

ТРАНСПОРТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛЕНОЧНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНА И ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА С МОКСИФЛОКСАЦИНОМ

© Л. А. Бадыкова, Р. Х. Мударисова, С. В. Колесов

Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71
E-mail: badykova@mail.ru

Поступила в Редакцию 6 мая 2022 г.
После доработки 7 сентября 2022 г.
Принята к публикации 7 сентября 2022 г.

На основе пектина и поливинилового спирта разработаны пленочные композиции с моксифлоксацином. Исследован процесс высвобождения моксифлоксацина из пленок с различным содержанием поливинилового спирта. Установлено, что изменение композиционного состава полимерных комплексов оказывает влияние на размеры надмолекулярных образований в композиционных пленках и в итоге на кинетику высвобождения моксифлоксацина. Методами электронной спектроскопии изучено комплексообразование полимеров с моксифлоксацином. Микробиологические испытания показали фармакологическую активность пленок на основе пектина и поливинилового спирта с моксифлоксацином.

Ключевые слова: *цитрусовый пектин; яблочный пектин; моксифлоксацин; комплексообразование; полимерные пленки*

DOI: 10.31857/S0044461822060056, EDN: DKDTBV

Аппликационные лекарственные формы, такие как полимерные пленки, нашли широкое применение в различных областях медицины. При использовании в качестве носителей лекарственных средств полимерные пленки обеспечивают повышенную концентрацию лекарственного вещества в месте аппликации, создавая условия для максимального терапевтического действия [1–3]. Основой для пленок могут быть либо индивидуальные полимеры, либо смеси полимеров, как природных, так и синтетических [4, 5]. В данной работе в качестве полимерного носителя в пленках с иммобилизованным лекарственным средством моксифлоксацин рассмотрена система пектин–поливиниловый спирт.

Пектины — природные полисахариды, главная цепь которых состоит из 1,4-связанных остатков α -D-галактуроновой кислоты, содержащих частично этерифицированные карбоксильные группы [6]. Это высокоэффективные природные сорбенты, способные поглощать и прочно удерживать различные химические соединения. Пектины обладают достаточно хорошими пленкообразующими свойствами, однако

пленки на основе пектинов быстро растворяются в воде. Модификация пленок иными водорастворимыми полимерами, например поливиниловым спиртом, может способствовать уменьшению растворимости.

Поливиниловый спирт имеет широкое практическое применение в медицине, он нетоксичен, биосовместим, обладает хорошими адгезионными свойствами. Соответственно использование пектинов в комбинации с поливиниловым спиртом в качестве полимерной матрицы представляется целесообразным.

Цель работы — исследование высвобождения моксифлоксацина из пленок на основе цитрусового и яблочного пектинов с поливиниловым спиртом.

Экспериментальная часть

В данной работе использовали цитрусовый ($M = 80\ 000$, степень этерификации 55%, Fooding Group Ltd) и яблочный ($M = 26\ 000$, степень этерификации 65%, FuYuan pectin industry Co Ltd) пектины, поливиниловый спирт марки 11/2 ($M = 48\ 000$, степень гидролиза 98%, АО «Невинномысский Азот»), лекар-

ственный препарат Вигамокс (рег. № ЛСР-003706/10, Alcon Laboratories Inc.), действующее вещество — моксифлоксацин (1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4aS, 7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты гидрохлорид). Моксифлоксацин относится к группе фторхинолонов IV поколения, проявляет высокую антибактериальную активность по отношению к различным группам микроорганизмов и широко применяется в медицинской практике. Препарат использовали без дополнительной очистки.

Размеры частиц исследуемых соединений в водном растворе определяли методом лазерного рассеяния на приборе Sald 7101 (Shimadzu). Длина волны полупроводникового лазера 375 нм, рабочий диапазон измерения диаметров частиц 10 нм–300 мкм. Мольное соотношение компонентов (z) определяли как отношение молярной концентрации пектина к молярной концентрации поливинилового спирта ($z = [\text{пектин}]/[\text{поливиниловый спирт}]$). Образцы сравнивали по модальному размеру частиц, которое соответствовало максимуму на дифференциальной кривой распределения. Ошибка измерения составляет 1%.

Для определения состава образующихся соединений моксифлоксацина с пектинами использовали спектрофотометрические методы изомолярных серий и мольных отношений. Суммарная концентрация полимеров и моксифлоксацина в изомолярной серии составляла $1 \cdot 10^{-5}$ моль·л⁻¹, молярные соотношения [полимер]/[моксифлоксацин] варьировали от 50/1 до 1/20. В сериях растворов с постоянной концентрацией моксифлоксацина, равной $1 \cdot 10^{-5}$ моль·л⁻¹,

концентрацию полимера изменяли от $0.25 \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹. Ионная сила составляла 0.1.

УФ-спектры растворов регистрировали в кварцевых кюветах на спектрофотометре UV-VIS SPECORD M-40 в области 290–295 нм.

Полимерные пленки, полученные из водных растворов цитрусового пектина и яблочного пектина с поливиниловым спиртом и моксифлоксацином, отливали на стеклянной подложке. Для приготовления пленок готовили водные растворы с суммарным содержанием смеси полимеров 3.04 ($z = 0.36$) и 3.38 мас% ($z = 0.18$), содержание моксифлоксацина составило 0.30 мас%. Пленки высушивали при температуре 25°C в вакууме до остаточной влажности 5–7%. Толщина пленок поддерживалась постоянной и равной 11–12 мкм.

ИК-спектры пленок регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR-Prestige-21 3600–700 см⁻¹ (табл. 1).

Набухание пленочных образцов изучали в воде при комнатной температуре весовым методом. Количество поглощенной пленками воды характеризовали величиной степени набухания: $B = m - m_0/m_0$, где m_0 и m — навеска пленки до и после набухания.

Кинетику высвобождения моксифлоксацина из пленок изучали спектрофотометрически по оптической плотности при $\lambda = 295$ нм.

Антимикробную активность образцов определяли на кафедре микробиологии и вирусологии Башкирского государственного медицинского университета диско-диффузионным методом. В качестве питательной среды был взят мясopептонный агар с глюкозой (ООО «НИЦФ», кат. номер 058103).

Таблица 1

Характеристические частоты основных функциональных групп моксифлоксацина и полимерных комплексов

Образец	ν , см ⁻¹
Моксифлоксацин	1707 (C=O в COO ⁻), 1624 (C=O), 1580–1440 (C=C _{Ar}), 1375, 1352, 1330 (C—N), 1053 (C—F)
Поливиниловый спирт + моксифлоксацин	3325 (OH), 1714 (C=O в COO ⁻), 1622 (C=O), 1570–1506 (C=C _{Ar}) 1373–1360, 1328, 1240 (C—N), 1093 (C—F)
Цитрусовый пектин + моксифлоксацин	3363 (OH), 1716 (C=O в COO ⁻), 1614 (C=O), 1550–1470 (C=C _{Ar}), 1373–1361, 1328, 1259 (C—N), 1016–1139 (C—O—C), 1099 (C—F)
Яблочный пектин + моксифлоксацин	3352 (OH), 1743 (C=O в COO ⁻), 1627 (C=O), 1550–1470 (C=C _{Ar}), 1369, 1328 (C—N), 1010–1112 (C—O—C), 1051 (C—F)
Поливиниловый спирт/цитрусовый пектин + моксифлоксацин	3400 (OH), 1732 (C=O в COO ⁻), 1631 (C=O), 1550–1470 (C=C _{Ar}) 1334 (C—N), 1000–1150 (C—O—C), 1024 (C—F)
Поливиниловый спирт/яблочный пектин + моксифлоксацин	3400 (OH), 1737 (C=O в COO ⁻), 1614 (C=O), 1550–1470 (C=C _{Ar}) 1330 (C—N), 1000–1155 (C—O—C), 1024 (C—F)

В качестве тест-культур использовали штаммы: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). В качестве контроля была взята пленка на основе поливинилового спирта (без пектина) с содержанием моксифлоксацина 0.30 мас%. В стерильные чашки Петри разливали мясопептонный агар толщиной 4 мм и засеивали чистые культуры бактерий методом «сплошного газона». Не позднее чем через 5 мин после инокуляции на поверхность питательной среды наносили изучаемые пленки. Непосредственно после аппликации чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч. После окончания инкубации оценивали размер зоны подавления роста микроорганизмов на месте аппликации исследуемых систем.

Обсуждение результатов

При разработке препаратов в форме лекарственной пленки немаловажным фактором является оценка скорости высвобождения препарата из полимерной матрицы. Как известно [7], на процесс высвобождения большое влияние оказывают размеры надмолекулярных образований. В связи с этим была исследована надмолекулярная структура данных полимерных систем в умеренно концентрированных водных растворах, использующихся в дальнейшем для формирования пленок. Макромолекулы пектина способны к образованию ассоциатов [8], поэтому можно предположить, что образующиеся в растворе надмолекулярные образования сохраняются и в сформированных пленках. Модальный размер частиц цитрусового пектина составляет 0.141 мкм, добавление поливинилового спирта к раствору пектина приводит к уширению распределения частиц и увеличению размеров надмолекулярных образований до 0.355 мкм (рис. 1).

Было показано [9], что при увеличении массовой доли поливинилового спирта в композиции происходят процессы структурообразования, связанные с перестройкой макромолекулярных ассоциатов пектина и гибкоцепного поливинилового спирта, вследствие чего и образуются более крупные структурные образования. Формирование таких ассоциатов обусловлено водородными связями и гидрофобными взаимодействиями макромолекул. Надмолекулярные образования в растворах композиций на основе яблочного пектина, молекулярная масса которого почти в 3 раза меньше, чем у цитрусового, характеризуются меньшими размерами (табл. 2). При уве-

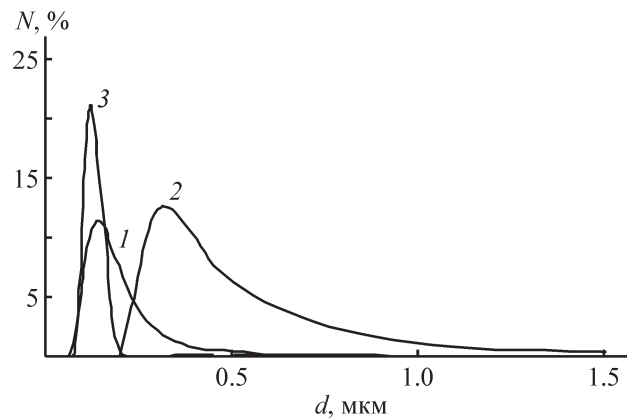


Рис. 1. Распределение микрочастиц по размерам.

1 — цитрусовый пектин, 2 — цитрусовый пектин/поливиниловый спирт, 3 — цитрусовый пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин; отношение цитрусовый пектин/поливиниловый спирт = 0.36.

личении содержания пектина, как цитрусового, так и яблочного, в смешанных интерполимерных образованиях размеры частиц ассоциатов уменьшаются.

В еще большей степени уменьшение размеров наблюдается в присутствии моксифлоксацина. Размеры интерполимерных ассоциатов на основе как цитрусового, так и яблочного пектинов уменьшаются в 1.6–2.5 раза до значения 0.112 мкм независимо от вида пектина и соотношения z . Полидисперсность в присутствии моксифлоксацина также снижается примерно в 2 раза. Видимо, между полимерами и моксифлоксацином возникают новые межмолекулярные связи, связанные с процессами комплексообразования, что в итоге приводит к сжатию макромолекулярных клубков, уменьшению размеров надмолекулярных частиц и сужению распределения.

Через 1 сут размеры ассоциатов цитрусового пектина с поливиниловым спиртом увеличиваются примерно на 2–4%, а яблочного пектина с поливиниловым спиртом — на 10–15%. В присутствии моксифлоксацина размеры не изменяются. Примечательно, что для обоих видов пектинов в присутствии моксифлоксацина достигаются сходные размерные характеристики надмолекулярной структуры растворов, на основании чего можно предположить, что и надмолекулярные структуры сформированных пленок будут близки.

Строение моксифлоксацина позволяет предположить его химическое взаимодействие с функциональными группами полимерных матриц. О взаимодействии полимеров с моксифлоксацином свидетельствуют данные УФ-спектроскопии. В УФ-спектре моксифлоксацина присутствует широ-

Таблица 2

Распределение макромолекул по размерам в растворах смеси полимеров с моксифлоксацином

Образец	Мольное отношение пектин/поливиниловый спирт z	Диаметр частиц макромолекул, * мкм				Полидисперсность** P
		d_{mod}	d_{10}	d_{50}	d_{90}	
Цитрусовый пектин		0.141	0.095	0.144	0.245	1.04
Цитрусовый пектин/поливиниловый спирт	0.36	0.282	0.248	0.355	0.668	1.18
	0.18	0.355	0.273	0.379	0.699	1.12
Цитрусовый пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин	0.36	0.112	0.084	0.106	0.152	0.64
	0.18	0.112	0.090	0.118	0.154	0.54
Яблочный пектин		0.130	0.085	0.133	0.220	1.02
Яблочный пектин/поливиниловый спирт	0.36	0.178	0.156	0.212	0.340	0.87
Яблочный пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин	0.18	0.224	0.160	0.219	0.356	0.89
	0.36	0.112	0.090	0.118	0.154	0.54
	0.18	0.112	0.086	0.107	0.123	0.35

* Модальные размеры (d_{mod}) надмолекулярных образований измерены через 1 ч после приготовления растворов; d_{10} , d_{50} и d_{90} — средние диаметры 10, 50 и 90% частиц.

** $P = (d_{90} - d_{10})/d_{50}$.

кая полоса поглощения при 295 нм, соответствующая поглощению ароматического остова фторхинолона. При добавлении полимера к раствору моксифлоксацина наблюдается возрастание интенсивности без изменения положения полосы поглощения моксифлоксацина. Происходящие спектральные изменения свидетельствуют о влиянии, оказываемом полимером на электронную систему моксифлоксацина, и образовании комплексного соединения [10].

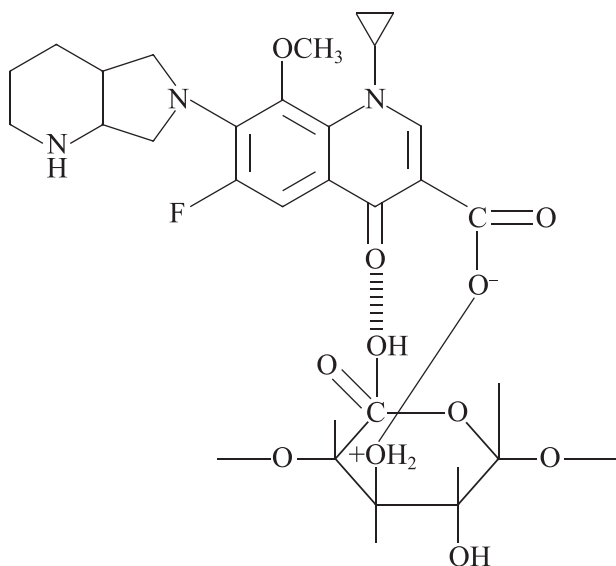
Факт образования комплексных соединений подтверждается данными ИК-спектроскопии. Основными характеристическими полосами поглощения моксифлоксацина в ИК-спектральной области являются 1707 и 1624 см^{-1} , соответствующие колебаниям карбоксильной и карбонильной групп хинолонового фрагмента; полосы поглощения при 1516 – 1435 см^{-1} относятся к колебаниям связи C—C в ароматической структуре хинолона; полоса поглощения 1052 – 1026 см^{-1} относится к колебаниям связи C—F. В присутствии пектина (цитрусового или яблочного) наблюдается уменьшение интенсивности основных полос поглощения моксифлоксацина в области 1300 – 1730 см^{-1} . Наиболее выражен этот эффект для полосы поглощения 1445 см^{-1} , соответствующей C—C колебаниям в ароматической структуре хинолона. В спектрах пектинов наблю-

дается значительное уменьшение интенсивности и сдвиг в коротковолновую область полосы поглощения C=O-группы и уширение полосы поглощения OH-группы. Вероятно, ароматическое ядро и карбоксильная группа хинолонового фрагмента моксифлоксацина участвуют в комплексообразовании с пектиновой матрицей. В ИК-спектрах комплекса поливиниловый спирт + моксифлоксацин наблюдаются аналогичные изменения, однако уменьшение интенсивности основных полос поглощения моксифлоксацина значительно меньше, чем в ИК-спектрах комплексов на основе пектинов.

В ИК-спектре тройных комплексов (поливиниловый спирт + цитрусовый/яблочный пектины + моксифлоксацин) наблюдается значительное уширение максимумов поглощения OH-групп (3500 – 3100 см^{-1}) полимеров и смещение полос поглощения C—O—C и C=O пектина, что может быть обусловлено образованием водородных связей как между функциональными группами полимеров, так и между функциональными группами полимеров и функциональными группами моксифлоксацина.

Исследование водных растворов полимеров с моксифлоксацином методами изомольярных серий и мольных отношений показало образование комплексных соединений состава 1:1 за счет донорно-акцепторного

взаимодействия карбонильной группы в пиридиновом фрагменте моксифлоксацина с карбоксильной группой пектина и дополнительного связывания карбоксильной группы моксифлоксацина с гидроксильной группой пектиновой матрицы в третьем положении. Данное взаимодействие можно представить следующей схемой:



В условиях практического применения высвобождение действующего вещества из пленки зависит в первую очередь от водопоглощения. Процесс высвобождения начинается со стадии сорбции воды пленкой и ее дальнейшего набухания (рис. 2). Водопоглощение на начальном этапе происходит достаточно быстро, и за 1 ч достигается практически равновесная в данных условиях степень поглощения влаги. Набухание сопровождается довольно значительным увеличением объема пленки, примерно в 5–6 раз, при этом сорбция воды зависит от состава композиции. В общем случае уменьшение содержания в пленке более гидрофильного пектина приводит к уменьшению степени набухания. Пленки яблочный пектин/поливиниловый спирт набухают в большей степени, чем пленки цитрусовый пектин/поливиниловый спирт.

Количество удерживаемой воды непосредственно влияет на процесс высвобождения моксифлоксацина из полученных композиций в водную среду (рис. 3, табл. 3). На кинетических кривых высвобождения моксифлоксацина из пленок фиксируются два участка: начальный период сравнительно быстрого высвобождения от 40 до 80% (в зависимости от вида пленки) количества введенного препарата и период последующего медленного высвобождения моксифлоксацина. Можно предположить, что на-

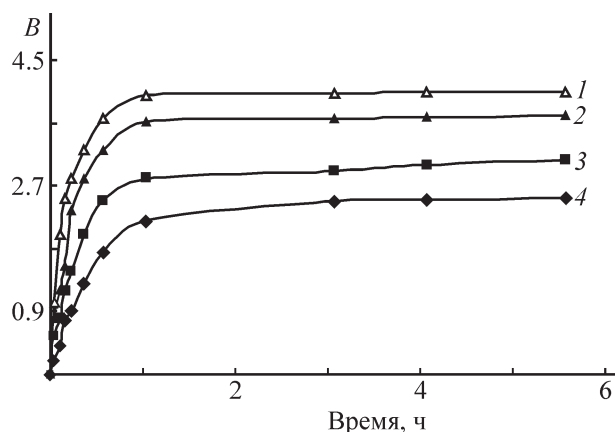


Рис. 2. Кривые набухания пленок.

1 — яблочный пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин, 2 — цитрусовый пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин, 3 — яблочный пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин, 4 — цитрусовый пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин.
Соотношение полимеров: 1, 2 — 0.36; 3, 4 — 0.18.

чальный период связан с диффузией из полимерной матрицы моксифлоксацина, химически не связанного с макромолекулами и находящегося в свободном виде в водной фазе набухшей пленки. После быстрого высвобождения химически не связанного моксифлоксацина из полимерной матрицы в объеме пленки устанавливается равновесная концентрация антибиотика, отвечающая устойчивости комплекса с макромолекулами.

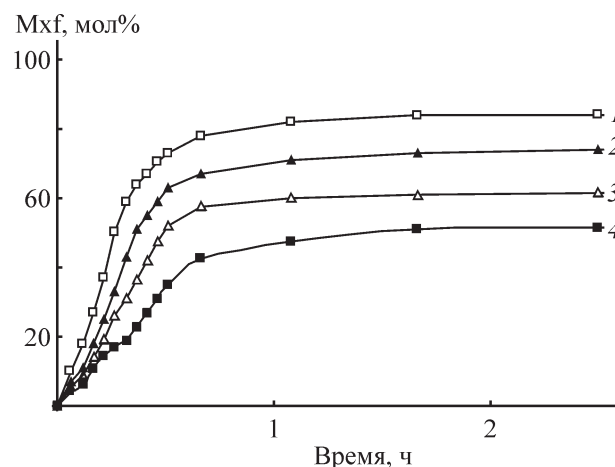


Рис. 3. Кинетика высвобождения моксифлоксацина из пленок.

1 — яблочный пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин, 2 — цитрусовый пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин, 3 — яблочный пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин, 4 — цитрусовый пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин.
Соотношение полимеров: 1, 2 — 0.36; 3, 4 — 0.18.

Таблица 3
Скорость высвобождения и предельный выход моксифлоксацина из пленок

Состав пленки	Отношение пектин/поливиниловый спирт	Время, сут	Количество выделившегося моксифлоксацина		Скорость высвобождения моксифлоксацина, мол%/мин
			мол%	мас%	
Цитрусовый пектин/поливиниловый спирт	0.18	1	55	55	0.004
		2	58	58	
		3	63	63	
		4	70	70	
		5	75	75	
	0.36	1	80	80	0.003
		2	83	83	
		3	87	87	
		4	92	92	
		5	96	96	
Яблочный пектин/поливиниловый спирт	0.18	1	70	70	0.002
		2	75	75	
		3	79	79	
		4	85	85	
		5	89	89	
	0.36	1	85	85	0.004
		2	90	90	
		3	98	98	
		4	98	98	
		5	98	98	

Начальная скорость выделения моксифлоксацина линейно зависит от количества удерживаемой пленкой воды (рис. 4).

Второй период характеризуется тем, что моксифлоксацин высвобождается со значительно меньшей и практически постоянной скоростью, не за-

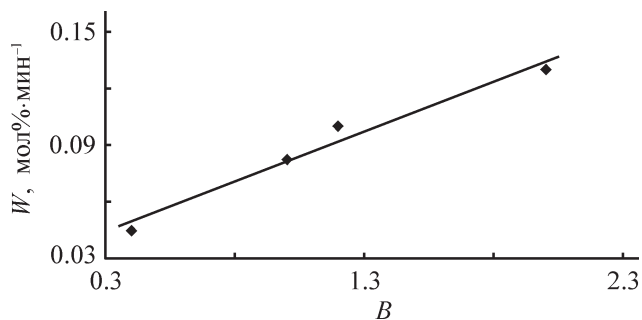


Рис. 4. Зависимость начальной скорости высвобождения W моксифлоксацина от степени набухания пленок.

висящей от характеристик пленок. Его медленная диффузия из пленки и соответствующее смещение равновесия и обеспечивает пролонгирование действия моксифлоксацина. Соответственно время пролонгирования зависит от количества антибиотика, остающегося в пленке после начального быстрого периода его высвобождения, что в свою очередь зависит от характеристик пленки. Более выраженный эффект будет достигаться для пленок с меньшей степенью набухания. Моксифлоксацин из пленок на основе яблочного пектина с поливиниловым спиртом высвобождается быстрее по сравнению с образцами на основе цитрусового пектина и поливинилового спирта.

Микробиологическое тестирование *in vitro* активности модельных пленок показало, что наибольшая зона подавления роста микроорганизмов наблюдалась при применении пленок на основе цитрусовый пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин (по

Таблица 4
Антимикробная активность образцов пленок

Микроорганизм	Зона задержки роста, мм				
	цитрусовый пектин/ поливиниловый спирт + мокси- флоксацин	яблочный пектин/ поливиниловый спирт + мокси- флоксацин	цитрусовый пектин/ поливиниловый спирт	яблочный пектин/ поливиниловый спирт	поливиниловый спирт + мокси- флоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	25	—	—	23
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23	21	—	—	22
<i>Serratia marcescens</i>	28	24	—	—	25
<i>Escherichia coli</i>	28	20	—	—	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	—	—	—	—

Примечание. «—» — отсутствие антимикробного действия.

сравнению с пленками на основе яблочный пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин) (табл. 4). Штаммы микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Serratia marcescens* обладают повышенной чувствительностью к пленке цитрусовый пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин и умеренной — к пленкам яблочный пектин/поливиниловый спирт + моксифлоксацин, *Staphylococcus epidermidis* показал умеренную чувствительность к тестируемым пленкам, а *Pseudomonas aeruginosa* оказалась резистентной ко всем пленкам.

Выводы

На основе полимерной композиции пектин/поливиниловый спирт с моксифлоксацином получены нерастворимые в воде полимерные пленки. При взаимодействии полимеров с моксифлоксацином образуются комплексы, размеры надмолекулярных образований которых зависят от композиционного состава матрицы и модификации моксифлоксацином. Увеличение содержания поливинилового спирта в полимерной матрице приводит к возрастанию размеров ассоциатов, а их модификация моксифлоксацином — к уменьшению размеров частиц примерно в 2–3 раза независимо от вида пектина.

Важным для практического использования полимерных композиционных пленок в качестве носителей лекарственных средств представляется обнаруженный факт способности моксифлоксацина, химически сопряженного с макромолекулами, влиять на процесс формирования надмолекулярных образований в исходных рабочих растворах смесей полиме-

ров и впоследствии на структуру композиционных пленок, определяющую высвобождение препарата и в итоге физиологическую активность.

Установлено, что полимерная композиция на основе цитрусового пектина способствует повышению антимикробной активности моксифлоксацина против штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Serratia marcescens*. Модифицированные пленки перспективны в качестве лекарственных форм пролонгированного действия. Преимущество полученных пленок заключается в более медленном процессе высвобождения лекарственного средства (в ~2 раза) по сравнению с пленками, например, на основе водорастворимых полимеров поливинилового спирта и арабиногалактана лиственницы сибирской.

Финансирование работы

Статья подготовлена в рамках выполнения программы ФНИ государственных академий на 2022/2024 гг. Гос.задание «Развитие фундаментальных основ управления структурой полимеров и кинетикой процесса в каталитической полимеризации, направленной модификации синтетических и биогенных полимеров и получение полимерных систем для биомедицинских приложений» № 1021062311391-0-1.4.4. Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

Конфликт интересов

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

Информация об авторах

Бадыкова Лилия Абдулхаевна, к.х.н.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3285>

Мударисова Роза Ханифовна, к.х.н.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-3124>

Колесов Сергей Викторович, д.х.н.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5790-3452>

Список литературы

- [1] Solis A. C., Bento D., Nunes S., Valente A., Pais A., Vitorino C. Rethinking transdermal drug delivery using PVA-NLC based films // *Polymer*. 2021. V. 230. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.124032>
- [2] Sabbagh F., Kim B. S. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems // *J. Controlled Release*. 2022. V. 341. P. 132–146. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.025>
- [3] Dong Z., Wang Q., Du Y. Alginate/gelatin blend films and their properties for drug controlled release // *J. Membr. Sci.* 2006. V. 280. N 1–2. P. 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.01.002>
- [4] Касаткина М. А., Буданцева Н. А., Кильдеева Н. Р. Получение биологически активных материалов на основе хитозана, модифицированных полисахаридами // *Хим.-фарм. журн.* 2016. Т. 50. № 4. С. 32–39 [Kasatkina M. A., Budantseva N. A., Kil'deeva N. R. Preparation of biologically active film-forming materials based on polyphosphate-modified chitosan // *Pharm. Chem. J.* 2016. V. 50. N 4. P. 250–257. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1432-z>].
- [5] Бочек А. М., Шевчук И. Л., Калюжная Л. М. Свойства водных растворов смесей карбоксиметилцеллюлозы разной степени ионизации с поливиниловым спиртом // *ЖПХ*. 2010. Т. 83. № 4. С. 660–665 [Bochek A. M., Shevchuk I. L., Kalyuzhnaya L. M. Properties of aqueous solutions of blends of polyvinyl alcohol with carboxymethyl cellulose ionized to various extents // *Russ. J. Appl. Chem.* 2010. V. 83. N 4. P. 712–717. <https://doi.org/10.1134/S1070427210040257>].
- [6] Оводов Ю. С. Современные представления о пектиновых веществах // *Биоорг. химия*. 2009. Т. 5. № 3. С. 293–310 [Ovodov Yu. S. Current views on pectin substances // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2009. V. 35. N 3. P. 269–284. <https://doi.org/10.1134/S1068162009030017>].
- [7] Бадыкова Л. А., Фатыхов А. А., Мударисова Р. Х. Полимерные композитные пленки на основе цитрусового пектина для регулируемой доставки цефтриаксона // *ЖОХ*. 2014. Т. 84. № 10. С. 1728–1733 [Badykova L. A., Fatykhov A. A., Mudarisova R. Kh. Polymer composite films based on citrus pectin for controlled delivery of ceftriaxone // *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. V. 84. N 10. P. 2004–2008. <https://doi.org/10.1134/S1070363214100247>].
- [8] Шелухина Н. П., Абаева Р. Ш., Аймухамедова Г. Б. Пектин и параметры его получения. Фрунзе: Илим, 1987. С. 3–10.
- [9] Рашидова С. Ш., Воропаева И. Л., Мухамеджанова М. Ю., Решетникова И. В., Рубан И. Н. Реологические свойства концентрированных растворов смесей лимонного пектина и гибкоцепных виниловых полимеров // *ЖПХ*. 2002. Т. 75. № 7. С. 1159–1163 [Rashidova S. Sh., Voropaeva I. L., Mukhamedzhanova M. Yu., Reshetnikova I. V., Ruban I. N. Rheological properties of concentrated solutions of mixtures of lemon pectin with flexible-chain vinyl polymers // *Russ. J. Appl. Chem.* 2002. V. 75. N 7. P. 1136–1140. <https://doi.org/10.1023/A:1020728716425>].
- [10] Эндрюс Л., Кифер Р. Молекулярные комплексы в органической химии / Пер. с англ. М. И. Калинкина, под ред. И. Н. Моисеева. М.: Мир, 1967. С. 27–43.