

Получение и характеристика термически сшитых пленок на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина)

Абилова Г.К.*, Әбілқарім Ә.М.,
Ирмухаметова Г.С.

Казахский национальный университет
имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан
*E-mail: guzelab82@mail.ru

Методом термического сшивания были получены сшитые плёночные формы на основе биосовместимых полимеров хитозана (ХТ) и поли(2-этил-2-оксазолина) (ПОЗ). Определены оптимальные условия синтеза и состав плёночных композиций. Наибольший выход геля фракции наблюдается для пленок состава ХТ:ПОЗ (80:20) с временем сшивания 4 ч при температуре 100°C. Изучены основные физико-химические свойства плёнок на основе ХТ и ХТ:ПОЗ. Установлено, что набухающая способность пленок уменьшается с увеличением количества поли(2-этил-2-оксазолина) в составе смеси. На основании данных ИК-спектроскопии сделаны предположения о протекании реакции поперечного сшивания за счет разрыва двойных связей *N,N'*-метилена-бис-акриламида и реакционноспособных аминогрупп хитозана.

Ключевые слова: термосшивание; пленки; хитозан; поли(2-этил-2-оксазолин); гелевая фракция; степень набухания; ИК-спектроскопия.

Хитозан мен поли(2-этил-2-оксазолин) негізіндегі термиялық тігілген үлдірлерді алу және сипаттамасы

Абилова Г.К.*, Әбілқарім Ә.М.,
Ирмухаметова Г.С.

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық
университеті, Алматы, Қазақстан
*E-mail: guzelab82@mail.ru

Термиялық тігу әдісімен хитозан (ХТ) және поли(2-этил-2-оксазолин) (ПОЗ) биоүйлесімді полимерлері негізінде тігілген үлдірлі қалыптар алынды. Үлдірлі композициялардың құрамы мен синтезінің оңтайлы шарттары анықталды. Гель фракцияның ең жоғары шығымы құрамы ХТ:ПОЗ (80:20) 100°C температурада тігу уақыты 4 сағат болатын үлдірлер үшін байқалады. ХТ және ПОЗ негізіндегі үлдірлердің негізгі физико-химиялық қасиеттері зерттелді. Қоспа құрамында поли(2-этил-2-оксазолин) мөлшерінің артуымен үлдірлердің ісіну қабілеті төмендейтіні анықталды. ИҚ-спектроскопияның көмегімен *N,N'*-метилена-бис-акриламидтің қос байланыстарының үзілуі және хитозанның реакцияға қабілетті амин топтары есебінен көлденең тігілу реакциясының өтуі туралы болжамдар жасалды.

Түйін сөздер: термотігу; үлдір; хитозан; поли(2-этил-2-оксазолин); гелевая фракция; ісіну дәрежесі; ИҚ-спектроскопия.

Preparation and characterization of thermally crosslinked films based on chitosan and poly(2-ethyl-2-oxazoline)

Abilova G.K.*, Abilkarim A.M.,
Irmukhametova G.S.

Al-Farabi Kazakh National University,
Almaty, Kazakhstan
*E-mail: guzelab82@mail.ru

Crosslinked films based on chitosan (CHI) and poly(2-ethyl-2-oxazoline) (POZ) were prepared by thermal crosslinking. The optimal synthesis conditions and the composition of the film compositions were determined. The highest yield of the gel fraction was observed for CHI:POZ (80:20) films with a crosslinking time of 4 h at a temperature of 100°C. The main physicochemical properties of films based on pure CHI and CHI:POZ have been studied. The film swelling ability was reduced with the increase of poly(2-ethyl-2-oxazoline) content. The formation of crosslinks between *N,N'*-methylene-bis-acrylamide and functional amine groups of chitosan was proposed based on IR-spectroscopy data.

Keywords: heat treatment; films; chitosan; poly (2-ethyl-2-oxazolin); gel fraction; degree of swelling; FTIR spectroscopy.



Получение и характеристика термически сшитых пленок на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина)

Абилова Г.К.*, Әбілқәрім Ә.М., Ирмухаметова Г.С.

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

*E-mail: guzelab82@mail.ru

1. Введение

Трехмерные сшитые системы (гидрогели) на основе полимеров нашли широкое применение в различных областях медицины, в качестве матричных систем адресной доставки лекарств, мембран, протезов, перевязочных материалов, в противоожоговой терапии и т.д. [1-3].

Гидрогели представляют собой сшитые гидрофильные полимерные сети, способные впитывать большие объемы воды, оставаясь нерастворимыми в воде. В набухшем состоянии гидрогели являются мягкими и эластичными, напоминающими живую ткань. Гидрогели напоминают природные живые ткани больше, чем любой другой класс синтетических биоматериалов [4].

Для разработки новых материалов медико – биологического назначения весьма перспективными являются как природные, так и синтетические биосовместимые полимеры [5,6].

Особый интерес среди природных полимеров вызывает хитозан (ХТ), который обладает гидрофильностью, высокой сорбционной емкостью, реакционной активностью, антимикробными и биоадгезивными свойствами, а также хорошей пленкообразующей способностью, что облегчает его переработку в полимерные изделия [7-10].

Поли (2-этил-2-оксазолин) (ПОЗ) представляет собой аморфный, неионный, третичный полиамид, который растворим в воде и широком спектре органических растворителей. Он набухает в полярных растворителях и воде, но сжимается при повышении температуры растворителя, демонстрируя низкую критическую температуру растворимости (НКТР) из-за разрушения водородных связей с водой [11]. Благодаря этим свойствам его можно использовать в различных областях, таких как

поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, биоматериалы и специальные системы доставки лекарств [12,13].

При создании сшитых структур линейные полимеры имеют тенденцию либо к сшиванию, либо к деградации в зависимости от химической структуры. Процессы сшивания или деструкции зависят от многих факторов: природы растворителя, концентрации сшивающего агента, температуры и продолжительности реакции. При этом, важно подобрать сшивающие агенты и методы проведения трехмерной полимеризации для создания биосовместимых и нетоксичных гидрогелей [14,15].

В литературе имеется обширная информация о гидрогелях на основе хитозана, сшитых альдегидами различного строения, в частности глутаровым альдегидом [16,17]. Однако глутаровый альдегид токсичен для человека [18].

Во многих работах, посвященных получению микрокапсул, гидрогелей и других материалов медико-биологического назначения на основе хитозана, также отмечаются перспективы использования *N,N'*-метилена-бис-акриламида в качестве сшивающего агента [19,20]. *N,N'*-метилена-бис-акриламид представляет собой бифункциональный сшивающий агент, который в присутствии инициатора образует трехмерную сеть через ковалентные связи.

В предыдущих исследованиях нами были получены и охарактеризованы водорастворимые пленки на основе ХТ и ПОЗ. Различными физико-химическими методами доказана совместимость пленок ХТ:ПОЗ различного состава. Предложено их применение в качестве глазных лекарственных форм [21].

Целью данного исследования является получение и характеристика термически сшитых полимерных пленок на

основе смесей хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина) с использованием сшивающего агента N,N' -метилден-бис-акриламида, который приводит к получению набухающих в воде нерастворимых полимерных пленок. Также изучено влияние температуры и времени термического воздействия на процессы термосшивания.

2. Эксперимент

В работе использовали хитозан ($M_r = 350$ кДа) и поли(2-этил-2-оксазолин) ($M_r = 50$ кДа) производства фирмы «Sigma Aldrich», США). Глицерин (аналитический 84-88% раствор). N,N' -метилден-бис-акриламид (х.ч., «Sigma Aldrich», США). Соляная кислота (х.ч., «РеактивСнаб», Казахстан).

Пленочные образцы готовили методом полива в чашках Петри 1 масс.% растворов полимеров. Для этого, навески сухого полимера растворяли при комнатной температуре в течение 1-1,5 ч для поли(2-этил-2-оксазолина) и 10-12 ч для хитозана. В качестве растворителя для хитозана был использован 0,1 н водный раствор соляной кислоты, для поли(2-этил-2-оксазолина) дистиллированная вода. Раствор хитозана перед использованием фильтровали для удаления нерастворенных частиц хитина.

Сшивающий агент N,N' -метилден-бис-акриламид в количестве 0,5 моль.% растворяли в 1 масс.% водном растворе ПОЗ. Приготовленные растворы полимеров смешивали в следующих объемных соотношениях ХТ:ПОЗ: 80:20; 60:40; 40:60. При формовании пленки из чистого ХТ N,N' -метилден-бис-акриламид предварительно растворяли в 1 мл дистиллированной воды, поскольку он не растворим в вязком растворе хитозана. В качестве пластификатора добавляли 0,3 об.% глицерина в раствор смесей. Полученные смеси оставляли перемешиваться на магнитной мешалке в течении часа до полной гомогенизации, затем отливали в чашки Петри и оставляли сушиться при комнатной температуре в течение нескольких дней. Высушенные до постоянной массы образцы пленок ХТ:ПОЗ сшивали термической обработкой в термостате при 100°C и 110°C в течение 4, 6 и 8 ч.

Равновесную степень набухания гидрогеля исследовали методом гравиметрии и определяли по формуле (1):

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0} \quad (1)$$

где m – масса набухшей пленки, г, m_0 – начальная масса пленки в сухом виде, г.

Для исследования степени набухания образцы сшитых пленок погружали в сосуд с дистиллированной водой в объеме 50 мл и выдерживали до достижения равновесного значения массы, периодически измеряя массу геля в определенные промежутки времени. На начальном этапе

массу набухшего геля измеряли через каждые 20 мин, затем время замера постепенно увеличивалось. Временные интервалы: 0 мин, 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 3 ч, 6 ч и 12 ч. Массу сухой и набухшей пленки определяли на аналитических весах с точностью 0,0001. Значение степени набухания определяли, как усредненное значение трех параллельных опытов.

Выход гель фракции рассчитывали по формуле и (2):

$$\text{Гель (\%)} = \frac{m_{\text{сух.отм}}}{m_{\text{синт}}} \cdot 100\% \quad (2)$$

где $m_{\text{сух.отм}}$ – масса сухого образца пленки после промывки; $m_{\text{синт}}$ – начальная масса пленки (синтезированного).

Массу сухого вещества в геле определяли после высушивания образца при комнатной температуре до постоянного веса. Выход гель-фракции определяли в трех параллельных опытах.

ИК-спектры образцов пленочных форм записывались на ИК спектрометре с Фурье преобразованием «Vertex 70V Bruker» (Германия) в области 4000-500 см^{-1} . Образцы для анализа были использованы в виде пленок размером 1×1 см.

3. Результаты и обсуждение

Образцы пленок, полученные методом литья из растворов с последующей стадией термосшивания, были прозрачными, однородными и слегка липкими из-за присутствия глицерина.

Образование гель-фракции обусловлена созданием сшитой полимерной сетки за счет формирования поперечных сшивок между макромолекулами полимеров. Таким образом, выход гель-фракции связан с образованием поперечных сшивок и чем больше таких поперечных сшивок, тем выше выход гель фракции.

Влияние времени термической обработки и температуры на выход гель фракции представлены на рисунке 1. Из рисунка видно, что увеличение времени термического воздействия при температуре обработки 100°C приводит к снижению выхода гель фракции. При температуре 110°C для составов ХТ (100) и ХТ:ПОЗ (40:60) образование фракции геля существенно не зависит от времени термообработки и в среднем составляет 12,0±0,6% для пленки ХТ (100) и 20,0±1,5% для пленки ХТ:ПОЗ (40:60). Для пленок состава ХТ:ПОЗ (80:20) и ХТ:ПОЗ (60:40) не наблюдается строгой закономерности влияния продолжительности термообработки на выход гель фракции.

При изучении влияния состава пленок на выход гель фракции при различных условиях термообработки наиболее высокий выход гель фракции демонстрирует пленка состава ХТ:ПОЗ (80:20). В зависимости от условий

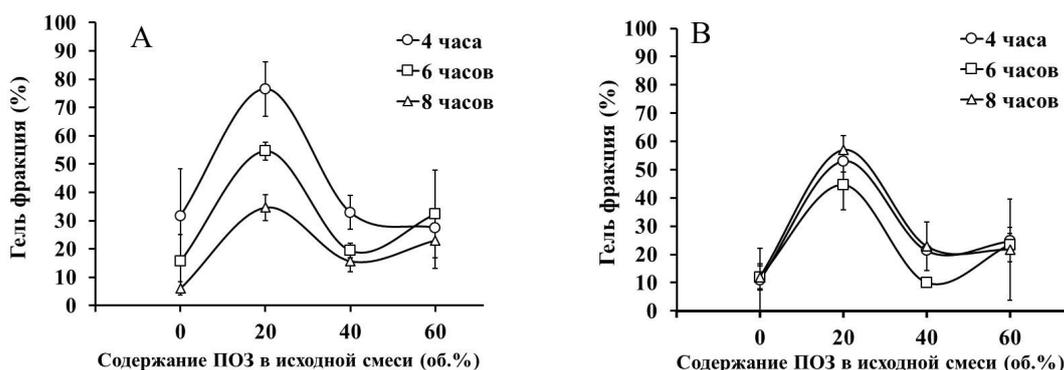


Рисунок 1 – Выход гель фракции (%) в зависимости от времени термической обработки и состава пленок на основе ХТ:ПОЗ, (А) при 100 °С; (В) при 110 °С

термообработки выход гель фракции пленок ХТ:ПОЗ (80:20) составляет в среднем $52 \pm 5\%$, а максимальный его выход составляет $76 \pm 7\%$ при времени термосшивания 4 ч и температуре 100°C. Для всех остальных составов пленок ХТ:ПОЗ максимальный выход гель фракции при температуре 100°C не превышает $32 \pm 1\%$, а при температуре 110°C – $24,0 \pm 0,7\%$. Таким образом, установлено, что с увеличением времени и температуры термообработки снижается образование гель фракции. Вероятно, это вызвано тем, что в системе начинают доминировать процессы деструкции, приводящие к распаду полимерной сетки. Наиболее оптимальными условиями термообработки пленок были выбраны: температура 100°C и время 4 ч, состав пленки ХТ:ПОЗ (80:20).

Степень набухания – одна из основных характеристик сшитых полимерных систем, показывающая предел поглощения жидкости поперечно-сшитыми сетчатыми структурами. На рисунке 2 представлены показатели максимальной степени набухания для сшитых пленок на основе чистого ХТ и смеси ХТ:ПОЗ в зависимости от температуры сшивания образцов.

Сшитая пленка на основе чистого ХТ показала наиболее высокие значения набухающей способности.

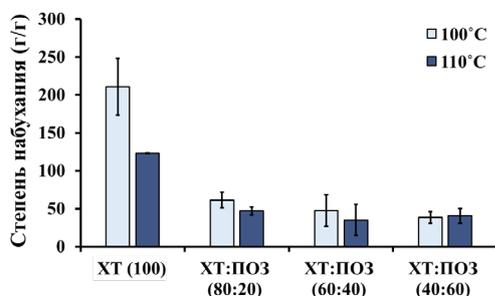


Рисунок 2 – Влияние температуры термообработки на равновесную степень набухания сшитых плёнок ХТ и ХТ:ПОЗ (при времени термосшивания 4 ч)

Высокий предел поглощения жидкости свидетельствует о невысокой степени сшивания плёнки. При добавлении в смесь поли(2-этил-2-оксазолина), степень набухания уменьшается в 4-5 раз. При этом изменение содержания поли(2-этил-2-оксазолина) в исходной смеси, незначительно влияет на изменение степени набухания пленок.

На рисунке 3 представлены данные по влиянию времени термической обработки на степень набухания. Из рисунка видно, что в исследуемом интервале времени термической обработки (4-8 ч) значительного его влияния на набухающую способность пленок ХТ:ПОЗ различного состава не наблюдается.

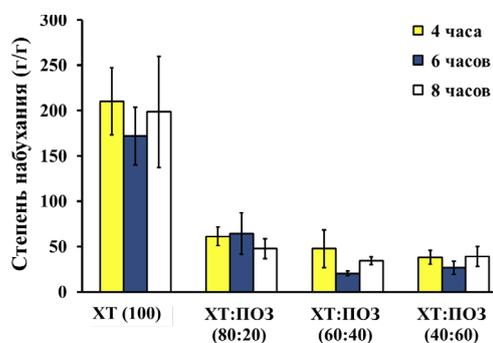


Рисунок 3 – Зависимость равновесной степени набухания от времени термообработки плёнок на основе ХТ и ХТ:ПОЗ (температура сшивания 100°C)

На рисунке 4 приведены данные по скорости набухания образцов плёнок, сшитых при 100°C в течение 4 ч. Показатели степени набухания для пленок из чистого хитозана резко возрастают в течение первого часа и стабилизируются в промежутке от 1 до 3 ч, после чего наблюдалось снижение значений степени набухания из-за слабой степени сшивания и механической прочности пленки и, как следствие, ее механической деструкции.

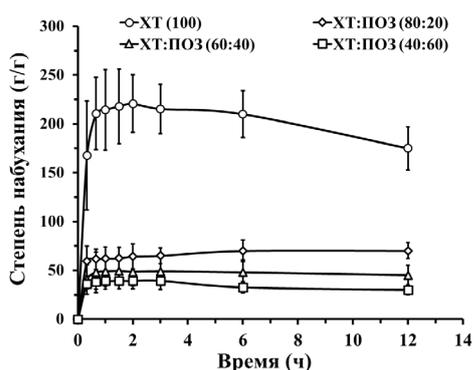


Рисунок 4 – Зависимость равновесной степени набухания сшитых пленок ХТ и ХТ:ПОЗ различного состава при температуре сшивания 100°C и времени обработки 4 ч

Пленки, содержащие поли(2-этил-2-оксазолин) достигают равновесного набухания в течение 40 мин, при этом не наблюдается дальнейшего снижения их степени набухания.

Методом ИК-спектроскопии (рисунок 5) была охарактеризована структура полученных пленок ХТ:ПОЗ. На ИК-спектре сшитой пленки ХТ наблюдаются широкие пики в области 3318 см⁻¹ и 1632 см⁻¹, которые могут быть

интерпретированы как колебания аминогруппы. Следует отметить что пик при 3318 см⁻¹ перекрывается с валентными колебаниями связанного гидроксила. Полоса поглощения при 1419 см⁻¹ связана с колебаниями -СН и -ОН групп [24,25]. Пик при 1151 см⁻¹ – ассимметричные валентные колебания моста -С-О-С, при 1062 см⁻¹ и 1024 см⁻¹ – скелетные колебания -С-О, которые являются характеристиками структуры полисахарида хитозана [26,27].

Наблюдаемые сдвиги на спектрах ХТ:ПОЗ при 3318 см⁻¹ до 3399 см⁻¹ могут свидетельствовать об образовании ковалентной связи между молекулами хитозана по -NH₂ группе и молекулами сшивающего агента *N,N'*-метилден-бис-акриламида. Наблюдаемые сдвиги деформационных колебаний при 1626 см⁻¹ до 1632 см⁻¹ и 1419 см⁻¹ до 1426 см⁻¹ могут быть обусловлены образованием водородных связей между карбонильными группами молекул ПОЗа и гидроксильными и амино группами молекул ХТ, соответственно.

Согласно литературным данным ковалентное сшивание хитозана осуществляется по следующему механизму: инициатор приводит к образованию свободного радикала на основной цепи хитозана, причем макрорадикал может образоваться либо за счет деструкции полимерной цепи, либо за счет отрыва атома водорода от функциональных гидроксильных и аминных групп [19,22,23].

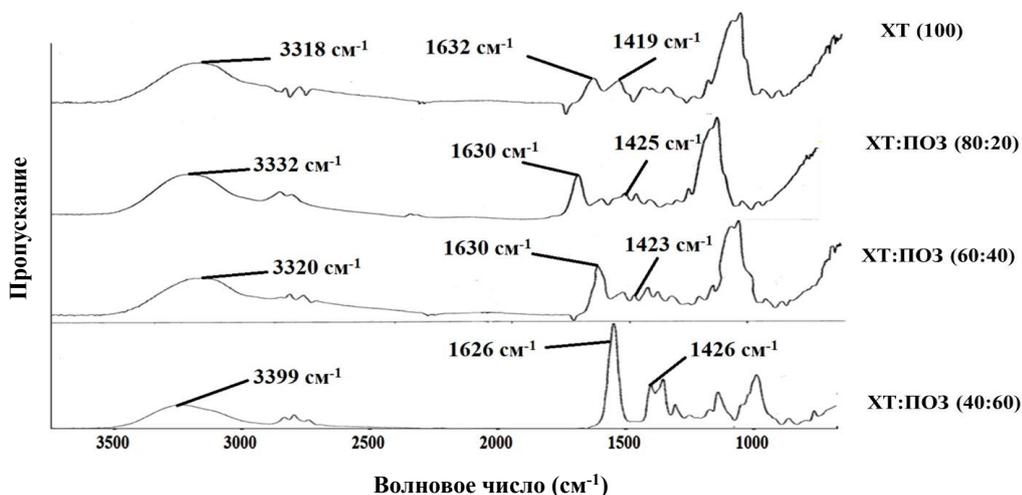


Рисунок 5 – ИК-спектры термически сшитых пленок ХТ:ПОЗ (температура сшивания 100 °С, время 4 ч)

В данном случае высокая температура инициирует образование свободных радикалов макромолекул хитозана и *N,N'*-метилден-бис-акриламида за счет разрыва концевых двойных связей. В результате свободный радикал *N,N'*-метилден-бис-акриламида взаимодействует с амино – группой хитозана, образуя поперечные сшивки. Не исключается также сшивание макрорадикалов хитозана

между собой [23,24]. Некоторые из NH₂ – и OH – групп хитозана образуют водородные связи с карбонильной группой ПОЗ [21].

Таким образом учитывая механизм ковалентного сшивания и на основании полученных данных золь-гель анализа и ИК-спектроскопии нами предложен механизм образования полувзаимопроникающей сетки ХТ:ПОЗ, в

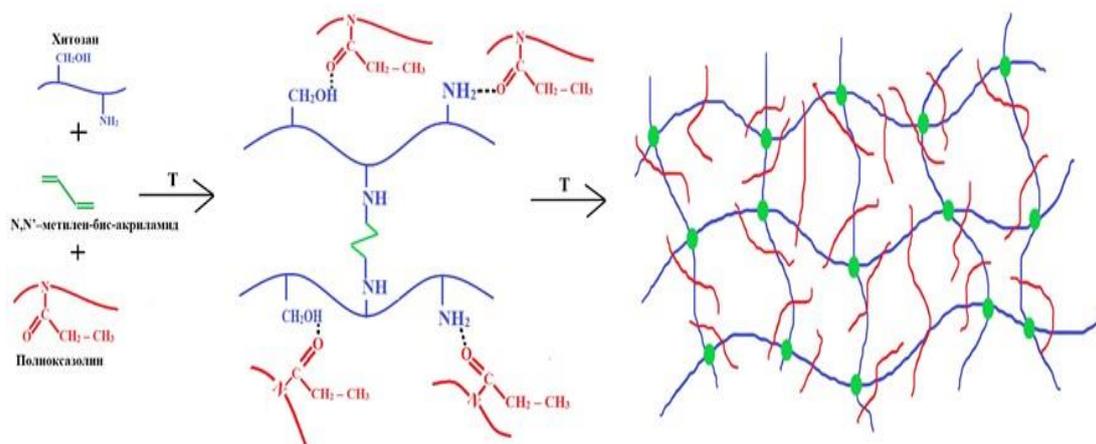


Рисунок 6 – Механизм образования полувзаимопроникающей сетки ХТ:ПОЗ

которой молекулы хитозана ковалентно связаны между собой сшивающим агентом *N,N'*-метилен-бис-акриламидом, а молекулы ПОЗ участвуют в образовании физически сшитой сетки за счет водородных связей с ХТ (рисунок 6).

4. Заключение

Методом термического сшивания были получены пленки на основе ХТ и ХТ:ПОЗ в различных соотношениях. Наибольший выход геля фракции наблюдался у образцов, полученных при 100°C в течение 4 ч и концентрации сшивающего агента 0,5 моль.%. Набухающая способность образцов, снижается с увеличением температуры термосшивания от 100 до 110°C. При этом, данная зависимость наиболее отчетливо проявляется для составов с большим содержанием хитозана. Степень набухания пленок ХТ:ПОЗ не зависит от времени термообработки в интервале 4-8 ч. Скорость набухания образцов пленок, содержащих ПОЗ, выше по сравнению с пленками из чистого хитозана. Пленки на основе хитозана подвергаются

механической деструкции при набухании в отсутствии ПОЗ. На основании полученных данных, можно сделать вывод, что наиболее оптимальными условиями термообработки пленок являются: температура 100°C, время 4 ч и состав пленки ХТ:ПОЗ (80:20). На основании результатов ИК-спектроскопии был предложен механизм образования полувзаимопроникающей сетки ХТ:ПОЗ в результате ковалентного сшивания молекул хитозана и водородных связей между функциональными группами ХТ и ПОЗ.

Благодарности

Работа была выполнена в рамках программы целевого финансирования: BR05236419 «Создание функционализированных органических веществ и материалов с широким спектром возможного высокоэффективного практического применения», а также в рамках диссертационной работы PhD докторанта Казахского национального университета имени аль-Фараби Абиловой Г.К. на тему: «Разработка технологии получения гидрогелевых лекарственных форм и повязок».

Литература

- 1 Kamoun E.A., Chen X., Mohy Eldin M.S., Kenawy E.R.S. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2015. – Vol.8 – P.1-14.
- 2 Caló E., Khutoryanskiy V. V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products // *European Polymer Journal*. – 2015. – Vol.65 – P.252-267.
- 3 Hoffman A.S. Hydrogels for biomedical applications // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2012. – Vol.64 – P.18-23.
- 4 Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2000. – Vol.50(1). – P.27-46.
- 5 Jain D., Carvalho E., Banthia A.K., Banerjee R. Development of polyvinyl alcohol-gelatin membranes for antibiotic delivery in the eye // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2011. – Vol.37. – P.167-177.
- 6 Kenawy E.R., Kamoun E.A., Mohy Eldin M.S., El-Meligy M.A. Physically crosslinked poly(vinyl alcohol)-hydroxyethyl starch blend hydrogel membranes: Synthesis and characterization for biomedical applications // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2014. – Vol.7. – P.372-380.

- 7 Kumar M.N.V.R., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A.J. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives // *Chemical Reviews*. – 2004. – Vol.104 – P.6017-6084.
- 8 Tomihata K., Ikada Y. In vitro and in vivo degradation of films of chitin and its deacetylated derivatives // *Biomaterials*. – 1997. – Vol.18. – P.567-575.
- 9 Иванушко Л.А., Соловьева Т.Ф., Запорожец Т.С., Сомова Л.М. Антибактериальные и антитоксические свойства хитозана и его производных // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2009. – №3. – С.82-85.
- 10 Leceta I., Guerrero P., Ibarburu I., Dueñas M.T., de la Caba K. Characterization and antimicrobial analysis of chitosan-based films // *Journal of Food Engineering*. – 2013. – Vol.116. – P.889-899.
- 11 Sedlacek O., Monnery B.D., Filippov S.K., Hoogenboom R., Hruby M. Poly(2-oxazoline)s - Are they more advantageous for biomedical applications than other polymers? // *Macromolecular Rapid Communications*. – 2012. – Vol.33. – P.1648-1662.
- 12 Viegas T.X., Bentley M.D., Harris J.M., Fang Z., Yoon K., Dizman B., Weimer R., Mero A., Pasut G., Veronese F.M. Polyoxazoline: Chemistry, properties, and applications in drug delivery // *Bioconjugate Chemistry*. – 2011. – Vol.22. – P.976-986.
- 13 Adams N., Schubert U.S. Poly(2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2007. – Vol.59. – P.1504-1520.
- 14 Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A., Gurny R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2004. – Vol.57. – P.19-34.
- 15 Akhtar M.F., Hanif M., Ranjha N.M. Methods of synthesis of hydrogels . . . A review // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2016. – Vol.24. – P.554-559.
- 16 Merkovich E.A., Carruette M.L., Babak V.G., Vikhoreva G.A., Gal'braikh L.S., Kim V.E. Kinetics of the initial stage of gelation in chitosan solutions containing glutaric aldehyde: viscometric study // *Colloid Journal*. – 2001. – Vol.63. – P.350-354.
- 17 Oyrton A.C., Monteiro Jr., Airoidi C. Some studies of crosslinking chitosan–glutaraldehyde interaction in a homogeneous system // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2010. – Vol.6. – P.521-532.
- 18 Beauchamp R.O., St Clair M.B.G., Fennell T.R., Clarke D.O., Morgan K.T., Karl F.W. A critical review of the toxicology of glutaraldehyde // *Critical Reviews in Toxicology*. – 1992. – Vol.22. – P.143-174.
- 19 Samanta H.S., Ray S.K. Controlled release of tinidazole and theophylline from chitosan based composite hydrogels. // *Carbohydrate Polymers*. – 2014. – Vol.106. – P.109-120.
- 20 Wang M., Fang Y., Hu D. Chitosan-poly (N-isopropylacrylamide) full-IPN hydrogels // *Reactive & Functional Polymers*. – 2001. – Vol.48. – P.215-221.
- 21 Abilova G.K., Kaldybekov D.B., Ozhmukhametova E.K., Saimova A.Z., Kazymbayeva D.S., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V.V. Chitosan/poly(2-ethyl-2-oxazoline) films for ocular drug delivery: Formulation, miscibility, in vitro and in vivo studies // *European Polymer Journal*. – 2019. – Vol.116. – P.311-320.
- 22 Harish Prashanth K.V., Tharanathan R.N. Crosslinked chitosan – Preparation and characterization. // *Carbohydrate Research*. – 2006. – Vol.341. – P.169-173.
- 23 Maity J., Ray S.K. Enhanced adsorption of methyl violet and congo red by using semi and full IPN of polymethacrylic acid and chitosan // *Carbohydrate Polymers*. – 2014. – Vol.104. – P.8-16.
- 24 Luo K., Yin J., Khutoryanskaya O.V., Khutoryanskiy V.V. Mucoadhesive and elastic films based on blends of chitosan and hydroxyethylcellulose // *Macromolecular Bioscience*. – 2008. – Vol.8. – P.184-192.
- 25 Yin J., Luo K., Chen X., Khutoryanskiy V.V. Miscibility studies of the blends of chitosan with some cellulose ethers // *Carbohydrate Polymers*. – 2006. – Vol.63. – P.238-244.
- 26 Bonilla J., Fortunati E., Atarés L., Chiralt A., Kenny J.M. Physical, structural and antimicrobial properties of poly vinyl alcohol-chitosan biodegradable films // *Food Hydrocolloids*. – 2014. – Vol.35. – P.463-470.
- 27 Silva C.L., Pereira J.C., Ramalho A., Pais A.A.C.C., Sousa J.J.S. Films based on chitosan polyelectrolyte complexes for skin drug delivery: Development and characterization // *Journal of Membrane Science*. – 2008. – Vol.320. – P.268-279.

References

- 1 Kamoun EA, Chen X, Mohy Eldin MS, Kenawy ERS (2015) Arab J Chem 8:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.07.005>
- 2 Caló E, Khutoryanskiy VV (2015) Eur Polym J 65:252-267. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>
- 3 Hoffman AS (2012) Adv Drug Deliver Rev 64:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>
- 4 Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H (2000) Eur J Pharm Biopharm 50(1):27-46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
- 5 Jain D, Carvalho E, Banthia AK, Banerjee R (2011) Drug Dev Ind Pharm 37:167-177. <https://doi.org/10.3109/03639045.2010.502533>
- 6 Kenawy ER, Kamoun EA, Mohy Eldin MS, El-Meligy MA (2014) Arab J Chem 7:372-380. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.05.026>

- 7 Kumar MNVR, Muzzarelli RAA, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb AJ (2004) *Chem Rev* 104:6017-6084. <https://doi.org/10.1021/cr030441b>
- 8 Tomihata K, Ikada Y (1997) *Biomaterials* 18:567-575. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(96\)00167-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(96)00167-6)
- 9 Ivanushko LA, Solovyova TF, Zaporozhets TS, Somova LM, Gorbach VI (2009) *Pacific Medical Journal [Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal]* 3:82-85. (In Russian)
- 10 Leceta I, Guerrero P, Ibarburu I, Dueñas MT, de la Caba K (2013) *J Food Eng* 116:889-899. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.022>
- 11 Sedlacek O, Monnery BD, Filippov SK, Hoogenboom R, Hruby M (2012) *Macromol Rapid Comm* 33:1648-1662. <https://doi.org/10.1002/marc.201200453>
- 12 Viegas TX, Bentley MD, Harris JM, Fang Z, Yoon K, Dizman B, Weimer R, Mero A, Pasut G, Veronese FM (2011) *Bioconjugate Chem* 22:976-986. <https://doi.org/10.1021/bc200049d>
- 13 Adams N, Schubert US (2007) *Adv Drug Deliver Rev* 59:1504-1520. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.018>
- 14 Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Peppas NA, Gurny R (2004) *Eur J Pharm Biopharm* 57:19-34. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00161-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00161-9)
- 15 Akhtar MF, Hanif M, Ranjha NM (2016) *Saudi Pharm J* 24:554-559. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.022>
- 16 Merkovich EA, Carruette ML, Babak VG, Vikhoreva GA, Gal'braikh LS, Kim VE (2001) *Colloid J+* 63:350-354. <https://doi.org/10.1023/A:1016608630105>
- 17 Oyrton AC, Monteiro Jr, Airoidi C (2010) *Int J Biol Macromol* 6:521-532.
- 18 Beauchamp RO, St Clair MBG, Fennell TR, Clarke DO, Morgan KT, Karl FW (1992) *Crit Rev Toxicol* 22:143-174. <https://doi.org/10.3109/10408449209145322>
- 19 Samanta HS, Ray SK (2014) *Carbohydr Polym* 106:109-120. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.01.097>
- 20 Wang M, Fang Y, Hu D (2001) *React Funct Polym* 48:215-221.
- 21 Abilova GK, Kaldybekov DB, Ozhmukhametova EK, Saimova AZ, Kazybayeva DS, et al (2019) *Eur Polym J* 116:311-320. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.04.016>
- 22 Harish Prashanth KV, Tharanathan RN (2006) *Carbohydr Res* 341:169-173. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.10.016>
- 23 Maity J, Ray SK (2014) *Carbohydr Polym* 104:8-16. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.12.086>
- 24 Luo K, Yin J, Khutoryanskaya OV, Khutoryanskiy VV (2008) *Macromol Biosci* 8:184-192. <https://doi.org/10.1002/mabi.200700185>
- 25 Yin J, Luo K, Chen X, Khutoryanskiy VV (2006) *Carbohydr Polym* 63:238-244. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.08.041>
- 26 Bonilla J, Fortunati E, Atarés L, Chiralt A, Kenny JM (2014) *Food Hydrocolloid* 35:463-470. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.07.002>
- 27 Silva CL, Pereira JC, Ramalho A, Pais AACC, Sousa JJS (2008) *J Membrane Sci* 320:268-279. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.04.011>