



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 4. С. 382–390

Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2021, vol. 21, iss. 4, pp. 382–390

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-4-382-390>

Научная статья

УДК 541(64+127)

Изучение процесса диффузии в пленках натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы — лекарственное вещество



А. С. Шуршина , Е. И. Кулиш

Башкирский государственный университет, Россия, 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

Шуршина Анжела Саматовна, кандидат химических наук, доцент кафедры высокомолекулярных соединений и общей химической технологии, anzhela_murzagil@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6737-7265>

Кулиш Елена Ивановна, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой высокомолекулярных соединений и общей химической технологии, onlyalena@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6440-0718>

Аннотация. В работе изучены транспортные свойства лекарственных пленок на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и антибиотика сульфата амикацина. Показано, что процессы сорбции паров воды такими пленками и выхода из них лекарственного вещества проходят в аномальном режиме диффузии, что объясняется замедленностью релаксационных процессов в стеклообразных полимерах, к которым относится и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы. Увеличение количества введенного лекарственного вещества сопровождается закономерным уменьшением значений коэффициентов диффузии, как сорбции паров воды, так и выхода амикацина из пленок. Отмечается, что сформированные пленки натриевая соль карбоксиметилцеллюлоза–сульфат амикацина в течение суток растворяются в воде и не обеспечивают пролонгированный выход лекарственного препарата. Для уменьшения растворимости пленок в воде была проведена поверхностная модификация полимерной пленки хлоридом кальция. Установлено, что модифицирование не приводит к смене режима диффузии, но сопровождается закономерным изменением коэффициентов диффузии – чем большее время сформированные пленки выдерживались в растворе хлорида кальция, тем меньшие значения имели коэффициенты диффузии сорбции паров воды лекарственными пленками и коэффициенты диффузии выхода лекарственного вещества амикацина из пленки. Утверждается, что поверхностная модификация полимерных пленок на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы является действенным способом придания им эффекта пролонгирования выхода лекарственного препарата.

Ключевые слова: полимерная пленка, модификация, доставка лекарств

Для цитирования: Шуршина А. С., Кулиш Е. И. Изучение процесса диффузии в пленках натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы — лекарственное вещество // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 4. С. 382–390. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-4-382-390>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Study of the diffusion process in films sodium salt of carboxymethyl cellulose – drug

A. S. Shurshina , E. I. Kulish

Bashkir State University, 32 Zaki Validi St., Ufa 450076, Russia

Anzhela S. Shurshina, anzhela_murzagil@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6737-7265>

Elena I. Kulish, onlyalena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6440-0718>

Abstract. The transport properties of medicinal films based on sodium salt of carboxymethylcellulose and the antibiotic amikacin sulfate have been studied in this work. It has been shown that the process of sorption of water vapor by such films and the release of a drug from them proceeds in an abnormal diffusion mode, which is explained by the slowdown of relaxation processes in glassy polymers, which include the sodium salt of carboxymethylcellulose. An increase of the amount of the introduced drug is accompanied by a regular decrease in the diffusion coefficients of both the process of sorption of water vapor and the release of amikacin from the films. It is noted that the formed films of sodium salt of carboxymethylcellulose-amikacin sulfate dissolve in water during the day and do not provide a prolonged release of the drug. To reduce the solubility of the films in water, the surface modification of the polymer film with calcium chloride has been carried out. It has been found that the modification does not lead to a change in the diffusion mode, but is accompanied by a regular change in the diffusion coefficients – the longer the formed films were kept in a calcium chloride solution, the lower the diffusion coefficients of the sorption of water vapor by medicinal films and the diffusion coefficients of the release of the drug amikacin from the film. It is argued that the surface modification of polymer films based on the sodium salt of carboxymethylcellulose is an effective way of imparting to them the effect of prolonging the release of a drug.

Keywords: polymer film, modification, drug delivery



For citation: Shurshina A. S., Kulish E. I. Study of the diffusion process in films sodium salt of carboxymethyl cellulose – drug. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 4, pp. 382–390. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-4-382-390>
This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Полимерные лекарственные формы с контролируемым высвобождением лекарственных препаратов вызывают на сегодняшний день большой интерес [1–6]. Подобные системы доставки лекарственных веществ (ЛВ) позволяют снизить уровень побочных эффектов от их применения, а также в ряде случаев осуществить адресную доставку непосредственно в очаг поражения [7].

На сегодняшний день сформулированы основные требования, которым должны соответствовать полимерные лекарственные формы [8–11]. К ним относят определенные физико-химические и физико-механические свойства, биодegradуемость и биосовместимость, возможность легкого и удобного применения и т.д. С учетом этих требований наиболее перспективными представляются системы доставки на основе полисахаридов [12–16], например, на основе наиболее распространенного полимера растительного происхождения – целлюлозы.

Одним из самых распространенных производных целлюлозы является натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), обладающая спектром ценных свойств [17, 18]. Об этом свидетельствуют регулярно появляющиеся новые обзоры, патенты и т.д. [19, 20]. Так, на основе КМЦ изготавливаются пленки, которые ускоряют образование и созревание новой ткани, активно влияют на процессы фибриллогенеза, а также обладают выраженным стимулирующим действием на репаративные процессы в инфицированных ранах кожи [21]. Гели на основе КМЦ применяются в качестве средства профилактики интраоперационного высыхания брюшины и образования послеоперационных спаек при операциях на органах, имеющих серозное покрытие [22–24]. В работах, посвященных КМЦ, подробно описаны методы химической модификации низкомолекулярными соединениями [25], методы механических воздействий [26], реологические исследования растворов [27]. Однако работ, посвященных изучению диффузионных характеристик матриц на основе КМЦ, на сегодняшний день явно не достаточно, а без них создание полимерных лекарственных форм с контролируемым выходом лекарственных препаратов, невозможно. В связи с этим целью данной работы стало изучение транспортных свойств лекарственных полимерных матриц на основе КМЦ, а также поиск методов, позволяющих их целенаправленно регулировать.

Материалы и методы

Объектом исследования стала КМЦ марки «Бланоза СМС 7НОФРН» со степенью замещения 80–95% и молекулярной массой 260000 производства «Ashland» (США). В качестве лекарственного вещества использовали сульфат амикацина (АМ). Лекарственное вещество использовали без дополнительной очистки.

Характеристическую вязкость разбавленных растворов полимеров определяли с помощью вискозиметра Уббелодде при температуре $T = (25 \pm 1) ^\circ\text{C}$, используя подход Баранова [28].

Для определения степени агрегации полимеров в растворе использовали методику, подробно описанную в работе [29].

Пленки получали методом полива раствора КМЦ на поверхность стекла чашки Петри. В качестве растворителя использовалась бидистиллированная вода. Концентрация КМЦ в исходном растворе составляла 1 г/дл. В случае приготовления лекарственно-наполненных пленок ЛВ, растворенное в небольшом количестве воды (2 мл), добавляли при перемешивании к раствору КМЦ непосредственно перед формированием пленок. Содержание лекарственного вещества в пленке составляло 0.01, 0.05 и 0.1 моль/моль КМЦ. Для уменьшения растворимости пленок в воде их модифицировали в 2% растворе хлорида кальция в течение 15, 30, 60 и 120 минут.

Транспортные свойства пленок оценивались по значению коэффициентов диффузии, определенных в опытах по сорбции паров воды и в эксперименте по высвобождению лекарственных веществ из пленок, которые оценивали согласно подходу Кранка [30].

Опыты по сорбции воды пленками КМЦ проводили при 100% влажности в термостатируемых условиях ($T = 25 ^\circ\text{C}$). Относительное количество воды m_t , поглощаемое пленочным образцом полимера к моменту времени t , определяли весовым методом, выдерживая пленочные образцы в эксикаторе в парах воды в течение определенного времени t и рассчитывали по формуле:

$$m_t = (\Delta m_t) / m_0,$$

где m_0 – исходная масса КМЦ в пленке, Δm_t – разница между массой пленки в момент времени t и исходной массой КМЦ в пленке.

Для изучения кинетики высвобождения лекарственного вещества образец пленки помещали в ячейку с дистиллированной водой. Вы-



деляющееся в водную фазу ЛВ регистрировали спектрофотометрически (на спектрофотометре «UV-2600» Shimadzu в области 220–400 нм) при длине волны, соответствующей максимуму поглощения лекарственного вещества в УФ-области спектра. Количество лекарственного вещества, высвободившегося из пленки к моменту времени t , оценивали по калибровочной зависимости.

Погрешность эксперимента при доверительной вероятности 0.95 и количестве параллельных опытов равных 5 не превышает 3%.

Результаты и их обсуждение

Перспектива использования пленок на основе КМЦ в качестве полимерных лекарственных форм с контролируемым выходом лекарственных препаратов в немалой степени обусловлена их хорошей влагопоглощающей способностью. Именно значительное набухание пленок в водной среде обеспечивает принципиальную возможность высвобождения ЛВ из полимерной матрицы, так как способность к набуханию в водной среде является необходимым условием, обеспечивающим диффузионный транспорт ЛВ из пленки полимера. Регулирование сорбционных свойств матрицы по сути позволяет осуществить контроль за скоростью высвобождения ЛВ из матрицы.

Поглощение паров воды пленками КМЦ соответствует процессу неограниченного набухания и заканчивается растворением пленки. А помещенная в водную среду пленка полностью растворяется в течение часа. В связи с этим ни о каком пролонгированном выходе ЛВ речи не идет, поэтому возникает необходимость модифицирования полимерной матрицы.

Зачастую роль модификаторов полимерной матрицы могут выполнять сами лекарственные вещества. Действительно, нами ранее было показано [31, 32], что антибиотики аминогликозидного ряда выполняют роль модификаторов для пленок хитозана, переводя их в нерастворимое состояние и пролонгируя выход лекарственного вещества.

В данной работе в качестве возможного модификатора также был использован антибиотик аминогликозидного ряда – АМ. Поскольку КМЦ представляет собой полиэлектролит, то введение ЛВ, представляющих собой электролиты, должно привести к изменению конформационного и надмолекулярного состояния полимера. Данные вискозиметрического анализа однозначно подтвердили, что АМ влияет и на конформационное, и на надмолекулярное состояние КМЦ в растворе. При введении в раствор КМЦ имеет место

закономерное уменьшение значений характеристической вязкости КМЦ (с 29.93 до 21.23), определяющее размер макромолекулярного клубка, и увеличение степени агрегации КМЦ в растворе по мере добавления в раствор ЛВ (с 1.00 до 1.82).

Однако, несмотря на изменения конформационного и надмолекулярного состояния КМЦ в растворе, в сформированной из раствора пленке наличие АМ сказывается как на сорбционной способности пленок, так и на их растворимости непринципиальным образом (рис. 1, 2). Например, введение АМ в количестве 0.1 моль на моль КМЦ приводит к тому, что пленка КМЦ, исходно растворяющаяся за 1 час, после введения ЛВ – в течение суток, но, тем не менее, полностью растворяется. При этом сорбция паров воды остается на прежнем высоком уровне.

Экспериментальные данные по сорбции паров воды пленками КМЦ были обработаны в рамках уравнения Ritger – Peppas [33]:

$$m_t/m_\infty = kt^n, \quad (1)$$

где m_t и m_∞ – текущее и равновесное количество продиффундировавшего в полимерную матрицу вещества, k – константа, связанная с параметрами взаимодействия полимер – диффундирующее вещество, n – показатель режима переноса вещества.

Значение степенного показателя n характеризует режим, в котором протекает диффузия. Так, в классическом диффузионном режиме решение уравнения Фика имеет вид $m_t/m_\infty \sim \sqrt{t}$, т.е. значение показателя n в уравнении (1) равно 0.5. В этом случае значения коэффициентов диффузии, рассчитанные на начальном D_a^s (условие $m_t/m_\infty \leq 0.5$) и на завершающем этапе диффузии D_b^s (условие $m_t/m_\infty > 0.5$), совпадают. Выполнение равенства $D_a^s = D_b^s$ свидетельствует об отсутствии каких-либо осложнений в диффузионной системе полимер – низкомолекулярное вещество. При любом отклонении от нормального (классического) режима диффузии значения показателя n не равны 0.5. Так, если под влиянием диффузанта меняется структура полимерной матрицы и скорость релаксационных переходов V_R в полимере меньше скорости диффузии V_D , показатель $n > 0.5$ и такая диффузия называется аномальной. Если скорость V_D оказывается меньше скорости V_R , то значение степенного показателя $n < 0.5$. Такой режим диффузии относят к псевдонормальному. При этом $D_a^s > D_b^s$.

Анализ процесса сорбции паров воды пленкой КМЦ показал, что диффузия паров воды в пленку индивидуальной КМЦ происходит в

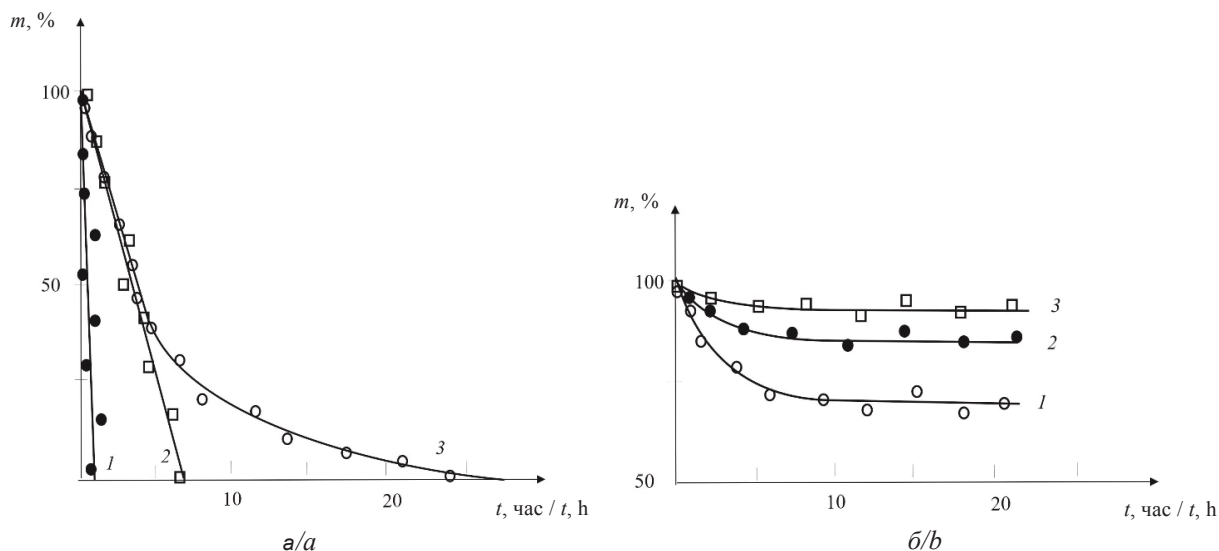


Рис. 1. Кривые потери массы пленками КМЦ–АМ: *a* – в мольном соотношении 1:0 (1), 1:0.01 (2) и 1:0.1 (3) от времени выдержки в воде; *b* – в мольном соотношении 1:0.01, прошедших модификацию раствором хлорида кальция в течение 15 (1), 30 (2) и 60 (3) минут

Fig. 1. Curves of weight loss of carboxymethylcellulose-amikacin films: *a* – in molar ratios of 1:0 (1), 1:0.01 (2), and 1:0.1 (3) versus exposure time in water; *b* – in a molar ratio of 1:0.01, modified with a calcium chloride solution for 15 (1), 30 (2) and 60 (3) minutes

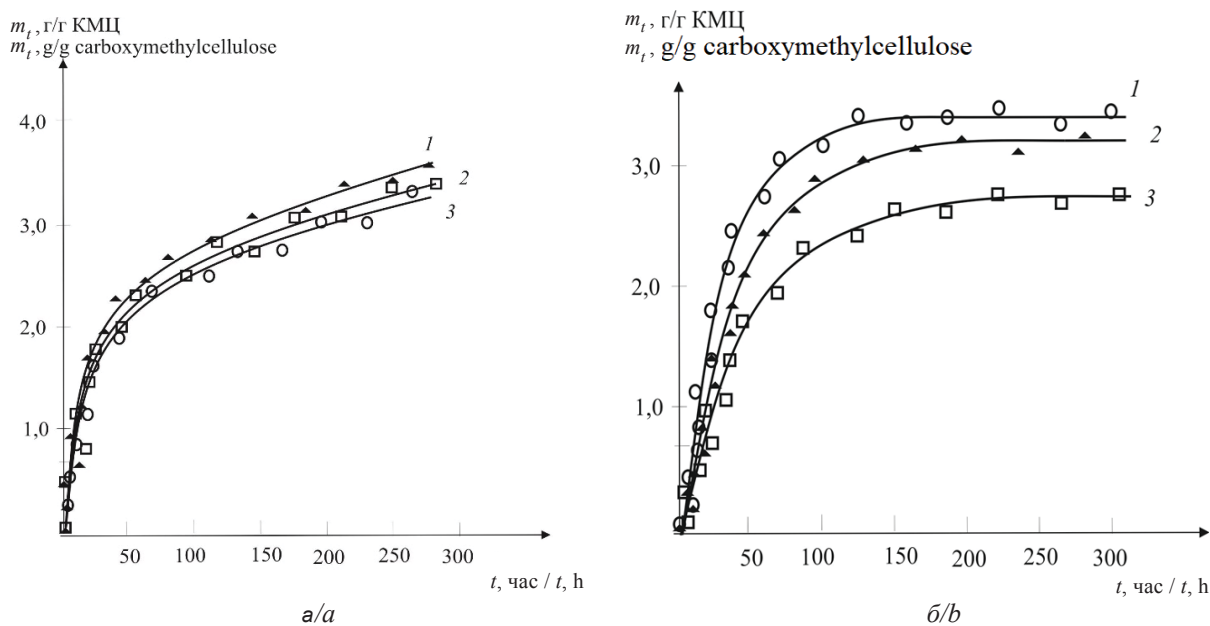


Рис. 2. Кинетические кривые сорбции паров воды пленкой КМЦ–АМ: *a* – с мольным соотношением 1:0 (1), 1:0.01 (2) и 1:0.1 (3); *b* – прошедших модификацию раствором хлорида кальция в течение 30 (1), 60 (2) и 120 (3) минут. Мольное соотношение КМЦ:АМ равно 1:0.01

Fig. 2. Kinetic curve of water vapor sorption by a carboxymethylcellulose-amikacin film: *a* – with a molar ratio of 1:0 (1), 1:0.01 (2), and 1:0.1 (3); *b* – modified with a calcium chloride solution for 30 (1), 60 (2), and 120 (3) minutes. The molar ratio of carboxymethylcellulose: amikacin is 1:0.01

аномальном режиме, что может быть связано с замедленностью релаксационных процессов в стеклообразных полимерах, к которым относится и КМЦ (табл. 1).

Обработка данных по кинетике сорбции паров воды в лекарственно наполненные пленки в координатах уравнения Ritger – Peppas показала, что введение АМ не приводит к изменению режи-



Таблица 1 / Table 1

Параметры сорбции паров воды пленками КМЦ–ЛВ
Parameters of water vapor sorption by carboxymethylcellulose–drug films

Состав пленки / Film composition	Концентрация ЛВ в пленке, моль/моль КМЦ / The concentration of the drug in the film, mol/mol carboxymethyl cellulose	Время модификации, мин / Modification time, min	n	$D_a^s \times 10^{11}$, см ² /с / sm ² /s	$D_b^s \times 10^{11}$, см ² /с / sm ² /s
КМЦ / carboxymethyl cellulose	0	0	0.84	3.76	4.56
		0	0.84	3.68	4.58
КМЦ-АМ / carboxymethyl cellulose-amikacin	0.01	15	0.74	3.22	4.33
		30	0.69	2.83	4.01
		60	0.63	2.66	3.73
		120	0.59	2.00	3.29
		0	0.83	3.58	4.31
	0.05	15	0.72	3.14	4.15
		30	0.68	2.78	3.86
		60	0.59	2.59	3.24
		120	0.54	1.62	2.86
		0	0.82	3.42	4.19
	0.1	15	0.70	3.01	4.03
		30	0.64	2.46	3.65
		60	0.55	2.00	3.03
		120	0.51	1.52	2.51
0		0.82	3.42	4.19	

ма сорбции и диффузия паров воды в полимерную матрицу, как и в пленку индивидуальной КМЦ, происходит в аномальном режиме (см. табл. 1). Рассчитанные значения коэффициентов диффузии на начальном и конечном участках кинетической кривой ($D_a^s < D_b^s$), также свидетельствуют о том, что процесс поглощения паров воды пленками КМЦ-АМ происходит в аномальном режиме.

Можно отметить, что введение ЛВ сопровождается закономерным уменьшением коэффициентов диффузии на начальном и конечном участках диффузии.

Поскольку модификация АМ не привела к ожидаемым результатам, был применен другой метод модификации – выдержкой сформированных пленок в растворе хлорида кальция. Обработка пленок КМЦ раствором CaCl_2 приводит к существенной потере растворимости пленок в воде (см. рис. 1, б). При этом кривые сорбции приобретают вид, характерный для ограниченно набухающих полимеров (см. рис. 2, б), но сохраняются хорошие сорбционные свойства пленок. Скорость сорбции и количество сорбированной воды с увеличением времени модифицирования уменьшаются.

Модифицирование матрицы раствором хлорида кальция сказывается и на значениях коэффициентов диффузии (см. табл. 1). Определение показателя n , характеризующего режим диффузии, показывает, что для всех систем сохраняется аномальный режим сорбции, но происходит уменьшение значений n . Чем больше время модифицирования и чем больше содержание ЛВ в пленке, тем меньше коэффициент диффузии, как на начальном, так и на конечном участках.

Важно то, что наблюдаемые изменения в процессе сорбции паров воды пленки КМЦ–АМ находят свое отражение и в кинетике выхода ЛВ из пленки. Как видно из рис. 3, а, на котором представлены типичные экспериментальные кривые выхода ЛВ из пленок КМЦ, не обработанных хлоридом кальция, процесс выделения ЛВ из пленки КМЦ происходит быстро. Увеличение количества вводимого ЛВ несколько уменьшает скорость высвобождения, но не меняет ситуацию в целом. Поскольку пленки являются растворимыми, скорость высвобождения ЛВ в этом случае определяется не диффузией ЛВ из пленки, а скоростью растворения полимерной матрицы.

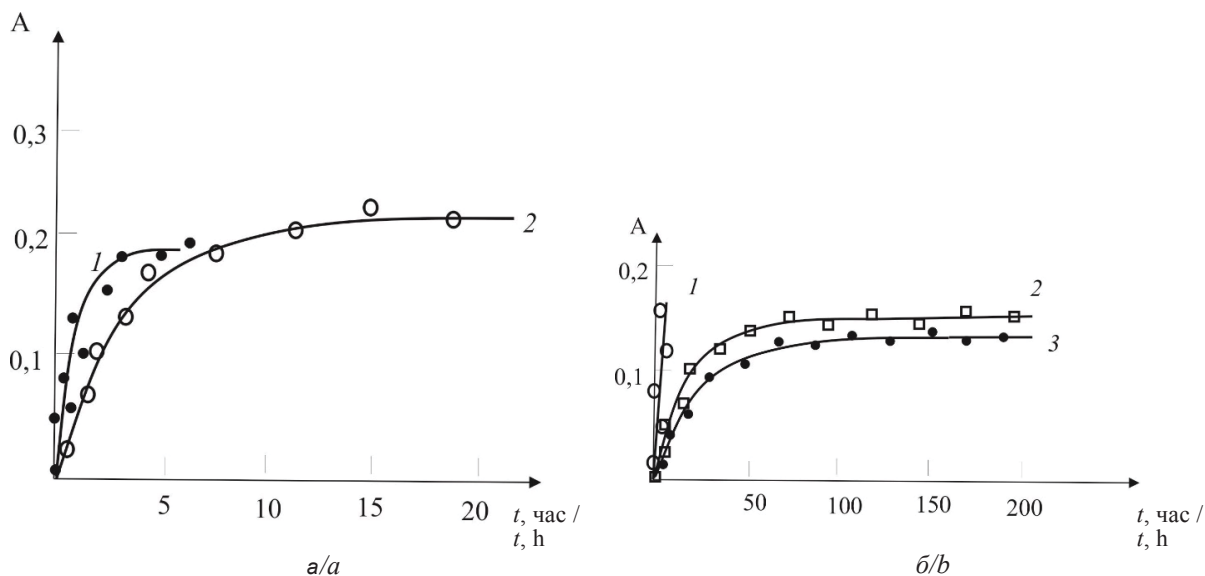


Рис. 3. Кинетические кривые высвобождения ЛВ из пленочных систем КМЦ–АМ: а – с мольным соотношением 1:0.01 (1) и 1:0.1 (2); б – с мольным соотношением 1:0.01, прошедших модифицирование раствором хлористого кальция в течение 0 (1), 30 (2) и 60 (3) минут

Fig. 3. Kinetic curves of drug release from carboxymethylcellulose–amikacin film systems: a – with molar ratios of 1:0.01 (1) and 1:0.1 (2); b – with a molar ratio of 1: 0.01, modified with a calcium chloride solution for 0 (1), 30 (2), and 60 (3) minutes

Стало быть, ни о каком пролонгировании выхода ЛВ из полимерной матрицы речь идти не может.

Однако, как видно из рис. 3, б, в том случае, когда пленка находится только частично в воде, диффузия ЛВ происходит существенно медленнее.

Таким образом, проведение поверхностного модифицирования сформированной пленки раствором хлорида кальция обеспечивает пролонгированное высвобождение ЛВ. При этом, как и при изучении процесса сорбции, обработка

данных по кинетике высвобождения ЛВ из полимерных матриц показала, что увеличение времени модификации приводит к уменьшению коэффициентов диффузии высвобождения ЛВ и изменению показателя *n* в уравнении Ritger – Peppas (табл. 2).

Поверхностная модификация полимерной матрицы в случае пленок КМЦ является действенным способом придания им эффекта пролонгирования выхода лекарственного препарата.

Таблица 2 / Table 2

Параметры высвобождения ЛВ из пленок КМЦ–ЛВ, прошедших модификацию раствором хлорида кальция
Parameters of drug release from carboxymethylcellulose–drug films modified with calcium chloride solution

Концентрация ЛВ в пленке, моль/моль КМЦ / The concentration of the drug in the film, mol/mol carboxymethyl cellulose	Время модификации, мин / Modification time, min	<i>n</i>	$D_a^s \times 10^{11}$, см ² /с / sm ² /s	$D_b^s \times 10^{11}$, см ² /с / sm ² /s
0.01	15	0.94	3.98	5.04
	30	0.90	3.71	4.88
	60	0.65	2.38	4.16
	120	0.63	1.97	3.87
0.1	15	0.79	3.78	4.94
	30	0.77	3.21	4.63
	60	0.61	2.14	4.02
	120	0.56	1.75	3.74



Выводы

1. Обнаружено, что процесс сорбции паров воды пленками индивидуальной КМЦ подчиняется аномально-диффузионному режиму. Введение лекарственного вещества – амикацина не сказывается на режиме сорбции и не приводит к существенному изменению в растворимости пленок, что, в свою очередь, не обеспечивает пролонгирования выхода лекарственных препаратов из пленок.

2. Показано, что обработка сформированных пленок раствором хлорида кальция сопровождается значительным уменьшением растворимости пленок в воде. При этом чем больше время модифицирования и чем больше содержание лекарственного вещества в пленке, тем меньше коэффициент диффузии, как на начальном, так и на конечном участках.

3. Установлено, что обработка сформированных пленок раствором хлорида кальция приводит к пролонгированию высвобождения АМ из пленок КМЦ в водную среду. Увеличение времени модифицирования и количества лекарственного вещества, введенного в пленку, приводит к закономерному уменьшению коэффициента диффузии, как на начальном, так и на конечном участках.

Список литературы

1. Biomedical polymers / ed. M. Jenkins. Cambridge, England: Woodhead Publishing Limited, 2007. 300 p.
2. Bajpai A. K., Shukla S. K., Bhanu S. Responsive Polymer in Controlled Drug Delivery // *Progr. Polym. Sci.* 2008. Vol. 33, № 1. P. 1088–1118. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2008.07.005>
3. Vilar G., Tulla-Puche J., Albericio F. Polymers and drug delivery systems // *Current Drug Delivery.* 2012. Vol. 9, № 4. P. 367–394. <https://doi.org/10.2174/156720112801323053>
4. Urich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R. S., Shakesheff K. M. Polymeric systems for controlled drug release // *Chem. Rev.* 1999. № 10. P. 3181–3198. <https://doi.org/10.1021/cr940351u>
5. Shaik M. R., Korsapati M., Panati D. Polymers in Controlled Drug Delivery Systems // *Intern. J. Pharm. Sci.* 2012. Vol. 2, № 4. P. 112–116.
6. Soppimath K. S., Aminabhavi T. M., Kulkarni A. R. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices // *J. of Controlled Release.* 2001. Vol. 70, № 1. P. 1–20. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(00\)00339-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00339-4)
7. Григорьева М. В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений // *Биотехнология.* 2011. Т. 4, № 2. С. 9–23.
8. Гумаргалиева К. З., Заиков Т. Е., Мусеев Ю. В. Макрокинетические аспекты биосовместимости и биodeградируемости полимеров // *Успехи химии.* 1994. Т. 63, № 10. С. 905–921. <https://doi.org/10.1070/RC1994v063n10ABEH000122>
9. Пхакадзе Г. А. Морфологические и биохимические аспекты биодеградации полимеров. Киев : Наукова думка, 1986. 152 с.
10. Laschke M. W., Menger M. D. Prevascularization in tissue engineering: Current concepts and future directions // *Biotechnology Advances.* 2016. Vol. 34, № 2. P. 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.004>
11. Place E. S., Evans N. D., Stevens M. M. Complexity in biomaterials for tissue engineering // *Nature Materials.* 2009. Vol. 8, № 6. P. 457–470. <https://doi.org/10.1038/nmat2441>
12. Johnson J. L., Jones M. B., Ryan S. O., Cobb B. A. The regulatory power of glycans and their binding partners in immunity // *Trends in Immunology.* 2013. Vol. 34, № 6. P. 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.01.006>
13. Wang D. Glyco-epitope Diversity: An Evolving Area of Glycomics Research and Biomarker Discovery // *Journal of Proteomics & Bioinformatics.* 2014. Vol. 7, № 2. <https://doi.org/10.4172/jpb.10000e24>
14. Pradines B., Bories C., Vauthier C., Ponchel G., Loiseau P. M., Bouchemal K. Drug-Free Chitosan Coated Poly(isobutylcyanoacrylate) Nanoparticles Are Active Against *Trichomonas vaginalis* and Non-Toxic Towards Pig Vaginal Mucosa // *Pharm Res.* 2015. Vol. 32, № 4. P. 1229–1236. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1528-7>
15. Dumitriu S. Polysaccharides. Structural diversity and functional versatility. N.Y. : Marcel Dekker, 2005. 1224 p.
16. Abou Taleb M. F., Alkahtani A., Mohamed S. K. Radiation synthesis and characterization of sodium alginate/chitosan/hydroxyapatite nanocomposite hydrogels: a drug delivery system for liver cancer // *Polym. Bull.* 2015. Vol. 72, № 4. P. 725–742. <https://doi.org/10.1007/s00289-015-1301-z>
17. Полимеры медицинского назначения / под ред. С. Манабу. М. : Медицина, 1981. 248 с.
18. Качева Н. И., Морозов С. В., Григорьев И. А., Могнонов Д. М., Колчанов Н. А. Модификация целлюлозы – перспективное направление в создании новых материалов // *Высокомолекулярные соединения. Сер. Б.* 2013. Т. 55, № 8. С. 1086–1107. <https://doi.org/10.7868/S0507547513070179>
19. Бондарь В. А., Казанцев В. В. Состояние производства простых эфиров целлюлозы // *Эфиры целлюлозы и крахмала: синтез, свойства, применение : материалы 10-й юбилейной Всерос. науч.-техн. конф. с междунар. участием (5–8 мая 2003 г.) / под ред. В. А. Бондаря. Суздаль, 2003. С. 9–26.*
20. Кряжев В. Н., Широков В. А. Состояние производства эфиров целлюлозы // *Химия растительного сырья.* 2005. № 3. С. 7–12.
21. Берченко Г. Н. Морфологические аспекты заживления осложнённых ран : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. 28 с.
22. Пат. 2352584 Российская Федерация, МПК C08B 15/04 A61L 15/60. Способ получения геля на основе карбоксиметилцеллюлозы.
23. Вербицкий Д. А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спайкообразования в брюшной полости : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. 19 с.



24. Wurster S. H., Bonet V., Mayberry A. Intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose administration prevents reformation of peritoneal adhesions following surgical lysis // *J. Surg. Res.* 1995. Vol. 59, № 1. P. 97–102. <https://doi.org/10.1006/jsre.1995.1138>
25. Трескова В. И., Шупина О. Т., Романова С. М. Взаимодействие натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с аллиламином // *Вестник технологического университета.* 2016. Т. 19, № 15. С. 184–187.
26. Падохин В. А., Ганиев Р. Ф., Кочкина Н. Е. Влияние механической активации на упруговязкие свойства растворов смесей крахмала и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы // *Доклады Академии наук.* 2007. Т. 416, № 2. С. 219–221.
27. Данилова М. М., Пешехонова А. Л., Климакова Т. В., Голубев А. М., Розанцев Э. Г. Влияние добавок полисахаридов на реологические характеристики водных растворов натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы // *Известия вузов. Пищевая технология.* 1994. № 1-2. С. 56–58.
28. Баранов В. Г., Френкель С. Я., Агранова С. А., Бресткин Ю. В., Пинкевич В. Н., Шабельс Б. М. Концентрационная зависимость вязкости растворов спирального полипептида // *Высокомолекулярные соединения.* Сер. Б. 1987. Т. 29, № 10. С. 745–747.
29. Arinshtein A. E. Effect of aggregation processes on the viscosity of suspensions // *Sov. Phys. JETP.* 1992. Vol. 74, № 4. P. 646–650.
30. Crank J. *The Mathematics of Diffusion.* Oxford : Clarendon Press, 1975. 422 p.
31. Kulish E. I., Shurshina A. S., Kolesov S. V. Specific feature of water vapor sorption by chitosan medicated films // *Russian Journal of Applied Chemistry.* 2013. Vol. 86, № 10. P. 1537–1544. <https://doi.org/10.1134/S107042721310011X>
32. Kulish E. I., Shurshina A. S., Kolesov S. V. Transport properties of chitosan–amikacin films // *Russian Journal of Physical Chemistry B.* 2014. Vol. 8, № 4. P. 596–603. <https://doi.org/10.1134/S1990793114040216>
33. Hall P. J., Thomas K. M., Marsh H. The relation between coal macromolecular structure and solvent diffusion mechanisms // *Fuel.* 1992. Vol. 71, № 11. P. 1271–1275. [https://doi.org/10.1016/0016-2361\(92\)90053-Q](https://doi.org/10.1016/0016-2361(92)90053-Q)
5. Shaik M.R., Korsapati M., Panati D. Polymers in Controlled Drug Delivery Systems. *Int. J. Pharm. Sci.*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. 112–116
6. Soppimath K. S., Aminabhavi T. M., Kulkarni A. R. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J. of Controlled Release*, 2001, vol. 70, no. 1, pp. 1–20. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(00\)00339-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00339-4)
7. Grigorieva M. V. Polymer systems with controlled release of biologically active compounds. *Biotechnology*, 2011, vol. 4, no. 2, pp. 9–23 (in Russian).
8. Gumargalieva K. Z., Zaikov T. E., Moiseev Yu. V. Macrokinetic aspects of biocompatibility and biodegradability of polymers. *Russian Chemical Reviews*, 1994, vol. 63, no. 10, pp. 905–921 (in Russian). <https://doi.org/10.1070/RC1994v063n10ABEH000122>
9. Pkhakadze G. A. *Morfologicheskie i biokhimicheskie aspekty biodegradatsii polimerov* [Morphological and Biochemical Aspects of Polymer Biodegradation]. Kiev, Naukova Dumka Publ., 1986. 152 p. (in Russian).
10. Laschke M. W., Menger M. D. Prevascularization in tissue engineering: Current concepts and future directions. *Biotechnology Advances*, 2016, vol. 34, no. 2, pp. 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.004>
11. Place E. S., Evans N. D., Stevens M. M. Complexity in biomaterials for tissue engineering. *Nature Materials*, 2009, vol. 8, no. 6, pp. 457–470. <https://doi.org/10.1038/nmat2441>
12. Johnson J. L., Jones M. B., Ryan S. O., Cobb B. A. The regulatory power of glycans and their binding partners in immunity. *Trends in Immunology*, 2013, vol. 34, no. 6, pp. 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.01.006>
13. Wang D. Glyco-epitope Diversity: An Evolving Area of Glycomics Research and Biomarker Discovery. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, 2014, vol. 7, no. 2. <https://doi.org/10.4172/jpb.10000e24>
14. Pradines B., Bories C., Vauthier C., Ponchel G., Loiseau P. M., Bouchemal K. Drug-Free Chitosan Coated Poly(isobutylcyanoacrylate) Nanoparticles Are Active Against *Trichomonas vaginalis* and Non-Toxic Towards Pig Vaginal Mucosa. *Pharm Res.*, 2015, vol. 32, no. 4, pp. 1229–1236. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1528-7>
15. Dumitriu S. *Polysaccharides. Structural Diversity and Functional Versatility.* New York, Marcel Dekker, 2005. 1224 p.
16. Abou Taleb M. F., Alkahtani A., Mohamed S. K. Radiation synthesis and characterization of sodium alginate/chitosan/hydroxyapatite nanocomposite hydrogels: a drug delivery system for liver cancer. *Polym. Bull.*, 2015, vol. 72, no. 4, pp. 725–742. <https://doi.org/10.1007/s00289-015-1301-z>
17. *Polimery meditsinskogo naznacheniya, pod red. S. Manabu* [Manabu S., ed. Polymers for Medical Purposes]. Moscow, Meditsina Publ., 1981. 248 p. (in Russian).
18. Tkacheva N. I., Morozov S. V., Grigoriev I. A., Mogonov D. M., Kolchanov N. A. Modification of cellulose is a promising direction in the creation of new materials. *High-molecular Compounds, Series B*, 2013, vol. 55, no. 8, pp. 1086–1107 (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0507547513070179>

References

1. Mike Jenkins, ed. *Biomedical Polymers.* Cambridge, England, Woodhead Publishing Limited, 2007. 300 p.
2. Bajpai A. K., Shukla S. K., Bhanu S. Responsive Polymer in Controlled Drug Delivery. *Progr. Polym. Sci.*, 2008, vol. 33, no. 1, pp. 1088–1118. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2008.07.005>
3. Vilar G., Tulla-Puche J., Albericio F. Polymers and drug delivery systems. *Current Drug Delivery*, 2012, vol. 9, no. 4, pp. 367–394. <https://doi.org/10.2174/156720112801323053>
4. Uhrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R. S., Shakesheff K. M. Polymeric systems for controlled drug release. *Chem. Rev.*, 1999, no. 10, pp. 3181–3198. <https://doi.org/10.1021/cr940351u>



19. Bondar V. A., Kazantsev V. V. The state of production of cellulose ethers. In: Bondar V. A., ed. *Ethers of Cellulose and Starch: Synthesis, Properties, Application: materials of the 10th anniversary All-Russia scientific and technical. conf. from int. participation (May 5–8, 2003)*. Suzdal, 2003, pp. 9–26 (in Russian).
20. Kryazhev V. N., Shirokov V. A. The state of production of cellulose ethers. *Chemistry of Vegetable Raw Materials*, 2005, no. 3, pp. 7–12 (in Russian).
21. Berchenko G. N. *Morphological Aspects of Complicated Wound Healing*. Thesis Diss. Dr. Sci. (Med.). Moscow, 1997. 28 p. (in Russian).
22. Pat. 2352584 Rossiyskaya Federatsiya, MPK C08B 15/04 A61L 15/60. *Sposob polucheniya gelya na osnove karboksimitilsellyulozy* [Method for Producing a Gel Based on Carboxymethyl Cellulose] (in Russian).
23. Verbitskiy D. A. *The Use of Carboxymethyl Cellulose Gel for the Prevention of Adhesion in the Abdominal Cavity*. Thesis Diss. Cand. Sci. (Med.). St. Petersburg, 2004. 19 p. (in Russian).
24. Wurster S. H., Bonet V., Mayberry A. Intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose administration prevents reformation of peritoneal adhesions following surgical lysis. *J. Surg. Res.*, 1995, vol. 59, no. 1, pp. 97–102. <https://doi.org/10.1006/jsre.1995.1138>
25. Treskova V. I., Shipina O. T., Romanova S. M. Interaction of sodium salt of carboxymethyl cellulose with allylamine. *Bulletin of Technological University*, 2016, vol. 19, no. 15, pp. 184–187 (in Russian).
26. Padokhin V. A., Ganiev R. F., Kochkina N. E. The effect of mechanical activation on the viscoelastic properties of solutions of mixtures of starch and sodium salt of carboxymethylcellulose. *Doklady Akademii Nauk*, 2007, vol. 416, no. 2, pp. 219–221 (in Russian).
27. Danilova M. M., Peshekhonova A. L., Klimakova T. V., Golubev A. M., Rozantsev E. G. The influence of polysaccharide additives on the rheological characteristics of aqueous solutions of sodium salt of carboxymethyl cellulose. *Izvestiya vuzov. Food Technology*, 1994, no. 1–2, pp. 56–58 (in Russian).
28. Baranov V. G., Frenkel S. Ya., Agranova S. A., Brestkin Yu. V., Pinkevich V. N., Shabsels B. M. Concentration dependence of the viscosity of spiral polypeptide solutions. *High-molecular Compounds, Series B*, 1987, vol. 29, no. 10, pp. 745–747 (in Russian).
29. Arinshtein A. E. Effect of aggregation processes on the viscosity of suspensions. *Sov. Phys. JETP*, 1992, vol. 74, no. 4, pp. 646–650.
30. Crank J. *The Mathematics of Diffusion*. Oxford, Clarendon Press, 1975. 422 p.
31. Kulish E. I., Shurshina A. S., Kolesov S. V. Specific feature of water vapor sorption by chitosan medicated films. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2013, vol. 86, no. 10, pp. 1537–1544. <https://doi.org/10.1134/S107042721310011X>
32. Kulish E. I., Shurshina A. S., Kolesov S. V. Transport properties of chitosan–amikacin films. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 2014, vol. 8, no. 4, pp. 596–603. <https://doi.org/10.1134/S1990793114040216>
33. Hall P. J., Thomas K. M., Marsh H. The relation between coal macromolecular structure and solvent diffusion mechanisms. *Fuel.*, 1992, vol. 71, no. 11, pp. 1271–1275. [https://doi.org/10.1016/0016-2361\(92\)90053-Q](https://doi.org/10.1016/0016-2361(92)90053-Q)

Поступила в редакцию 21.06.21, после рецензирования 28.06.21, принята к публикации 28.06.21
Received 21.06.21, revised 28.06.21, accepted 28.06.21