміди на гранульній і волокнистій формах співполімерів стиролу з дивінілбензолом через місткову групу SO₂.

Матеріали і методи. Як вихідну сировину використано макропористий гранульний співполімер стиролу з дивінілбензолом і сульфоновані волокнисті форми прищепленого до поліпропіленової нитки співполімеру стиролу з дивінілбензолом. Сульфохлоруванням цих співполімерів отримано полімерні сульфохлориди, які використовували в реакції з 4-амінофенілсульфонамідом.

Антибактеріальні властивості матеріалу досліджені за визначенням зон пригнічення росту тест-мікроорганізмів *E. coli* K-12 на поживному середовищі.

Результати й обговорення. Будову синтезованих іммобілізованих 4-амінофенілсульфонамідів доведено методом ІЧ спектроскопії. Показано, що такі матеріали проявляють виражені антибактеріальні властивості щодо тест-культури мікроорганізмів *E. coli* K-12, незважаючи на їхню стійкість до гідролізу.

Висновки. Зроблено припущення, що гідроліз матеріалів перебігає при специфічному ферментативному каталізі на поживному середовищі виділенням 4-амінофенілсульфонаміду.

Ключові слова: іммобілізація; 4-амінофенілсульфонамід; антибактеріальні властивості; гідроліз; співполімер стиролу з дивінілбензолом; сульфаниламід.

Вступ. Іммобілізація лікарських препаратів на полімерних носіях за рахунок утворення ковалентних зв'язків останнім часом здобуває великого значення. Це пов'язано з вимогами, які висувають до сучасних лікарських препаратів, пролонгації їхньої дії, зменшення токсичності за рахунок підтримки стаціонарної терапевтичної концентрації в крові.

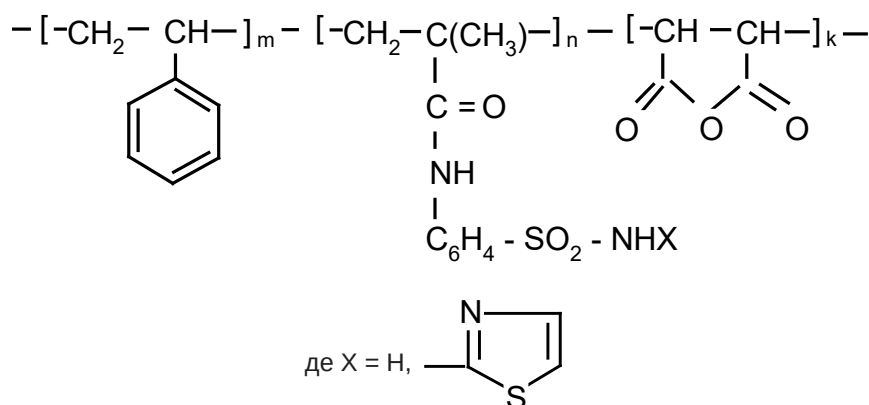
Методи іммобілізації полягають у створенні ковалентного зв'язку між фармакологічно активною речовиною та полімером через містковий фрагмент. Повідомляється про іммобілізацію антибіотиків:

– доксицикліну на співполімері акриламідну та 2-аміноетилметакрилату [1]. Отримані полімерні кетимінові похідні доксицикліну в 2,5 рази менш токсичні, ніж доксициклін, і мають високу активність відносно *S. aureus* і *E. coli*. Вони перспективні для застосу-

вання при трансплантації органів, що нерідко супроводжується бактеріальними інфекціями;

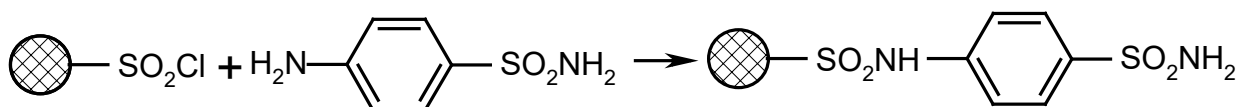
– ванкомицину, прищепленого до полі(β-L-молочної кислоти) [2]. Встановлена його висока активність щодо мікроорганізмів *S. aureus*. Проводяться фармакологічні випробування щодо лікування інфікованих ран у вигляді перев'язувального матеріалу на дослідних тваринах.

Є публікації про іммобілізацію сульфаниламідних препаратів на полімерних носіях. Відомий спосіб одержання водорозчинних форм пара-амінофенілсульфонамідів (стрептоциду та сульфодимезину) при дії на них співполімеру N-вінілпіролідону із кротоним альдегідом [3]. Відзначається, що такі полімерні сульфаниламідні проявляють антибактеріальну активність і мають знижену токсичність. Пізніше були отримані полімерні сульфаниламідні на основі стиромалей з норсульфазолом і стрептоцидом [4].



Було проведено ковалентну іммобілізацію протеолітичних, ліполітичних ферментів та сульфаніламідних лікарських препаратів (стрептоциду, норсульфазолу, сульфодиметоксину) на стиромалі [5]. Показано, що такі полімери мають ранозагоювальні та антибактеріальні властивості, їх запропоновано використовувати

зико-органічної хімії НАН Білорусі, м. Мінськ. Сульфохлоруванням цих співполімерів хлорсульфоною кислотою в 1,2-дихлоретані за методиками, наведеними в [9, 10], були отримані полімерні сульфохлориди, які відразу використовували для реакції з 4-амінофенілсульфонамідом за схемою:



для лікування опікових ран. Також синтезовані сульфаніаміди, іммобілізовані на полімерах метакрилової кислоти [6], та на основі амінометильованого співполімеру стиролу з дивінілбензолом [7].

Відоме застосування сульфаніламідів зовнішньо для лікування інфікованих ран, виразок, опіків, тріщин. Відзначається, що сульфаніламідні препарати інактивуються в присутності гною, крові, продуктів руйнування тканин через вміст у них великої кількості пара-амінобензойної кислоти [8]. У зв'язку з цим становлять інтерес іммобілізовані сульфаніаміди на полімерних носіях, які не будуть інактивовані, та при наявності в них антибактеріальних властивостей можуть бути застосовані як сучасний перев'язувальний матеріал пролонгованої дії. Таким чином, літературні дані [1–7] свідчать, що іммобілізація біологічно активних молекул на полімерному носії не завжди супроводжується втратою фармакологічних властивостей.

Метою роботи є синтез іммобілізованого 4-амінофенілсульфонаміду з використанням як містка SO_2 групи на співполімерах стиролу з дивінілбензолом та вивчення його антибактеріальної активності.

Матеріали і методи. Як вихідну сировину були використані макропористий співполімер стиролу з дивінілбензолом (8 %) виробництва ДП «Смоли» м. Каменське (Україна) та сульфовані волокнисті форми прищепленого до поліпропіленової нитки співполімеру стиролу з дивінілбензолом (до 2 %) під торговельною маркою «Фибан К-1» виробництва Інституту фі-

зико-органічної хімії НАН Білорусі, м. Мінськ. Сульфохлоруванням цих співполімерів хлорсульфоною кислотою в 1,2-дихлоретані за методиками, наведеними в [9, 10], були отримані полімерні сульфохлориди, які відразу використовували для реакції з 4-амінофенілсульфонамідом за схемою:

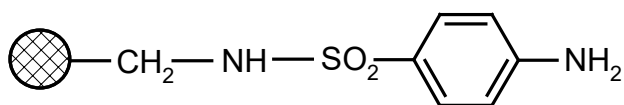
Антибактеріальні властивості матеріалу досліджені за визначенням зон пригнічення росту тест-мікроорганізмів *E. coli* K 12 на поживному середовищі.
Результати й обговорення. Синтезовані матеріали являють собою гранули діаметром 0,3–1,0 мм, штапельні волокна з діаметром мононитки 0,04 мм, або неткані голкопробивні полотна товщиною 2–3 мм та поверхневою щільністю 340 мг/м². Матеріали мають світло-жовтий колір. Вміст вільних сульфогруп у матеріалах у межі 0,2–0,3 мг-екв/г. Контроль відсутності адсорбованого 4-амінофенілсульфонаміду на поверхні матеріалів проводили методом ТШХ. Аналіз отриманих матеріалів на вміст азоту (2,16–2,36 %) вказує на присутність у них 4-амінофенілсульфонамідних фрагментів (27,0–29,5 %). Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою ІЧ спектроскопії. Так, в ІЧ спектрах іммобілізованих амінофенілсульфонамідів присутні інтенсивні смуги поглинання, характерні для гідратованих форм $\text{S} \rightarrow \text{O}$ зв'язків сульфамідного фрагмента – ножиці антисиметричні валентні коливання в області 1244–1222 cm^{-1} і 1200–1175 cm^{-1} і симетричні валентні коливання в області 1046–1038 cm^{-1} і 1012 cm^{-1} [11]. За літературними даними у зшитого полістиролсульфонаміду зв'язок $\text{S} \rightarrow \text{O}$ проявляється у вигляді валентних коливань в області 1327 cm^{-1} і 1155 cm^{-1} , характерних для негідратованих форм молекул [12]. Коливання NH_2 і NH груп сульфамідного фрагмента проявляються у вигляді інтенсивної смуги поглинання в області 3445 cm^{-1} і дифузійної смуги в області

3230 cm^{-1} . Смуги поглинання в області 1134 cm^{-1} і 1128 cm^{-1} належать до площинних кістякових коливань СН-зв'язків фенільного ядра за участю електроноакцепторних сульфонамідних груп.

Антибактеріальну дію іммобілізованого 4-амінофенілсульфонаміду вивчено на зразку нетканної форми співполімеру стиролу з дивінілбензолом. Як тест-культуру мікроорганізмів обрано *E. coli* K12 з фонду музею культур кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпропетровської медичної академії. На поверхню МПА (м'ясо-пептонний агар) у чашки Петрі поміщали випробовувані зразки матеріалу (1x2 см), після чого до них підсівали добову культуру кишкової палички *E. coli* K12 (10^6 КУО/мл) у вигляді радіальних штрихів. Чашки Петрі з посівами інкубували у термостаті при 37 °С у продовж 24 год, після чого робили облік результатів (замір зон пригнічення росту *E. coli* K12). Для контролю були проведені паралельні дослідження на середовищі МПА з таблеткою стрептоциду, що містить 300 мг діючої речовини, та 1 % спиртовим розчином стрептоциду, який в об'ємі 0,4 мл вносили в циліндричну трубку діаметром 8 мм. Для кожного зразка робили три паралельні досліди. Отримані результати наведено на рисунках 1–3. Як видно з даних рисунків 1–3, випробований матеріал і контрольні зразки стрептоциду мають помітну антибактеріальну активність. Зони пригнічення росту мікроорганізмів *E. coli* K12 у нетканної форми іммобілізованого 4-амінофенілсульфонаміду та у таблетки стрептоциду приблизно однакові. Зони пригнічення в спиртовому розчині стрептоциду істотно розмиті та нерівномірні з боків, завдяки впливу спирту.

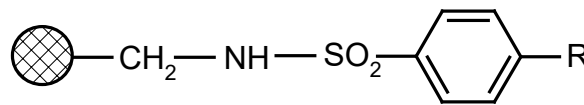
Як відомо, механізм дії сульфаніламідних препаратів ґрунтується на їхній подібності з пара-амінобензойною кислотою [8]. Показано [6], що при пероральному введенні іммобілізовані на полімерах метакрилової кислоти сульфаніламідні під дією шлункового соку гідролізуються, що забезпечує їх високу антибактеріальну активність щодо тест-культур мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*.

Разом з тим іммобілізовані сульфаніламідні (I, II), отримані на основі амінометильованого співполімеру стиролу з дивінілбензолом [7], також проявляють виражені антимікробні властивості щодо мікроорганізмів *E. coli*, незважаючи на те, що при витримці їх у водному середовищі протягом 5 діб вони не гідролізуються. Автори роботи не пояснюють останнього.



I

де R=H, CH₃, OH, COOH



II

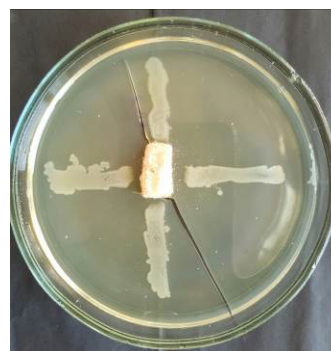


Рис. 1. Нетканна форма іммобілізованого 4-амінофенілсульфонаміду на співполімері стиролу з дивінілбензолом.



Рис. 2. Таблетка стрептоциду.



Рис. 3. 1 % спиртовий розчин стрептоциду.

Для перевірки стійкості нетканної форми іммобілізованого 4-амінофенілсульфонаміду до гідролізу проведено витримку його в 0,05 н розчині HCl протягом 5 діб. Методами ТШХ і УФ спектроскопії не було зафіксовано виділення 4-амінофенілсульфонаміду. Такий дещо несподіваний результат, що узгоджується з даними [7], може бути наслідком перебігу гідролізу іммобілізованого 4-амінофенілсульфонаміду

тільки в умовах ферментативного каталізу. Проте ця гіпотеза передбачає подальшої експериментальної перевірки.

Синтез і кондиціювання іммобілізованих 4-амінофенілсульфонамідів

Полімерний сульфохлорид масою 30 г (0,15 моля), отриманий за методиками [9, 10], відмивали 1,2-дихлоретаном від надлишку кислот і висушували на повітрі протягом 1 години, порціями при перемішуванні вносили в розчин, що містить 34,4 г (0,2 моля) 4-амінофенілсульфонамідів, 350 мл ізопропанолу та 35 мл піридину. Масу перемішували протягом 2-х годин і витримували протягом 12–18 годин. Потім декантацією відокремлювали маточний розчин від полімерів. Залишок тричі промивали спиртом (по 150 мл кожної порції), а потім 5 % розчином соляної кислоти і витримували в цьому розчині протягом 2 годин. Після цього полімери промивали водою та витримували в 5 % розчині їдкого натру 1 годину. Для остаточного очищення полімерів від адсорбованого 4-амінофенілсульфонамідів та піридину їх витримували в 3 % розчині гіпохлориту натрію протягом 3 годин. Відділяли іммобілізовані N-хлорфенілсульфонаміди, що утворилися, від надлишку гіпохлориту натрію, промивали водою, а потім вносили в 0,1 н розчин тіосульфату натрію та витримували при нагріванні до повного виділення активного хлору з матеріалів (контролюючи за допомогою KI). Полімери промивали дистильованою водою, фільтрували та сушили на повітрі до постійної маси. Для перевірки відсутності на поверхні полімерів адсорбованого 4-амінофенілсульфонамідів проводили обробку гарячим ізопропанолом з наступним концентруванням розчину під вакуумом до об'єму 3–5 мл і аналізом ТШХ за методикою, наведеною нижче.

ІЧ спектри записані в таблетках з KBr на спектрометрі Spectrum BX11FT-IR Perkin Elmer. УФ спектри 0,0008 % розчину стрептоциду та залишку повного упарювання спирту після гідролізу іммобілізованого 4-амінофенілсульфонамідів в 0,1 н розчині HCl записані на спектрофотометрі СФ-2000, розчин порівняння – 0,1 н розчин HCl у кюветах товщиною 10 мм. У спектрі еталонного зразка стрептоциду присутня характерна смуга поглинання $\lambda_{\text{макс}} = 260 \text{ нм}$ ($\lg \epsilon = 4,2$) [13],

а в спектрі залишку після гідролізу смуга поглинання відсутня.

ТШХ виконана на пластинках Kieselgel (Silicagel) 60 F₂₅₄ фірми Мерк. Зразок стрептоциду та залишок після гідролізу розчиняли в ізопропанолі, як елюент використовували суміш – 1,2-дихлоретан : ізопропанол 5:1 (за об'ємом), висота підйому розчинника при елюванні складала 10 см. Прояв хроматограми здійснювали в УФ світлі хроматоскопа. Отримано значення R_f для стрептоциду – 0,34. На хроматограмі зразка після гідролізу пляма відсутня.

Визначення вмісту вільних SO₃H-груп

Вміст вільних SO₃H-груп (ммоль/г) визначали за обмінною ємністю в 0,05 М розчині хлориду кальцію. Наважку полімеру масою 1,5 г (точна вага) вносили в 100 мл розчину хлориду кальцію й витримували протягом 24 годин при періодичному перемішуванні. Відбирали 25 мл розчину та титрували 0,1 М розчином їдкого натру в присутності індикатора – метилового червоного. Визначали вміст -SO₃H груп (E) у ммоль/г за формулою:

$$E = \frac{4 \cdot V \cdot K \cdot C \cdot 100}{g(100 - W)},$$

де V – об'єм розчину NaOH, витраченого на титрування, мл;

K – коефіцієнт поправки до концентрації 0,1 М розчину NaOH;

C – молярна концентрація розчину NaOH;

g – наважка полімеру, г;

W – вміст води в полімері, %.

Висновки. Отримано іммобілізовані 4-амінофенілсульфонаміди на співполімері стиролу з дивінілбензолом у вигляді гранул та волокнистих форм. Матеріали стійкі до гідролізу, однак проявляють антибактеріальні властивості щодо мікроорганізмів E. coli. Доцільно вивчити антибактеріальну дію іммобілізованого 4-амінофенілсульфонамідів на співполімері стиролу з дивінілбензолом на інших тест-культурах хвороботворних мікроорганізмів, експериментально перевірити гіпотезу специфічного гідролізу матеріалу в умовах ферментативного каталізу, та розглянути можливість використання волокнистих форм матеріалу в складі перев'язувальних засобів.

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 4-АМИНОФЕНИЛСУЛЬФОНАМИДА, ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО НА ПОЛИМЕРНОМ НОСИТЕЛЕ

В. Н. Торопин¹, Г. Н. Кременчуцкий², К. С. Бурмистров¹, А. А. Шункевич³, А. П. Поликарпов³

¹ ГВУЗ Украинский государственный химико-технологический университет, Днепр

² ГУ Днепропетровская медицинская академия, Днепр

³ ГУ Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск

toropin.nv@gmail.com

Цель работы. В современных условиях иммобилизация лекарственных средств на полимерных носителях приобретает все большее значение, что связано с требованиями к уменьшению токсичности и пролонгации действия препаратов. Известна иммобилизация сульфаниламидных препаратов на стиромали, метакрилатных полимерных матрицах, где фармакологически активный сульфаниламид легко высвобождается из полимера при применении, в результате кислотного гидролиза. В то же время отмечается, что иммобилизованные сульфаниламиды, полученные на основе аминометилированного сополимера стирола с дивинилбензолом, несмотря на устойчивость к гидролизу, сохраняют антибактериальные свойства. С целью расширения примеров ковалентной иммобилизации сульфаниламидов нами синтезированы 4-аминофенилсульфонамиды на гранульной и волокнистой формах сополимеров стирола и дивинилбензола через мостиковую группу SO₂.

Материалы и методы. В качестве исходного сырья использован макропористый гранульный сополимер стирола с дивинилбензолом и сульфированные волокнистые формы привитого к полипропиленовой нити сополимера стирола с дивинилбензолом. Сульфохлорированием этих сополимеров были получены полимерные сульфохлориды, которые использовались в реакции с 4-аминофенилсульфонамидом.

Антибактериальные свойства материала изучены методом определения зон подавления роста тест-микробов *E. coli* K12 на питательной среде.

Результаты и обсуждение. Строение синтезированных иммобилизованных 4-аминофенилсульфонамидов доказано методом ИК спектроскопии. Показано, что такие материалы проявляют выраженные антибактериальные свойства относительно тест-культуры микроорганизмов *E. coli* K-12, несмотря на их устойчивость к гидролизу.

Выводы. Сделано предположение, что гидролиз материалов протекает при специфическом ферментативном катализе на питательной среде с выделением 4-аминофенилсульфонамида.

Ключевые слова: иммобилизация; 4-аминофенилсульфонамид; антибактериальные свойства; гидролиз; сополимер стирола с дивинилбензолом; сульфаниламид.

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF 4-AMINOPHENYLSULFONAMIDE IMMOBILIZED ON THE POLYMERIC CARRIER

V. N. Toropin¹, G. N. Kremenchutskiy², K. S. Burmistrov¹, A. A. Shunkevich³, A. P. Polikarpov³

¹ Ukrainian State Chemical Technology University, Dnipro

² Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro

³ Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

toropin.nv@gmail.com

The aim of the work. Today the immobilization of drugs to the polymeric carriers is increasingly important, due to the requirements to reduce the toxicity and prolongation of action of drugs. It is known the immobilization of the Sulfonamides on the Stiromali, methacrylate polymer matrices, wherein the pharmacologically active sulfanilamide easily remove from the polymer upon the application, by the acid hydrolysis. At the same time it is noted that immobilized sulfonamides derived from aminomethylated Styrene-divinylbenzene copolymer, although hydrolytic stability, maintain the antibacterial properties. In order to expand the examples of covalent immobilization of sulfonamides we synthesized 4-aminophenylsulfonamide on pellet and fibrous forms of styrene and divinylbenzene with SO₂ as a bridging group.

Materials and Methods. As a raw materials, we used the pellet macroporous sulfonated Styrene-divinylbenzene copolymer and copolymers Polypropylene and Styrene. Sulfochlorination of these copolymers the polymeric sulfonyl chlorides were obtained. This compounds were used in the reaction with 4-aminophenylsulfonamidom.

Antibacterial properties of the material were studied by determining the growth inhibition zones of test *E. coli* K12 microorganism in a nutrient medium.

Results and Discussion. The structure of synthesized immobilized 4-aminophenylsulfonamide proven by IR spectroscopy. It is shown that such materials exhibit a relatively pronounced antibacterial properties test culture of microorganisms *E. coli* K-12, in spite of their resistance to hydrolysis.

Conclusions. It is suggested that the hydrolysis of the materials takes place at a specific enzymatic catalysis in the medium with the release of 4-aminophenylsulfonamide.

Key words: immobilization; 4-aminophenylsulfonamide antibacterial properties; hydrolysis; styrene-divinylbenzene copolymer; sulfanilamide.

Список літератури

1. Синтез сополимеров акриламида с гидрохлоридом 3-аминоэтилметакрилата – носителей биологически активных веществ / М. В. Соколовский, М. Ю. Смирнова, Е. Б. Тарабукина [та ін.] // ЖОХ – 2012. – Т. 82, № 10. – С. 1650–1655.
2. Multifunctional self-assembled film for hemostat and sustained anti-infective delivery / B. Hsu, S. Hagerman, K. Jamieson [et al.] // ACS Biomater. Sci. Eng. – 2015. – Vol. 1(3). – P. 148–156.
3. А. с. 332103 СССР, МКИ С08F 27/06. Способ получения водорастворимых физиологически активных полимеров / Л. Л. Щуковская, А. М. Капустянская, В. А. Кропачев (СССР). – № 1431245/23-5 ; заявл. 30.04.70 ; опубл. 14.03.72, Бюл № 10.
4. Ненасыщенные сульфониамиды и полимеры на их основе / Л. С. Чуйко, С. Е. Рочняк, В. Л. Волошинец [и др.] // Укр. хим. журн. – 1991. – Т. 57, № 6. – С. 633–667.
5. Синтез та дослідження полімерів з біологічно активними функціональними групами / Л. С. Чуйко, Ю. А. Карплюк, В. О. Ткачук [та ін.] // Укр. хим. журн. – 2000. – Т. 66, № 4. – С. 121–125.
6. Пат. 6348 Україна. А61К 61/18; С08F 28/00. Фізіологічно активні сульфамідвмісні полімери / Крупка О. М., Юхименко Н. М, Колендо О. Ю., Ковіня М. В. ; заявл. 16.05.2005 ; опубл. 16.05.2005, Бюл. № 5.
7. Cheol-Jin Kim. Preparation of polystyrene beads containing sulfonamide groups and their application to polymeric biocides / Cheol-Jin Kim, Jee-Yeon Kim, Jang-Woong Byun // Environ. Eng. Res. – 2006. – Vol. 11, № 6. – P. 325–332.
8. Маркевич Д. А. Фармакология / Д. А. Маркевич. – М. : Медицина, 1980. – 416 с.
9. Зубакова Л. Б. Синтетические ионообменные материалы / Л. Б. Зубакова, А. С. Тевлина, А. Б. Даванков. – М. : Химия, 1978. – 184 с.
10. Пат. 112187 Україна. А01Р 1/00, С08F 257/02, С08F 259/02. Полімерний матеріал з іммобілізованим активним хлором, що проявляє антимікробні властивості / Бурмістров К. С., Мурашев Б. В., Торопін В. М., Торопін М. В. ; заявл. 13.05.2016 ; опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23.
11. Цундель Г. Гидратация и межмолекулярное взаимодействие / Г. Цундель ; пер с англ. под ред. Ю. Н. Чиргадзе. – М. : Мир, 1972. – 381с.
12. Infrared spectrum feature of the sulfonyl group bound to crosslinked polystyrenes / R. Qisheng, H. Wenqiang, Z. Fenzhi, H. Binglin // Acta. Polymerica Sinica. – 1990. – Vol.1, № 1. – P. 7–12.
13. Пат. 2440573 Россия. G01N 33/15. Способ определения производных амида сульфаниловой кислоты / Илларионов А. И., Сыроватский И. П., Илларионова Е. А.; заявл. 08.12.2009; опубл. 20.01.2012, Бюл. № 2.

References

1. Sokolovskyi MV, Smyrnova MYu, Tarabukyna EB. [Synthesis of copolymers of acrylamide with hydrochloride of 3-aminoethyl methacrylate – carriers of biologically active substances]. ZhOKh. 2012;10: 1650-5.
2. Hsu B, Hagerman S, Jamieson K. Multifunctional self-assembled film for hemostat and sustained anti-infective delivery. ACS Biomater. Sci. Eng. 2015;1(3): 148-56.
3. Schukovskaia LL, Kapustianskaia AM, Kropachev VA. A. s. 332103 SSSR, MKY S08F 27/06. Method for the preparation of water-soluble physiologically active polymers / (SSSR). – № 1431245/23-5; zaiavl. 30.04.70; opubl. 14.03.72, Biul № 10.
4. Chuiko LS, Rochniak SE, Voloshynets VL. [Unsaturated sulfonamides and polymers based on them]. Ukr.khym.zh. 1991;6: 633-67.
5. Chuiko LS, Karpliuk YuA, Tkachuk VO. [Synthesis and study of polymers with biologically active functional groups]. Ukr.khim.zhurn. 2000;4: 121-5. Ukrainian.
6. Krupka OM, Yukhymenko NM, Kolendo OYu, Kovinia MV, inventors, assignee. Physiologically active polymers containing sulphonamides. UA 6348 (Patent) 2005 Mai 16. Ukrainian.
7. Cheol-Jin Kim, Jee-Yeon Kim, Jang-Woong Byun, Preparation of polystyrene beads containing sulfonamide groups and their application to polymeric biocides. Environ. Eng. Res. 2006;6: 325-32.
8. Markevych DA. Pharmacology [Фармакологія]. Moscow: Medytsyna;1980. Russian.
9. Zubakova LB, Tevlyna AS, Davankov AB. Synthetic ion exchange materials [Синтетичні іонообмінні матеріали]. Moscow: Khimiya, 1978. Russian.
10. Burmistrov KS, Murashevych BV, Toropin VM, Toropin MV, inventors, assignee. The polymer material with immobilized active chlorine that shows antimicrobial properties. UA 112187 (Patent) 2016 Hruden 12. Ukrainian.
11. Tsundel G. Hydration and intermolecular interaction [Гідратація і міжмолекулярна взаємодія]. per s angl. pod red. Chirgadze YN. Moscow: Mir, 1972. Russian.
12. Qisheng R, Wenqiang H, Fenzhi Z, Binglin H. Infrared spectrum feature of the sulfonyl group bound to crosslinked polystyrenes Acta. Polymerica Sinica. 1990;1: 7-12.
13. Yllaryonov AY, Syrovatskiy YP, Yllaryonova EA, inventors. State Educational Establishment of Higher Professional Education "Irkutsk State Transport University", assignee. Method for the determination of sulfanyl acid amide derivatives RU 2440573 (Patent) 2012 Sichen 20. Russian.

Отримано 16.01.2017