

ХИТОЗАН ДЛЯ ФАРМАЦИИ И МЕДИЦИНЫ

Д. А. Сливкин¹, В. Л. Лапенко², О. А. Сафонова², С. Н. Суслина¹, А. С. Беленова²

¹ *Российский университет дружбы народов*

² *Воронежский государственный университет*

Поступила в редакцию 22.03.2011 г.

Аннотация. В статье основное внимание уделено рассмотрению приоритетных направлений исследований в химии хитозана — синтезу, изучению свойств и перспективам использования различных аналогов и полимерных композитов хитозана за последние 10 лет.

Ключевые слова: хитин, хитозан, аминокликаны, противораковая активность, аналоги, комплексобразование, лекарство.

Abstract. In article the basic attention is given consideration of priority directions of researches in chemistry of chitosan — to synthesis, studying of properties and using prospects for various analogs and polymeric composites of chitosan over the last 10 years.

Keywords: Chitin, chitosan, aminoglicans, anticarcinogenic activity, analogs, complexing, drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Хитозаны — аминоклюкопирананы, элементарными компонентами которых являются ангидриды N-ацетилглюкозамин и глюкозамина; эти полимеры относятся к возобновляемым в природе ресурсам. В настоящее время возрастает интенсивность исследований аминокликанов в академическом и промышленном плане. Результаты такого поиска открыли разнообразные направления использования аминоклюканов и их аналогов, что нашло отражение в публикациях и патентной информации.

В данной статье представлен обзор и анализ опубликованных работ, связанных с развитием химии хитозана с приоритетным направлением использования этого полимера в фармации и медицине.

АНАЛОГИ ХИТОЗАНА

Представлены публикации с описанием различных методов введения заместителей в структуру хитозана и хитина действием органических и неорганических ацилирующих реагентов в условиях конверсии первично-аминных группировок и гидроксильных. Хитозан (ХТЗ) с пониженной молекулярной массой ($3,3 \cdot 10^5$ кДа), полученный путем обработки товарного гликана перекисью водорода, применен для синтеза N-сукцинил-производного путем взаимодействия с ангидридом янтарной кислоты. Полученный N-аналог хитозана, помеченный флуоресцеином, исследовали с точки зрения избирательной цитометрии. Отмече-

но сродство N-сукцинил-ХТЗ по отношению к клеткам лейкемии, что предполагает его использование в качестве носителя для противоопухолевых препаратов [1], [2]. Предложен вариант синтеза N-сукцинилхитозана путем обработки его ацилирующим реагентом в течение 2—14 часов. Степень замещения (СЗ) достигнута в пределах 0,52—0,72 ($M_n = 1 \cdot 10^5$). Аналоги с СЗ более 0,6 растворимы в воде. Данные ИК-спектров свидетельствуют о наличии ковалентных связей между первичными аминогруппами и ацил-компонентом. Отмечена способность ацилата хитозана к вододержанию, заметно превышающая показатель для соответствующего аминокликана и гиалуроновой кислоты [3]. Исследован ряд N-сукцинилхитозанов, отличающихся по ММ и СДА. Гидратационная способность этих аналогов возрастает с уменьшением ММ ($1,04 \cdot 10^6$ — $1 \cdot 10^5$) и увеличением СДА (44—100%) при относительной влажности 81% и 32%. Полученные производные хитозана совместимы с анионными и неионными ПАВ, их увлажняющая способность в косметических препаратах выше, чем для гиалуроновой кислоты [4]. N-сукцинил-O-карбоксиметил хитозан использован в качестве матрицы для иммобилизации лекарственной субстанции противоопухолевого действия — камптотецина. Достигнутым при этом эффектом является увеличение растворимости в воде лекарственного вещества и обеспечения целевой транспортировки его в живом организме. Полученная лекарственная форма охарактеризована методом просвечивающей электронной микроскопии; определены условия, и характер вы-

© Сливкин Д. А., Лапенко В. Л., Сафонова О. А., Суслина С. Н., Беленова А. С., 2011

свобождения действующего начала из полученных агрегатов [5]. Синтезированы модифицированные хитозаны, содержащие в своей структуре карбоксильные, ароматические, полиэтиленминные и четвертично-аммониевые группы действием ангидридами кислот, полиэтиленамином, 3-хлор гидроксипропил-триметиламмонийхлоридом. Исследована адсорбционная способность этих производных по отношению к мочегонным средствам (фуросемид и др.). Показана зависимость свойств сорбентов от их структуры и типа сорбатов [6]. Разработаны условия ацилирования хитозана в присутствии катализатора — H_2SO_4 . Синтезированы О-ацилаты со СЗ 0,02—0,28, максимальная СЗ достигнута при синтезе О-бутирата (избыток ацилирующего агента 1:5). Определена селективная фунгицидная активность для О-бутирата, О-деcanoата, О-гексаноата. Производные ХТЗ ингибируют образование спор при концентрации обрабатываемых растворов 1—5 г/л [7]. N-малеил хитозан получен ацилированием гликана с ММ $4,5 \cdot 10^5$ и СДА 91 % соответствующим ангидридом в ДМФА (в атмосфере N_2 ; 130 °С; 3 ч.); представлены ИК- и ПМР-спектры. Методами поляризованной оптической микроскопии изучен процесс образования и роста кристаллов полимераналога в массе пленок, сформированных из растворов в ДМФА [8]. Описан синтез N,N-дилаурилхитозана, а также изучены его физико-химические свойства [9]. Дизамещенные сложные эфиры лауриловой кислоты на основе хитозана были получены после предварительного блокирования NH_2 -групп метансульфокислотой. Сущность метода синтеза лаурил производных заключается в обработке соответствующего аналога аминокликана лауроилхлоридом. Структура лауроиланалога хитозана охарактеризована ДСК, ТГА, сканирующей электронной микроскопией и др. методами [10].

Изучено аналоговое превращение дибутирата хитина в условиях формирования волокна при обработке 5%-ным водным раствором КОН (90 °С). Методами спектроскопии контролировалось изменение структуры хитина при его регенерации из соответствующего ацилата; установлена практическая ее стабильность [11]. Изучено образование наночастиц в диапазоне 100—500 нм на основе хитозана, модифицированного линоленовой кислотой через стадию образования 1-этил 3/3-диметиламинопропилкарбодимида. Применявшиеся методы анализа — ЯМР 1H , спектральная флуоресценция, электронная микроскопия. Проведено наблюдение агрегации указанных частиц в усло-

виях добавки глобулина крови [12]. В качестве матрицы для иммобилизации фенопрофена кальция как лекарственной субстанции используются производные хитозана и дегидроабетиновой кислоты. Синтез этого аналога проводится в условиях взаимодействия аминокликана и хлорангидрида абетиновой кислоты; достигнутая степень замещения 16,5 %. Изучены условия высвобождения фенопрофена кальция модельной жидкости [13]. Изучены свойства алкилкарбаматов хитозана, отмечено содержание введенных в его структуру группировок для этилкарбамата ≤ 63 %, для метилкарбамата ≤ 68 %. Низкозамещенные карбаматы растворимы в кислых водных средах. [14].

Предложено использование производных карбамата хитина в качестве хиральной фазы в методике ВЭЖХ при энантиоразделении изомеров [15]. Проведено исследование УФ-спектров ряда производных хитозана, находящих практическое использование в косметике и фармации в качестве фотозащитных веществ. В числе изученных производных N-фталоил-N-карбамоил-О-цианоэтилхитозаны [16]. Исследованы свойства циннаматов хитина и хитозана, которые были синтезированы действием на гликаны циннамилхлоридом в среде метансульфоновой кислоты; определена степень кристалличности аналогов [17]. Изучен способ капиллярного электрофоретического разделения энантиомеров при использовании хиральных селекторов. В числе успешно примененных материалов — хитозан и сульфат на его основе; разделяемые энантиомеры — амины и аминокислоты. Для этой цели использовался также N-(3-сульфо-3-карбоксо)пропионилхитозан [18]. Амфотерные полиэлектролитные нанофильтрационные мембраны получены на основе сульфатированного хитозана. Мембраны формировались из водных растворов сульфохитозана при обработке его сшивающим реагентом — глутаровым альдегидом (0,5 масс. %; 60 °С; 1,5 часа). Мембраны испытаны в растворах различных электролитов; отмечена возможность адсорбции анионов на их поверхности [19]. N-сульфатохитозан, частично N-ацелированный хитозан, N,O-карбоксиметил-хитозан (КМХ) исследованы в качестве кровеостанавливающих средств. Изучена адгезия и морфология частиц крови при контакте с этими аналогами хитозана [20].

Разработан метод получения раствора, содержащего аминокликан с комплексно связанным йодом. В качестве полисахаридного компонента используют хитин, N-карбоксивбутил — хитозан с ММ до 100 кДа и СДА более 30 %. В составе йод-

ного носителя предусмотрено включение органических кислот. Комплекс имеет в своем составе полигидроксильные соединения (этиленгликоль, ПЭГ); концентрация элементарного йода — до 1%. Препарат в виде гидрогеля предназначен для аппликации на раневые поверхности или для обработки перевязочных материалов. [21]. Предложен способ получения пленки на основе хитозана, содержащей йод. Один из методов — формирование пленки из уксуснокислого раствора гликана с добавлением KI и кристаллического йода; пленка выдерживалась в эксикаторе в парах йода. Недостатком предлагаемых способов йодирования пленок является неоднородность образующихся материалов, нестабильность состава [22].

Представлен обзор публикаций, рассматривающих способы получения, вид функциональности, свойства гидроксилалкилхитозанов, карбоксилалкилхитозанов, полученных на основе соответствующих ацилатов гликана, его сульфатированного производного (аммонийной соли). Охарактеризованы также пути использования подобных производных в производстве косметических материалов [23].

Синтезирован N,O-КМХ путем взаимодействия гликана с хлоруксусной кислотой и NaOH (1:4,8:4,8) в смеси изопропилового спирта и H₂O (50:22) при 60 °С в течение 6 часов. Седиментация аналога гликана осуществляется в изoeлектрической точке; отмечена достаточно высокая СЗ (1,7) в условиях конверсии, в основном, гидроксила при С₆ и аминогруппы. Представлены результаты ИК-спектрального анализа полученных аналогов [24]. Получены производные карбоксиметилхитозана при его взаимодействии с ионами серебра и тиобендазол. Имеет место образование комплексной связи аминогрупп хитозана с ионами серебра, в то время как тиобендазол образует связь с карбоксильной группой введенного в структуру хитозана заместителя. Исследована антимикробная активность полученных соединений на бактериальной и грибковой флоре. Минимальная ингибирующая концентрация этих аналогов хитозана $20 \cdot 10^{-5}$ — $450 \cdot 10^6$ [25]. Описаны производные КМХ, полученные при взаимодействии с алкилэфирами глицидного спирта. Исследовано их свойство как поверхностно-активных веществ. Показано, что соответствующая активность зависит от степени алкилирования КМХ и величины углеродной цепи в структуре алкилпроизводного глицидного спирта [26]. Проведено исследование влияния повышения СЗ КМХ и концентрации первичных аминогрупп в исходном хитозане на характер агрегации макро-

молекул этого аналога в водной среде. Максимальное значение ассоциации макромолекул достигает при СДА 50% и соответствующей степени КМ-алкилирования. Макромолекулярные агрегаты КМХ имеют сферическую форму, жесткость которых возрастает пропорционально концентрации ацетильных групп [27].

Проведено исследование условий карбоксиэтилирования хитина и хитозана с применением дополнительной активации процесса санированием ультразвуком (УЗ). Этерификация хитина проводилась в гетерофазной системе. Отмечено протекание процесса этерификации с конверсией NH₂-групп. В условиях этерификации хитозана (однофазная система; вода — ДМСО — бромпропионовая кислота) дополнительная активация УЗ практически не оказывала влияние на глубину и кинетику процесса [28]. Исследована зависимость водоудерживающих свойств карбоксиметилхитина и КМХ от молекулярной структуры этих аналогов; применены методы ЯМР, гель — проникающей хроматографии, потенциометрического титрования [29].

Эффективным является способ N- и O-карбоксиметилирования ХТЗ, заключающийся в его обработке избытком монохлоруксусной кислоты (1:4,3; 1:8,6) в среде изопропанола в присутствии NaOH; СЗ достигается в пределах 0,92—1,44, что зависит от условий реакции [30].

Введение в структуру звеньев хитозана карбоксильных группировок может быть осуществлено также путем селективного окисления первичной OH-группы в составе звена полимера. Следствием этого является образование аналога со свойствами амфотерного электролита. Получен продукт окисления хитозана в условиях обработки полимера в растворе 0,5 М уксусной кислоты газообразной NO₂; получен 6-карбоксихитозан. Растворы его в пределах pH 4—5,4 проявляют амфотерные свойства; изoeлектрическая точка — 4,9. Исследованы биоактивные свойства аналога, содержащего в каждом звене аминогруппу и карбоксил [31],[32].

Предложен способ получения пространственно структурированных карбоксиметилхитина со СЗ 0,83 и КМХ со СЗ 0,91 путем обработки этих полимеров в пастообразном состоянии пучком электронов в дозе 1 кГр. Проведена оценка полученных аналогов аминогликанов в отношении способности к набуханию и сорбции Cu(II) из водных растворов. Емкость КМ-хитина при pH 5,5 составляет 161 мг Cu⁺²/г; для структурного варианта с использованием КМХ — 172 мг/г. Десорбирование связанных металлоионов осуществляется

обработкой разбавленной HCl [33]. Пространственное структурирование КМХ с СДА 50—92 %, осуществлявшееся взаимодействием с глутаровым альдегидом, проведено с целью приготовления гидрогелей. Изучена зависимость набухания сшитых полимеров от степени структурирования и pH системы. Гидрогели предназначены для приготовления полимерных лекарственных форм с регулируемым высвобождением субстанций. Соответствующие салицилаты выделяют лекарственный компонент при pH 1 за 120 часов в количестве 83 % [34]. Разработан способ получения гидрогелей на основе КМ-хитина и КМХ путем обработки аналогов гликана методом радиации. Полученные материалы использованы в качестве адсорбентов металлоионов золота и скандия [35].

Разработан оригинальный способ сшивки КМХ путем обработки его Na-соли в замороженном состоянии острым паром при 90—12 °C в течение 5—30 минут. Наблюдается образование межмолекулярных связей за счет взаимодействия первичных аминогрупп с-COONa-функционалами (амидные связи) при 115 °C (15 минут); степень набухания полимер-гомолога достигает 36 [36]. Пространственно структурированный КМХ, полученный обработкой глутаровым альдегидом и CaCl₂, использован в формировании гель-частиц и для иммобилизации имидоклоприда. При содержании субстанции в сшитых частицах 25,1 % продолжительность его высвобождения составляет 6 суток [37]. Пространственно структурные полимеры хитозана получены при использовании сшивающего агента эпихлоргидрина. Пленки, изготовленные на основе гидрогелей указанного типа чувствительны к изменению pH. Эти материалы использованы для выделения *in vitro* прометазина гидрохлорида. Гидрогели охарактеризованы методами ИК, сканирующей электронной микроскопии и др. [38].

Цетил-хитозан, полученный в результате реакции полимера с хлороцетамом, спонтанно образует наносферы диаметром 100 нм. Эти частицы использовались для депонирования паклитаксела в фосфатном буферном растворе при pH 7,4. Скорость высвобождения субстанции снижается при увеличении степени алкилирования полимерной матрицы. Предложенная система признана пригодной в качестве носителя препарата с противоопухолевой активностью в водной среде [39]. Установлена способность олигохитозанов усиливать противоопухолевую активность водорастворимых, порфириновых металлоион-комплексов (Cu, Co) на их основе [40].

Изучен полиморфизм пленок N-ацетилхитозанов (N-метил- и N-этилгликанаты). Пленки получали формированием из растворов аналогов в муравьиной кислоте при 25 °C. Образование игольчатых кристаллов в составе пленок идет на несколько порядков быстрее, чем в условиях выращивания единичных кристаллов; предложен механизм ассоциирования макромолекул [41]. N-додецилхитозаны, содержащие до 4 мол. % боковых цепей, изучены с точки зрения формирования межмолекулярных агрегатов в водных растворах (0,1—0,3 г/л), содержащих низкомолекулярные соли [42].

Отмечено развитие исследований, связанных с использованием пространственно-структурированного ХТЗ в качестве носителя лекарственных субстанций приготавливаемого в виде гелей, гранул, микрочастиц. В условиях формирования гидрогелей ХТЗ изучена кинетика сшивки и свойства образующихся структурированных гомологов. Хитозан с СДА 88,6 % и ММ 22·10⁴ в виде растворов в 5 % AcOH структурируют с использованием диизоцианата; образуется гексаметилен-1,6-ди(аминокарбокисульфонат). Соотношение NH₂-групп аминогликана и NCO-групп в процессе структурирования 1,01—1,05 при 60—90 °C (8 часов) [43]. Патентуется способ получения гидрогелей на основе хитозана (хитина). Для этого используется метод пространственного структурирования аминогликанов с применением в качестве сшивающих реагентов 1-2, 3-4-диэпоксибутан и диэтоксиктан. Гидрогели предложены в качестве носителей лекарственных субстанций [44].

Гидрогелевые композиции на основе хитозана и желатина используются для модификации синтетических протезов кровеносных сосудов. Изучена зависимость прочности и транспортных характеристик этих материалов от природы полимерных реагентов, их структуры и состава, а также от общих параметров процесса получения гелей. В результате оптимизации процесса получены материалы, характеризующиеся прочностью на растяжение при относительном удлинении 150—170 % [45]. Предложен мокрый способ формирования хитозановых волокон при использовании бифункционального реагента — эпихлоргидрина из водного раствора, содержащего 2 % уксусной кислоты, 10 % NaOH и 4 % хитозана. Исследовали зависимость механических свойств волокна от концентрации сшивающего реагента [46]. Изучена ионная электропроводность и другие свойства мембран на основе хитозана, пространственно

структурированного эпихлоргидрином и глутаровым альдегидом. Установлена зависимость этого показателя от ММ, СДА-полимера, степени структурирования [47]. Сшитый хитозан, полученный при использовании глутарового альдегида применен для синтеза селеновых наночастиц, имеющих практическое значение в качестве носителей для растительной пероксидазы в создании биосенсора при определении H_2O_2 . Устойчивость биосенсора охарактеризована амперометрическим откликом H_2O_2 при концентрации 106 ММ. Градуировочный график для концентрации H_2O_2 имеет линейный характер ($17 \cdot 10^{-6}—5,3 \cdot 10^{-4}$ моль) [48].

Микросферы на основе хитозана с СДА 85% получены в условиях эмульгирования и пространственного структурирования формальдегидом. Проведена иммобилизация 5-фторурацила в количестве 38,5%; эффективность захвата составляет 79%. Полученные материалы использованы для внутриносового введения в организм. Отмечено быстрое высвобождение лекарственных субстанций в начальной стадии набухания с последующей ее медленной диффузией [49].

Пространственное структурирование хлоргидрата хитозана в среде толуола с применением глутарового альдегида (0,85—1% по массе) используется для получения микросфер, предназначенных для иммобилизации альбендазола. Лекарственная форма предназначена для доставки субстанции в прямую кишку. Определена зависимость размера частиц, величины загрузки их субстанцией от условий диспергирования системы, концентрации сшивающего реагента [50]. Микросферы на основе сшитого хитозана, несущие в своей структуре магнитные частицы Fe_2O_3 , получены диспергированием оксида железа в растворе хитозана (уксусная кислота). Дисперсию смешивают с толуолом, содержащим ПАВ (span 20). Отверждение дисперсии проводят при обработке глутаровым альдегидом [51]. Микросферы на основе хитозана получены распылением геля при использовании глутарового альдегида, эпихлоргидрина. Микросферы с размером $140 \pm 11,9$ мкм термостабильны до $300^\circ C$, кислотостойки (НС1) [52]. Предложен способ получения хитозановых шарообразных частиц (2—3,5 мм), покрытых полисульфоном. Хитозан предварительно структурировали глутаровым альдегидом, этиленгликольдиглицидиловым эфиром. Набухшие частицы помещали в эмульсию из раствора полисульфона в ДМФА и воде. При перемешивании суспензии вводили эмульсию вода-парафин. Частицы с по-

крытием различной толщины промывали водой [53]. Наночастицы на основе хитозана получали с использованием сшивки сульфат-ионами. Использовались гликаны с различной ММ, полученные методом окислительной деструкции. Методом атомно-силовой микроскопии установлено образование кластеров диаметром 70 нм. Дисперсию наночастиц ХТЗ использовали для адсорбции анионных лекарственных препаратов с целью регулирования их высвобождения [54]. Разработан способ получения микросфер с гладкой поверхностью на основе структурированного хитозана (глиоксаль) в композиции с полиэтиленоксидом с полувзаимопроникающей сеткой. Микросферы получают путем формирования капель из раствора полимеров, пропуская его через вибрирующее сопло и сушкой во взвешенном слое [55]. Микросферы правильной формы из хитозана в качестве носителей лекарств получают методом сушки распылением из растворов полимера с последующей обработкой D,L-глицеральдегидом. Отмечено преимущество использования сшивающего реагента в сравнении с традиционным глутаровым альдегидом [56]. Предложен способ формирования микросфер хитозана с диаметром 186—381 мкм, сопровождающийся пространственным структурированием полимера. Используется метод экстракции 1,5%-ного раствора хитозана в 0,1 н растворе уксусной кислоты в раствор $Na_3P_3O_{10}/NaOH$. Дисперсия, поступающая на формирование микросфер, проходит через электростатическое поле напряженностью 10,5 кВ/см [57].

Значительное внимание уделялось изучению способов получения аналогов хитозана, содержащих дополнительные катионоактивные группировки, или N-замещенных гликана с повышенной способностью к гидратации. Основность ХТЗ может быть усилена путем введения в первичную аминогруппу алкилзаместителей. Отмечена зависимость силы основания также от длины углеродной цепи заместителя. При степени замещения 0,5 для триметилхитозана рН составляет 6,8, а для триэтиланалога — 7,5. Установлено, что возрастание основных свойств хитозана приводит к повышению ингибирующей активности аналогов в отношении бактериальной флоры, а также фунгицидных свойств. Наиболее распространенными способами N-алкилирования является: обработка гликана галогеналкилирующими реагентами, восстановительное алкилирование [58]. Осуществлен синтез N-триметилхитозанхлорида, изучена способность этого полиэлектролита усиливать транс-

порт лекарственных веществ через эпителий. Взаимодействие с отрицательно заряженными участками эпителия на мембране клеток зависит от степени кватернизации (СК) полимера [59].

Кватернизованный аналог хитозана N-диэтилметил-производное синтезирован в условиях двухстадийного процесса. Установлено, ингибирующее и антибактерицидное его действие в отношении *E. coli*. При сравнении МПК показано, что антимикробная активность кватернизованного хитозана выше, чем для исходного гликана [60].

Возможно, введение в структуру хитозана третичной аминогруппы путем его взаимодействия с глицидил-триметиламмонийхлоридом. Соответствующий водорастворимый аналог — N-(2-гидрокси)пропил-3-триметил-аммоний-хитозанхлорид использован для получения наночастиц путем желирования в присутствии натрий триполифосфата. Изучена лекарственная форма, полученная инкорпорированием наночастицы бычьим сывороточным альбумином. Эффективность ее установлена для частиц размером 110—180 нм; исследована кинетика высвобождения белковой субстанции. Эффективность процесса возрастает с увеличением концентрации альбумина и триполифосфата натрия в составе наночастиц [61], [62]. Разработан синтез и изучены свойства ряда производных хитозана, несущих в своей структуре кватернизованные группировки. В качестве первичного продукта превращения использовался N,O — (2-карбоксиил) хитозан, полученный путем алкилирования гликана 3 — хлорпропионовой кислотой в щелочной среде. Кватернизация проводилась путем обработки указанного аналога хитозана 2,3-эпоксипропилтриалкиламмонийхлоридом. Проведено исследование антимикробных свойств карбоксиил хитозана и его кватернизованного аналога в отношении культур *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Отмечено значительное возрастание биологической активности аналогов хитозана при введении в их структуру указанных катионоактивных группировок, усиление антимикробной активности наблюдается при использовании в структуре четвертично аммониевого функционала бензильных заместителей [63]. Проведен синтез гуанидинпроизводного хитозана в виде гидрохлорида. Показана сравнительная оценка активности хитозана и его нового аналога по отношению к мозаичному табачному вирусу. Показано усиление противовирусной активности хитозана после введения в его структуру компонента гуанидина [64]. Амнированный хитозан

был применен для моделирования сорбционного процесса Cu^{+2} и Ni^{+2} из растворов HNO_3 . Рассчитаны коэффициенты распределения в системе Cu-Ni- HNO_3 [65]. Частично кватернизованный хитозан использован для создания антиоксидантных систем. В структуру полиэлектролита были введены небольшие количества (1—3 %) структурных фрагментов природных антиоксидантов — галловой кислоты и кверцетина с образованием ковалентных связей. Отмечено повышение эффективности антиоксидантов в полимерной форме, что связано с эффектом стабилизации фенольных соединений. Предложена интерполиэлектrolитная система для контролируемого выделения антиоксидантов [66].

Производные хитозана, несущие заряд, используются для иммобилизации лекарств, применяемых в виде нанозолей. Соответствующие субстанции включены в коллоидной форме или в виде наночастиц. Композиции после высушивания используют в виде порошка, гранул, таблеток или капсул с контролируемым высвобождением действующего начала [67]. Аналоги хитозана, полученные путем его модификации сахарами, циклодекстринами, краун-эфирами, дендримерами, возможно использовать в качестве носителей лекарств. Аминогликаны, модифицированные присоединением сахаров, используют для селективной доставки лекарств в организме в качестве антибактериальных агентов [68]. Для получения лекарственной формы левофлоксацина пролонгированного действия предусматривается обработка смеси пищевого хитозана и гидрохлорида левофлоксацина (1:1,5) в 1 %-ной уксусной кислоте в условиях эмульгирования с 4 объемами соевого масла и сшивки глутаровым альдегидом; композиция используется в виде микросфер [69]. Полимерная лекарственная форма норфлоксацина в виде микросфер получена на основе водорастворимого хитозана. Микросферы размером 4 мкм получены при смешивании и эмульгировании аминокликана и лекарственной субстанции. Полученная лекарственная форма отмечается повышенными показателями антибактериального действия. Структурные особенности микрочастиц исследованы методом сканирующей электронной микроскопии; определена скорость высвобождения субстанции из лекарственной формы в различных условиях [70]. Изучены закономерности комплексообразования хитозана с левомицетином (стехиометрический состав) и динамика контролируемого высвобождения субстанции [71].

Модификация наночастиц хитозана мелатонином включает: эмульгирование полимерной

фазы — 1%-ного раствора хитозана (45 мин, 30°) с использованием в качестве растворителей CH_2Cl_2 и 30%-ного спирта, смеси Tween-80 и span-80 (5:1) при введении диспергатора глутина. В эмульсию вводится смесь мелатонина и полимолочной кислоты (1:5). Средний размер образующихся наночастиц — 45,84 нм; загрузка лекарственной субстанции 8,35 % (эффект захвата при загрузке 38,33 %) [72]. N-гидроксиметил, 2-N-хлоргидроксипропил-производные хитозана были использованы для химической иммобилизации в их структуру препаратов с противотуберкулезной активностью стрептомицина. При использовании тех же матриц был осуществлен синтез полимерных форм глицина, L-лизина гидрохлорида, L-глутаминовой кислоты [73]. Ацетилсалицилаты, аскорбаты хитозана и его олигомеров использованы для получения шипучих таблеток. В их состав включены: лимонная кислота (0,7—0,9), бикарбонат натрия (1,6—1,7), экстракты лимонника и зеленого чая (0,15). Лекарственная форма характерна расширением терапевтического действия и снижением ulcerогенной активности [74, 75].

Сформированы наночастицы хитозана, содержащие в своем составе инсулин для перорального введения в организм. При этом использовали комплекс хитозана и инсулина, а его лекарственная форма пролонгированного действия реализована в виде наночастиц, несущих ацидорезистентное покрытие, размеры — 265; 284; 342 нм. Эффективность захвата инсулина при загрузке наночастиц хитозана до 81,5 %; показатель высвобождения инсулина за 2 часа — 24,0—49,3 %. Биодоступность субстанции за 48 часов достигает 8,3 % по сравнению с инъекционным раствором [76]. Разработан способ получения наносфер на основе гидрокси-пропилхитозана. Формирование частиц производится в условиях диспергирования аналога аминокликана и в водной среде совместно с полифосфатом натрия; размер частиц 100—300 нм. Наночастицы на основе хитозана были использованы для загрузки альбумина бычьей сыворотки до содержания белкового компонента 46 %. Определены условия и характер высвобождения альбумина из наночастиц. 28 % сыворотки выделяется (*in vitro*) в течение двух часов [77]. Ранее неизвестный аналог хитозана получен взаимодействием аминокликана с *n*-ацетиамидо-бензоилхлоридом со степенью замещения 0,23. Эта производная хитозана отмечается достаточной поверхностной активностью и растворимостью. Предложено практическое использование нового аналога хитозана в составе

косметических средств [78]. Разработан способ получения основания Шиффа путем взаимодействия хитозана и цитраля в условиях соотношения компонентов 1:6, температуре 50° в течение 10 часов; выход 86,4 %. Структурные особенности основания Шиффа устанавливали методами элементного анализа, рентгеновской дифракции и др. физическими методами. Сравнительная антимикробная активность оценивалась по результатам действия хитозана и его аналога на субстрат, содержащий *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*; отмечено возрастание биологической активности для аналога хитозана прямо зависящей от концентрации препаратов [79]. Композиция на основе хитозана с ММ 50—5000 кДа, содержащая азелаиновую, ретиноевую или салициловую кислоту и антибиотики в различных комбинациях, используется в дерматологии [80].

Хитозан с ММ 10—500 кДа применен в качестве носителя токоферола, аскорбиновой, липоевой кислот, а также аминокислот; в состав микрокапсул, обработанных раствором ПВП, входят растительные экстракты. Материал используют в фармации, косметике [81]. Лекарственная форма ципрофлоксацина получена путем его адсорбции на сферических микрочастицах хитозана. Определены оптимальные параметры процесса — начальная концентрация субстанции, pH, продолжительность [82]. Разработан процесс галактозилирования 6-амино-6-дезоксихитозана. Синтезированы аналоги аминокликана со степенью замещения от 3 до 50 %; применявшийся метод — восстановительное алкилирование аминокхитозана лактозой. Полученные аналоги хитозана были исследованы в качестве матриц для доставки генетического материала в живую клетку. Электростатическое взаимодействие плазмидной ДНК с полимерной матрицей не изменяется для диапазона степени галактозилирования олигохитозана в диапазоне от 3 до 50 %. Установлена связь указанной полимерной матрицы с распознающим лектином RCA 120. Высокая эффективность для клеток HepG2 характерна для степени замещения полимерной матрицы 18—50 %. Отмечено десятикратное увеличение активности структуры 6-амино-6-дезоксихитозана при переходе к галактозилированному аналогу [83]. Проведено исследование антимикробной активности производных полисахаридов, в том числе хитина и хитозана в условиях проведенного эксперимента определялась чувствительность микрофлоры по отношению к наносистемам на основе указанных производных гликанов. В опытах ис-

пользовались так же соответствующие нанополимерные металлокомплексы. Результатом проведенных исследований является характеристика препаратов в качестве средств с широким диапазоном антимикробного действия [84].

Разработано ранозаживляющее средство, в составе которого содержится: порошкообразный хитозан (65%); аскорбиновая кислота (5%); тримекаин (0,75%); пепсин и коллагеназ (32%). Лекарственная форма представлена в виде порошка, мази или геля [85]. Разработан способ формирования микросфер хитозана в виде N-аналога лактобионата в присутствии N,N-дициклогексилкарбодиимида. Микросферы, сформированные методом осаждения и коацервации раствором NaSO_4 (0,54 и 1,05 мкм) предложены в качестве носителей субстанций, используемых при лечении гепатитов [86].

ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПОЗИЦИИ ХИТОЗАНА

Продолжается развитие исследований по формированию макромолекулярных структур на основе хитозана (хитина) с участием различных видов винильных полимеров, поликонденсатов ионоактивного и нейтрального типа. Основными целями являются: взаимная модификация физико-химических свойств полимерных компонентов с целью использования их в качестве селективных сорбентов, носителей лекарств, различных материалов медицинского назначения. В ряде случаев осуществляется предварительное блокирование функционалов в структуре аминокликанов (NH_2 -, OH -группы). При использовании винильных полимеров — полиэлектролитов, образуются соответствующие ИПЭКС; нейтральные полимерные структуры и аминокликанов образуют композиты с комплексом определенных физико-химических и физических свойств. В значительной мере исследованы композиции на основе аминокликанов с участием ПВС, ПВП, ПЭГ, полиэтиленimina (ПИ), полиаллиламина, сополимера малеиновой кислоты и др. Проводились исследования по формированию композитов ХТЗ с неорганическими компонентами (силикаты, алюмосиликаты и др.) с целью получения материалов с заданным комплексом физико-механических и биохимических свойств для использования в медицине.

Привитые сополимеры синтезированы при использовании карбоксиэтил-хитозана и гидроксипропилметакрилата. Полученные аналоги хитозана предложены в качестве вспомогательных связую-

щих материалов при изготовлении таблеток на основе карбамазепина. Исследован процесс высвобождения лекарственных субстанций с использованием фосфата буфера при pH 7,4 и 37 °C. В течение 6 часов наблюдается выделение действующего начала из состава таблеток в количестве 20, 42%. Отмечено ускорение высвобождения субстанции с существующими таблеточными формами [87].

На основе хитозана, гидроксипропилметакрилата, метакрилата этиленгликоля синтезированы в виде гидрогелей структуры типа ВПС. Процесс проводили при 60 °C в растворе хитозана (АИБН) при различном соотношении реагентов. Определена набухаемость полученных гидрогелей в воде в диапазоне pH 2—10 при 25—45 °C; степень набухания изменялась в пределах 150—350%. Отмечена электрочувствительность гидрогелей при наложении электрополя [88]. ИПЭКС на основе хитозана и зудрагита (L 100) использован в качестве носителя лекарств. Проведена иммобилизация в структуру комплекса ибупрофена; получены лекарственные формы типа таблеток. Отмечено наличие двух максимумов на кривой набухания ИПЭКС. Скорость высвобождения субстанции контролируется ММ хитозана. Целесообразно использование полученного ИПЭКС со вспомогательными веществами, применяющимися в фармации для транспортировки лекарств в область толстого кишечника [89]. Интерполимерные полиионные комплексы (ИПЭКС) могут быть получены совместным растворением полиакриловой кислоты (ПАК) и хитозана в кислой среде и сушкой методом вымораживания. Такие комплексы использовали для иммобилизации амоксициллина (А). При соотношении ПАК: ХТЗ: А = 1:2,5:2 высвобождается в течение двух часов 71% антибиотика. Процесс замедляется при повышении ионной силы гидрогеля [90].

Пространственно структурированная композиция хитозана и полиакриловой кислоты получена при воздействии электронных пучков. Определена селективная сорбционная способность сополимеров в отношении к ионам Cu^{+2} [91]. Комплекс хитозана и полиакриловой кислоты (0,99/99,1) получены фотоинициированной полимеризацией акриловой кислоты в присутствии аминокликана. Экстрагированием ацетоном и водорастворимыми спиртами из состава композиции удалены лабильные фракции. Определена набухаемость ИПЭКС в воде (60%; pH8), водно-солевых и водно-спиртовых растворах [92].

Показана возможность формирования пленок на основе хитозана (гидрохлорида) и натриевой

соли ПАК. Изготовлены варианты пленок с различным соотношением полимерных компонентов методом отливания. Для эквимольного состава полимерного композита отмечена наиболее высокая жесткость пленок и снижение мукоадгезионной способности. Изучены условия высвобождения иммобилизованного в состав пленок ацикловира. Отмечен оптимальный вариант пролонгации действия субстанции, зависящий от концентрации хитозанового компонента — ХТЗ : НПК = 1:1,3 [93].

Синтезированы привитые сополимеры хитозана с поликапролактоном. Первичные аминогруппы глюкозы временно блокировались путем его N-фталоилирования. По завершению привитой сополимеризации защитные группировки удалялись с целью освобождения катионоактивных первично-аминных функционалов. Соплимеры охарактеризованы методами ИКС, ЯМР и широкоугольной рентгенодифрактометрии [94]. Хитозан, несущий в своей структуре в качестве боковых цепей ПЭГ, предложен для модифицирования биоматериалов, контактирующих с кровью. Отмечено повышение биосовместимости этих веществ, предотвращение адсорбции неспецифических протеинов снижением числа адсорбированных кровяных телец на 85—95 % [95]. Исследованы условия прививки ПЭГ, макроцепи которого содержат сложноэфирные группировки. Предусмотрена предварительная защита первичных гидроксильных групп (синтез 6-О-трифенил-глюкозы). Привитая сополимеризация проводилась также с использованием исходного хитозана. Соплимеры исследовали методом ЯМР-спектроскопии.

Определена растворимость и поверхностные свойства полученных соединений [96]. Соплимеризация хитозана с акриламидом и катионным мономером проведена в водной среде при 40—65 °С (инициатор $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{SO}_3$). Оптимальное соотношение компонентов — 1:1:5 при 55 °С; концентрация инициатора 0,05 %. Полученные сополимеры используются в косметике [97].

Предложен способ получения наночастиц на основе хитозана в водной среде при взаимодействии гликана с другими биосовместимыми молекулами. Количественные характеристики наносистем определены методами ПМР, вискозиметрии, электронной микроскопии. Проведено исследование цитотоксичности активности наночастиц и их поглощение клетками в условиях поверхностно расположенного альгината [98]. Предложен метод получения биологически активного материала на основе хитозана и пчелиного яда. Изделие форми-

руется из раствора в 1 % молочной кислоте, содержащего 10 % хитозана с ММ $8\text{—}10 \cdot 10^5$ и СДА 75 % и 6 % пчелиного яда, в виде пленки толщиной 29 мкм (в условиях испарения растворителя). Предлагаемый композит рекомендуется в качестве противовоспалительного средства наружного действия для полностью стерильного заживления и терапии кожных воспалений [99].

Исследованы условия образования пространственно структурированных композиций хитозана и ПВП в условиях радиационного инициирования. При возрастании компонента ПВП в структуре сополимера, уменьшается степень набухания его гидрогелей в воде, что связано с уменьшением концентрации ионогенных группировок хитозана. Исследованы процессы сорбции и десорбции бычьего сывороточного альбумина гидрогелями сополимера. Эффективность процесса контролируется рН и ионной силой раствора протеина. Гидрогели используют для дерматологических повязок, в процессах биотехнологической очистки белков, в качестве матриц-носителей лекарств с контролируемым высвобождением [100]. Патентуется композиция, включающая в свой состав хитозан в гелеобразной форме, в структуру которого иммобилизован высокоэффективный биологически активный препарат, представляющий собой водный раствор сывороточного альбумина крупного рогатого скота «Адгелон», обладающий биологической активностью при дозировке $10^{-9}\text{—}10^{-15}$ мг/мл. В состав композиции входит соль кальция. Композиция обеспечивает повышенную способность стимулировать профилирование остеобластов, репаративные процессы костеобразования с восстановлением морфологически нормальным костным матриксом. Разработанный препарат рекомендован для профилактики и лечения нарушений физиологической и репаративной регенерации костных тканей и суставного хряща [101]. Показана возможность создания наносистем на основе хитозана перспективных в отношении целевой доставке левофлоксацин-гидрохлорида и бычьего сывороточного альбумина. N-фталоил-карбоксиметил-хитозан (КМФ) в среде водного DMF самопроизвольно образуют мицелло содержащие дисперсии (0,20 мг/мл). В условиях загрузки указанной дисперсии образуются наносистемы содержащие частицы диаметром 60—90 нм. При введении в структуру агрегатов КМФ бычьего сывороточного альбумина наблюдается образование наночастиц с размером 30—200 нм. Исследован процесс высвобождения лекарственной субстанции из полимер-

ного носителя *in vitro* [102]. Предложен эффективный процесс иммобилизации фермента липазы с использованием в качестве матрицы микросфер хитозана, модифицированного аминокислотами [103]. Получены композиции на основе ПВС, альгината Na, аналогов хитина и хитозана. В структуру композиции вводили ферменты (протеаза “С”, трипсин, террилин) и антимикробные вещества. Отмечено образование протеинсодержащих комплексов. Изучена зависимость стабильности и физико-химических свойств иммобилизованных ферментов от состава композиции, свойств полимеров [104]. Гидрогель со структурой ПВС получен на основе хитозана и ПВП. Степень набухания композита в кислой среде (рН 1—3) составляет 100—200%, в щелочной среде (рН 8—12) — 30—40%; набухание носит обратимый характер [105]. Синтезированы ИПЭКС хитозана и сополимеров малеиновой кислоты с N-ВП, этиленом, стиролом. Процесс образования комплексов изучен на основе данных турбидиметрии и калориметрии. ИПЭКС образуется за счет ионных и ковалентных связей. Комплексы исследованы в качестве ионообменных и афинных сорбентов. Оценка емкости производилась в условиях сорбции лектина зародышей пшеницы. Этот показатель шестикратно возрастает по сравнению с исходным аминоклюканом [106]. Получены сшитые сополимеры хитозана с ПВП при использовании глутарового альдегида и N,N-бисакриламида. Предложен вариант пространственного структурирования сополимеров хитозана с акриламидом. Изучены свойства гидрогелей на основе полимерных композиций [107].

Комплексы хитозана и ПЭГ образуются в условиях введения в систему глюкозы, что приводит к структурам типа оснований Шиффа (высокие величины рН); композиции использованы для формирования мембран. Методами РСА показано развитие аморфизации образцов при введении глюкозы. Мембраны исследованы в процессе выделения теофилина при различных рН и концентрации глюкозы, вводимой в композит (*in vitro*) [108].

Представлена технология получения смесей полимеров с участием хитозана. Композиции формируют совмещением хитозана с полимером в соотношении от 1:4 до 10:1. В качестве полимерных компонентов используют ПЭГ (с ММ 1—4000 кДа), ЛВС, ПВП, эфиры целлюлозы, различные гликаны и др. Процесс проводят в кислой среде, содержащей лекарственную субстанцию (10%). Остаток после удаления растворителя — однородная смесь полимеров и лекарственного компо-

нента, набухающая в кислых средах. Исследована зависимость скорости высвобождения лекарств из состава полимерных композиций в условиях буферного раствора (рН 7,4) в течение 6—12 часов [109]. Композиционные материалы волокнистого типа, полученные путем пропитки целлюлозной основы раствором хитозана, использованы в качестве сорбента Au⁺³. Проведено исследование кинетики процесса адсорбции ионов золота из водных растворов; установлена емкость адсорбента 0,35—0,39 моль/кг. Способность полученного материала к сорбированию ионов Pb, Cu, Ni, Ca, Zn, Co и Mn близка к нулевому значению. Отмечен эндотермический характер процесса сорбции, о чем свидетельствует увеличение активности при повышении температуры [110]. Полимерные мембраны с бактерицидными свойствами сформированы из раствора хитозана с СДА 70%, ПВС, глицерина и молочной кислоты (60°, рН 6,2—7,0). В качестве лекарственных компонентов в состав мембраны включены протокатеховая кислота и ципрофлоксацин [111]. Композиты, полученные на основе хитозана и гепарина, используют для приготовления рН-зависимых наночастиц. Показана эффективность этих препаратов в условиях специфического воздействия *Helicobacter pylori* в желудочно-кишечном тракте [112]. Хитозан с ММ > 300 кДа используется для получения пористых материалов, применяющихся для заполнения костных дефектов. В состав композитов помимо аминокликанов входят в качестве наполнителей вещества типа кальций фосфатов. Примерный состав композита: аминокликан 5—60%, наполнители 2—90%, карбонат аммония 5—60%. В качестве наполнителей применялись вещества в виде порошка из группы тетракальций фосфат и др. [113]. Взаимодействие хитозана с триполифосфатом натрия по методике ионного гелеобразования получены наночастицы, которые исследованы в качестве носителей венфлаксаина. Изучена зависимость параметров технологического процесса образования частиц на их размер и дзета потенциал. Высвобождение субстанции контролировали при 37 °С и рН 7, 4 [114]. Композиты хитозана со смесью α и β -глицерофосфатом получены в виде термочувствительных гелей. Сущностью методов является растворение ацетата хитозана и глицерофосфатов в уксусной кислоте. Структура и свойства образующихся гидрогелей зависят от соотношения компонентов, рН и ионной силы. В оптимальном варианте (прозрачный гель) основные параметры процесса — рН 4,6, ионная сила 0,15

моль/л, соотношение компонентов 8,8 : 1,2. Гидрогели сохраняют стабильность в течение 120 суток при 4 °С. Приводятся данные о наличии в составе композита связей между первичными аминными группировками хитозана и ОН-группами ГФ. Гидрогели использованы в качестве носителей адриамицина; высвобождение субстанции наблюдается в течение 24 часов при рН 7,4 [115].

Определенные особенности и преимущества в качестве материалов, применяемых в фармации и тонкой химической технологии, имеют композиции хитозана (хитина) с другими гликанами и их аналогами. Подобные комплексы синтезируют путем взаимодействия с хитозаном аналогов гликанов с введенными в их структуру анионоактивными функционалами (карбоксиалкилгруппировки, карбоксилы, неорганические ацильные компоненты). При получении комплексов, композиций, смесей используются также нейтральные гликаны и соответствующие аналоги (крахмал, эфиры целлюлозы, декстраны). ИПЭКС выделены из растворов хитозана и альгината при рН 2—9; исследование комплексов проводилось методами ИКС, сканирующей электронной микроскопии. Выход и плотность образующихся материалов зависит от рН среды, что связано с изменением концентрации СООН-групп альгината в условиях взаимодействия с первичными NH₂-группами гликана [116]. Альгинат — хитозановый комплекс, в структуру которого иммобилизован ципрофлоксин, использован для формирования губок в качестве перевязочных материалов с антимикробной активностью. Морфология и свойства полученных смесей исследованы методами сканирующей электронной микроскопии [117]. Комплексы на основе хитозана, ПАК, альгиновой кислоты и ПВС получены путем взаимодействия полимеров в виде их растворов. Определено влияние неорганических примесей H₃PO₄ на показатель электропроводности полученных полиэлектролитов (растворов) [118]. Полимерные комплексы хитозана и альгиновой кислоты использованной в качестве носителей лекарственной субстанции. Для образования сфероидов использовали метод ионотропного гелеобразования. Частицы сферической формы использовали для введения в их состав теофилина. Отмечено наличие мукоадгезивных свойств для получения препаратов. Показана возможность регулируемого высвобождения загруженной субстанции из состава полимерного композита [119]. Полиэлектролитные комплексы (ПЭК) на основе хитозана и альгината получены методом ионообмена. Эти материалы

использованы для приготовления двух типов микрокапсул, загружаемых ципрофлоксацином. Спектральный и другие методы анализа указывают на электростатический характер взаимодействия лекарственной субстанции и полимерной матрицы. Полученные лекарственные формы отличаются высокой стабильностью. Исследовано высвобождение субстанции из структуры комплекса при рН от 2,13 до 10,8; полное выделение лекарства наблюдается в течение 72 часов при рН 9,18 [120]. Композиция на основе химически модифицированного хитозана и альгината натрия применена в качестве носителя для доставки лекарственных препаратов со структурой протеинов в малый кишечник [121].

Изучены особенности формирования золото-содержащих полимерных композитов на основе хитозана, полиметилметакрилата и его сополимеров [122]. Привитой сополимер хитозана с цистеином был использован для формирования в его составе наночастиц золота. В составе производного хитозана, имеющего в своей структуре тиолятные группировки, формируются наночастицы золота в виде цепей или игольчатых кристаллов, перекристаллизовывающихся в микрокубы. Изучен процесс самоорганизации наночастиц в полученной системе [123].

Композицию β-хитина и хитозана получали в пределах соотношений полимерных компонентов от 0,1 до 1. Материалы в виде гидрогеля готовят смешиванием коротких волокон (3-хитина и раствора хитозана в 2%-ной уксусной кислоте и сушкой композиции вымораживанием. Полученный материал обрабатывают 5%-ным раствором NaOH (погружение) и вакуумируют; композит в губчатой форме применяется для ускорения заживления ран [124]. Представлено описание синтеза ИПЭКС на основе хитозана и оксигликанов, в качестве которых использованы карбоксилсодержащие арабиногалактан, декстрин, амилоза; степень окисления гликанов — 5—10%. Образующиеся комплексы структурируют действием гидролизата протеина, поливиниламина и др. Сшитые гели, микросферы, губки и пленки на основе ИПЭКС используют для заживления ран, а также при выращивании клеток [125].

Наночастицы на основе карбоксиметилглюкоманнана и хитозана перспективны для транспортировки лекарств в организме. ИПЭКС выделен из раствора при определенных рН, концентрации полимеров и солей. Эффективность капсулирования альбумина BSA изменяется от 30 до 45% в зависимости от концентрации белка и реагентов [126].

Изучено формирование наноструктур на основе пектина (ПК) и хитозана (10:1—1:10) из растворов под воздействием осадителя и ультразвука (УЗ). При концентрации ХТЗ 0,05 % и соотношении ПК:ХТЗ=10:1 наблюдается образование частиц, видимых на оптическом уровне. На электронномикроскопическом уровне наблюдали образование наночастиц (25—150 нм) из растворов 0,1 % ПК и 0,1 % ХТЗ при всех соотношениях полимерных компонентов. Полученные высокодисперсные смеси положительно влияют на прорастание и развитие растительных объектов [127]. Нано- и микро-частицы на основе геля альгината Са с поверхностным слоем хитозана использованы для регулируемого, пульсирующего высвобождения рифампицина в организме в условиях хронотерапии [128]. Полимерные комплексы, полученные на основе хитозана и бактериального полимера поли-3-гидроксибутирата, использованы при инкапсулировании в его структуру антибиотика широкого профиля — рифампицина. Исследована кинетика высвобождения антибиотика из структуры комплекса, скорость этого процесса зависит от развития диффузии и гидролитического расщепления. Особенности кинетики высвобождения субстанции позволяют использовать полимерную форму рифампицина для локальной, контролируемой его доставки в организме [129]. Наночастицы хитозана, загруженные ионами меди, исследованы с точки антибактериальной активности в отношении *E. coli*. [130]. Предложен метод синтеза золотосодержащих наноструктур на основе хитозана, структурированных глутаровым альдегидом. Определено влияние участия в процессе глутарового альдегида и охлаждения на процесс формирования наночастиц, их размер и оптические свойства [131]. Привитые сополимеры хитозана с метилметакрилатом использованы в качестве матриц для формирования наночастиц, содержащих серебро. Введение в структуру материала наночастиц серебра проводится в условиях восстановления металла из растворов солей. Устанавливают образование нанокристаллов серебра методами просвечивающей электронной микроскопии и УФ-спектроскопией в ближней к видимой области. Образование связей Ag-O подтверждено данными рентгеноэлектронной микроскопии. Полученные препараты обладают анти-микробной активностью [132]. Предложен способ получения материалов, обладающих антибактериальной активностью, путем введения в их структуру пленок, полученных из гелей хитозана, наночастиц серебра и оксида цинка. Образующиеся

смешанные пленки охарактеризованы данным УФ-спектроскопии и др. физическими методами. достигнуто равномерное распределение в составе полученных пленок сферических и др. форм наночастиц Ag и ZnO [133].

Композит хитозана и этилцеллюлозы получен в виде микросфер, сформированных распылением эмульсии из раствора этилцеллюлозы в этилацетате в масляной фазе и раствора хитозана в уксусной кислоте. Характерные для хитозана биоадгезивные свойства и набухаемость сохраняются при трехкратном избытке хитозана в системе в условиях интенсивного перемешивания фаз. Микросферы хитозана с покрытием из этилцеллюлозы используют для доставки лекарственных веществ через полость носа [134]. Смеси хитозана или его аналогов и гидрофильных гликанов — растительных камедей (1:10—10:1) применяются в качестве носителей лекарственных форм с контролируемым высвобождением субстанции (метоклопрамид, пропранолол, амброксол) [135].

Иммобилизация в структуру хитозана с СДА 81,2% β -циклодекстрина производится путем предварительной конденсации полимера с бензальдегидом и эпихлоргидрином, гидролизом основания Шиффа и последующим присоединением β -циклодекстрина (4 часа, 60 °С) в растворе 0,1 н NaOH. Композиция способна сорбировать до 470 мкмоль/г гидрохинона; приведены данные по ИКС и РСА [136]. Получены хитозановые микросферы с привитыми β -циклодекстринами (реакция с моно-(6-н-тозил)- β -циклодекстринами). Синтезированы комплексы включения с йодом (в хитозановые микросферы). Определен антибактериальный эффект йодсодержащих микросфер [137]. Смесь хитозана с ММ 100 кДа и различных видов крахмалов используется при изготовлении пластырей. Исследованы эластичность, биоадгезия, сорбция воды формируемых материалов в зависимости от состава полимерного композита [138].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рыночный спрос на гомологи хитозана с пониженной молекулярной массой определил развитие поисковых научных работ по созданию рациональных способов деполимеризации высокомолекулярного хитозана. Основное внимание уделялось изучению трех направлений возможной организации получения низкомолекулярных хитозанов. Деполимеризация с использованием физических методов. Совершенствуются химические и биохимические способы деполимеризации. Особое

внимание уделено развитию способов мембранной технологии для разделения продуктов деполимеризации хитозана. Комплекс биохимических свойств низкомолекулярных хитозанов оценивается с точки зрения их структурных особенностей.

Приоритетными направлениями в развитии исследований по созданию и изучению аналогов хитозана являются разработки производных гликана с повышенной катионоактивностью, используемых для иммобилизации лекарств. Значительное внимание в научной литературе уделяется вопросам коррекции действия лекарственной субстанции антимикробного, противовирусного характера, противоопухолевого и противотуберкулезного препаратов. Относительно новым направлением является подготовка аналогов хитозана для создания наносистем, используемых далее в качестве носителей лекарственных веществ. Пространственно-структурированные хитозаны пользуются значительным спросом в фармацевтике, биотехнологии, при разделении ионов тяжелых металлов.

По данным публикаций расширяются поисковые направления исследований по синтезу комплексных соединений на основе хитозана и его аналогов с низкомолекулярными соединениями и полимерами. Приоритетным направлением является изучение возможности комплексообразования хитозана с металлоионами. Металлокомплексы находят применение в качестве биологически активных субстанций. Относительно новым направлением является изучение полиэлектролитных комплексов с участием аминоклистана, способных образовывать дисперсии на уровне наносистем. Получили развитие поисковые работы по синтезу комплексов хитозана с ферментами в целях модификации их свойств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Получение N-сукцинилхитозана с различным молекулярным весом и его сродством к клеткам лейкемии K562 / Wang Yinsong [et al.] // Gaofenzi xuebao. — 2004. — № 3. — P. 378—382. РЖХ 05.23—19Ф.49.
2. Синтез, адсорбция влаги и емкости при удерживании влаги N-сукцинилхитозана низкого молекулярного веса / Wang Li [et al.] // Yingyong huaxue. — 2005. — V. 22, № 6. — P. 688—690. РЖХ 06.09—19 Б2 .4 84.
3. Wang Qin. Синтез и свойства N-сукцинилхитозана / Wang Qin, Wang Ai-gin // Gongneng gaofenzi xuebao. — 2004. — V. 17, № LP . — P. — 51—54. РЖХ 05.23—19Ф.50.
4. Wang Qin. Гидратационные и увлажняющие свойства N-сукцинилхитозанов / Wang Qin, Wang Li, Wang Ai-gin // Riyong huaxue gongye. — 2005. — V. 35, № 4. — P. 223—226. РЖХ 06.17—19 P2.77.
5. Yuan Lan-hua. Солюбилизация и контролируемое высвобождение камптотецина с помощью N — сукцинил-O-карбоксиметилхитоза / Yuan Lan-hua, Zhu Ai-ping // J. Yangzhou Univ. Natur. Sci. Ed. — 2008. — V. 11, №4, — P. 36—40. РЖХ 10.03-19O.56.
6. Chen Fei. Исследование адсорбционных свойств химически модифицированных хитозанов по отношению к мочегонным средствам / Chen Fei, Luo Guangsheng, Wang Yujun // Gaofenzi xuebao. — 2005. — № 1. — P. 53—59. РЖХ 06.18-19Ф.56.
7. Фунгицидные и инсектицидные свойства O-ацилпроизводных хитозана / Badawy Mohamed [et al.] // Polym. Bull. — 2005. — V. 54. № 4—5. — P. 279—289. РЖХ 06.10—19Ф.49.
8. Кристаллическая морфология N-малеоилхитозана / Wang Hui-Wu [et al.] // Xiamen daxue xuebao. — 2004. — V. 42, № 6. — P. 824—827. РЖХ 06.10—19E.35.
9. N, N-дилаурилхитозан: синтез и изотерма поверхностное давление-площадь / Xin Mei-hua [et al.] // Chem. Res.Chin. Univ. — 2004. — V. 20, № 2. — P. 210—212. РЖХ 05.10—19 Б4 .1 0.
10. Li Fenghong. Растворимость и твердость структуры O, O-дилауроилхитозана олигосахаридов / Li Fenghong, Chu Hui-shu // Polym. Mater. Sci. Technol. Eng. — 2009. — V. 25, №5. — P. 139—142. РЖХ 10.19—19C.11.
11. Изменение структуры дибутирилхитиновых волокон в процессе регенерации хитина / D. Binias [et al.] // Polymery. — 2005. — V. 50, № 10. — P. 742—743. РЖХ 06.12—19Ф.79.
12. Получение и свойства самоассоциирующихся наночастиц хитозана, модифицированного линоленовой кислотой / Liu Chenguang [et al.] // J. Ocean Univ. — 2005. — V. 4, № 3. — P. 234—239. РЖХ — 06.11—19Ф.42.
13. Синтез хитозана, модифицированного дегидроабетиновой кислотой, и его поведение при высвобождении лекарственного соединения / Duan Wengui, Shen Changmao // Carbohydr. Res. — 2009. — V. 344, №1. — P. 9—13. РЖХ 10.21—19O.38.
14. Получение и характеристика алкилкарбаматов хитозана / Cardenas Galo [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2002. — V. 86, № 11. — P. 2742—2747. РЖХ 04.22—19Ф.39.
15. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии для энантиоразделения с использованием производных хитина карбомата в качестве хиральной стационарной фазы / C. Yamamoto [et al.] // J. Chromatogr. A. — 2003. — V. 1021, № 1—2. — P. 83—91. РЖХ 04.14—19Г.202.
16. Характеристики УФ-поглощения одиннадцати производных хитозана / Dong Yan-Ming [et al.] // Yingyong huaxue. — 2005. — V. 22, № 10. — P. 1050—1054. РЖХ 06.21—19O.24.
17. Исследование модификация хитина и хитозана циннамилхлоридом / Chen Yu [et al.] // Polym. Mater. Sci. Technol. Eng. — 2005. — V. 21, № 3. — P. 286—289. РЖХ 06.20—19Ф.41.

18. Буданов Н. Ю. Капиллярное электрофоретическое разделение энантиомеров при использовании олиго- и полисахаридных хиральных селекторов / Н. Ю. Буданов // Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. хим. наук. — 2005. — 27 с.
19. Новый вид амфотерной полиэлектролитной нанофильтрационной мембраны, полученной из сульфатированного хитозана / Miao Jing [et al.] // Desalination. — 2005. — V. 181, № 1—3. — P. 173—183. РЖХ 06.06—19И.373.
20. Сравнительное кровеостанавливающее исследование *in vitro* хитина, хитозана и их производных / Janvikul Wanida [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2006. — V. 102, № LP. — P. 445—451. РЖХ 08.05—19Ф.49.
21. Патент: 6521243. США. МП^{К7}: А ОI N 25/34. Hassan Emad Eldin M. Ионные комплексы хитозан/ иод: антисептические гидрогели и стимуляторы ранозаживления // Опубл.: 18.02.2003. РЖХ 04.16—19О.25П.
22. Гольцова О. И. Получение лекарственных пленок хитозан-йод / О. И. Гольцова, С. В. Колесов // Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям: Материалы Республиканской научно-практической конференции, Уфа, 18—19 февр., 2006. — Изд-во БашГУ, 2006. с. 161.
23. Li Pvui-guo. Получение производных хитозана и их использование в косметике / Li Pvui-guo // Riyong huaxue gongye. — 2004. — V. 34, № 5. — P. 319—322. РЖХ 05.16—19 P2 .3 5.
24. Zhong Chao. Приготовление N, O-карбоксиметилхитозана методом двухстадийного подщелачивания. Влияние реакционных условий на степень замещения / Zhong Chao, Zhao Jing, Huang Ming-Zhi // Jingxi huagong. — 2004. — V. 21, № 5. — P. 338—341. РЖХ 05.22—19E.34.
25. Получение и антимикробная активность карбоксиметил-хитозан-Ag-тиобендазола / Xia Jin-Lan [et al.] // Ziran kexue ban. — 2005. — V. 36, № 1. — P. 34—37. РЖХ 05.24—19О.50.Ф.
26. Поверхностная активность дифильных производных карбоксиметилхитозана / W.-P. Sui [et al.] // Gaodeng xuexiao huaxun xuebao. — 2004. — V. 25, № LP. — P. 99—102. РЖХ 05.21—19 B2 .6 58.
27. Влияние степени деацетилирования замещения карбоксиметилхитозана на его агрегирование / Chen Lingyun [et al.] // J. Polym. Sci. B. — 2005. — V. 43, № 3. — P. 296—305. РЖХ 05.23—19Ф.45.
28. Пестов А. В. Карбокситилирование хитина 3-бромпропионовой кислотой / А. В. Пестов, Ю. А. Скорник, Ю. Г. Ятлук // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов 13 Российской студенческой научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А. А. Тагер, Екатеринбург, 22—25 апр., 2003. — Изд-во УрГУ, 2003. — С. 25—26. РЖХ 04.02—19Ф.49.
29. Соотношение между молекулярной, структурой и удерживанием влаги карбоксиметилхитином и хитозаном / Chen Lingyun [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2002 — V. 83, № 6. — P. 1233—1241. РЖХ 04.07—19Ф.42.
30. Abreu Feenanda R. Получение и характеристика карбоксиметилхитозана / R. Abreu Feenanda, P. Campana-Filho Sergio // Polim.: cienc. e tecnol. — 2005. — V. 15, № 2. — P. 79—83. РЖХ 06.16—19Ф.57.
31. Получение и реологическое поведение 6-карбоксихитозана / Zhou Yonggou [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2004. — V. 94, № 3. — P. 1126—1130. РЖХ 05.23—19 C. 33 .
32. Получение и характеристика 6-, карбоксихитозана / Zhou Yonggou [et al.] // Chem. Lett. — 2003. — V. 32, № 8. — P. 682—683. РЖХ 05.16—19E.44.
33. Получение шитых производных карбоксиметилхитина и их сорбционная способность к ионам меди (II) / Zhao Long [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2004. — V. 91, № 1. — P. 556—562. РЖХ 06.10—19Ф.41.
34. Синтез гидрогелей карбоксиметилхитозана и их применение для регулируемого выделения лекарств / Sun Liping [et al.] // Chen Xiao Gaofenzi xuebao. — 2004. — № 2. — P. 191—195. РЖХ 06.04—19Ф.59.
35. Адсорбция ионов, металлов гидрогеля карбоксиметилхитина и карбоксиметилхитозана / Wasikiewicz Jaroslaw M. [et al.] // Nucl. Instrum. And Meth. Phys. Res. B. 2005. V. 236. № 1—4. P. 617—623. РЖХ 06.08—19 B2 .5 19.
36. Janvikul Wanida. Новый способ получения гидрогелей из карбоксиметилхитозана / Janvikul Wanida, Thavornuyutikarn Boonlom // J. Appl. Polym. Sci. — 2003. — V. 90, № 14. — P. 4016—4020. РЖХ 06.08—19Ф.40.
37. Cheng Li-hong. Получение и регулируемое высвобождение имидоклоприда из гелечастиц карбоксиметилхитозана / Cheng Li-hong, Zhao Jing // Jingxi huagong. — 2005. — V. 22, № 9. — P. 653—657. РЖХ 06.19—19О.16.
38. Seki Yoldas. Получение чувствительных к pH гидрогелей в виде пленок на основе хитозана и эпихлоргидрина и их применение для выделения *in vitro* прометазина гидрохлорида / Seki Yoldas, Yurdakos Kadir // J. Appl. Polym. Sci. — 2008. — V. 109, №1, — P. 683—690. РЖХ 09.19—19Т.267.
39. Dai Zhao. Исследования цетил-хитозановых наносфер как носителей паклитаксела / Dai Zhao, Sun Duo-xian, Guo Yao // Zhong caoyao. — 2003. — V. 34, № 2. — P. 120—122. РЖХ 04.06—19О.37.
40. Получение и противораковая активность хитоолигосахаридных порфириновых комплексов металлов / Li Yan [et al.] // Xibeishifan daxue xuebao. Ziran kexue ban. — 2007. — V.43, №2. — P. 50—52. РЖХ 08.11—19В.234.
41. Полиморфизм пленок N-алкилхитозана, полученного литьем из растворов / Dong Yanming [et al.] // Polym. Bull. 2002. V. 49. №2—3. P. 189—195. РЖХ 04.03—19С.49.
42. Andreenko M. A. Ассоциация гидрофобно модифицированного хитозана в разбавленных водных растворах / M. A. Andreenko, E. V. Volkov, N. L. Sitnikova // 4 International Symposium «Molecular order and Mobility in Polymer Systems», St. Petersburg, June 3—7, 2002. РЖХ 04.15—19С.37.

43. Гидрогели хитозана: кинетика сшивки и свойства гелей / Lin Gibson Sheng [et al.] // Amer. Chem. Soc. 2003. P. 199—200. РЖХ 04.04—19Ф.43.
44. *Biosuma S.* Полисахариды поперечно-сшитые простыми эфирными связями, их получение и биомедицинские применения / S. Biosuma, R. Barbucci // Заявка 1994946 ЕП В, МП К А 61 К 47/48 (2006.01), С 08 В 31/10 (2006.01). РЖХ 10.19—19О.182П.
45. *Лосева С. В.* Гидрогелевые композиции для модификации синтетических протезов кровеносных сосудов / С. В. Лосева, С. П. Новикова, М. И. Штильман // Успехи в химии и химической технологии. — 2002. — № 3. — С. 59. РЖХ 04.07—19О.32.
46. *Lee Shin-Hee.* Мокрый способ формирования и физические свойства хитозанового волокна, сшитого эпихлоргидрином. Влияние концентрации эпихлоргидрина / Lee Shin-Hee, Park Soo-Young, Choi Jae-Hong. // J. Appl. Polym. Sci. — 2004. — V. 92, №3. — P. 2054—2062. РЖХ 04.24—19Ф.49.
47. Ионная электропроводность и другие свойства сшитых хитозановых мембран / Wan Ying [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2003. — V. 89, №2. — P. 306—317. РЖХ 04.07—19С.177.
48. Применение нового метода для синтеза селеновых наночастиц и использование их при изготовлении H_2O_2 биосенсора / Zhang Juan [et al.] // Chin. Chem. Lett. — 2004. — V. 15, № 11. — P. 1345—1348. РЖХ 05.05—19Г.126.
49. Приготовление и высвобождение in vitro хитозановых микросфер для внутриносового введения, нагруженных 5-фторурацилом / Zhehg Ai Ping ху, [et al.] // Zhongguo yaoke daxue хuebao. — 2004. — V. 35, № 4. — P. 318—323. РЖХ 05.22—19О.37.
50. Микросферы из хлоргидрата хитозана, содержащие альбендазол для доставки в прямую кишку / G. Rai [et al.] // Pharmazie. — 2005. — V. 60, № 2. — P. 131—134. РЖХ , 05.21—19О.28.
51. Получение и характеристика хитозановых микросфер с улучшенными магнитными свойствами: использование в качестве основы для иммобилизации тирозиназы / Piniche H. [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2005. — V. 98, № 2. — P. 651—657. РЖХ 06.21—19Т.100.
52. Получение и свойства микросфер из хитозана, модифицированных химически / A. Torres Marco [et al.] // Polim: cilnc. e tecnol. — 2005. — V. 15, № 4. — P. 306—312. РЖХ 06.14—19С.87.
53. *Chen F.* Получение частиц хитозана, покрытых полисульфоном методом эмульсионной инверсии фаз / F. Chen, G. S. Luo, Y. J. Wang // J. Appl. Polym. Sci. — 2004. — V. 91, № 6. — P. 3542—3548. РЖХ 06.17—19Ф.52.
54. Влияние окислительной деструкции на получение наночастиц хитозана / Fernandes A. L. P. [et al.] // Colloid and Polym. Sci. — 2005. — V. 284, № LP . — P. 1—9. РЖХ 06.20—19Ф.43.
55. Получение и характеристика микросшитого хитозана: перенос на процесс гранулирования / Martinez L. [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2004. — V. 93, № 6. — P. 2550—2558. РЖХ 06.10—19Ф.39.
56. *Oliveira B. F.* Хитозановые микросферы, полученные сушкой распылением, поперечно-сшитые D, L-глицеральдегидом, как потенциальные системы доставки лекарственных веществ: получение и свойства / B. F. Oliveira, M. H. Santana, M. I. Ry // J. Chem. Eng. — 2005. — V. 22, № 3. — P. 353—360. РЖХ 06.05—19О.22.
57. Одностадийный способ получения микросфер хитозана / Kuo Shyh Ming [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2004. — V. 94, № 5. — P. 2150—2157. РЖХ 05.23—19Ф.42.
58. *Нудьга Л. А.* Четвертичные производные хитозана. Синтез и антимикробные свойства / Л. А. Нудьга, В. А. Петрова, В. Н. Шелегедин // Эфиры целлюлозы и крахмала: синтез, свойства, применение: Материалы 10 Юбилейной Всероссийской научно-технической конференции с международным участием, посвященной 45-летию создания научного направления «Эфиры целлюлозы», Суздаль, 5—8 мая, 2003. — С. 130—133. РЖХ 04.10—19Ф.57.
59. *Hamman J. H.* N-триметилхитозанхлорид: оптимальная степень кватернизации для усиления абсорбции лекарственного вещества через клетки эпителия / J. H. Hamman, C. M. Schultz, A. F. Kotze // Drug Dev. And Ind. Pharm. — 2003. — V. 29, № 2. — P. 161—172. РЖХ 04.11—19О.33.
60. Диэтилметилхитозан как антимикробное средство. Синтез, характеристика и антимикробное действие / M. R. Avadi [et al.] // Evr. Polym. J. — 2004. — V. 40, № 7. — P. 1355—1361. РЖХ 06.09—19Ф.45.
61. *Xu I.* Получение и модификация N-(2-гидроксил)пропил-3-триметиламмонийхитозанхлорида в наночастицах в качестве носителя белка / I. Xu, I. Du, R. Huang, L. Gao // Biomaterials. — 2003. — V. 24, № 27. — P. 5015—5022. РЖХ 05.05—19О.33.
62. Приготовление и свойства наночастиц хитозана с четвертичным основанием в качестве носителя с контролируемым высвобождением белка / Xu Shu-fang, Xu Yong-mei, Chen Jian-gang // Wuhan daxue хuebao. Lixue ban. — 2004. — V. 50, № 6. — P. 721—725. РЖХ 07.06—19Е.44.
63. *Cai Zhaosheng.* Синтез, свойства и антибактериальная активность кватернизированного N, O-(2-карбокситил) хитозана / Cai Zhaosheng, Song Zhan-qian // Polym. Bull. — 2009. — V. 62, №4. — P. 445—456. РЖХ 10.15—19С.141.
64. *Hu Ying.* Получение и противовирусная активность солянокислого гуанидинпроизводного хитозана / Hu Ying, Cai Jun. // J. Appl. Polym. Sci. — 2009. — V. 112, — P. 3522—352. РЖХ 10.21—19Ф.30.
65. *Jeon C.* Применение комплексной поверхностной модели сорбционного растворения при извлечении тяжелых металлов аминированным хитозаном / C. Jeon, W. H. Holl // Hydrometallurgy. — 2004. — V. 3—4, № 3—4. — P. 421—428. РЖХ 04.18—19Л.114.
66. Синтез и антиокислительная активность макромолекулярных систем, основанных на полимерных четвертичных аммониевых солях / В. А. Александрова [и др.] // 3 Всероссийская Каргинская конференция, по-

священная 250-летию Московского государственного университета «Полимеры-2004», Москва, 27 янв.-1 февр., 2004. Тезисы «устных и стендовых докладов». Изд-во МГУ. — 2004. — 32 с.

67. Заявка 19940794. Германия. МП^{к7}: А 61 К 9/10. Hoffmann Hans-Rainer, Asmussen Bodo. Фармацевтический препарат // Оpubл.: 01.03.2001. РЖХ 04.02—190.253П.

68. *Sashiwa Hitoshi*. Биоматериалы на основе химически модифицированных хитина и хитозана / Sashiwa Hitoshi, Aiba Sei-ichi // *Progr. Polym. Sci.* — 2004. — V. 29, № 9. — P. 887—908. РЖХ 05.07—19Т.269.

69. *Quin Jun-qing*. Приготовление микросферы левофлоксацин-хитозан с длительным высвобождением лекарств / Quin Jun-qing, Ma Yue-zhen // *Zhejiang gongue daxue xuebao*. — 2004. — V. 32, № LP. — P. 20—24. РЖХ 05.05—190.37.

70. *Xue Chang-gang*. Получение микросфер норфлоксацин — хитозана и о свойствах высвобождения лекарства / Xue Chang-gang, Tong Chun-yi // *J. Cent. S. Univ. Sci. and Technol.* — 2008. — V. 39, №3. — P. 480—485. РЖХ 09.13—190.42.

71. Пленки комплексов на основе хитозана с контролируемым высвобождением левомицетина / Р. Х. Мударисова [и др.] // *Журнал прикладной химии*. — 2006. — Т. 79, № 10. — С. 1737—1739.

72. Приготовление и проектирование наночастиц, нагруженных мелатонином / Xu Qiang [et al.] // *Yixueban*. — 2004. — V. 39, № 6. — P. 1041—1045. РЖХ 05.12—190.16.

73. *Кузнецов В. А.* Хитозан и дезоксирахмал в качестве полимерных матриц для иммобилизации биологически активных компонентов / В. А. Кузнецов, В. Л. Лапенко // *Вестник МИТХТ*. — 2009. — Т. 4, №3. — С. 97—102.

74. Патент 2241447. Россия. МП^{к7}: А 61 К 9/20. Кириленко Ю. К., Фролов В. Г. и др. Растворимая шипучая лекарственная форма // Оpubл.: 10.12.2004. РЖХ 05.08—190.194П.

75. Получение биодegradуемых наночастиц, нагруженных мелатонином / Xu Qiang [et al.] // *Zhongguo yaoke daxue xuebao*. — 2005. — V. 36, № 2. — P. 129—133. РЖХ 07.18—190.65.

76. Исследование наночастиц из комплекса инсулин/ хитозан, предназначенных для перорального введения / F. Cui [et al.] // *J. Drug Deliv. Sci. and Technol.* — 2004. — V. 14, № 6. — P. 435—439. РЖХ 05.17—190.24.

77. *Xie Yu*. Получение наносфер гидроксипропилхитозана и их применение для регулируемого выделения in vitro / Xie Yu, Shang Xiao-Xian // *Chin. J. Appl. Chem.* — 2009. — V. 26, №2. — P. 193—197. РЖХ 09.15—19Ф.48.

78. *Chang De-fu*. Получение и свойства нового производного хитозана / Chang De-fu, Wang Jiang — tao // *China Surfact. Deterg. and Cosmet.* — 2007. — V.37, №3. — P. 179—181. РЖХ 09.17—19 P2. 2 0.

79. *Jin Xiaoxiao*. Синтез и антимикробная активность основания Шиффа из хитозана и цитрала / Jin Xiaoxiao, Wang Jiangtao // *Carbohydr. Res.* — 2009. — V. 344, №6. — P. 825—829. РЖХ 10.20—190.317.

80. Патент 6451773. США. МП^{к7}: А 01 N 43/04. Oester Dean A., Wdchter Rolf, Gates Jeffrey A. Композиция на основе хитозана, содержащая азелаиновую кислоту и другие активные ингредиенты, предназначенные для лечения акне // Оpubл.: 17.09.2002. РЖХ 04.03—190.271П.

81. Заявка 1479432. ЕП В. МП^{к7}: В 01 J 13/02, В 01 J 13/22. Cognis Iberia, S. L. Viladot Petit Josep-Lluis a. o. Микрокапсулы // Оpubл.: 24.11.2003. РЖХ 06.07—19Т.276П.

82. *Shi Yajin*. Адсорбция ципрофлоксацина на микросферах хитозана / Shi Yajin // *Wuhan ligong daxue xuebao*. Xinxu yu guanli gongcheng ban. — 2005. — V. 27, № 3. — P. 71—74. РЖХ 06.18—19 Б2. 5 71.

83. *Satoh Taku*. Генная доставка in vitro к клеткам галактозилированного HepG2 с использованием галактозилированного 6-амино-6-дезоксихитозана в качестве носителя ДНК / Satoh Taku, Kakimoto Shinji // *Carbohydr. Res.* — 2007. — V. 342, №11. — P. 1427—1433. РЖХ 09.18—19Е.54.

84. *Рашидова С. Ш.* Влияние полимерных препаратов на основе производных полисахаридов на патогенные микроорганизмы / С. Ш. Рашидова, Р. Ю. Милушева // *Доклады Академии наук Республики Узбекистан*. — 2009. — №3—4. — С. 80—82.

85. Патент 2271814. Россия. МП^{к7}: А 61 К 31/722. Игнатов Г. Г., Писаренко Л. В., Хрупкий В. И. Заживляющее средство // Оpubл.: 20.03.2006. РЖХ 06.14—190.181П.

86. Синтез, характеристика и формирование микросфер на основе галактозилированного хитозана / Zhang Can [et al.] // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2004. — V. 91, № 1. — P. 659—665. РЖХ 06.04—19Ф.56.

87. *Patel Nirmal K.* Регулируемое выделение кабамазепина из таблеток с матрицей на основе привитых сополимеров карбоксиметилхитозана и гидроксипропилметакрилата / K. Patel Nirmal, Joshi Jigar // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2010. — V. 115, №6. — P. 3442—3450. РЖХ 10.24—19Ф.31.

88. Synthesis and characteristics of semi-interpenetrating polymer network hydrogels based on chitosan and poly(hydroxy ethyl methacrylate) / Kim Seon Jeong [et al.] // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2005. — V. 96, №1. — P. 86—92.

89. *Мустафин Р. И.* Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных хитозаном и эудрагитом L100 / Мустафин Р. И. [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. — 2005. — №12. — С. 44—46.

90. *De la Torre P. M.* Интерполимерные комплексы полиакриловой кислоты и хитозана: влияние гидрогелеформирующей среды / P. M. De la Torre, S. Torrado // *Biomaterials*. — 2003. — V.24, №8. — P. 1459—1468. РЖХ 06.17—19Ф.59.

91. *Пузырев И. С.* Хлебообразующие сорбенты на основе производных хитозана / И. С. Пузырев, А. В. Пестов // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов 15 Российской студенческой научной конференции, посвященной 85-летию Уральского государственного университета им. А. М. Горького*

- го, Екатеринбург, 19—22 апр., 2005. — Изд-во Ур ГУ, 2005. — С.272—273.
92. Набухание комплексов хитозан/полиакриловая кислота / Nge Thi [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. — 2004. — V. 92, №5. — P. 2930—2940. РЖХ 06.10—19Ф.47.
93. Защечная доставка ацикловира из пленок на основе хитозана и полиакриловой кислоты / Rossi Silva [et al.] // Pharm. Dev. And Technol. — 2003. — V. 8, №2. — P. 199—208. РЖХ 04.06—19О.35.
94. Синтез и характеристика сополимеров хитозана с привитым поликапролактоном / Liu Li [et al.] // Eur. Polym. J. — 2004. — V. 40, № 12. — P. 2739—2744. РЖХ0 5.21—19С.82.
95. *Sagnella Sharon*. Поверхностные полимеры на основе хитозана, улучшающие совместимость биоматериалов с кровью / Sagnella Sharon, Mai-Ngam Katanchalee // Colloid and Surfaces B. — 2005. — V. 42, № 2. — P. 147—155. РЖХ 06.23—19Ф.48.
96. Различные методы прививки производных полиэтиленгликоля на хитозан: связь характеристик и потенциальные свойства / Lebouc Fanny [et al.] // Polymer. — 2005. — V. 46, № 3. — P. 639—651. РЖХ 06.19—19С.387.
97. *Cheng Jian-hua*. Синтез и кондиционирующие способности хитозана с привитым поликватернизатом / Cheng Jian-hua, Hu Yong-you, Li Si-qing // Jingxi huagong. — 2005. — V. 22, № 2. — P. 130—132. РЖХ 06.20—19Ф.42.
98. *Schutz C. A.* Судьба гидрофильных наночастиц в биологических окружениях / C. A. Schutz, F. Schmitt // Chimia. — 2009. — V.63, № 4. — P. 220—222. РЖХ 09.23—19Е.64.
99. *Amin M. A.* Ранозаживляющая и противвоспалительная активность пленок из смеси пчелиного яда и хитозана / M. A. Amin, I. T. Abdel-Raheem // J. Drug Deliv. Sci. and Technol. — 2008. — V. 18, №6. — P. 424—430. РЖХ 09.14—19О.167.
100. *Садакбаева Ж. К.* Синтез и характеристика новых гидрогелей на основе хитозана / Ж. К. Садакбаева // Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2005», Москва, 12—15 апр., 2005. Изд-во МГУ, 2005. — 104 с. РЖХ 05.16—19С.436.
101. *Шайхалиев А. И.* Композиция — остеоиндуктор и остеокондуктор, при лечении костной патологии в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, и способ получения композиции — остеоиндуктора и остеокондуктора, при лечении в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / А. И. Шайхалиев, И. А. Ямсков // Пат. 2383564 Россия, МПК К С 08 L 5/08 (2006.01), А 61 К 35/32 (2006.01). РЖХ 10.21—19О.186П.
102. Самоорганизованные мицеллы N-фталойл-карбоксиметилхитозана для добавки лекарств / Peng Xianghong, Zhang Lina // Colloids and Surfaces. A. — 2009. — V. 337, №1—3. — P. 21—25. РЖХ 10.14—19 Б2.562.
103. *Yi Song-Se*. Хитозановые шарики, модифицированные аминокислотами: улучшенные полимерные носители для иммобилизации липазы из *Candida rugosa* / Yi Song-Se, Noh Jin-Mi // J. Mol. Catal. B. — 2009. — V. 57, №1—4. — P. 123—129. РЖХ 09.22—19 Б4.26.
104. *Юданова Т. Н.* Интерполимерные комплексы как фактор стабилизации ферментов при получении полимерных раневых покрытий / Т. Н. Юданова, Л. С. Гальбрайт // Москва: Химическая технология, 2007. — 135 с.
105. *Song Peng-fei*. Получение и свойства гидрогелей на основе хитозана и поливинилпирролидона, чувствительных к изменению pH / Song Peng-fei, Wang Rong-min, Wang Yun-pu // J. Northw. Norm. Univ. Natur. Sci. — 2004. — V. 40, № LP. — P. 53—55. РЖХ 05.07—19С.424.
106. *Самойлова Н. А.* Новые ионообменные и аффинные сорбенты на основе полиэлектролитных комплексов хитозана / Н. А. Самойлова, М. А. Краюхина, И. А. Ямсков // Журнал физической химии. — 2002. — № 6. — С. 1660—1665.
107. Синтез и свойства гидрогелей на основе хитозана и виниловых мономеров / Мочалова А. Е. [и др.] // 11 Международная конференция студентов и аспирантов «Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений», Казань, 24—25 мая, 2005. Материалы конференции: пленарные доклады и тезисы докладов. Изд-во Казан, гос. технол. ун-та. 2005. — 251 с.
108. *Wang Lan-Wen*. Изготовление мембран из полиэтиленгликоля и хитозана с использованием глюкозы и выделением *in vitro* лекарств / Wang Lan-Wen, Hon Min-Hsiung // J. Appl. Polym. Sci. — 2005. — V. 96, № 4. — P. 1083—1094. РЖХ 06.12—19Т.137.
109. Патент 2263681. Россия. МПК^{К7}: С 08 В 37/08. Шиповская А. Б., Фомина В. И. и др. Способ получения водорастворимых производных хитозана // Оpubл.: 10.11.2005. РЖХ 06.02—19Н.123П.
110. *Qu Rongjun*. Адсорбция Au(II) из водных растворов с использованием композитного адсорбента хлопковое волокно/хитозан / Qu Rongjun, Sun Changmei // Hydrometallurgy. — 2009. — V.100, №1—2, — P. 65—71. РЖХ 10.11—19Л.27.
111. *Zou Chang-jun*. Приготовление хитозан-композитных мембран, содержащих протокатеховую кислоту и ципрофлоксацин в качестве антибиотических лекарств и их динамика медленного высвобождения лекарства / Zou Chang-jun, Wu Xiao-zhen // Yantai daxue xuebao. Ziran kexue yu gongcheng. — 2004. — V. 17, № 1. — P. 42—45. РЖХ 05.18—19Е.104.
112. *Lin Yu-Hsin*. Разработка pH-зависимых наночастиц хитозан/гепарин для специфического уничтожения в желудке *Helicobacter pylori* / Lin Yu-Hsin, Chang Ching-Hung // Biomaterials. — 2009. — V.30, №19. — P. 3332—3342. РЖХ 10.17—19О.32.
113. *Баринов С. М., Смирнов В. В.* Пористые композиционные материалы на основе хитозана для заполнения костных дефектов // Пат. 2376019 Россия, МПК А 61 К 31/722 (2006.01), А 61 Р 19/08 (2006.01). РЖХ 10.16—19О.153П.

114. *Shah Sunil*. Получение и свойства наночастиц хитозана, содержащих солянокислый венлафаксин и его выделение *in vitro* / Shah Sunil, Pal Angshuman // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2009. — V.112, №5. — P. 2876—2887. РЖХ 10.22—19Ф.39.
115. *Zhou Hui Yun*. Получение термочувствительных гидрогелей на основе хитозана для выделение лекарственных препаратов / Zhou Hui Yun, Chen Xi Guang // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2009. — V. 112, №3. — P. 1509—1515. РЖХ 10.22—19Ф.40.
116. *Simsek-Ege Fatma A.* Образование полиэлектролитных комплексов между альгинатом и хитозаном при различных pH / A. Simsek-Ege Fatma, M. Bond Gillian, J. Stringer // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2003. — V. 88, № 2. — P. 346—351. РЖХ 04.20—19Ф.46.
117. Получение и свойства альгинат/хитозановых губок, содержащих ципрофлоксин и их использование в качестве перевязочных материалов / Ozturk Eylem [et al.] // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2006. — V.101, № 3. — P.1602—1609. РЖХ 08.01—19Ф.57.
118. *Sun Benhui*. Получение и свойства полиэлектролитных комплексов на основе поливинилового спирта / Sun Benhui, Zou Lan. // *Amer. Chem. Soc.* — 2003. — P. 393—394. РЖХ 04.04—19Т.295.
119. *Elzatahry A. A.* Оценка биоадгезивных шариков на основе альгината-хитозана в качестве системы для доставки лекарств и регулируемого выделения теофиллина / A. A. Elzatahry, M. S. Eldin // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2009. — V. 111, №5. — P.2452—2459. РЖХ 10.23—19Ф.54.
120. *Novac Ovidiu*. Полионные комплексы на основе альгината и хитозана для регулируемого выделения ципрофлоксацина / Novac Ovidiu, Popa Marcel Ionel // *Rev. roum. chim.* — 2009. — V. 54, №7. — P. 539—544. РЖХ 10.19—19Ф.56.
121. *El-Sherbiny I. M.* Получение и *in vitro* оценка чувствительных к величинам pH гидрогелей для оральной доставки протеиновых лекарственных препаратов / I. M. El-Sherbiny, E. M. Abdel-Bary // *J. Appl. Polym. Sci.* — 2010. — V.115, №5. — P. 2828—2837. РЖХ 10.19—19Т.136.
122. *Якимович Н. О.* Изучение особенностей формирования и свойств Au-содержащих полимерных наноконструктов / Н. О. Якимович, Д. В. Гусейнов, К. С. Клычков // 11 Нижегородская сессия молодых ученых. Естественнонаучные дисциплины, Нижний Новгород, 16—21 апр., 2006. — С. 174—175. РЖХ 08.12—19Т.61.
123. *Ding Ya*. Материал на основе наночастиц золота, распределенных в привитом сополимере хитозана и цистеина: от наночепей к микрокубам / Ding Ya, Gu Gang // *J. Mater. Chem.* — 2009. — V. 19, №6. — P. 795—799. РЖХ 10.06—19Т.70.
124. Патент 6693180. США. МП^{К7}: С 08 В 37/08. Lee Jui-Sheng, Hsu Chun-Yuan, Lin Wei-Hsin. Композитная губка для ран на основе 3-хитина и способ ее получения // Оpubл.: 17.02.2004. РЖХ 06.16—19Ф.51П.
125. Патент 6514522. США. МП^{К7}: А 61 К 9/70. Domb Abraham J. Полимерные составы // Оpubл.: 04.03.2003. РЖХ 04.10—19Ф.59П.
126. Новые наночастицы на основе карбоксиметил-глюкоманнана и хитозана в качестве средств доставки лекарств / Du Jian [et al.] // *Macromol. Rapid Commun.* — 2004. — V. 25, № 9. — P. 954—958. РЖХ 05.05—19Т.250.
127. Исследование процесса формирования наноструктур на основе пектина и хитозана / С. Ш. Рашидова [и др.] // 18 Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Москва, 23—28 сент., 2007. Химия материалов, наноструктуры и нанотехнологии, Москва. — 2007. — Т. 2. — 482. с.
128. *Тлеумухамбетова А.* Хитозан-модифицированные микро- и наночастицы на основе альгинатов для пульсирующего выделения физиологически активных веществ / А. Тлеумухамбетова // *Физика и химия наноматериалов.* — 2005. — С. 791—794.
129. *Иорданский А. Л.* Создание биоразлагаемой композиции полигидроксibuтират — хитозан — рифампицин для контролируемого транспорта биологически активных веществ / А. Л. Иорданский, С. З. Роговина // *Доклады РА Н.* — 2010. — V.431, №4. — С. 500—502.
130. *Du Wen-Li*. Получение, характеристика и анализ антибактериальной активности против *E. Coli K₈₈* у хитозановых наночастиц, нагруженных ионами меди / Du Wen-Li, Xu Ying-Lei // *Nanotechnology.* — 2008. — V.19, №8. — P. 085707/1—085707/5.
131. *Wei Dogwei*. Воздействие обработки охлаждением и глутаральдегидом на морфологию Au-наноструктур, синтезированных из хитозана / Wei Dogwei, Qian Weiping // *Carbohydr. Res.* — 2008. — V. 343, №3. — P. 512—520. РЖХ 09.23—19Е.45.
132. *An Jing*. Получение наноконструктов с антимикробной активностью на основе продукта прививки на хитозан метилметакрилата и серебра / An Jing, Yuan Xiaoyan // *Desong. Polym. Int.* — 2010. — V. 59, №1. — P. 62—70. РЖХ 10.17—19Т.41.
133. Li Li-Hua. Получение, характеристики и антимикробная активность смешанных пленок на основе хитозана, серебра и оксида цинка / Li Li-Hua, Deng Jian-Cheng // *Chem. Eng. J.* — 2010. — V. 160, №1. — P. 378—382. РЖХ 10.23—19Т.251.
134. Микросферы из хитозана и этилцеллюлозы, полученные сушкой распылением: свойства биоадгезии и разбухание / A. Martinac [et al.] // *Farm. vestn.* — 2003. — V. 54. — P. 419—420. РЖХ 05.05—190.30.
135. Заявка 1512394. ЕП В. МП^{К7}: А 61 К 9/20. Badwan Adnan AH, Al-Remawi Mayyas Mohammad Ahmad a. o. Универсальные составы с контролируемым временем высвобождения хитозана // Оpubл.: 09.03.2005. РЖХ 05.21—190.216П.
136. *Zhang Xue-yong*. Синтез и характеристика β-циклодекстрина, иммобилизованного хитозаном / Zhang Xue-yong, Wang Yu-ting, Yi Ying // *Wuhan daxue xuebao. Lixue ban.* — 2004. — V. 50, № 2. — P. 197—200. РЖХ 06.06—19Е.30.
137. Синтез новых хитозановых микросфер с привитыми (β-циклодекстринами, адсорбция йода и анти-

бактериальное действие / Yi Ying [et al.] // Wuhan Univ. J. Natur. Sci. — 2005. — V. 10, № 3. — P. 591—596. РЖХ 07.10—190.14.

138. Состав и усовершенствование пластыря с экстрактом плодов тамарина (индийского финика) путем

применения смеси хитозан-крахмал в качестве матрицы, контролирующей скорость (высвобождения косметически активных веществ) / J. Viyoch [et al.] // Int. J. Chem. Sci. — 2003. — V. 25, № 3. — P. 113—125. РЖХ 04.22—19 P2 .5 0.

Сливкин Денис Алексеевич — аспирант Российского университета дружбы народов; тел.: (495) 433-2794, e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Slivkin Denis — PhD student of Russian State University of Friendship; tel.: (495) 4332794, e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Лапенко Виктор Лаврентьевич — младший научный сотрудник кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, доцент, к.х.н.; тел.: (473) 253-0428, e-mail: pfi.pharm@mail.ru

Lapenko Viktor L. — junior research assistant of the chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University; tel.: (473) 253-0428, e-mail: pfi.pharm@mail.ru

Сафонова Ольга Анатольевна — ассистент кафедры медицинской биохимии и микробиологии биолого-почвенного факультета Воронежского государственного университета, к.б.н.; тел.: (473) 220-8278, e-mail: safonova@bio.vsu.ru.

Safonova Olga A. — Assistant of the Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Biology and Soil Science Faculty of Voronezh State University; tel.: (473) 220-8278, e-mail: safonova@bio.vsu.ru.

Суслина Светлана Николаевна — доцент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, доцент, к.фарм.н.; тел.: (495) 787-3803, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

Suslina Svetlana N. — associate professor of the Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, Peoples Friendship University of Russia; tel.: (495) 787-3803, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

Беленова Алена Сергеевна — инженер кафедры фармации последипломного образования, к.б.н.; тел.: (473) 259-3152, e-mail: alenca198322@mail.ru

Belenova Alena S. — engineer of chair of pharmacy of postdegree formations of Voronezh State University; tel.: (473) 259-3152, e-mail: alenca198322@mail.ru