

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ АЦИКЛОВИРА С КРАХМАЛОМ И КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗОЙ

© 2024 г. Т. В. Крюк^а, Т. Н. Попырина^{а, б, *}, Н. А. Романенко^а,
П. Л. Иванов^{а, б}, Н. Б. Свищева^б, Т. А. Аكوпова^б, М. А. Хавпачев^{а, б}

^аИнститут физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко,

283048 Донецк, ул. Р. Люксембург, 70

^бИнститут синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук

117393 Москва, Профсоюзная ул., 70

*e-mail: tanjapopyrina@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.04.2024 г.

После доработки 02.05.2024 г.

Принята к публикации 20.05.2024 г.

Получены твердые дисперсии на основе ацикловира и полисахаридов крахмала и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с применением методов механохимии. При совместной механической обработке лекарственного вещества и полимеров в шаровой мельнице, экструдере и в ячейке для импульсного механического воздействия происходит аморфизация ацикловира с последующим равномерным распределением в полимерной матрице. По совокупности данных исследований образцов методами ИК- и УФ-спектроскопии, ДСК и РСА установлено наличие межмолекулярного взаимодействия между полисахаридной матрицей и лекарственным веществом. Полученные материалы можно рассматривать как потенциальную систему для дальнейших исследований твердых лекарственных форм ацикловира с повышенной биодоступностью.

DOI: 10.31857/S2308112024020034, EDN: MZKWZR

ВВЕДЕНИЕ

Ацикловир — противовирусный препарат, обладающий высокой селективностью и низкой токсичностью, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения [1]. Пероральная биодоступность ацикловира достаточно низкая (10–30%), поэтому требуется введение высоких доз лекарственного вещества с частотой три или четыре раза в день, что приводит к потенциальным системным побочным эффектам, почечной недостаточности или нейротоксичности, а резистентность к лечению повышается [2].

Для улучшения растворимости фармацевтических субстанций применяют различные технологии. Одной из наиболее результативных считается включение лекарственного вещества в полимерные системы доставки лекарств, такие как твердые дисперсии. Эти системы имеют множество

преимуществ, в том числе гомогенное и равномерное распределение небольших количеств малорастворимого лекарственного вещества в твердом состоянии, физическую стабилизацию аморфного лекарственного вещества, повышение его смачиваемости и пористости, уменьшение размера частиц до молекулярных уровней и, следовательно, увеличение скорости растворения [3, 4].

К носителям, которые используются в твердых дисперсиях, предъявляется ряд требований: они должны быть водорастворимыми или набухающими, экономичными, фармакологически инертными, нетоксичными, термостабильными и химически совместимыми с лекарственным веществом [5]. Вместе с правильным выбором носителей ключевым фактором для получения эффективных твердых дисперсий является технология их получения. В частности, известно об успешной разработке твердых дисперсий ацикловира с полиэтиленгликолем, поливинилпирролидоном,

β -циклодекстрином методом испарения растворителя [6–8], с гидроксилпропилметилцеллюлозой — методом гелевого захвата [9]. При этом отчетливо прослеживается тенденция внедрения в разработку систем доставки ацикловира концепции экологически чистого дизайна химических продуктов и процессов.

Разработка новых систем и способов доставки ацикловира на основе технологий “зеленой” химии не теряет своей актуальности. Такие подходы предполагают отказ от использования органических растворителей, увеличение биодоступности препарата, а, следовательно, снижение эффективной терапевтической дозы, и, кроме того, сокращение стадий фармацевтических производств. Для приготовления твердых дисперсий ацикловира с полимерами было предложено соизмельчение компонентов в ступках [8, 10] и шаровых мельницах [11, 12]. Во всех случаях отмечается улучшение биодоступности лекарственного вещества, при этом усиление данного эффекта достигается с ростом интенсивности и продолжительности механического воздействия на смесь реагентов.

После слабого механического воздействия (растирание в ступке) на смеси ацикловира с ПЭГ-6000 (массовое соотношение 1 : 4) и неионогенным полимером Плюроник F-127 (массовое соотношение 1 : 9) растворимость ацикловира увеличивается в 2.8 и 2.3 раза соответственно [8, 10]. Измельчение в аппаратах мельничного типа в большей степени снижает кристалличность лекарственного вещества, улучшает его смачиваемость и межмолекулярное связывание с носителем, что способствует повышению растворимости. Так, при измельчении в вибрационной шаровой мельнице ацикловира с различными гидрофильными полимерами после 30 мин механообработки в раствор переходит ~20% фармацевтической субстанции [12], после 3 ч обработки — до 100% [11]. Можно предположить, что эффективным способом получения твердых дисперсий ацикловира будет комбинированное действие на его смеси с полимерами ударно-сдвиговых деформаций и давления.

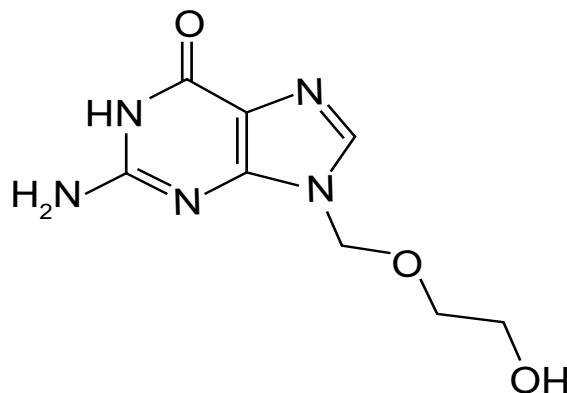
Цель настоящей работы — получение твердых дисперсий ацикловира с крахмалом и натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с применением твердофазных механохимических методов, предполагающих проведение процесса смешения ниже температуры плавления реагентов в отсутствие растворителей и сокращение продолжительности процесса до нескольких минут. Одним из таких способов может служить

реакционная экструзия твердых смесей компонентов при воздействии давления и сдвиговых напряжений. Механическое воздействие в условиях твердофазного синтеза приводит к разрушению межмолекулярных водородных связей, аморфизации структуры полимеров и мономеров [13, 14], тем самым способствуя увеличению реакционной способности их функциональных групп. Выбор полисахаридов в качестве полимерной матрицы обусловлен несколькими факторами. Крахмал является широко доступным природным полимером, а КМЦ — одним из крупнотоннажных продуктов переработки целлюлозы, которая, как и крахмал, относится к важнейшим полимерам, возобновляемым в естественных условиях. Смеси этих полисахаридов могут служить основой для получения экологически безопасных биоразлагаемых материалов с требуемыми физико-химическими и механическими свойствами для использования в системах доставки лекарств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

В работе использовали ацикловир с содержанием основного вещества $\geq 99\%$ и температурой плавления 247.2°C CAS 59277-89-3, (“Sigma-Aldrich”, США), натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (“Ashland”, США) и кукурузный крахмал (“ПромАгроПак”, Россия) без дополнительной очистки. Использовали равное по массе соотношение полимеров во всех экспериментах; содержание ацикловира в смесях составляло 2 мас. % от общей массы полимеров. Структурная формула ацикловира (2-амино-9-((2-гидроксиэтокси)метил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он) представлена ниже. (см. схему 1.)



Методы

Механическая обработка смесей твердых реагентов. Механическую обработку смеси крахмал–КМЦ–ацикловир проводили при воздействии давления и сдвиговых напряжений на твердые смеси реагентов с использованием следующего оборудования: опытно-промышленного двухшнекового экструдера ZE-40 ("Berstorff", Германия) с однонаправленным вращением шнеков и контролируемым нагревом зон (диаметр шнеков 40 мм, скорость вращения 60 об./мин, температура в зонах экструдера 50°C, время экструзии порядка 10 мин, масса смеси 510 г); шаровой мельницы "Fritsch Pulverisette 0" (Германия), реактор – нержавеющая сталь, масса шара 0.5 кг, диаметр шара 50 мм, вибрация 3000–3500 об./мин, время обработки 10 мин, масса смеси 0.12 г; ячейки для импульсного механического воздействия, давление реологического взрыва образца 2 ГПа, силу импульса регистрировали с помощью осциллографа "Tektronix MSO2012" (США).

Получение макропористых губчатых материалов. Микропористые губчатые материалы получали таким образом: 20 г экструдированного материала растворяли в 500 мл дистиллированной воды при температуре 85°C при постоянном перемешивании. Полученный вязкий раствор выливали на металлические поддоны, покрытые алюминиевой фольгой, замораживали и сушили под вакуумом в камере для лиофильной сушки ЛФ-06П (Россия).

Физико-химические методы исследования. Порошкообразные образцы перед анализом выдерживали в течение 1 сут. в эксикаторе над P₂O₅. ИК-спектры записывали на спектрофотометре "TENSOR 27 FT-IR" (Германия) в спектральной области 550–4000 см⁻¹ при разрешении 4 см⁻¹. Регистрацию и обработку спектров проводили с помощью пакета программ "Win-IR" версия 4 ("Bio-Rad, Digilab Division"). Калориметрические исследования выполняли на синхронном термоанализаторе "NETZSCH STA 449 F3 Jupiter" (Германия) в алюминиевых тиглях (атмосфера аргона, температурный интервал 20–320°C, скорость нагревания 10°C/мин). Рентгеноструктурные исследования проводили на дифрактометре "D8 Advance" (Германия) с вращением образца методом съемки "на просвет" в диапазоне углов рассеяния 2 θ = 10°–50° с фокусирующим германиевым кристаллом-монокроматором на первом пучке (CuK α –излучение, длина волны λ = 0.1542 нм).

Спектры поглощения водных растворов измеряли на спектрофотометре "Shimadzu UV 2501 PC"

(Япония) в кварцевой кювете толщиной 1 см в диапазоне λ = 200–350 нм.

Электронно-микроскопические исследования выполняли с помощью растрового (сканирующего) электронного микроскопа JSM-5300LV (Япония). Для анализа использовали образцы губчатых материалов размером 1 × 1 см, покрытые 10 нм золота.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полимеры во время механической обработки подвергаются пластической деформации, сопровождающейся накоплением дефектов в кристаллической структуре, что приводит к ее разупорядочению. В частности, при механической обработке крахмала в планетарной шаровой мельнице уменьшается размер зерен и увеличивается содержание аморфной фазы [15], в результате гидратирующие и пастообразующие свойства нативного крахмала изменяются [16]. При этом снижение кристалличности зависит от продолжительности [17] и вида [18] прилагаемого внешнего воздействия. В связи с этим для получения твердых дисперсий были рассмотрены различные механохимические подходы: смесь, состоящую из крахмала, КМЦ и ацикловира подвергали воздействию ударно-сдвиговых нагрузок в шаровой мельнице, непрерывному деформированию под давлением в экструдере и импульсному воздействию в ячейке с использованием наковален Бриджмена при давлении реологического взрыва 2 ГПа.

ИК-спектроскопия

На первом этапе исследования было установлено, что механообработка не приводит к изменению химической структуры ацикловира. В ИК-спектре вещества (рис. 1, спектр 1) присутствуют полосы поглощения в области 3500–3100 см⁻¹ (валентные колебания групп NH первичных и вторичных аминов) и 3080–3030 см⁻¹ (валентные колебания групп СН ароматического кольца), полосы при 2687, 1691, 1647, 1045 см⁻¹ относятся к колебаниям связей C–H, C=O, N–H, C–O–C соответственно [6, 19]. Полосы OH-группы были обнаружены при 1541 и 1574 см⁻¹, СН-группы ацикловира (деформационные) – при 1344 см⁻¹ [20]. После обработки ацикловира в шаровой мельнице контур ИК-спектра полностью сохраняется; незначительные изменения в области 3500–3000 см⁻¹ могут быть связаны с таутомерией в бензольном кольце ацикловира [21].

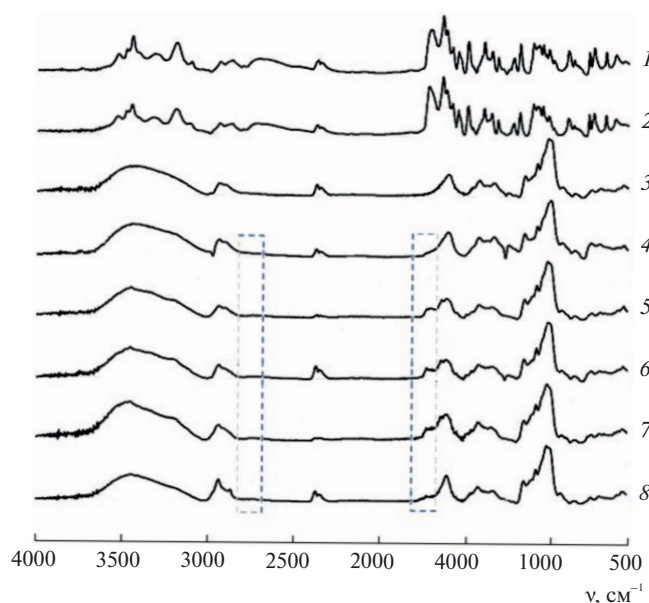


Рис. 1. ИК-спектры ацикловира до (1) и после механообработки в шаровой мельнице (2), смеси крахмал–КМЦ (3), смеси крахмал–КМЦ–ацикловир до (4) и после механообработки в экструдере (5), шаровой мельнице (6), реологического взрыва (7), а также губки из экструдата (8). Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

ИК-спектр смеси крахмал–КМЦ (рис. 1, спектр 3) содержит характеристические полосы поглощения основной цепи полисахаридов, такие как широкая полоса валентных колебаний гидроксильных групп, включенных во внутримолекулярные и межмолекулярные водородные связи, симметричные и асимметричные валентные колебания метиленовых групп ($2880\text{--}2930\text{ см}^{-1}$), сопровождаемые деформационными колебаниями в области $1430\text{--}1420\text{ см}^{-1}$, а также валентными колебаниями связей C--O--C кольца и гликозидных групп в области $1150\text{--}1070\text{ см}^{-1}$ [22]; полоса поглощения при 1585 см^{-1} принадлежит карбонильной группе сложноэфирной связи, включенной во внутримолекулярную водородную связь. В ИК-спектре физической смеси крахмал–КМЦ–ацикловир (рис. 1, спектр 4) полосы поглощения, принадлежащие ацикловиру, не выражены, что обусловлено малой концентрацией лекарственного вещества. Исключение составляет изменение соотношения интенсивностей поглощения метиленовых групп за счет наложения низкочастотной полосы валентных колебаний CH -групп ацикловира и высокочастотное плечо к полосе поглощения карбонила сложноэфирной связи КМЦ, соответствующее поглощению групп C=O ацикловира. После механического воздействия

в ИК-спектрах смеси наблюдали ряд изменений, связанных с перераспределением водородных связей. В частности, в спектрах продуктов присутствуют широкие комплексные полосы в областях $1705\text{--}1590\text{ см}^{-1}$ и $2770\text{--}2720\text{ см}^{-1}$ (рис. 1, спектры 5–8), а также комбинированная полоса валентных колебаний групп NH при $3100\text{--}3200\text{ см}^{-1}$, отсутствующие в спектре физической смеси компонентов. Наблюдаемые изменения свидетельствуют о комплексообразовании между гидроксильными и карбоксилатными группами полисахаридов и группами NH ацикловира [23]. Также в спектрах продуктов присутствуют полосы амидной связи (1650 и 1550 см^{-1} (Амид I и Амид II соответственно)), что может свидетельствовать о наличии ковалентного связывания ацикловира при взаимодействии с карбоксильными группами КМЦ после механообработки (рис. 1, спектр 5). Процессы, происходящие при реакционном смешении компонентов в экструдере, представляли наибольший интерес из-за простоты и возможности быстрого перехода к технологическим решениям, поэтому свойства экструдированного образца изучали в ходе дальнейших исследований.

Рентгеноструктурный анализ

Из литературных данных известно, что ацикловир может находиться в различных кристаллических формах, обозначаемых как формы I, II, III, IV, V и VI. По данным РСА (рис. 2, кривая 1), для исследуемого образца ацикловира наиболее интенсивные кристаллические пики проявляются при значениях $2\theta = 10.49^\circ$, 23.85° , 26.13° и 29.26° , что соответствует пикам полиморфной модификации V [19]. Дифрактограмма физической смеси полисахаридов с лекарственным веществом (рис. 2, кривая 2) демонстрирует наложение аморфного гало полимеров-носителей и основных рефлексов кристаллической структуры ацикловира при сохранении неизменности их положения, что соответствует низкой концентрации лекарственного вещества в составе полимерной матрицы.

На дифрактограмме смеси компонентов после обработки в экструдере (рис. 2, кривая 3) присутствуют более широкие и менее интенсивные рефлексы ацикловира, что указывает на взаимодействие между компонентами, приводящее к снижению степени их кристалличности либо уменьшению размера кристаллитов лекарственного вещества [24, 25]. Интенсивность рефлексов, относящихся к кристаллической форме ацикловира, в экструдате намного меньше по сравнению с интенсивностью

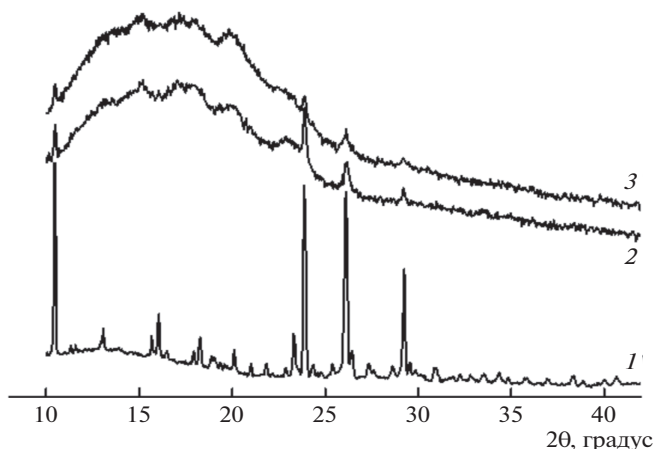


Рис. 2. Дифрактограммы ацикловира (1), смеси крахмал–КМЦ–ацикловир до (2) и после (3) обработки в экструдере.

рефлексов исходного лекарственного вещества, т.е. большая часть лекарственного вещества перешла в аморфное состояние, а кристаллическая структура лекарственного вещества в целом стала более дефектной. Новых рефлексов ацикловира не наблюдали, что свидетельствует об отсутствии полиморфных переходов. Этот результат можно объяснить использованием гидрофильного носителя, который стабилизирует лекарственное вещество, избегая фазовых переходов, как это наблюдали авторы [11] для ацикловира после обработки в шаровой мельнице. Результаты РСА позволяют предположить, что часть лекарственного вещества, перешедшая

в аморфную форму, молекулярно диспергирована внутри полимерной матрицы [26].

Термический анализ

На рис. 3 представлены термограммы исходного ацикловира и в смеси после обработки в экструдере.

Данные ДСК ацикловира соответствуют поведению при нагревании его полиморфной модификации V [21]: в интервале температур 108–144°C происходит переход гидратированной формы в безводную [27], в области 183–203°C – переход нестабильной низкотемпературной формы в стабильную высокотемпературную [28], при 247.2°C – плавление с последующим разложением. На термограммах экструдированного материала имеется широкий эндотермический пик (изменение энтальпии –98.1 Дж/г) с максимумом при 130.8°C, соответствующий удалению сильносвязанной воды из образца [29], и экзотермический пик (изменение энтальпии 168.6 Дж/г) с максимумом при 291.8°C. Наблюдаемым тепловым эффектам сопутствует потеря массы образцом в количестве 6.9 и 38.1%, соответственно. Экзотермический эффект, вероятно, обусловлен распадом перекисей, образующихся в полисахаридной матрице при механической обработке. Это предположение косвенно подтверждается тем фактом, что термическое разложение окисленного крахмала, сопровождающееся выделением тепла и резким падением массы, согласно литературным данным, наблюдали в области 180–300°C [30]. Тепловые эффекты, соответствующие плавлению кристаллической фазы ацикловира, на термограмме экструдированной смеси не обнаруживаются, что

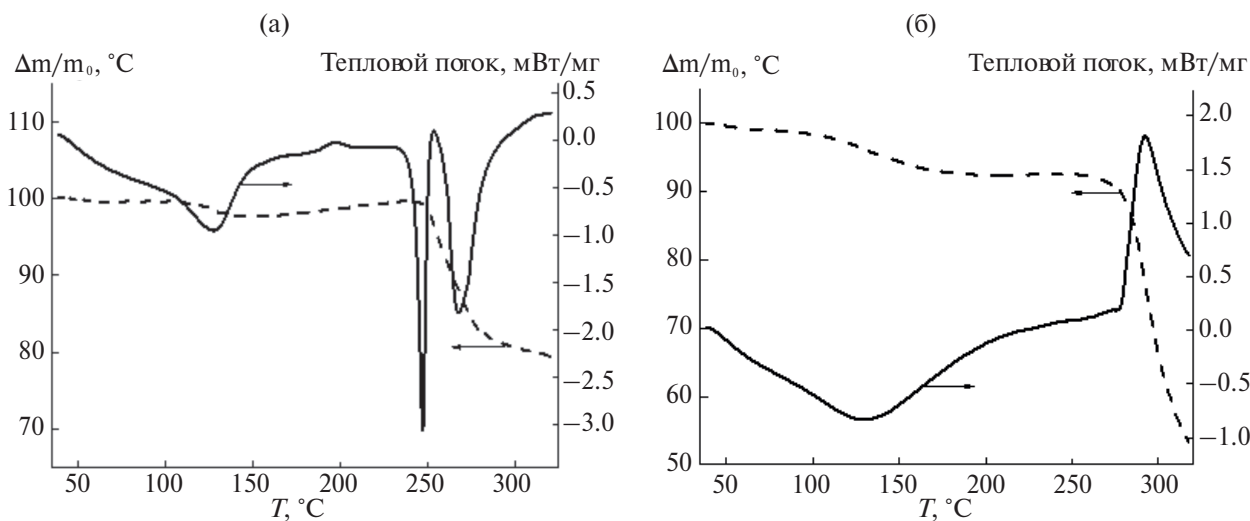


Рис. 3. Кривые ДСК и ТГА для ацикловира (а) и смеси крахмал–КМЦ–ацикловир после механообработки в экструдере (б).

подтверждает его молекулярное диспергирование в структуре полимерной матрицы [31].

УФ-спектроскопия

Результаты УФ-спектроскопии свидетельствуют об отсутствии химического взаимодействия между ацикловиром и полисахаридами в полученной твердой дисперсии: в спектре поглощения его водного раствора имеется полоса поглощения Гауссовой формы с максимумом при 251 нм и плечо около 270 нм, т.е. полностью повторяется форма УФ-спектра ацикловира [32], который выделяется из матрицы. Таким образом, полученные результаты подтверждают наличие межмолекулярного взаимодействия между ацикловиром и полимерами, что позволяет повысить растворимость лекарства в гидрофильном носителе и ингибировать кристаллизацию лекарственного вещества из аморфного твердого раствора [11].

Электронная микроскопия

Губка, приготовленная из экструдата, представляет собой неоднородную пористую структуру с большим количеством полостей, с прочной взаимосвязью между слоями (рис. 4а); присутствуют как крупные поры размерами до 50 мкм, так и поры с размерами более 500 мкм (рис. 4б).

Такая архитектура губки может быть полезна для приложений тканевой инженерии [33]. Поверхность губки шероховатая с большим количеством морщинистых текстур, кристаллы ацикловира не визуализируются (рис. 4в). Это подтверждает предположение, что полисахариды и ацикловир включены в межмолекулярные водородные связи [34] и лекарственное вещество диспергировано в полимерном носителе на молекулярном уровне. ИК-спектр губки (рис. 1, спектр δ) в целом повторяет контур спектра соответствующей порошкообразной смеси, при этом

изменения в области 2770–2720 см^{-1} , ответственные за внутримолекулярную Н-связь NH^+ [23], выражены более сильно.

Полимерная губка при погружении ее в дистиллированную воду при комнатной температуре быстро растворяется. Было проведено сопоставление концентрации лекарственного вещества в водных растворах, полученных при растворении образцов губки, отобранных из различных ее мест ($N = 4$). Установлено, что разброс значений концентрации ацикловира находится в диапазоне 1–16%, что подтверждает утверждение о равномерном распределении ацикловира в полимерном носителе.

Таким образом, полученная методом реакционной экструзии твердая дисперсия характеризуется равномерностью распределения ацикловира в полимерной матрице, и, можно ожидать, повышенной биодоступностью лекарственного вещества. К преимуществам предложенного метода получения лекарственных форм относится также возможность введения существенно больших количеств терапевтических агентов в полимерные матрицы по сравнению с равновесной сорбцией из раствора за счет образования большого количества активных для сорбции мест в структуре полимера-носителя при его механической активации [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показана возможность применения механохимических технологий для получения твердых дисперсий малорастворимого лекарственного вещества ацикловира с кукурузным крахмалом и натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы. Показано, что при совместной обработке полисахаридов и лекарственного вещества в условиях сдвиговых деформаций происходит снижение кристалличности лекарственного

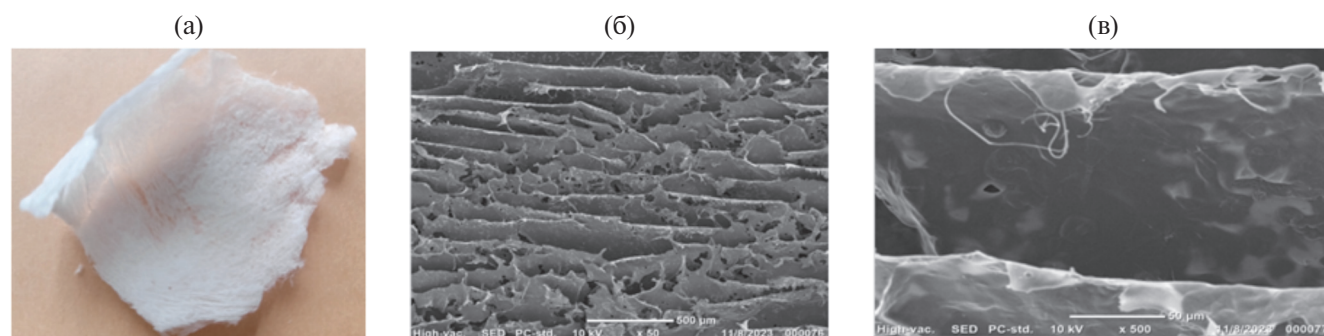


Рис. 4. Внешний вид губки, полученной из экструдированного материала (а) и микрофотографии (СЭМ) ее наружной поверхности (б, в).

вещества и равномерное диспергирование в структуре полимерной матрицы с образованием межмолекулярных комплексов с водородными связями. Взаимодействие компонентов изученной системы происходит при различных видах механического воздействия: экструзия, сдвиг/удар, реологический взрыв. Как результат такого взаимодействия можно предположить повышение биодоступности фармацевтической субстанции за счет увеличения ее растворимости в нейтральных водных средах.

Полученные в работе результаты свидетельствуют о возможности использования смеси крахмала и КМЦ в качестве твердого дисперсионного носителя/наполнителя для улучшения биофармацевтических свойств ацикловира и аналогичных препаратов с низкими характеристиками растворимости/проницаемости. Перспективным продолжением исследования является получение методами механохимии системы, в которой ацикловир будет находиться в полимерном носителе частично связанным ковалентно, что обеспечит его пролонгированное высвобождение из матрицы, а также изучение широкого ранга концентраций лекарственного вещества в матрице-носителе.

Авторы благодарят А.И. Александрова (Институт синтетических полимерных материалов Российской академии наук) за помощь в проведении экспериментов по импульсному механическому воздействию на образцы.

Исследования методами ИК-спектроскопии, ДСК и ТГА соединений, синтезированных в данной работе, выполнены на оборудовании в Центре коллективного пользования «Центр исследований полимеров» Института синтетических полимерных материалов Российской академии наук при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FFSM-2024-0002).

Работа по синтезу твердых дисперсий компонентов, получению и исследованию материалов на их основе выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (бюджетная тема FRES-2024-0001).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Model List of Essential Medicines – 23rd list / Available: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02> [Accessed 9 Jan 2024].
2. Ponte M.P., Bianco M., Longhi M., Aloisio C. // J. Mol. Liq. 2022. V. 348. P. 118408.
3. Schittny A., Huwyler J., Puchkov M. // Drug Deliv. 2020. V. 27. № 1. P. 110.
4. Butar-Butar M.E.T., Wathoni N., Ratih H., Wardhana Y.W. // Int. J. Pharm. Sci. Res. 2023. V. 10. № 1. P. 3.
5. Tekade A.R., Yadav J.N. // Adv. Pharmaceut. Bull. 2020. V. 10. № 3. P. 359.
6. Tomar V., Garud N., Kannoja P., Garud A., Jain N., Singh N. // Pharm. Lett. 2010. V. 2. P. 341.
7. Nalla A.A., Chinnala K.M. // Int. J. Pharmaceut. Res. 2017. V. 9. P. 45.
8. Anjali K., Sunil K.P., Bhawna S. // Am. J. PharmTech Res. 2011. V. 1. № 3. P. 179.
9. Mahmood A., Ahmad M., Sarfraz R.M., Minhas M.U., Yaqoob A. // Acta Polym. Pharm. 2016. V. 73. № 5. P. 1311.
10. Karolewicz B., Nartowski K., Pluta J., Górniak A. // Acta Pharm. 2016. V. 66. P. 119.
11. Nart V., França M.T., Anzilago D., Riekes M.K., Kratz J.M., Campos C.E.M., Simões C.M.O., Stulzer H.K. // Mater. Sci. Eng. C. 2015. V. 53. P. 229.
12. Жулякова Е.Т., Баскакова А.В., Новикова М.Ю. // Фундаментальные исследования. 2013. № 6. С. 646.
13. Rogovina S.Z., Akopova T.A., Vikhoreva G.A., Gorbacheva I.N., Zharov A.A., Zelenetskii A.N. // Polymer Science A. 2000. V. 42. № 1. P. 5.
14. Zelenetskii A.N., Akopova T.A., Kildeeva N.R., Vikhoreva G.A., Obolonkova E.S., Zharov A.A. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2003. V. 52. № 9. P. 2073.
15. Dome K., Podgorbunski E., Bychkov A., Lomovsky O. // Polymers. 2020. V. 12. № 3. P. 641.
16. González L.C., Loubes M.A., Tolaba M.P. // Food Hydrocoll. 2018. V. 82. P. 155.
17. He S., Qin Y., Walid E., Li L., Cui J., Ma Y. // Biotechnol. Rep. 2014. V. 3. P. 54.
18. Yu S., Wu Y., Li Z., Wang C., Zhang D., Wang L. // Front Nutr. 2023. V. 10. P. 1117385.
19. Lutker K.M., Quiñones R., Xu J., Ramamoorthy A., Matzger A.J. // J. Pharm. Sci. 2011. V. 100. № 3. P. 949.
20. Nugrahani I., Musaddah M. // Int. J. Appl. Pharm. 2016. V. 8. № 3. P. 43.
21. Alvarez-Ros M.C., Palafox M.A. // Pharmaceuticals. 2014. V. 7. № 6. P. 695.
22. Hong T., Yin J., Nie S.-P., Xie M.-Y. // Food Chem. X. 2021. V. 12. P. 100168.
23. Garand E., Kamrath M.Z., Jordan P.A., Wolk A.B., Leavitt C.M., McCoy A.B., Miller S.J., Johnson M.A. // Science. 2012. V. 335. № 6069. P. 694.
24. Zhang P., Shadambikar G., Almutairi M., Bandari S., Repka M.A. // J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2020. V. 60. P. 102002.
25. Mogilevskaya E.L., Akopova T.A., Zelenetskii A.N., Ozerin A.N. // Polymer Science A. 2006. V. 48. № 2. P. 116.
26. Malik N.S., Ahmad M., Alqahtani M.S., Mahmood A., Barkat K., Khan M.T., Tulain U.R., Rashid A. // Drug Deliv. 2021. V. 28. № 1. P. 1093.

27. *Sohn Y.T., Kim H.S.* // Arch. Pharm. Res. 2008. V. 31. № 2. P. 231.
28. *Kristl A., Srčić S., Vrečer F., Šuštar B., Vojnović D.* // Int. J. Pharm. 1996. V. 139. P. 231.
29. *Zhorin V.A., Kiselev M.R.* // High Energy Chem. 2020. V. 54. № 4. P. 263.
30. *Aseeva R.M., Sakharov P.A. Sakharov A.M.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2009. V. 3. № 5. P. 844.
31. *Lembo D., Swaminathan S., Donalisio M., Civra A., Pastero L., Aquilano D., Vavia P., Trotta F., Cavalli R.* // Int. J. Pharm. 2013. V. 443. P. 262.
32. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material* / Ed. by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop, J. Watts. London-Gurnee: Pharmaceutical Press, 2011.
33. *Chashchin I.S., Rubina M.S., Arkharova N.A., Pigaleva M.A.* // Polymer Science A. 2021. V. 63. № 6. P. 749.
34. *Chen J., Lv L., Li Y., Ren X., Luo H., Gao Y., Yan H., Li Y., Qu Y., Yang L., Li X.J., Zeng R.* // Int. J. Biol. Macromol. 2019. V. 130. P. 827.