

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ
PHYSICAL CHEMISTRY

УДК 541.64:577.1:615

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-7-16>

Поступила в редакцию 28.10.2021

Received 28.10.2021

**Т. Л. Юркштович¹, Н. К. Юркштович², Н. В. Голуб¹, Р. И. Костерова¹,
Ю. И. Пристромова¹, С. О. Соломевич¹, П. М. Бычковский³**

¹Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

³Учебно-научно-производственное республиканское унитарное предприятие «Унитехпром БГУ», Минск, Беларусь

**РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ *IN VITRO*
КОМПОЗИЦИИ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА–ДИОКСИДИН**

Аннотация. Получена композиция карбоксиметилцеллюлоза–диоксидин и изучены ее структурно-морфологические и реологические характеристики в условиях термообработки и химического гидролиза в фосфатном буферном растворе с рН 7,4. Методами ИК-спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии, вискозиметрии установлено, что введение диоксидина в раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с разной молекулярной массой приводит к частичному разупорядочиванию водородных связей между макромолекулами, способствует термодеструкции полисахарида, понижению динамической вязкости растворов. Получены экспериментальные кинетические кривые гидролиза карбоксиметилцеллюлозы в присутствии и в отсутствие диоксидина и установлено, что они могут быть описаны с помощью уравнения первого порядка. Рассчитаны константы скорости гидролиза и показано, что в результате термообработки, а также в присутствии активного вещества скорость процесса гидролиза карбоксиметилцеллюлозы в условиях *in vitro* увеличивается. Изменение реологических свойств растворов натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с разной степенью полимеризации в присутствии антимикробного вещества следует учитывать в выборе состава вязких пролонгированных форм биологически активных веществ.

Ключевые слова: карбоксиметилцеллюлоза, диоксидин, термодеструкция, гидролиз, реологические характеристики

Для цитирования. Реологические свойства и гидролитическая устойчивость *in vitro* композиции карбоксиметилцеллюлоза–диоксидин / Т. Л. Юркштович [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 7–16. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-7-16>

**T. L. Yurkshovich¹, N. K. Yurkshovich², N. V. Golub¹, R. I. Kosterova¹, Y. I. Pristromova¹,
S. O. Solomevich¹, P. M. Bychkovsky³**

¹Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus

²State Enterprise “Academpharm”, Minsk, Belarus

³The Educational, Scientific and Production Republican Unitary Enterprise “UE Unitechprom BSU”, Minsk, Belarus

**RHEOLOGICAL PROPERTIES AND *IN VITRO* HYDROLYTIC STABILITY
OF THE CARBOXYMETHYLCELLULOSE–DIOXIDINE COMPOSITION**

Abstract. The composition of carboxymethylcellulose–dioxidine was obtained and its structural, morphological and rheological characteristics in the processes of heat treatment and chemical hydrolysis were studied. Using IR spectroscopy, scanning electron microscopy, and viscometry, it has been established that the introduction of dioxidine into a solution of carboxymethylcellulose sodium salt with different molecular weights leads to partial disordering of hydrogen bonds between macromolecules, promotes thermal destruction of the polysaccharide and a decrease in the dynamic viscosity of solutions. Experimental kinetic curves of carboxymethylcellulose hydrolysis in the presence and absence of dioxidine were obtained, and it was shown that they could be described using a first-order equation. The hydrolysis rate coefficients were calculated, and it was shown that, as a result of heat treatment, as well as in the presence of an active substance, the rate of carboxymethylcellulose hydrolysis increased. The change in the rheological properties of carboxymethylcellulose sodium salt solutions with different degrees of polymerization in the presence of an antimicrobial substance should be taken into account when choosing the composition of viscous prolonged forms of biologically active substances.

Keywords: carboxymethylcellulose, dioxidine, thermal degradation, hydrolysis, rheological characteristics

For citation. Yurkshtovich T. L., Yurkshtovich N. K., Kosterova R. I., Golub N. V., Pristromova Y. I., Solomevich S. O., Bychkovsky P. M. Rheological properties and *in vitro* hydrolytic stability of the carboxymethylcellulose–dioxidine composition. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 7–16 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-7-16>

Введение. Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) является одним из важнейших простых эфиров целлюлозы медицинского назначения и используется при изготовлении большого числа готовых лекарственных форм препаратов для перорального, инъекционного и парентерального применения, что обусловлено уникальным сочетанием ее физико-химических и медико-биологических свойств [1–3]. Na-КМЦ обладает катионообменными свойствами, хорошо растворяется в воде с образованием вязких растворов и гелей, длительное время сохраняющих свою пластичность [4, 5]. Она не оказывает общетоксичного, канцерогенного, мутагенного, аллергизирующего и местно-раздражающего действия, отвечает критериям биосовместимости и биodeградации, а продукты ее распада (d-глюкоза, олигосахариды и их карбоксиметилловые эфиры) полностью элиминируют из организма в течение 3–6 недель в зависимости от степени этерификации, молекулярной массы и места введения [5]. 0,25–1,0 %-ные растворы Na-КМЦ используются в качестве смазок в офтальмологической практике, а 3–4 %-ные растворы – в качестве противоспаечных средств барьерного типа, обеспечивающих разделение поврежденных в ходе хирургических операций поверхностей на время, необходимое для их заживления [6]. В связи с тем что процессы образования спаек значительно интенсифицируются при инфицировании и воспалении в области операционной раны, эффективность противоспаечного средства барьерного типа может быть значительно увеличена включением в его состав антимикробных веществ, оказывающих действие на патогенетические процессы в местах формирования спаек. Основными требованиями, которым должны отвечать противомикробные вещества, включаемые в состав противоспаечных средств барьерного типа, являются: наличие широкого спектра антимикробной активности; возможность внутрисполостного применения; отсутствие сильных химических взаимодействий с полимером, препятствующих высвобождению антимикробного компонента в окружающие ткани.

Наиболее полно этим требованиям отвечает диоксидин (2,3-бис-(гидроксиметил) хиноксалин-N,N'-диоксид), характеризующийся высокой активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, разрешенный для внутрисполостного применения, в том числе и для профилактики инфекции после оперативных вмешательств [7].

Включение антимикробных и противовоспалительных средств в состав полимера может сопровождаться изменением его надмолекулярной структуры, оказывать влияние на термо- и гидролитическую устойчивость, а также на реологические свойства образуемых растворов. В этой связи изучение влияния биологически активных веществ (БАВ) на показатели вязкости растворов медицинского назначения в условиях температурного воздействия и гидролитической деградации *in vitro* имеет не только научное, но и практическое значение. Однако в литературе такие сведения крайне ограничены.

Цель работы – изучение влияния диоксилина на реологические свойства растворов Na-КМЦ в условиях термообработки и гидролитической деструкции *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись образцы Na-КМЦ марок *Blanose*TM 7M31F и *Blanose*TM 7H4XF с молекулярными массами (M_w) 350 и 700 кДа, степенью замещения по карбоксиметильным группам 0,74 (обменная емкость 3,7 ммоль/г), фармацевтическая субстанция диоксилина, соответствующая по показателям качества НД РБ 2094С-2020, а также растворы композиций Na-КМЦ с диоксилином.

Для приготовления растворов композиций 0,1 г диоксилина растворяли в 97,9 или 95,9 мл дистиллированной воды, добавляли 2 или 4 г Na-КМЦ соответственно и перемешивали до образования однородных вязких растворов. Концентрация всех растворов по отношению к диоксилину составляла 0,1 %, по отношению к Na-КМЦ – 2 или 4 %. Термообработку растворов Na-КМЦ и композиций Na-КМЦ–диоксидин, помещенных в герметично закрытые флаконы, проводили

при 120 °С в течение 20 мин (соответствует условиям тепловой стерилизации жидких лекарственных средств согласно ГФ РБ).

Динамическую вязкость растворов Na-КМЦ и ее композиций с диоксидином определяли на ротационном вискозиметре Rheotest 2 при температуре 25±2 °С в интервале градиентов скорости сдвига от 0,1667 до 1312 с⁻¹. Для определения влияния диоксида и термообработки на гидролитическую устойчивость Na-КМЦ к ее 2 %-ному раствору и раствору композиции Na-КМЦ–диоксидин добавляли фосфатный буферный раствор с рН 7,4 при модуле 1:50 и выдерживали при температуре 37±2 °С в течение 28 сут [8, 9]. Растворы пятикратно диализировали против воды для полного удаления солей, после чего лиофильно высушивали. ИК-спектры полученных образцов записывали при комнатной температуре на ИК-спектрометре BRUKER ALPHA с приставкой ATR Di в режиме нарушенного полного внутреннего отражения. Для спектральной оценки межмолекулярных взаимодействий в растворе Na-КМЦ использовали показатель симметрии (*a/b*) полосы поглощения ν_{OH} [10]. Способ определения параметра симметрии представлен на рис. 2, *b*.

Морфологию образцов изучали с использованием электронного микроскопа LEO 1420 (Германия). Молекулярную массу Na-КМЦ после гидролиза *in vitro* определяли вискозиметрическим методом в капиллярном вискозиметре Убеллоде с диаметром капилляра 0,54 мм при температуре 25±0,5 °С. Готовили растворы образцов с концентрацией 0,08 г/дл в 0,1 М растворе хлорида натрия. За окончательный результат принимали среднее арифметическое трех параллельных измерений, расхождение между которыми не превышало 3 %. Для расчета средневязкостной молекулярной массы Na-КМЦ использовали формулу: $[\eta] = 12,3 \cdot 10^{-3} \cdot M_{\eta}^{0,91}$ [11].

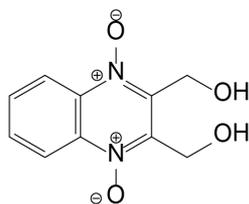
Степень деструкции (Δ) Na-КМЦ определяли по понижению степени полимеризации (СП) до и после хранения в буферном растворе по формуле:

$$\Delta = \frac{СП_0 - СП_t}{СП_0} 100 \%, \quad (1)$$

где СП₀ и СП_t – степень полимеризации Na-КМЦ до и после гидролиза соответственно.

Результаты и их обсуждение. Динамическая вязкость растворов Na-КМЦ зависит от надмолекулярной структуры, содержания карбоксильных групп, концентрации раствора, типа растворителя, температуры, ионной силы, рН среды [10, 12–14]. Дополнительным фактором, оказывающим влияние на реологические свойства растворов Na-КМЦ, является природа и свойства присутствующих в растворе неорганических и органических соединений [15, 16].

В состав молекулы диоксидаина входит бензольное кольцо, гетероцикл, гидроксиметильные и нитрозогруппы и не содержится групп, которые могли бы вступать в электростатические взаимодействия с карбоксиметильными группами Na-КМЦ.



При введении диоксидаина в раствор Na-КМЦ логично предположить наличие слабых водородных и гидрофобных связей, дисперсионных взаимодействий, которые вряд ли могут препятствовать высвобождению активного вещества и реализации его антимикробного эффекта.

Влияние диоксидаина на реологические свойства растворов Na-КМЦ до и после термообработки при 120 °С в течение 20 мин представлено на рис. 1. Откуда видно, что введение 0,1 % диоксидаина в 2 и 4 %-ные растворы Na-КМЦ с различными молекулярными массами практически не влияет на показатели их динамической вязкости. Термообработка растворов Na-КМЦ приводит к резкому уменьшению показателей динамической вязкости, более существенным в присутствии диоксидаина. Так, при скорости сдвига 10 с⁻¹ значения динамической вязкости 2 и 4 %-ных растворов композиции Na-КМЦ–диоксидин соответственно на 26 и 40 % ниже значений дина-

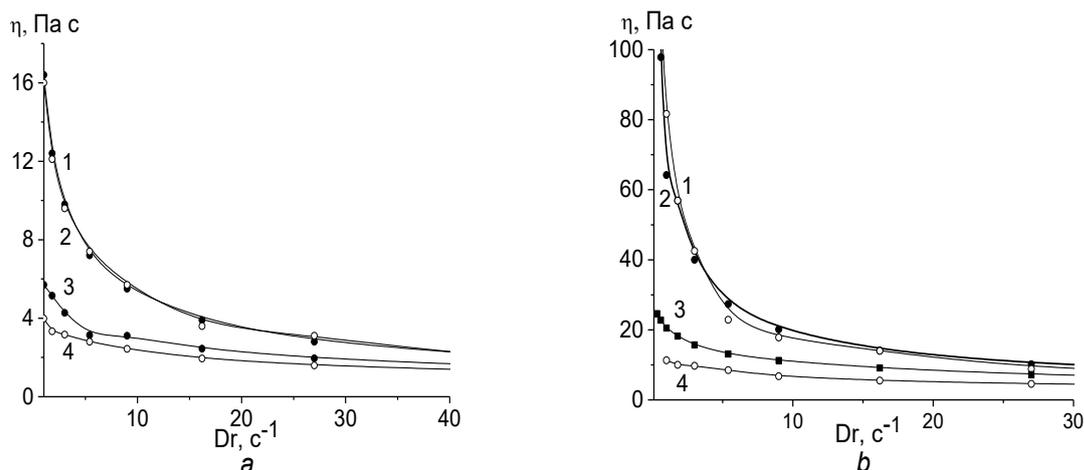


Рис. 1. Влияние процесса стерилизации на реологические свойства 2 %-ных растворов КМЦ Н4ХФ (а) и 4 %-ных растворов КМЦ 7М31F (б) в отсутствие (1, 3) и в присутствии диоксилина (2, 4): 1, 2 – до и 3, 4 – после автоклавирования

Fig. 1. Effect of the sterilization process on the rheological properties of 2 % CMC H4XF solution (a) and 4 % CMC 7M31F solution (b) in the absence of (1, 3) and in the presence of dioxidine (2, 4): 1, 2 – before and 3, 4 – after autoclaving

мической вязкости этих же растворов без диоксилина, т.е. присутствие диоксилина в растворах Na-КМЦ способствует понижению динамической вязкости за счет, вероятно, частичной разупорядоченности системы водородных связей и деполимеризации целлюлозных макромолекул.

Экспериментальные результаты, представленные на рис. 2 и в табл. 1, показывают влияние процессов термообработки и гидролиза *in vitro* на изменение полосы поглощения ОН-групп в ИК-спектрах образцов Na-КМЦ и ее композиций с диоксилином. Видно, что термообработка практически не влияет на частоту максимума полосы ОН-групп (3290 см^{-1}), однако приводит к изменению ее формы и увеличению индекса симметрии (табл. 1).

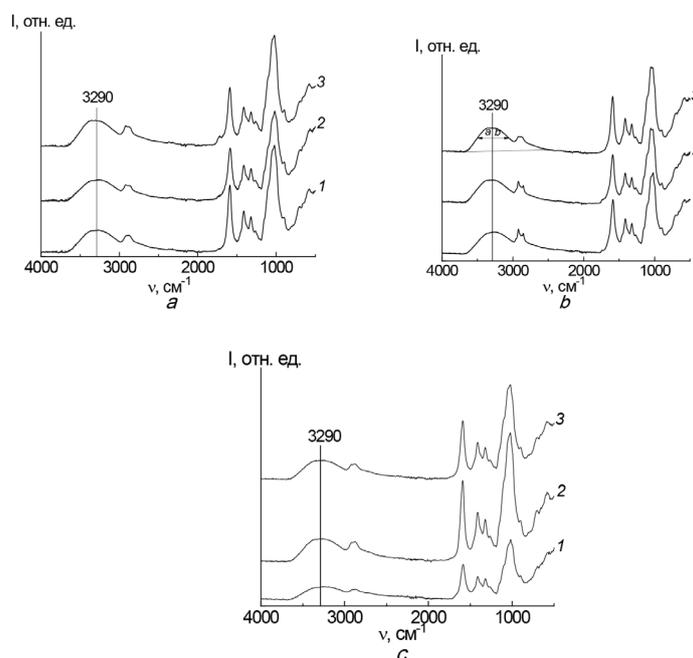


Рис. 2. ИК-спектры исходной КМЦ 7М31F (а), термообработанной КМЦ (б) и композиции КМЦ–диоксидин (с) до (1) и после гидролиза (2, 3). Продолжительность гидролиза – 7 сут (2 б, 2 с); 14 сут (2 а, 3 б, 3 с); 38 сут (3 а)

Fig. 2. IR spectra of the initial CMC 7M31F (a), heat-treated CMC (b), and the CMC–dioxidine composition (c) before (1) and after hydrolysis (2, 3). The duration of hydrolysis was 7 days (2 b, 2 c); 14 days (2 a, 3 b, 3 c); 38 days (3 a)

Таблица 1. Индекс симметрии полосы поглощения ОН-групп для Na-КМЦ и ее композиции с диоксидином

Table 1. The symmetry index of the absorption band of OH groups for Na-CMC and its composition with dioxydine

Na-КМЦ			Композиция Na-КМЦ– диоксидин	
тип обработки	индекс симметрии a/b	ν_{OH}	индекс симметрии a/b	ν_{OH}
Исходная	0,57	32900	0,59	3290
После гидролиза в течение, сут				
7	0,57	3290	0,59	3290
14	0,59	3290	0,59	3290
38	0,75	3290	0,80	3290
После термообработки	0,75	3290	0,82	3290
После термообработки и гидролиза в течение, сут				
7	0,75	3290	0,80	3290
14	0,80	3290	0,84	3290
21	0,80	3290	0,95	3290

Согласно литературным данным [10], низкочастотная область данной полосы характеризует гидроксильные группы, включенные в более сильные водородные связи (b часть ширины полосы поглощения ОН-групп), а высокочастотная (a часть) – более слабые.

В ИК-спектрах образцов, полученных лиофилизацией растворов Na-КМЦ и композиций Na-КМЦ с диоксидином, индекс симметрии полосы при 3290 см^{-1} повышается после термообработки, что свидетельствует об увеличении доли гидроксильных групп, включенных в более слабые водородные связи. Это увеличение является более существенным для композиций Na-КМЦ–диоксидин и коррелирует с приведенными выше данными по динамической вязкости растворов.

Можно полагать, что обнаруженный эффект влияния диоксида на динамическую вязкость растворов КМЦ обусловлен как изменением структуры связанной воды в фазе полисахарида, так и появлением стерических затруднений, препятствующих сближению макромолекул полисахарида на расстояние, необходимое для образования прочных водородных связей и, следовательно, трехмерных структур.

Влияние стадии термообработки и присутствия диоксида в растворах Na-КМЦ на морфологию поверхности лиофильно высушенных образцов подтверждается данными сканирующей электронной микроскопии (рис. 3).

На электронных микрофотографиях образцов Na-КМЦ, полученных лиофилизацией раствора, не подвергнутых никаким воздействиям, их поверхность представляет систему упорядоченных складок практически параллельных друг другу и одинаковых по ширине. В результате термообработки растворов Na-КМЦ формируется сеть другой морфологической структуры: происходит сглаживание поверхности, сопровождающееся появлением пор разной величины. Согласно [10], в местах изгибов поверхности межмолекулярные связи являются наиболее напряженными и более слабыми. Можно предположить, что в процессе термообработки такие водородные связи разрушаются, вместо них возникают новые межфибрилярные связи, склеивание волокон друг с другом и образование пластин. Термообработка композиций Na-КМЦ с диоксидином сопровождается нарушением целостности пластин, дроблением их на более мелкие участки.

Следует отметить, что введение диоксида в состав раствора Na-КМЦ приводит не только к дополнительному разрушению системы водородных связей полисахарида, но и к уменьшению его средневязкостной молекулярной массы.

Из табл. 2 видно, что если характеристическая вязкость $[\eta]$ растворов Na-КМЦ после термообработки уменьшается с $8,40 \text{ дл/г}$ ($M_{\eta} = 210 \text{ кДа}$) до $8,07 \text{ дл/г}$ ($M_{\eta} = 200 \text{ кДа}$), то для композиции Na-КМЦ–диоксидин эта величина ниже и равна $7,36 \text{ дл/г}$ ($M_{\eta} = 180 \text{ кДа}$).

Гидролитическую деструкцию Na-КМЦ в фосфатном буферном растворе (ФБР) с pH 7,4 оценивали по изменению показателей характеристической вязкости растворов и рассчитанных из

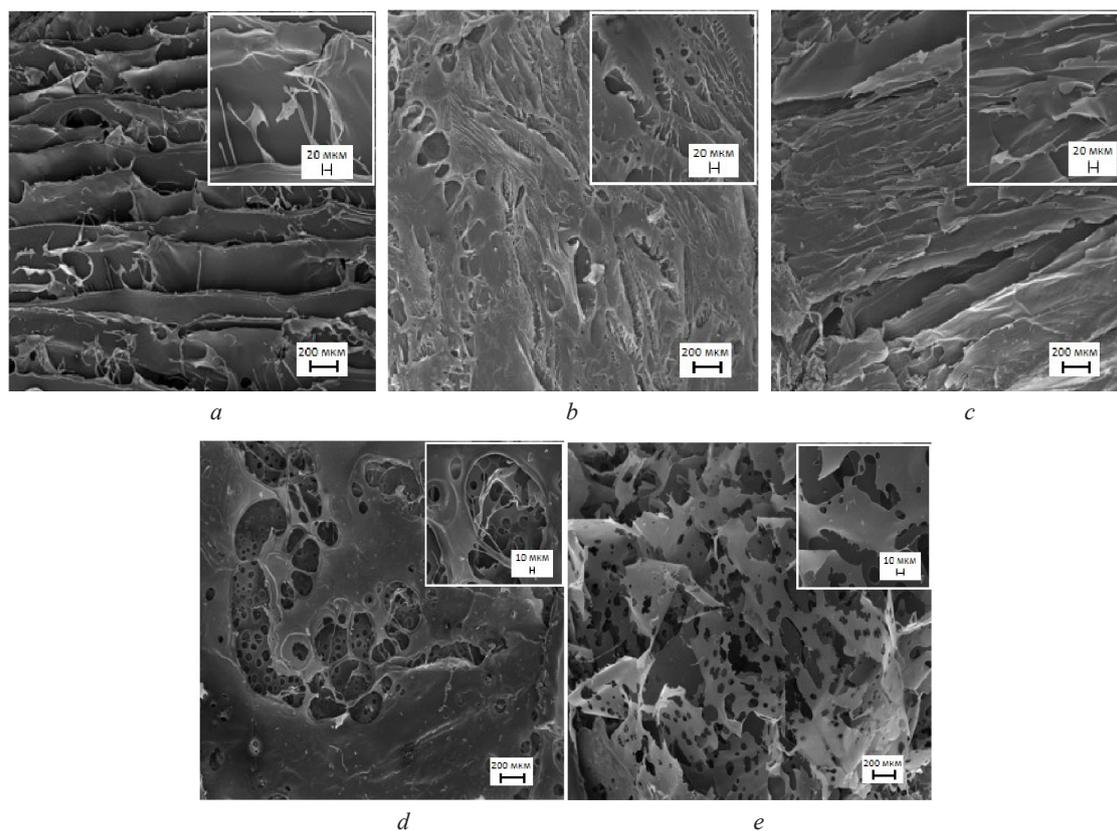


Рис. 3. Электронные микрофотографии поверхности Na-КМЦ до (a) и после термообработки (b–e), термообработки и гидролиза *in vitro* (d, e) в отсутствие (a, b, d) и присутствии диоксидина (c, e). Продолжительность гидролиза – 28 сут

Fig. 3. Electron micrographs of the Na-CMC surface before (a) and after heat treatment (b–e), after heat treatment and hydrolysis *in vitro* (d, e) in the absence (a, b, d) and the presence of dioxidin (c, e). The duration of hydrolysis was 28 days

Таблица 2. *In vitro* гидролиз карбоксиметилцеллюлозы в фосфатном буферном растворе при 37 °С

Table 2. *In vitro* hydrolysis of carboxymethylcellulose in phosphate buffer solution at 37 °С

Образец	Время инкубации в ФБР, сут	Динамическая вязкость 2 %-ного раствора КМЦ в ФБР при скорости сдвига (с ⁻¹), Па с			[η], дл/г	M _n , кДа	СП
		5,4	9	16,2			
Na-КМЦ	0	4,9	3,9	3,00	8,40	210	963
	7	4,9	3,9	3,00	7,97	190	872
	14	2,9	2,7	2,30	7,62	180	826
	21	2,04	1,96	1,57	6,92	170	780
	28	1,31	0,94	0,75	5,64	130	596
Na-КМЦ (после стерилизации)	0	2,60	2,30	1,90	8,07	200	917
	7	1,75	1,68	–	7,09	170	780
	14	1,81	1,65	–	6,75	160	734
	21	0,93	0,89	0,80	6,34	150	688
	28	0,39	0,33	0,30	4,96	120	550
Композиция Na-КМЦ–диоксидин (после стерилизации)	0	0,64	0,63	0,56	7,36	180	826
	7	0,50	0,63	0,46	6,16	150	688
	14	0,54	0,52	0,48	6,03	140	642
	21	0,08	0,08	0,08	5,60	130	596
	28	0,01	0,01	0,01	4,53	100	459

них значений средневязкостной молекулярной массы, степени полимеризации и степени деструкции (рис. 4, табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что в наибольшей степени на гидролитическую устойчивость Na-КМЦ влияет термообработка: так, за первые 7 дней воздействия ФБР с pH 7,4 степень деструкции полисахарида уменьшается на 9,5 %, а дополнительно термообработанных образцов Na-КМЦ и ее композиции с диоксидином на 15,0 и 16,7 % соответственно. Следует отметить, что в этот временной промежуток деструкция макромолекул Na-КМЦ происходит наиболее интенсивно и отражает гидролитические процессы, протекающие в малоупорядоченных, хорошо доступных областях структуры полисахарида. Последующий участок (временной интервал от 7 до 21 сут) характеризует постепенное разрушение α-1,4-гликозидных связей в менее доступных областях. Степень деструкции Na-КМЦ в ФБР с pH 7,4 к 21-м суткам составляет для исходных и термообработанных образцов 19,0 и 25,0–27,8 % соответственно.

Для выяснения влияния введенного в состав Na-КМЦ диоксида на скорость гидролиза было использовано следующее уравнение [17]:

$$\frac{СП_0 - 1}{СП_0} - \ln \frac{СП_t - 1}{СП_t} = kt, \tag{2}$$

где $СП_0$ и $СП_t$ – средняя степень полимеризации КМЦ до гидролиза и в момент времени t соответственно; t – продолжительность стадии гидролиза; k – скорость гидролиза.

Уравнение выведено при условии следующих допущений: 1) вероятность гидролиза не зависит от положения гидролизуемой связи в макромолекуле; 2) гидролиз полисахаридов можно рассматривать как реакцию первого порядка.

Видно, что кинетические кривые (рис. 4) линеаризуются ($R^2 > 0,96$) в координатах уравнения (2), т.е. начальная и продолжительная стадия гидролиза исходных и подвергнутых тепловому воздействию образцов Na-КМЦ (продолжительность 21 сут) может быть описана уравнением кинетики первого порядка.

Анализ экспериментальных кинетических кривых свидетельствует о том, что константа скорости реакции гидролиза Na-КМЦ повышается при переходе от исходной ($0,11 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$) к термообработанной Na-КМЦ ($0,16 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$) и далее к термообработанной композиции Na-КМЦ–диоксидин ($0,22 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$), т.е. введение диоксида в растворы Na-КМЦ приводит к некоторому увеличению скорости гидролитических превращений макромолекул полисахарида под воздействием ФБР с pH 7,4.

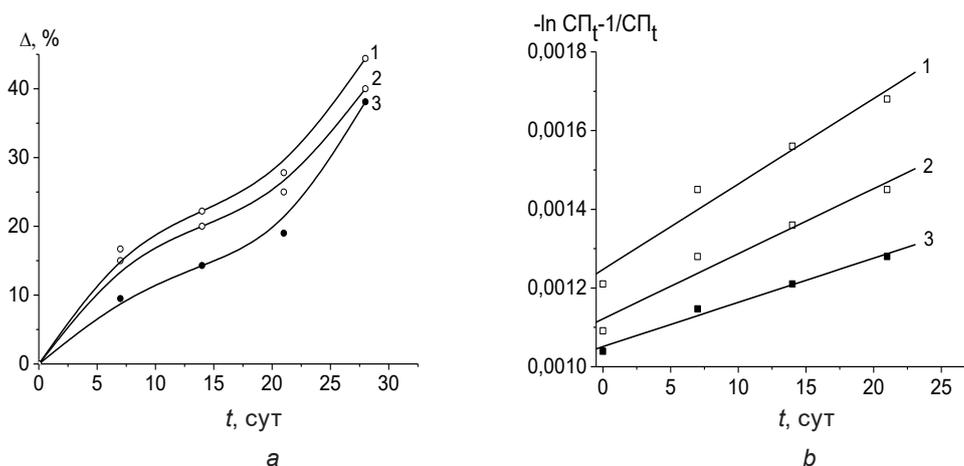


Рис. 4. Кинетические кривые (а), их линеаризации в координатах $t - \ln СП_t - 1 / СП_t$ (b) реакции химического гидролиза Na-КМЦ в автоклавированных растворах Na-КМЦ–диоксидин (1) и Na-КМЦ (2); неавтоклавированного раствора Na-КМЦ (3)

Fig. 4. Kinetic curves (a) and their linearization in coordinates $t - \ln PD_t - 1 / PD_t$ (b) of the reaction of chemical hydrolysis of Na-CMC in autoclaved solutions of Na-CMC–dioxidine (1) and Na-CMC (2); un autoclaved solution of Na-CMC (3)

Наибольшее влияние присутствие диоксида в растворах Na-КМЦ в сочетании с термообработкой оказывает на динамическую вязкость: в результате инкубации композиции Na-КМЦ с диоксидом в ФБР в течение 21 сут динамическая вязкость достигает наиболее низких значений и практически не меняется с изменением скорости сдвига. Можно предположить, что на этой стадии гидролиза межмолекулярные взаимодействия в растворах Na-КМЦ–диоксидин ослабевают настолько, что они по своему поведению приближаются к ньютоновской жидкости. Подтверждением может являться рост индекса симметрии полосы поглощения ОН-групп в ИК-спектрах образцов, полученных лиофилизацией растворов композиций Na-КМЦ–диоксидин, свидетельствующий об уменьшении числа гидроксильных, включенных в более сильные водородные связи.

Электронно-микроскопическое исследование (рис. 3, е) лиофильно высушенных и предварительно диализированных растворов Na-КМЦ и композиции Na-КМЦ–диоксидин также свидетельствует о том, что в процессе гидролиза (в отличие от автоклавированных образцов Na-КМЦ) наблюдается дальнейшее дезинтегрирование поверхности смесевой композиции, которое приводит к появлению сетки рыхлоупакованных тонких пластинок, разных по форме и размеру и имеющих большое количество пор практически равного диаметра.

Таким образом, разрушение системы водородных связей в результате термообработки растворов Na-КМЦ и введения в их состав диоксида приводит к понижению динамической и характеристической вязкости растворов и повышению скорости гидролиза Na-КМЦ *in vitro*. Следует отметить, что полученные данные по влиянию наличия диоксида в растворах КМЦ на реологические свойства следует учитывать при создании гидрогелей с заданным сроком пролонгации и концентрацией активного вещества во внешней среде.

Заключение. Методом ИК-спектроскопии показано, что в результате термообработки, а также при переходе от раствора Na-КМЦ к композиции Na-КМЦ–диоксидин наблюдается ослабление водородных связей между макромолекулами модифицированного полисахарида. Присутствие диоксида (0,1 %) в автоклавированных растворах Na-КМЦ с разной молекулярной массой приводит к изменению морфологии поверхности лиофильно высушенных образцов КМЦ, повышению степени термодеструкции макромолекул и понижению динамической вязкости.

Установлено, что экспериментальные кинетические кривые химического гидролиза образцов КМЦ в отсутствие и в присутствии диоксида могут быть описаны с помощью уравнения первого порядка.

Показано, что в результате предварительной термообработки растворов Na-КМЦ скорость химического гидролиза в фосфатном буферном растворе с pH 7,4 увеличивается. Введение диоксида в состав Na-КМЦ в меньшей степени влияет на гидролитическую устойчивость КМЦ в опытах *in vitro*, однако способствует существенному понижению динамической вязкости растворов.

Список использованных источников

1. Изучение реологических свойств растворов натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы / В. В. Чернова [и др.] // Изв. Саратов. ун-та нов. Сер. Химия. Биология. Экология. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 163–169. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-163-169>
2. Marques-Marinho, F. D. Cellulose and its derivatives use in the pharmaceutical compounding practice. Cellulose – medical, pharmaceutical and electronic applications / F. D. Marques-Marinho, C. D. Vianna-Soares. – Zagreb: InTech Publisher, 2013. – P. 141–162.
3. Rowe, R. C. Handbook of pharmaceutical excipients / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 917 p.
4. Cornelis, G. The biodegradability and nontoxicity of carboxymethyl cellulose (DS 0.7) and intermediates / G. Cornelis, V. Ginkel, S. Gayton // Analytical and Environmental Chemistry. – 1996. – Vol. 15, N 3. – P. 270–274. <https://doi.org/10.1002/etc.5620150307>
5. Yadav, M. Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxymethylcellulose/alginate composite blend films / M. Yadav, K. Y. Rhee, S. J. Park // Carbohydr. Polym. – 2014. – Vol. 110. – P. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.037>
6. Экспериментальное и клиническое обоснование применения противоспаечного средства «Мезогель» для профилактики рецидива острой спаечной кишечной непроходимости / Б. С. Суковатых [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – № 5. – С. 32–35
7. Падейская, Е. Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е. Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 150–155.

8. Fabrication of oxidized bacterial cellulose by nitrogen dioxide in chloroform/cyclohexane as a highly loaded drug carrier for sustained release of cisplatin / S. O. Solomevich [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2020. – Vol. 248. – P. 116745. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116745>
9. Биоразлагаемые пленки на основе окисленной бактериальной целлюлозы: получение, структура, свойства / П. М. Бычковский [и др.] // *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* – 2019. – Т. 61, №4. – С. 261–271. <https://doi.org/10.1134/S2308113919040028>
10. Петропавловский, Г. А. Гидрофильные частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического сшивания / Г. А. Петропавловский. – Л.: Наука, 1988. – 297 с.
11. Brandrup, J. *Polymer handbook* / J. Brandrup. – 4-th. Ed. – New York: John Wiley Sons, Inc. 1999. – 2366 p. [https://doi.org/10.1002/1097-0126\(200007\)49:7<807::AID-PI436>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0126(200007)49:7<807::AID-PI436>3.0.CO;2-1)
12. The influence of pH upon the hydrolysis of carboxymethylcellulose with cellulases from *Trichoderma reesei* / V. Rodriguez [et al.] // *The Can. J. of Chem. Engineering.* – 2001. – Vol. 79, N 2. – P. 289–295. <https://doi.org/10.1002/cjce.5450790213>
13. Arinaitwe, E. Dilute solution properties of carboxymethyl celluloses of various molecular weights and degrees of substitution / E. Arinaitwe, M. Pawlik // *Carbohydr. Polym.* – 2014. – N 99. – P. 423–431. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.030>
14. Characterization of aqueous carboxymethylcellulose solutions in terms of their molecular structure and its influence on rheological behavior / W. M. Kulicke [et al.] // *Polymer.* – 1996. – Vol. 37, N 13. – P. 2723–2731. <https://doi.org/10.5897/IJPS11.1779>
15. Lee, J. M. Rheology of carboxymethyl cellulose solutions treated with cellulases / J. M. Lee, J. A. Heitmann, J. J. Pawlak // *BioResources.* – 2006. – Vol. 2. – P. 20–33. <https://doi.org/10.15376/biores.2.1.20-33>
16. Benyounes, K. Rheological and electrokinetic properties of carboxymethylcellulose-water dispersions in the presence of salts / K. Benyounes, A. Benmounah // *IJPS.* – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. 1790–1798.
17. Грасси, Н. Химия процессов деструкции полимеров / Н. Грасси. – М.: Изд-во ин. лит-ры, 1959. – 251 с.

References

1. Chernova V. V., Kotyashov M. S., Lazdin R. Yu., Kulish E. I. Study of Rheological Properties of Sodium Salt Solutions of Carboxymethyl Cellulose. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya Khimiya. Biologiya. Ekologiya = Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 163–169 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-163-169>
2. Marques-Marinho F. D., Vianna-Soares C. D. Cellulose and its derivatives use in the pharmaceutical compounding practice. *Cellulose – medical, pharmaceutical and electronic applications*. Zagreb: InTech Publisher, 2013, pp. 141–162.
3. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. *Handbook of pharmaceutical excipients*. London: Pharmaceutical Press. 2009. 917 p.
4. Cornelis G., Van Ginkel, Gayton S. The biodegradability and nontoxicity of carboxymethyl cellulose (DS 0.7) and intermediates. *Analytical and Environmental Chemistry*, 1996, vol. 15, no. 3, pp. 270–274. <https://doi.org/10.1002/etc.5620150307>
5. Yadav M, Rhee K. Y., Park S. J. Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxymethylcellulose/alginate composite blend films. *Carbohydrate Polymers*, 2014, vol. 110, pp. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.037>
6. Sukovatykh B. S., Myasnikov A. D., Bezhin A. I., Lazarenko V. A., Lipatov V. A., Dubonos A. A., Zhukovsky V. A., Verbitsky D.A. Experimental and clinical substantiation of the use of the anti-adhesive agent “Mesogel” for the prevention of recurrence of acute adhesive intestinal obstruction. *Vestnikk hirurgii im. Grekova = Grekov's bulletin of Surgery*, 2008, no. 5, pp. 32–35 (in Russian).
7. Padeyskaya E. N. Antibacterial drug dioxidine: features of biological action and significance in the treatment of various forms of purulent infection. *Infekcii antimikrobnaya terapiya = Infections and antimicrobial therapy*, 2001, vol. 3, no. 5, pp. 50–155 (in Russian).
8. Solomevich S. O., Dmitruk E. I., Bychkovsky P. M., Nebytov A. E., Yurkshtovich T. L., Golub N. V. Fabrication of oxidized bacterial cellulose by nitrogen dioxide in chloroform/cyclohexane as a highly loaded drug carrier for sustained release of cisplatin. *Carbohydrate Polymers*, 2020, no. 248, pp. 116745. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116745>
9. Bychkovsky P. M., Yurkshtovich T. L., Golub N. V., Solomevich S. O., Yurkshtovich N. K., Adamchik D. A. Biological films based on oxidized bacterial cellulose: obtaining, structure, properties. *Polymer Science, Series B*, 2019, vol. 61, no. 4, pp. 433–441 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S2308113919040028>
10. Petropavlovsky G. A. *Hydrophilic partially substituted cellulose ethers and their modification by chemical crosslinking*. Leningrad: Nauka Publ., 1988. 297 p. (in Russian).
11. Brandrup J. *Polymer handbook*. 4-th. Ed. New York: John Wiley Sons, Inc, 1999. 2366 p. [https://doi.org/10.1002/1097-0126\(200007\)49:7<807::AID-PI436>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0126(200007)49:7<807::AID-PI436>3.0.CO;2-1)
12. Rodriguez V., Páez Dueñas M. P., Reyes A., El Hadj M. A. The influence of pH upon the hydrolysis of carboxymethylcellulose with cellulases from *Trichoderma reesei*. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 2001, vol. 79, no. 2, pp. 289–295. <https://doi.org/10.1002/cjce.5450790213>
13. Arinaitwe E., Pawlik M. Dilute solution properties of carboxymethyl celluloses of various molecular weights and degrees of substitution. *Carbohydrate Polymers*, 2014, vol. 99, pp. 423–431. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.030>
14. Kulicke W. M., Kull A. H., Kull W., Thielking H. Characterization of aqueous carboxymethylcellulose solutions in terms of their molecular structure and its influence on rheological behavior. *Polymer*, 1996, vol. 37, no. 13, pp. 2723–2731. <https://doi.org/10.5897/IJPS11.1779>

15. Lee J. M., Heitmann J. A., Pawlak J. J. Rheology of carboxymethyl cellulose solutions treated with cellulases. *Bio Resources*, 2006, vol. 2, pp. 20–33. <https://doi.org/10.15376/biores.2.1.20-33>

16. Benyounes K., Benmounah A. Rheological and electrokinetic properties of carboxymethylcellulose-water dispersions in the presence of salts. *International Journal of the Physical Sciences*, 2012, vol. 7, no. 11, pp. 1790–1798. <https://doi.org/10.5897/ijps11.1779>

17. Grassie N. *Chemistry of high polymer degradation processes*. Interscience Publishers, 1956. 335 p.

Информация об авторах

Юрkitович Татьяна Лукинична – канд. хим. наук, доцент, зав. лаб. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurk@bsu.by

Юрkitович Николай Константинович – канд. хим. наук. Государственное предприятие «Академфарм» (ул. Акад. Купревича, 5/3, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurkshovich@tut.by

Голуб Наталья Васильевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: natali.golub@tut.by

Костерова Раиса Ивановна – науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь).

Пристромова Юлия Игоревна – мл. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, Минск, Республика Беларусь, 220006). E-mail: prystromyi@gmail.com

Соломевич Сергей Олегович – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sergeysolomevich@gmail.com

Бычковский Павел Михайлович – канд. хим. наук, доцент, директор УП «Унитехпром БГУ» (ул. Акад. Курчатова, 1, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bychkovsky@tut.by

Information about the authors

Yurkshovich Tatiana L. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the laboratory. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yurk@bsu.by

Yurkshovich Nikolai K. – Ph. D. (Chemistry), Deputy director of the State Enterprise “Academpharm” (5/3, Academician Kuprevich str., 220141, Minsk, Republic of Belarus.). E-mail: yurkshovich@tut.by

Golub Natalia V. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: natali.golub@tut.by

Kosterova Raisa I. – Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus).

Pristromova Yulia I. – Junior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: prystromyi@gmail.com

Solomevich Sergey O. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sergeysolomevich@gmail.com

Bychkovski Pavel M. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Director. The Educational Scientific and Production Republican Enterprise UE “Unitehprom BSU” (1, Academician Kurchatov str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bychkovsky@tut.by