

МИКРОСФЕРЫ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ХИТОЗАНОМ, ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ ЦЕФОТАКСИМА

© С. В. Шилова, Г. М. Миргалеев, В. П. Барабанов

Казанский национальный исследовательский технологический университет,
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68
E-mail: s_shilova74@mail.ru

Поступила в Редакцию 22 февраля 2022 г.

После доработки 13 апреля 2022 г.

Принята к публикации 24 апреля 2022 г.

*Методом ионотропного гелеобразования получены микросферы альгината кальция, модифицированные хитозаном, со средним диаметром 2.0 ± 0.05 мкм для иммобилизации антибиотика цефотаксима. Установлено, что на формирование гелевых микросфер оказывает влияние состав исходных реагентов, а также условия формирования частиц. Эффективность инкапсулирования цефотаксима составила 93–95%. Методами кондуктометрии, динамического светорассеяния и ИК-спектроскопии изучено формирование полиэлектролитного комплекса альгинат–хитозан в водных растворах. Изучена кинетика высвобождения лекарственного средства из микрочастиц альгината кальция в физиологический раствор в условиях *in vitro*. Показано, что наличие поверхностного слоя хитозана на микросферах альгината кальция позволяет увеличить время выхода цефотаксима. Анализ кинетических данных высвобождения лекарственного средства в рамках математической модели Корсмейера–Пеппаса показал значительное отклонение механизма диффузии цефотаксима от классического механизма, вероятной причиной чего является взаимодействие цефотаксима с хитозаном.*

Ключевые слова: альгинат; хитозан; цефотаксим; гелеобразование; микросферы; высвобождение; диффузия

DOI: 10.31857/S0044461822030070, EDN: DFCIXE

Разработка новых систем адресной доставки лекарственных средств вызывает большой интерес, так как они обладают рядом преимуществ перед традиционными лекарственными препаратами: уменьшение дозировки лекарственного средства, снижение выраженности побочных эффектов и пролонгированное лечебное действие.

Ключевыми факторами при разработке систем доставки являются структура частиц-носителей, содержание лекарственного средства и фармакокинетические профили его высвобождения. Полимерные гелевые микрочастицы являются перспективными носителями лекарственных средств, поскольку полимер выступает в роли мембраны, регулирующей скорость высвобождения лекарственного средства и обеспечивающей желаемый профиль высвобождения. Недостатком индивидуальных полимерных носителей является быстрое высвобождение лекарственного средства из полимерной матрицы, что приводит к

неэффективному расходованию активных компонентов лекарственных средств. Для увеличения времени высвобождения лекарственного средства из полимерного носителя применяют метод модификации поверхности полимерных частиц другими полимерами. Наличие поверхностного слоя, увеличивающего толщину полимерной матрицы, через который диффундирует лекарственное средство, позволяет уменьшить скорость его высвобождения из носителя [1, 2].

Важнейшими требованиями, предъявляемыми к полимерным носителям, являются биосовместимость и способность к биodeградации. Этим требованиям отвечают производные альгиновой кислоты. Альгинат натрия является линейным полисахаридом, получаемым из бурых морских водорослей. Данный биоразлагаемый, нетоксичный полимер обладает хорошими гелеобразующими свойствами в присутствии двухзарядных катионов и используется для иммобилизации лекарственных средств, липосом,

живых клеток [3–5]. Перспективным полимером для модификации гелевых частиц альгината является природный физиологически активный полимер хитозан. Полиэлектролитная природа данных полимеров обеспечивает возможность их кооперативного взаимодействия в водных растворах с образованием полиэлектролитных комплексов [6–8]. Это может привести к изменениям в кинетике высвобождения иммобилизованного в полимерной матрице лекарственного средства и способствовать более выраженному эффекту пролонгации.

Цель работы — получение сферических гелевых микрочастиц альгината кальция, модифицированного хитозаном, для иммобилизации антибиотика цефотаксима, обеспечивающих высокую эффективность инкапсулирования лекарственного средства и пролонгированное высвобождение.

Экспериментальная часть

В работе применяли образцы альгината натрия с молекулярной массой $M = 1.08 \cdot 10^5$ (Molecularmeal) и хитозана с $M = 3.8 \cdot 10^4$, степенью деацетилирования 80% (ЗАО «Биопрогресс»). Модельным лекарственным средством являлась натриевая соль цефотаксима (β -лактамный антибиотик из группы цефалоспоринов). Выбор данного лекарственного средства обусловлен тем, что антибиотики цефалоспоринового ряда могут использоваться в медицинской практике в виде водных растворов с высокой концентрацией. Цефотаксим применяли в виде лекарственного препарата Лифоран (АО «Фармасинтез») в форме порошка для приготовления раствора для инъекций. Препарат использовали без дополнительной очистки. При приготовлении растворов применяли бидистиллированную воду, которую получали на установке Бидистиллятор стеклянный БС (ПАО «Химлаборприбор»). Чистоту воды контролировали по величине удельной электропроводности, которая составляла 1.0–3.0 мкСм·см⁻¹.

Для получения гелевых микросфер альгината кальция 2 мл 2%-ного (0.1 моль·л⁻¹) водного раствора альгината натрия, содержащего цефотаксим определенной концентрации, добавляли капельно с помощью шприцевого насоса Shenchen ISPLab01 (Shenzhen Everbest Machinery Industry Co., Ltd) со скоростью подачи 0.2 мл·мин⁻¹ в раствор CaCl₂·2H₂O (х.ч., АО «Реахим») концентрацией 0.1 моль·л⁻¹ и объемом 10 мл. Содержание цефотаксима (емкость загрузки) в образцах составляла 125 мг·г⁻¹. После получения частицы несколько раз промывали бидистиллированной водой и сушили при комнатной

температуре в течение 24 ч. При получении микросфер альгината кальция, модифицированных хитозаном, 2%-ный водный раствор альгината натрия с цефотаксимом добавляли в раствор хлорида кальция (0.1 моль·л⁻¹), содержащий хитозан (0.25–2%). Дальнейшую обработку образцов проводили так же, как в случае не модифицированных хитозаном гелевых частиц. Для оценки размера, формы и поверхности сфер использовали поляризационный микроскоп ВХ-51 (Olympus).

Синтез полиэлектролитных комплексов альгината натрия с хитозаном проводили путем смешивания эквимольярных растворов хитозана концентрацией 0.01 моль·л⁻¹ в 0.1 М растворе HCl (ос.ч., АО «Реахим») с водным раствором альгината натрия концентрацией 0.01 моль·л⁻¹ в различных объемных соотношениях $V_{\text{Alg-Na}} : V_{\text{ХТЗ}}$ (в интервале от 0 до 5). Полученные смеси интенсивно перемешивали на магнитной мешалке 1 ч и выдерживали в течение 1 сут при комнатной температуре.

Удельную электропроводность воды и смесей полиэлектролитов измеряли с помощью кондуктометра SevenCompact S230 (Mettler Toledo). ζ -Потенциал полиэлектролитных комплексов определяли методом динамического рассеяния света на анализаторе размера частиц серии Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments Ltd), оснащенном гелий-неоновым лазером (633 нм, 4 мВт). Определение ζ -потенциала проводили методом электрофоретического рассеяния света с применением технологии M3-PALS (использование быстро и медленно переменного электрического поля наряду с фазовым и частотным анализом рассеянного света).

ИК-спектры образцов полиэлектролитов и полиэлектролитного комплекса получали на Фурье-спектрометре ALPHA-T S/N 102706 (Bruker) в спектральном диапазоне 4000–375 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹. Образцы измельчали до тонких порошков, тщательно перемешивали с KBr и спрессовывали в тонкую пластину. Отнесение характеристических полос проводили по справочным материалам.¹

Кинетику высвобождения цефотаксима из гелевых микросфер в физиологический раствор (0.9% NaCl, Solopharm) изучали в условиях *in vitro* методом УФ-спектроскопии на сканирующем двухлучевом спектрофотометре Lambda 35 (Perkin Elmer Instrumental) при температуре 37°C. Пробу объемом 3 см³ отбирали и переносили в кварцевую кювету, по-

¹ Тарасевич Б. Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. М.: МГУ, 2012. С. 14–27.

сле измерения сразу возвращали обратно в исходную систему. Концентрацию цефотаксима рассчитывали по величине оптической плотности при длине волны 262 нм с использованием калибровочной зависимости. Предварительно было установлено, что зависимость оптической плотности от концентрации цефотаксима при длине волны 262 нм, соответствующей максимуму его поглощения, описывается законом Бугера–Ламберта–Бера в интервале концентраций 10–50 мкг·мл⁻¹. Молярный коэффициент экстинкции цефотаксима составил 1.44·10⁴ л·моль⁻¹·см⁻¹. Эффективность инкапсулирования цефотаксима определяли по разности исходного количества лекарственного средства, взятого для включения в гелевые частицы, и равновесного количества цефотаксима в растворе. Моментом установления равновесия считали установление в растворе постоянной концентрации цефотаксима.

Коэффициенты диффузии лекарственного средства в гелевых образцах находили в рамках второго закона Фика. Решение этого уравнения для малых значений времени эксперимента при условии $m_t/m_\infty \leq 0.5$ имеет вид [9]

$$m_t/m_\infty = (16Dt/\pi r^2)^{0.5}, \quad (1)$$

где m_t — количество вещества, высвободившегося за время t ; m_∞ — равновесное количество высвободившегося цефотаксима (мг); D — коэффициент диффузии (см²·с⁻¹); r — радиус сферических частиц (см).

Коэффициент диффузии цефотаксима вычисляли при $t = t_{1/2}$, т. е. в момент, когда значение m_t достигало половины равновесной величины m_∞ .

Анализ механизма диффузии лекарственного средства в гелевых частицах проводили в рамках модели Корсмейера–Пеппаса [10], которая описывается уравнением

$$m_t/m_\infty = kt^n, \quad (2)$$

где k — константа, связанная с параметрами взаимодействия полимер–диффундирующее вещество; n — показатель, характеризующий механизм переноса вещества.

Обсуждение результатов

Альгинат натрия проявляет способность к иотропному гелеобразованию в присутствии двухзарядных катионов, например катионов кальция. Пространственная сетка геля образуется за счет взаимодействия карбоксильных групп альгината с катионами Ca²⁺. Дополнительной стабилизации геля способствуют координационные связи между катионами

кальция и гидроксильными группами остатков гулуриновой кислоты [11]. На размер, форму и структуру формирующихся гелевых частиц альгината кальция оказывают влияние условия приготовления и концентрация раствора альгината натрия, скорость подачи раствора полимера в раствор CaCl₂, концентрация хлорида кальция, порядок ввода и концентрация лекарственного средства [3–5]. В проведенных нами ранее исследованиях было показано, что при составе исходных реагентов (альгинат натрия, цефотаксима и CaCl₂) и условиях проведения эксперимента, указанных в экспериментальной части, образуются прозрачные гелевые микросферы со средним диаметром 2.0 ± 0.05 мкм и плотной однородной структурой [12].

С целью увеличения времени высвобождения лекарственного средства из гелевых микросфер использовали метод модификации поверхности полученных альгинатных частиц хитозаном. Образование адсорбционного слоя хитозана на поверхности микросфер альгината происходит за счет формирования полиэлектролитного комплекса.

Для определения оптимального соотношения концентраций полиэлектролитов при получении модифицированных хитозаном микросфер исследовали взаимодействие альгината натрия с хитозаном в разбавленных водных растворах. Образование полиэлектролитного комплекса между макромолекулами альгината натрия и хитозана происходит за счет электростатического взаимодействия противоположно заряженных функциональных групп данных полимеров (протонированных аминогрупп хитозана и карбоксильных групп альгината).

На зависимости удельной электропроводности смесей альгината натрия и хитозана (рис. 1) имеется ярко выраженный перегиб при отношении мольных концентраций полиэлектролитов, равном единице, что свидетельствует об образовании полиэлектролитного комплекса. Такое отношение концентраций альгината натрия и хитозана свидетельствует о формировании в системе стехиометрического комплекса, в котором реализуется максимальное число электростатических связей, а не связанные между собой функциональные группы полиэлектролитов отсутствуют.

Методом динамического светорассеяния установлен характер изменения электрокинетического потенциала комплекса от состава смесей полиэлектролитов в водных растворах (рис. 2). ζ -Потенциал макромолекул хитозана имеет положительное значение, что обусловлено зарядом протонированных аминогрупп. Введение альгината натрия в раствор хитозана приводит к снижению ζ -потенциала. При стехиометрическом соотношении концентраций по-

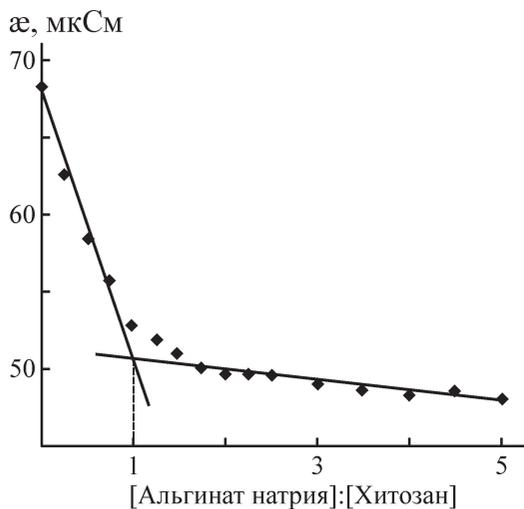


Рис. 1. Зависимость удельной электропроводности смесей альгината натрия и хитозана от состава.

лиэлектролитов отмечается полная нейтрализация положительно заряженных аминогрупп хитозана отрицательно заряженными карбоксильными группами альгината натрия. Дальнейший рост концентрации альгината натрия в смеси с хитозаном приводит к перезарядке комплекса.

Исходные образцы полимеров и выделенный нерастворимый комплекс стехиометрического состава исследовали методом ИК-спектроскопии. На спектрах альгината натрия и хитозана присутствуют характерные для полисахаридов полосы поглощения: $\nu_{\text{O—H}}$ (полоса поглощения $3700\text{--}3000\text{ см}^{-1}$), $\nu_{\text{C—H}}$ (полоса поглощения $3000\text{--}2800\text{ см}^{-1}$), $\nu_{\text{C—C}}$, $\nu_{\text{C—O}}$ пиранозных колец (полоса поглощения $1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$). В спектре альгината натрия присутствуют интенсивные колебания в области валентных колебаний карбоксильных

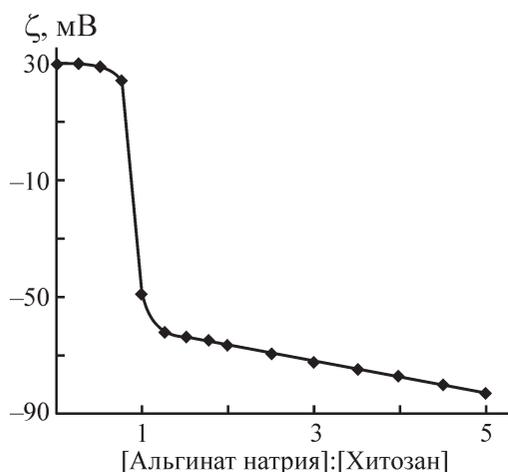


Рис. 2. Зависимость электрокинетического потенциала полиэлектrolитного комплекса альгинат–хитозан от состава смесей.

групп. Полосы асимметричных колебаний (1612 см^{-1}) и симметричных колебаний (1416 см^{-1}) характерны для карбоксилат-аниона. Наблюдаемая полоса при 1030 см^{-1} относится к недиссоциированным карбоксильным группам. В спектре хитозана присутствуют полосы поглощения в интервале, характерном для амидных групп, δ_{NH_2} ($1650\text{--}1300\text{ см}^{-1}$). Наличие полос поглощения 1318 и 1518 см^{-1} подтверждает высокую степень деацетилирования исходного образца хитозана и его катионную форму, обусловленную NH_3^+ -группами. Спектры исходных образцов полимеров согласуются с литературными данными [8].

В спектре комплекса основные изменения отмечаются в области полос поглощения функциональных групп полиэлектrolитов, что свидетельствует об их электростатическом взаимодействии с образованием полиэлектrolитного комплекса. Отмечается появление полосы при 1609 см^{-1} (COO^- -группы альгината) и исчезновение полосы при 1518 см^{-1} , которая относится к NH_3^+ -группам хитозана. Наблюдается также уширение полосы 3420 см^{-1} , что можно объяснить водородными связями между альгинатом натрия и хитозаном.

С учетом результатов исследования взаимодействия полиэлектrolитов в разбавленных растворах при получении микросфер альгината натрия, модифицированных хитозаном, полимеры использовались при отношении мольных концентраций, равном единице, обеспечивающем высокую эффективность их комплексообразования. Концентрацию раствора хлорида кальция, необходимого для формирования геля альгината кальция, поддерживали такой же, как и при получении немодифицированных микросфер ($0.1\text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$).

Изучение процесса формирования комплексных структур при получении модифицированных хитозаном гелевых сфер альгината показало, что частицы с однородной, плотной поверхностью формируются при введении водного раствора альгината натрия, содержащего цефотаксим, в водный раствор хлорида кальция, который содержит хитозан. При таком методе получения образуются микросферы, состоящие из гелеобразного внутреннего содержимого и покрытые снаружи эластичной гелеобразной оболочкой, т. е. структуры «гель в геле» или «ядро–оболочка». Сначала идет формирование альгинатных частиц («ядер»), а затем на их поверхность наслаивается хитозановое покрытие («оболочка»). Причиной такой последовательности процесса является большая, чем у макромолекул хитозана, подвижность катионов кальция Ca^{2+} , которые за счет координации с гулу-роновыми звеньями альгината быстро формируют

гелевые частицы. Образование полиэлектролитного комплекса альгинат–хитозан на поверхности протекает значительно медленнее. Процесс завершается образованием оболочки хитозана на предварительно сформированных ядрах альгината кальция [4]. Эффективность инкапсулирования цефотаксима в микросферы составила 93–95%.

Для определения оптимальной концентрации хитозана при получении модифицированных микросфер с иммобилизованным цефотаксимом исследовали влияние добавок хитозана на оптические характеристики водных растворов цефотаксима. Цефотаксим имеет сложную химическую структуру и относится к антибиотикам амфотерного типа с карбоксильными и аминотиазольными группами. В электронном спектре водного раствора цефотаксима присутствуют два плеча при длинах волн 235 и 262 нм [13]. Нами показано, что введение добавок хитозана (0.1–2%) в раствор цефотаксима приводит к существенным спектральным изменениям. Отмечается батохромный сдвиг полос поглощения и повышение их интенсивности. Прирост интенсивности полос поглощения цефотаксима в присутствии хитозана увеличивается с ростом концентрации полимера от 0.1 до 2%. При концентрации хитозана 2% наблюдалось «зашкаливание» спектров. Полученные данные свидетельствуют о влиянии хитозана на электронную систему цефотаксима, которое обусловлено, по-видимому, их комплексобразованием в результате взаимодействия карбоксильных групп лекарственного средства и аминогрупп хитозана. Формирование комплексов состава 1:1 обнаружено также при взаимодействии хитозана с цефотаксимом в растворе уксусной кислоты [14]. Исходя из возможности спектрофотометрического определения равновесной концентрации цефотаксима в растворе при изучении его высвобождения из полимерной матрицы для получения модифицированных микросфер была выбрана концентрация хитозана 0.25%.

Сравнительный анализ профилей высвобождения цефотаксима из микросфер альгината кальция и микросфер, модифицированных хитозаном, в физиологический раствор (рис. 3) подтверждает снижение скорости выхода цефотаксима из модифицированных хитозаном альгинатных частиц. Высвобождение 50% антибиотика из гелевых микросфер происходит достаточно быстро. Для частиц без хитозанового покрытия оно наблюдается за 30 мин, в то время как для выхода половины лекарственного средства из модифицированных микросфер необходимо 86 мин. По достижении 5 ч высвобождение антибиотика значительно замедляется. За 12–15 ч из микросфер высвобождается 64–69% цефотаксима.

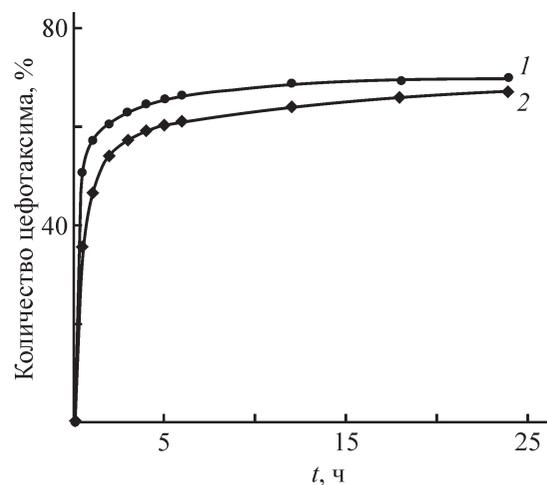


Рис. 3. Кинетические кривые высвобождения цефотаксима из микросфер альгината кальция (1) и микросфер альгината кальция, модифицированных 0.25%-ным хитозаном (2), в физиологический раствор.

Известно, что основным механизмом высвобождения низкомолекулярных веществ из полимеров является диффузия. Однако чаще всего выход лекарственного средства посредством диффузии сопровождается такими процессами, как растворение, набухание и поверхностная деструкция самой полимерной матрицы [15–17].

Для изучения механизма высвобождения цефотаксима из микросфер полученные кинетические данные были обработаны в рамках математической модели Корсмейера–Пеппаса. Преимуществом применения данной модели перед другими математическими моделями является то, что по значению показателя n в уравнении (2) можно определить механизм, по которому происходит выход лекарственного средства из полимерной матрицы. Благодаря этому модель Корсмейера–Пеппаса наиболее удобна для оценки высвобождения низкомолекулярных веществ из полимерных пленок, сфер, цилиндров в том случае, когда механизм высвобождения неизвестен или когда одновременно в системе протекают различные процессы. Для частиц сферической формы значение $n \leq 0.43$ свидетельствует о высвобождении, контролируемом диффузией. Промежуточные значения $0.43 < n < 0.85$ отвечают аномальному высвобождению, которое контролируется и диффузией, и релаксацией полимера. В случае, когда $n \geq 0.85$, наблюдается контролируемое релаксацией полимерной матрицы высвобождение [10].

Значения показателя n и константы k , характеризующей взаимодействие полимера с диффундирующим веществом, для исследуемых гелевых микросфер, определенные по уравнению (2), приведены в таблице. Отмечаются аномально низкие значения

Параметры диффузии цефотаксима из гелевых микросфер

| Микросфера | Время выхода половины цефотаксима из микросфер $t_{1/2}$, мин | Показатель механизма переноса цефотаксима n | Константа, характеризующая взаимодействие полимер–цефотаксим, $-lgk$ | Коэффициент диффузии $D \cdot 10^7$, $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ |
|------------------|--|---|--|---|
| Альгинат кальция | 30.0 | 0.21 | 0.61 | 2.73 |
| Альгинат–хитозан | 86.1 | 0.30 | 0.87 | 0.95 |

показателя n , характеризующего механизм переноса цефотаксима, как для микрочастиц альгината кальция без хитозанового покрытия, так и для модифицированных микрочастиц.

Такого рода отклонения закономерностей диффузии от классического механизма диффузии, подчиняющейся закону Фику, наблюдали и другие исследователи, например, при изучении высвобождения лекарственных средств из хитозановых пленок [16], сшитых гидрогелей на основе 2-гидроксиэтилметакрилата и акриловой кислоты [17]. Отклонение от классического механизма диффузии авторы объясняют неидеальностью системы полимер–диффундирующее вещество, т. е. сильным физическим взаимодействием полимерной матрицы с лекарственным средством, которое в свою очередь может приводить к структурным перестройкам макромолекул. Наши исследования также показали, что цефотаксим взаимодействует с хитозаном и лекарственное средство само выступает в качестве модификатора полимера-носителя. В данных обстоятельствах коэффициент диффузии D следует рассматривать как эффективную величину, которая на качественном уровне отражает скорость высвобождения лекарственного средства из микросфер. Величина D гелевых микросфер, модифицированных хитозаном, практически в 3 раза меньше по сравнению с коэффициентом диффузии микрочастиц альгината кальция, что свидетельствует о более медленном выходе цефотаксима из модифицированных частиц. Таким образом, при разработке систем доставки лекарственных средств полимерными носителями на основе альгината натрия и хитозана необходимо учитывать весь комплекс конкурирующих взаимодействий в сложной системе альгинат натрия–хитозан–цефотаксим– Ca^{2+} –вода.

Выводы

Показано, что при стехиометрическом соотношении концентраций альгината натрия и хитозана в воде формируется полиэлектролитный комплекс в виде бесцветного геля. На образование гелевых микросфер альгината натрия с хитозановым покрытием и без него оказывает влияние состав исходных реагентов и условия получения микросфер. Присутствие добавок

хитозана оказывает влияние на электронный спектр водного раствора цефотаксима вследствие межмолекулярного взаимодействия их функциональных групп. Модификация микросфер альгината кальция хитозаном приводит к увеличению времени высвобождения половины лекарственного средства в физиологический раствор с 30 до 86 мин. Установлено отклонение механизма высвобождения цефотаксима из полученных микросфер от классического механизма диффузии.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Нанотехнологии и наноматериалы» ФГБОУ ВО «КНИТУ».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Шилова Светлана Владимировна, д.х.н., доцент, профессор кафедры физической и коллоидной химии Казанского национального исследовательского технологического университета,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-8251>

Миргалеев Григорий Маратович, аспирант кафедры физической и коллоидной химии Казанского национального исследовательского технологического университета,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6524-7926>

Барабанов Вильям Петрович, д.х.н., проф., профессор кафедры физической и коллоидной химии Казанского национального исследовательского технологического университета,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1498-5122>

Список литературы

- [1] Павлюченко В. Н., Иванчев С. С., Примаченко О. Н., Хайкин С. Я., Даниличев В. Ф., Прошина В. С., Трунов В. А., Лебедев В. Т., Кульвелис Ю. В. Полимерные гидрогели для иммобилизации лекарственных веществ, обладающие эффектом памяти // Высокомолекуляр. соединения. 2011. Т. 53А.

- № 4. С. 560–573 [Pavlyuchenko V. N., Ivanchev S. S., Danilichev V. F., Proshina V. S., Primachenko O. N., Khaikin S. Y., Trunov V. A., Lebedev V. T., Kul' Velis Y. V. Polymer hydrogels with the memory effect for immobilization of drugs // *Polym. Sci. Ser. A*. 2011. V. 53. N 4. P. 323–335. <https://doi.org/10.1134/s0965545x11040080>].
- [2] Мударисова Р. Х., Бадыкова Л. А., Азаматова Г. А., Исламова Р. М., Азнабаев М. Т. Полимерные глазные пленки на основе поливинилового спирта и арабиногалактана с левофлоксацином // *ЖПХ*. 2013. Т. 86. № 4. С. 650–654 [Mударисова Р. Х., Бадькова Л. А., Азаматова Г. А., Азнабаев М. Т., Исламова Р. М. Polymeric eye films based on polyvinyl alcohol and arabinogalactan with levofloxacin // *Russ. J. Appl. Chem.* 2013. V. 86. N 4. P. 606–610. <https://doi.org/10.1134/S1070427213040289>].
- [3] Kajjari P. B., Manjeshwar L. S., Aminabhavi T. M. Novel pH- and temperature-responsive blend hydrogel microspheres of sodium alginate and PNIPAAm-g-GG for controlled release of isoniazid // *AAPS PharmSciTech*. 2012. V. 13. N 4. P. 1147–1157. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9838-8>
- [4] Григорьев Д., Мусабеков К. Б., Мусабеков Н. К., Кусаинова Ж. Ж. Иммобилизация противоопухолевого препарата циклофосамида в альгинате кальция // *Высокомолекуляр. соединения*. 2017. Т. 59А. № 4. С. 341–349 [Grigor'ev D., Musabekov K. B., Musabekov N. K., Kusainova Z. Z. The immobilization of antineoplastic drug cyclophosphamide in calcium alginate // *Polym. Sci. Ser. A*. 2017. V. 59. N 4. P. 506–514. <https://doi.org/10.7868/S2308112017040022>].
- [5] Lacerda L., Parize A. L., Fávere V., Laranjeira M. C. M., Stulzer H. K. Development and evaluation of pH-sensitive sodium alginate/chitosan microparticles containing the antituberculosis drug rifampicin // *Mater. Sci. Eng. A*. 2014. V. 39. P. 161–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.01.054>
- [6] Pawar V., Topkar H., Srivastava R. Chitosan nanoparticles and povidone iodine containing alginate gel for prevention and treatment of orthopedic implant associated infections // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. V. 115. P. 1131–1141. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.166>
- [7] Краюхина М. А., Самойлова Н. А., Ямсков И. А. Полиэлектролитные комплексы хитозана: формирование, свойства и применение // *Успехи химии*. 2008. Т. 77. № 9. С. 854–869 [Krayukhina M. A., Samoilova N. A., Yamskov I. A. Polyelectrolyte complexes of chitosan: Formation, properties and applications // *Russ. Chem. Rev.* 2008. V. 77. N 9. P. 799–813. <https://doi.org/10.1070/RC2008v077n09ABEH003750>].
- [8] Goycoolea F. M., Lollo G., Remuñan-Lopez C., Quaglia F., Alonso M. J. Chitosan–alginate blended nanoparticles as carriers for the transmucosal delivery of macromolecules // *Biomacromolecules*. 2009. V. 10. P. 1736–1743. <https://doi.org/10.1021/bm9001377>
- [9] Crank J. *The Mathematics of Diffusion*. Oxford: Clarendon Press, 1975.
- [10] Ritger P. L., Peppas N. A. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs // *J. Control. Release*. 1987. V. 5. N 1. P. 23–36. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90034-4](http://dx.doi.org/10.1016/0168-3659(87)90034-4)
- [11] Teng K., An Q., Chen Y., Zhang Y., Zhao Y. Recent development of alginate-based materials and their versatile functions in biomedicine, flexible electronics, and environmental uses // *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2021. V. 7. N 4. P. 1302–1337. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00116>
- [12] Шилова С. В., Миргалеев Г. М., Волкова М. В., Третьякова А. Я., Барабанов В. П. Биосовместимые системы доставки антибиотика цефотаксима на основе гелевых микрочастиц альгината кальция // *Вестн. технол. ун-та*. 2021. Т. 24. № 12. С. 56–59.
- [13] Кулапина О. И., Каренко В. А., Кулапина Е. Г. Исследование состояния некоторых цефалоспориновых антибиотиков в водных средах спектрофотометрическим методом // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2016. Т. 16. Вып. 2. С. 130–135. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2016-16-2-130-135>].
- [14] Мударисова Р. Х., Кулиш Е. И., Зинатуллин Р. М., Таминдарова Н. Э., Колесов С. В., Хунафин С. Н., Монакова Ю. Б. Исследование взаимодействия хитозана с цефотаксимом // *ЖПХ*. 2006. Т. 79. № 7. С. 1220–1222 [Mударисова Р. Х., Кулиш Е. И., Зинатуллин Р. М., Таминдарова Н. Э., Колесов С. В., Хунафин С. Н., Монакова Ю. Б. Interaction of chitosan with cefotaxime // *Russ. J. Appl. Chem.* 2006. V. 79. N 7. P. 1210–1212. <https://doi.org/10.1134/S1070427206070354>].
- [15] Иорданский А. Л., Заиков Г. Е., Берлин А. А. Диффузионная кинетика и гидролиз биоразлагаемых полимеров. Потеря массы и контроль высвобождения низкомолекулярных веществ // *Вестн. Казан. технол. ун-та*. 2015. Т. 18. № 2. С. 81–87.
- [16] Кулиш Е. И., Шуришина А. С., Колесов С. В. Особенности транспортных свойств лекарственных хитозановых пленок // *Высокомолекуляр. соединения*. 2014. Т. 56А. № 3. С. 282–288 [Кулиш Е. И., Шуришина А. С., Колесов С. В. Specific transport properties of medicinal chitosan films // *Polym. Sci. Ser. A*. 2014. V. 56. N 3. P. 289–295. <https://doi.org/10.7868/S2308112014030080>].
- [17] Singh B., Chauhan N. Preliminary evaluation of molecular imprinting of 5-fluorouracil within hydrogels for use as drug delivery systems // *Acta Biomater.* 2008. V. 4. N 5. P. 1244–1254. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.03.017>