

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «КИЄВО-МОГИЛЯНСЬКА АКАДЕМІЯ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «КИЄВО-МОГИЛЯНСЬКА АКАДЕМІЯ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СІКАЧ АЛІНА ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК 547.458:544.773.43:615.46 (043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЗРОБКА РАНОВИХ ПОКРИТТІВ НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ
ПОЛІСАХАРИДІВ ТА ЇХ КОМПЛЕКСІВ**

Спеціальність 102 «Хімія»

Галузь знань 10 «Природничі науки»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. В. Сікач

Науковий керівник **Коновалова Вікторія Валеріївна**, кандидат технічних
наук, доцент

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Сікач А.В. Розробка ранових покриттів на основі природних полісахаридів та їх комплексів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія». – Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена розробці полісахаридних матриць з бажаними структурними та функціональними властивостями для формування сучасних ранових покриттів. Для цього вдосконалено методики формування, що забезпечують утворення ранових покриттів, які поєднують ефективно вологоутримування завдяки контролю набухання, поруватості, що потенційно забезпечує газообмін та сприяє пришвидшенню загоєння рани, стабільну структуру та здатні до контрольованої і рН-чутливої доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Окрім того, досліджено можливість іммобілізації в сформовані матриці АФІ різної хімічної природи та їх комбінацій для вивчення впливу способу їх іммобілізації на вивільнення та терапевтичний ефект антибактеріальних ранових покриттів.

У першому розділі дисертації проаналізовано сучасні наукові джерела та опрацьовано вимоги лікарів до ранових покриттів і підходи до їх формування. Систематизовано інформацію про властивості, переваги, недоліки, можливості до модифікування та використання природних полісахаридів, зокрема натрій альгінату, хітозану та натрій гіалуронату, а також комплексів на їх основі, для розробки сучасних ранових покриттів. Встановлено, що ключовими не вирішеними питаннями залишаються контроль морфології, поруватості, регулювання гідрофільності та механізми іммобілізації АФІ, що стало підґрунтям для вибору напрямів експериментального дослідження та постановки наукових завдань.

В другому розділі детально описано комплекс експериментальних методів та методик дослідження, використаних для досягнення поставленої мети.

Зокрема, описано процес модифікування натрій альгінату октан-1-аміном та методи формування йонно зшитих плівок на основі альгінатів та поліелектролітних комплексів альгінат-хітозан та альгінат-хітозан-гіалуронат. Представлено оптимізовану методику йонного зшивання альгінатів за допомогою йонів Ca^{2+} утворених *in situ* розкладанням мікрочастинок кальциту. Описано підходи до іммобілізації в розроблених полісахаридних матрицях модельних АФІ: ранозагоювального кальцій пантетонату та біоцидних етонію і ципрофлоксацину. Наведено методи та методики, використані для дослідження хімічної структури, морфології, поруватості, набухання, кінетики вивільнення та антибактеріальної активності, що забезпечило можливість здійснення комплексної оцінки взаємозв'язку між складом, структурою та функціональними властивостями досліджуваних речовин, плівок та ранових покриттів.

У третьому розділі представлено цілеспрямоване регулювання властивостей альгінатних плівок завдяки хімічній модифікації альгінату та варіюванню джерела йонів Ca^{2+} , що забезпечують зшивання. Задля покращення здатності натрій альгінату до іммобілізації АФІ досліджено простий метод його часткової гідрофобізації октан-1-аміном. На основі результатів дослідження показано, що введення гідрофобного ланцюга забезпечує здатність синтезованого октан-1-аміду альгінової кислоти до міцелоутворення та розширює можливості іммобілізації гідрофобних та амфіфільних АФІ, що підтверджено на прикладі етонію. Розроблені плівки на основі кальцій альгінату та його похідних з іммобілізованим етонієм продемонстрували варіабельність профілів вивільнення залежно від складу матриці. Так, використання октан-1-аміду для формування альгінатних плівок забезпечило збільшення рН-чутливості та пролонгованості вивільнення етонію порівняно з матрицями на основі немодифікованого натрій альгінату.

Для покращення поруватості йонно зшитих плівок на основі альгінатів розроблено та досліджено технологічно простий метод зшивання йонами Ca^{2+} , що утворюються під час розкладання мікрочастинок кальциту, попередньо

диспергованих в полісахаридній матриці. В такий спосіб, йони Ca^{2+} *in situ* зшивають полісахаридні ланцюги, а в місцях розкладання мікрочастинок утворюються макропори, що в поєднанні з мікропорами, наявність яких підтверджена за допомогою методу низькотемпературної сорбції-десорбції азоту, потенційно забезпечує газообмін та може прискорювати загоєння рани. Водночас, такий метод засвідчив варіабельність альгінатних плівок, зшитих Ca^{2+} як систем доставки ліків, де зміна способу введення йонів радикально впливає на профіль вивільнення іммобілізованого АФІ. На прикладі етонію встановлено, що гідрофобні та амфіфільні АФІ в присутності мікрочастинок кальциту здатні сорбуватися на його поверхні, що спричиняє концентрування АФІ в утворених під час зшивання макропорах. Такий механізм іммобілізації етонію забезпечив імпульсність та рН-нечутливість вивільнення, незалежно від хімічної природи полісахаридної матриці, що значно відрізняється від плівок, зшитих класичним способом та підтверджує можливість керування профілем вивільнення АФІ варіюванням складу та способу формування плівок.

У четвертому розділі дисертації наведено результати розробки та вивчення властивостей поліелектролітних плівок на основі комплексу натрій альгінат-хітозан, а також їх модифікованої версії, наповненої натрій гіалуронатом. Вязкозиметричним методом підтверджено можливість формування альгінат-хітозанових комплексів. Для формування плівок на основі цього поліелектролітного комплексу використано метод пригнічення йонних взаємодій, що полягає у створенні достатньо високої йонної сили розчину, що нівелює електростатичні взаємодії між полісахаридами та забезпечує формування гомогенної суміші, що може бути використана для одержання плівок методом лиття полімерних розчинів. На основі порівняння здатності одержаних плівок до набухання встановлено, що масове співвідношення полісахаридів 1:1 є оптимальним для одержання найбільш стабільних структур, що характеризуються рН-чутливим набуханням. В процесі вивчення сформованих альгінат-хітозанових та альгінат-хітозан-гіалуронатних плівок методами сканувальної електронної мікроскопії (СЕМ), атомно-силової

мікроскопії (АСМ) та сорбції-десорбції азоту встановлено, що КВr в процесі формування виступає не лише агентом, що створює йонну силу розчину, а й пороутворювачем, що розширює можливості створення та варіювання параметрів поруватої структури. Наповнення плівок натрій гіалуронатом забезпечило збільшення розвиненості поруватої структури та зменшення шорсткості поверхні згідно з результатами дослідження плівок методами СЕМ та АСМ. Водночас, обидва типи поліелектролітних комплексів після вимивання КВr під час дослідження набухання та динамічної сорбції-десорбції водяної пари за 37 °С підтвердили здатність зберігати структурну стабільність, що робить їх перспективними кандидатами для ранових покриттів, що можуть забезпечити механічний захист рани від зовнішніх забруднень та бактеріальної контамінації без створення оклюзійного ефекту.

У п'ятому розділі дисертації продемонстровано можливості сформованих поліелектролітних матриць до іммобілізації модельних ранозагоювальних та антибактеріальних препаратів за допомогою стратегій співосадження АФІ під час формування комплексів та сорбції на вже сформованих плівках. За результатами вивчення морфології отриманих покриттів встановлено, що хімічна природа АФІ та спосіб іммобілізації значно впливають на мікроструктуру. Зокрема, плівки з сорбційно іммобілізованими АФІ продемонстрували значно більш розвинену поверхню, що було підтверджено методами СЕМ та АСМ. Вивчення та моделювання профілів вивільнення АФІ за фізіологічних умов засвідчило вплив хімічної природи АФІ та способу іммобілізації на кінетику вивільнення та рН-чутливість. Кальцій пантетонат та ципрофлоксацин як речовини що містять карбоксильні групи у своєму складі, хімічно зв'язуються з хітозаном, що спричиняє рН-чутливість вивільнення цих препаратів. Натомість, етоній як четвертинна амонієва сіль, здатний до взаємодії з альгінатом, однак, утворені зв'язки є нестабільними та набагато менше впливають на профіль та рН-чутливість вивільнення порівняно з пантетонатом та ципрофлоксацином. Результати дослідження також засвідчили, що використання натрій гіалуронату як наповнювача поліелектролітної

альгінат-хітозаної матриці зменшує кількість зв'язків аніонний АФІ-хітозан, сприяючи більш швидкому вивільненню, при цьому майже не впливаючи на іммобілізацію та вивільнення етонію.

Для підтвердження перспектив застосування розроблених систем як ранових покриттів здійснено дослідження антибактеріальної активності плівок з іммобілізованими етонієм, ципрофлоксацином та їх комбінацією з різною концентрацією відносно двох штамів *E. coli*. Найбільш виражений антибактеріальний ефект продемонстрували зразки з іммобілізованим ципрофлоксацином, а комбінування його з етонієм дозволило отримати аналогічний рівень антибактеріальної активності плівок незважаючи на двократне зменшення вмісту ципрофлоксацину, що було підтверджено на різних штаммах *E. coli*, включно з антибіотикорезистентними. В такий спосіб було підтверджено, що комбінування етонію з ципрофлоксацином відкриває перспективи раціонального зниження дозування антибіотиків без втрати ефективності терапевтичної дії ранових покриттів.

Ключові слова: ранові покриття, полісахариди, поліелектролітні комплекси, модифікування, набухання, поруватість, сорбція, доставка лікарських засобів, вивільнення лікарських засобів, рН-чутливість, гідрогель, антибактеріальна активність, морфологія, ІЧ спектроскопія, диференційна сканувальна калориметрія.

ABSTRACT

Sikach A. Development of wound dressings based on natural polysaccharides and their complexes. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Thesis to obtain the scientific degree of Doctor of Philosophy in the Field of Study 10 “Natural Sciences,” Programme Subject Area 102 “Chemistry.” – National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, 2026.

The thesis is devoted to the development of polysaccharide matrices with desired structural and functional properties for the formation of modern wound dressings. For this purpose, the formation methods were investigated and improved, ensuring the formation of wound dressings that combine effective moisture retention by controlling swelling, porosity, which potentially provide gas exchange and promotes accelerated wound healing, a stable structure, and capability of controlled and pH-sensitive drug delivery. In addition, the possibility of various chemical structures active pharmaceutical ingredients (APIs) and their combinations immobilization into the formed matrices was investigated in order to evaluate the influence of the method of their immobilization on the release and therapeutic effect of antibacterial wound dressings.

In the first section of the thesis, recent scientific sources are analysed and the current requirements for wound dressings and approaches to their formation are evaluated. It has been systematized information on the properties, advantages, disadvantages, possibilities for modification, and applications of natural polysaccharides, particularly sodium alginate, chitosan, and sodium hyaluronate, as well as complexes based on them, for the development of modern wound dressings. It has been established that the key unresolved issues remain the control of morphology, porosity, regulation of hydrophilicity, and mechanisms of APIs immobilization, which became the basis for choosing the directions of experimental research and setting scientific tasks.

The second section provides a detailed description of the complex of experimental methods and research techniques employed to achieve the set goal and

fulfil the tasks. In particular, the process of sodium alginate modification with octan-1-amine, and methods of ion-crosslinked films formation based on alginates and polyelectrolyte alginate-chitosan and alginate-chitosan-hyaluronate complexes are described. A modified method of ionic crosslinking of alginates using Ca^{2+} ions formed *in situ* by the decomposition of calcite microparticles is presented. The approaches to model APIs immobilization in the developed polysaccharide matrices are described, including wound healing calcium pantothenate, and antibacterial ethonium and ciprofloxacin. Methods and techniques used to evaluate the chemical structure, morphology, porosity, swelling, release kinetics, and antibacterial activity are presented, which provided the possibility of a comprehensive assessment of the relationship between the composition, structure, and functional properties of the studied substances, films, and wound dressings.

The third section demonstrates the possibility of targeted regulation of the properties of alginate films by chemical modification of alginate and variation of the ionic crosslinking method. In order to improve the ability of sodium alginate to immobilize APIs, a simple method of its partial hydrophobization with octan-1-amine is proposed. Based on the results of the study, it is shown that the introduction of a hydrophobic chain ensures the ability of the synthesized octan-1-amide of alginic acid to form micelles and expands the possibilities for the immobilization of hydrophobic and amphiphilic substances, which is confirmed by the example of ethonium. The developed films based on calcium alginate and its derivatives with successfully immobilized ethonium demonstrated the variability of release profiles depending on the matrix composition. Thus, the use of octan-1-amide for the formation of alginate films provided an increase in pH sensitivity and prolonged release of ethonium compared to matrices based on pristine sodium alginate.

To improve the porosity of ionically crosslinked films, based on alginates, a technologically simple method of crosslinking with Ca^{2+} ions formed during the decomposition of previously dispersed calcite microparticles in a polysaccharide matrix was developed and investigated. Thus, Ca^{2+} ions *in situ* crosslink polysaccharide chains, and macropores are formed at the sites of microparticles

decomposition, which, in combination with micropores, the presence of which was confirmed by the low-temperature nitrogen sorption-desorption method, potentially provide gas exchange and can accelerate wound healing. At the same time, this method demonstrated the variability of alginate films crosslinked with Ca^{2+} as drug delivery systems, where changing the method of ion introduction significantly affects the release profile of the immobilized APIs. Based on the example of ethonium, it was found that hydrophobic and amphiphilic APIs in the presence of calcite microparticles are able to be adsorbed on its surface, which causes further concentration of APIs in the macropores formed during crosslinking. This mechanism of ethonium immobilization ensures impulsive and pH-insensitive release behaviour, regardless of the chemical nature of the polysaccharide matrix, which is significantly different from films crosslinked by the classical method and confirms the possibility of controlling the APIs release by varying the composition and method of film formation.

The fourth section of the thesis presents the results of the development and study of the properties of polyelectrolyte films based on the sodium alginate-chitosan complex, as well as their modified version filled with sodium hyaluronate. The viscosimetric method confirmed the possibility of alginate-chitosan complexes formation. To form films based on this polyelectrolyte complex, the method of ionic interactions suppressing was used, which consists in creating a sufficiently high ionic strength of the solution, thereby eliminating electrostatic interactions between polysaccharides and ensures the formation of a homogeneous mixture that can be used to obtain films by casting polymer solutions. Based on a comparison of the swelling abilities of the obtained films, it was established that the mass ratio of polysaccharides 1:1 is optimal for obtaining the most stable structures characterized by pH-sensitive swelling. In the process of studying the formed alginate-chitosan and alginate-chitosan-hyaluronate films by scanning electron microscopy (SEM), atomic force microscopy (AFM), and nitrogen sorption-desorption methods, it was established that KBr in the formation process acts as the ionic strength of the solution and pore formation agent, which opens up wide opportunities for creating and

varying the parameters of the porous structure. Loading the films with sodium hyaluronate provided an increase in the development of the porous structure and a decrease in surface roughness according to the results of studying the films by SEM and AFM methods. At the same time, both types of polyelectrolyte complexes after KBr leaching during the study of swelling and dynamic sorption-desorption of water vapor at 37 °C confirmed the ability to maintain structural stability, which makes them promising candidates for wound dressings that can provide mechanical protection of the wound from external contaminants without creating an occlusive effect.

The fifth section of the thesis demonstrates the ability of the formed polyelectrolyte matrices to immobilize model wound healing and antibacterial drugs using strategies of APIs co-precipitation and post-sorption on the already formed films. According to the obtained coatings morphology studying results, it was found that the chemical nature of the API and the method of immobilization significantly affect the microstructure. In particular, films with sorption-loaded APIs demonstrated a significantly more developed surface, which was confirmed by SEM and AFM methods. The study and modelling of APIs release profiles under physiological conditions demonstrated the influence of the chemical nature of the API and the immobilization method on the release kinetics and pH-sensitivity. Calcium pantothenate and ciprofloxacin, as substances containing carboxyl groups in their composition, chemically bind to chitosan, which causes pH-sensitivity of the release of these drugs. In contrast, ethonium, as a quaternary ammonium salt, is capable of interacting with alginate; however, the formed bonds are unstable and have much less effect on the release profile and pH-sensitivity compared to pantothenate and ciprofloxacin. The results of the study also demonstrated that the use of sodium hyaluronate as a filler in the polyelectrolyte alginate-chitosan matrix reduces the amount of anionic API-chitosan bonds, contributing to faster release, while having almost no effect on the immobilization and release of ethonium.

To confirm the prospects for the application of the developed systems as wound dressings, the antibacterial activity of films with immobilized ethonium,

ciprofloxacin, and their combination with different concentrations against two strains of *E. coli* was studied. The most pronounced antibacterial effect was demonstrated by films with ciprofloxacin, and its combination with ethonium allowed to obtain a similar level of antibacterial activity of the films despite a twofold decrease in the ciprofloxacin content, which was confirmed on various strains of *E. coli*, including antibiotic-resistant ones. Thus, it was confirmed that the combination of ethonium with ciprofloxacin opens up prospects for a rational reduction in the dosage of antibiotics without losing the effectiveness of the therapeutic effect of wound developed dressings.

Keywords: wound dressings, polysaccharides, polyelectrolyte complexes, modification, swelling, porosity, sorption, drug delivery, drug release, pH-sensitivity, hydrogel, antibacterial activity, morphology, IR spectroscopy, differential scanning calorimetry.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V., Kolesnyk I. S. Hydrogel films based on sodium alginate modified with octane-1-amine: enhanced pore formation and potential applications in drug delivery systems. *Himia, Fizika ta Tehnologija Poverhni*. **2024**. Vol. 15, no. 1. P. 43–56. <https://doi.org/10.15407/hftp15.01.043>

Журнал цитується наукометричною базою SCOPUS. Особистий внесок: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання статті.

2. **Sikach A.**, Bubela H., Konovalova V., Kolesnyk I. Porous sodium alginate hydrogel films for immediate release drug delivery systems // *Chemistry & Chemical Technology*. – 2024. Vol. 18, no. 4. P. 524–534.

<https://doi.org/10.23939/chcht18.04.524> Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Особистий внесок: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання статті.

3. **Сікач А. В.**, Коновалова В. В., Третініченко В. А., Колесник І. С. Поліелектролітні плівки на основі натрій альгінату і хітозану: отримання, фізико-хімічні властивості, кінетика вивільнення з них пантотенату кальцію // *Journal of Chemistry and Technologies*. 2025;34(4).

<https://doi.org/10.15421/jchemtech.v33i4.332779> Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Особистий внесок: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання статті.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Сікач А.,** Коновалова В., Жалніна Г. // Формування антибактеріальних плівок на основі поліелектролітних комплексів / Водні технології: від традиційних методів до сучасних тенденцій – Київ 28–30 жовтня 2025 р. – с. 56. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

2. **Sikach A.,** V. Konovalova // Exploring alginate-chitosan polyelectrolyte complex matrices for smart drug release applications / XX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2025”, Львів 2 – 4 червня 2025. – р.184. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

3. **Sikach A. V.,** Konovalova V. V. // Modelling kinetics of ciprofloxacin release from alginate-chitosan polyelectrolyte complexes / VIII Міжнародна (XVIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2025)», Вінниця, 25–27 березня 2025 року. – с.140. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

4. **Сікач А. В.,** Коновалова В. В. // Development of polyelectrolyte complexes matrixes based on alginate and chitosan for innovative drug delivery applications / XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука, інновації та сучасне фармацевтичне виробництво», Київ, 28-29 листопада 2024 р. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

5. **Sikach A.,** V. Konovalova // Fabrication of PSS-PDADMAC membranes via salt dilution-induced aqueous phase separation / Euromembrane 2024 – Prague, Czech Republic, 8 – 12 September 2024. – р.137. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

6. **Sikach A.V., V.V. Konovalova** // Fabrication of polyelectrolyte complexes based on natural polysaccharides for potential drug-delivery systems / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” – Київ, 29- 30 травня 2024. – с. 203. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, підготовка постера.

7. **Сікач А. В., Коновалова В. В.** // Гідрогелеві системи на основі натрій альгінату для контрольованої доставки ліків / Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку», Одеса, 9–12 квітня 2024. – с. 189. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

8. **Sikach A. V., Konovalova V. V.** // Development of the technology and research of hydrogel with the combination of alginate and ethonium for immediate release drug delivery systems / VII Міжнародна (XVII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)», Вінниця, 19–21 березня 2024 року. – с.178. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

9. **Sikach A.V., V.V. Konovalova** // Hydrogel films based on modified alginate as a base for personalized antibacterial wound treatment / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, physics and technology of surface”, Київ, 11-12 жовтня 2023– р. 144. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, підготовка постера.

10. **Sikach A.V., V. V. Konovalova** // Formation Of PSS-PDADMAC Membranes Based On Salt Dilution-Induced Aqueous Phase Separation / 2nd Conference "Membrane Materials — Modification and Separation" (M3-S), 26-28 September 2023, Toruń, Poland. Особистий внесок: проведення

експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, усна доповідь.

11. **Sikach A.V., V. V. Konovalova** // The influence of alginate modification on the morphological structure of alginate-based films with immobilized ethonium / Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвячена 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського, 26-29 вересня 2023 р., Київ, Україна. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, підготовка постера.

12. **Сікач А., В. Коновалова** // Вивчення кінетики вивільнення етонію з альгінатних гідрогелів / XIX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2023”, Львів, 29–31 травня 2023 року – Львів: Видавничий центр Львівського національного університету імені Івана Франка, 2023. – 247 с. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

13. **Sikach A., V. Konovalova** // Properties of polysaccharide films based on modified sodium alginate as bases for antibacterial wound dressings / X Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво», 27-28 жовтня 2022 р., Київ, Україна. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, усна доповідь.

14. **Сікач А. В.** Модифікування натрій альгінату октан-1-аміном у водному середовищі / А. Сікач, В. Коновалова, І. Колесник // XV Українська конференція з високомолекулярних сполук з міжнародною участю "ВМС-2022", 25-27 жовтня 2022 року / [уклад.: С. Кобилінський та ін.] ; Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України. - Київ : Ліра-К, 2022. - С. 49-50.

15. **Сікач А. В.** Вплив способу зшивання на ступінь набрякання композитів на основі суміші немодифікованого та модифікованого октан-1-аміном натрій альгінату / Сікач А. В., Колесник І. С. // Тези доповідей XXIII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії", Київ, 18-20 травня 2022 р. - Київ, 2022. - С. 119. Особистий

внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, усна доповідь.

16. **Сікач А. В.** Вплив способу зшивання на ступінь набрякання у воді композитів на основі альгілату, модифікованого октан-1-аміном, та мікрочастинок кальцій карбонату / Сікач А. В., Колесник І. С. // Хімічні проблеми сьогодення : V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 22–24 березня 2022 р., м. Вінниця : збірник тез доповідей / редкол.: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.] ; Донецький національний університет імені Василя Стуса. - Вінниця, 2022. - С. 159. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, усна доповідь.

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	31
1.1. Біологічні основи процесу загоєння ран та вимоги до сучасних ранових покриттів.....	31
1.2. Методи формування ранових покриттів.....	33
1.2.1. Лиття полімерних розчинів.....	34
1.2.2. Йонне зшивання.....	36
1.2.3. Ковалентне зшивання.....	37
1.2.4. Ліофілізація	38
1.2.5. Електроформування.....	40
1.2.6. Багатошарове лиття плівок.....	41
1.2.7. 3D друк.....	43
1.2.8. Комплексоутворення.....	44
1.3. Природні полімери як основа біосумісних та багатофункціональних ранових покриттів.....	46
1.3.1. Натрій альгінат.....	48
1.3.2. Хітозан.....	50
1.3.3. Натрій гіалуронат.....	53
Висновки до розділу 1.....	57
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ, МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
2.1. Реактиви та матеріали.....	60
2.2. Ранові покриття на основі альгінату натрію	61

	18
2.2.1. Синтез октан-1-аміду альгінової кислоти	61
2.2.2. Дослідження структури та порівняння полісахаридів	63
2.2.3. Методика формування плівок на основі натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти	63
2.2.4. Дослідження структурних та функціональних характеристик плівок	64
2.2.5. Інкорпорування етонію в плівки.....	65
2.2.6. Дослідження та моделювання кінетик вивільнення АФІ з плівок	66
2.2.7. Одержання мікрочастинок кальциту.....	68
2.2.8. Дослідження характеристик мікрочастинок кальциту.....	68
2.2.9. Формування високопоруватих плівок на основі альгінату кальцію методом зшивання <i>in situ</i>	69
2.2.10. Імобілізація етонію в альгінатні плівки зшиті методом <i>in situ</i> .	70
2.3. Ранові покриття на основі альгінат-хітозанового поліелектролітного комплексу	70
2.3.1. Віскозиметричне дослідження взаємодії та комплексоутворення між натрій альгінатом та хітозаном.....	71
2.3.2. Методика формування поліелектролітних плівок на основі натрій альгінату та хітозану.....	72
2.3.3. Методика формування поліелектролітних плівок на основі натрій альгінату та хітозану наповнених натрій гіалуронатом.....	73
2.3.4. Дослідження фізико-хімічних властивостей сформованих ПЕК..	74
2.3.5. Інкорпорування АФІ в ПЕК методом співосадження.....	74
2.3.6. Імобілізація АФІ методом сорбції з розчину.....	75
2.3.7. Підтвердження введення АФІ в поліелектролітні плівки та дослідження їх фізико-хімічних властивостей.....	77
2.3.8. Дослідження антибактеріальної активності альгінат-	78

хітозанових плівок.....	
Висновки до розділу 2.....	78
РОЗДІЛ 3 АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПЛІВКИ НА ОСНОВІ АЛЬГІНАТУ КАЛЬЦІЮ.....	81
3.1. Часткова гідрофобізація натрій альгінату октан-1-аміном та вивчення його властивостей.....	81
3.2. Формування плівок на основі кальцій альгінату та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.....	88
3.3. Вивчення кінетики вивільнення антибактеріального препарату із плівок на основі натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти....	92
3.4. Синтез та дослідження характеристик мікрочастинок кальциту.....	96
3.5. Формування плівок на основі кальцій альгінату методом <i>in situ</i> та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.....	98
3.6. Вивчення кінетики вивільнення антибактеріального препарату із плівок на основі натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти зшитих методом <i>in situ</i>	102
Висновки до розділу 3.....	106
РОЗДІЛ 4 ФОРМУВАННЯ ДВО- ТА ТРИКОМПОНЕНТНИХ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНИХ МАТРИЦЬ ДЛЯ ДОСТАВКИ АФІ: МОРФОЛОГІЯ І ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	110
4.1. Формування двокомпонентних поліелектролітних плівок.....	110
4.2. Формування трикомпонентних поліелектролітних плівок.....	115
4.3. Дослідження та порівняння фізико-хімічних характеристик двокомпонентних та трикомпонентних альгінат-хітозанових плівок.....	119
Висновки до розділу 4.....	125
РОЗДІЛ 5 ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНІ ПЛІВКИ НА ОСНОВІ НАТРІЙ АЛЬГІНАТУ ТА ХІТОЗАНУ З ІММОБІЛІЗОВАНИМИ АФІ ЯК СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКІВ.....	128

	20
5.1. Кальцій пантетонат.....	128
5.2. Етоній.....	136
5.3. Ципрофлоксацин.....	144
5.4. Вивчення антибактеріальної активності ПЕК з іммобілізованими АФІ.....	151
Висновки до розділу 5.....	155
ВИСНОВКИ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	160
ДОДАТОК А.....	191

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

^1H ЯМР – ядерний магнітний резонанс на ядрах ^1H

EDCl – 1-етил-3-(3-диметил амінопропіл)карбодіміду гідрохлорид

EDX – Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія

FDA – Американське управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами

LBL – layer-by-layer, багатошарове лиття плівок

АСМ – атомно-силова мікроскопія

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БДДТ – Брунауер, Деммінг, Деммінг і Теллер

БЕТ – Брунауер, Еммет та Теллер

ДЛС – динамічне світлорозсіювання

ДСК – диференційна сканувальна калориметрія

ІЧ – інфрачервона спектроскопія

КУО – колонії утворюючі одиниці

М.ч. – мільйонна частка

ПЕК – поліелектролітний комплекс

СЕМ – сканувальна електронна мікроскопія

ТГА – термогравіметричний аналіз

ТЕМ – трансмісійна електронна мікроскопія

УФ – ультрафіолетова спектроскопія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

У сучасному світі лікування ран є нагальною потребою не лише через збільшення кількості військових конфліктів, а і завдяки загальному зростанню травматичності населення, збільшення кількості хронічних ран та непрацездатності, яку вони викликають. Все це спричиняє щорічне зростання не лише прямих економічних витрат на лікування ран, а і значних непрямих соціально-економічних втрат, пов'язаних з тривалою реабілітацією, зниженням якості життя та втратою працездатності. У цьому контексті особливої уваги набуває розробка ефективних, безпечних та доступних ранових покриттів, здатних не лише механічно захищати місце пошкодження, але й активно сприяти регенерації, контролювати інфекційні процеси та оптимізувати перебіг загоєння ран різної етіології.

Вже тривалий час проблеми оптимізації процесу лікування ран привертають увагу дослідників, які намагаються розробити доступне ранове покриття, що відповідало б вимогам лікарів, поєднувало ефективність, простоту у використанні та пришвидшувало або полегшувало процес загоєння. Однак, значний перелік вимог, що висуваються до ранових покриттів створює додаткові ускладнення одночасного поєднання таких характеристик як механічна та структурна стабільність, здатність до вологоутримання і газообміну, а також прояв терапевтичної та антибактеріальної активності задля пришвидшення регенерації. Оптимізація гідрофільно-гідрофобного балансу та структурної організації полімерної матриці можуть бути ключовими чинниками, що здатні підвищити функціональну ефективність ранових покриттів. Це зумовлює значний інтерес науковців щодо досліджень, присвячених вдосконаленню складу та технології формування ранових покриттів. Зокрема, останнім часом, природні полісахариди набули широкого використання для розробок ранових покриттів завдяки їх біосумісності, біодеградабельності, широких можливостей до функціоналізації та здатності до

плівко- і гелеутворення. Саме тому, модифікування природних полісахаридів та їх комбінування для формування поліелектролітних комплексів є актуальним напрямком досліджень для розробки ранових покриттів, що можуть здійснювати механічний захист рани, забезпечувати повітрообмін між ложем рани та довкіллям, підтримувати оптимальний рівень вологості та виступати системами доставки лікарських засобів для оптимізації процесу загоєння ран.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі хімії факультету природничих наук Національного університету «Києво-Могилянська академія» в рамках тематики «Мембранні та сорбційні процеси і технології. Функціональні полімери та полімерні мембрани» (2021-2025), реєстраційний номер в УкрІНТЕІ 0121U100422. Робота підтримана грантом Simons Foundation International ID: SFI-PD-Ukraine-00014577(2025) та іменним фондом (ендавментом) родини Юхименків Міжнародного Благодійного Фонду відродження Києво-Могилянської Академії.

Частина експериментального дослідження, а саме вивчення морфології поліелектролітних плівок за допомогою методів СЕМ, АСМ та сорбції-десорбції водяної пари було здійснено під час стажування та за фінансової підтримки міжнародної програми ERASMUS+ KA131:

- лютий – червень 2023 (наукове стажування для проведення досліджень на тему «Formation of films and membranes based on interpolymer complexes using green chemistry methods» в університеті М. Коперника в м. Торунь, Польща, під керівництвом професора W. Kujawski та професорки J. Kujawa), 4 місяці;

- квітень – липень 2024 (наукове стажування для проведення досліджень на тему «Natural polysaccharide interpolymer complexes formation loaded with active pharmaceutical components and investigation of its physicochemical properties» в університеті М. Коперника в м. Торунь, Польща, під керівництвом професора W. Kujawski та професорки J. Kujawa), 4 місяці.

Мета і завдання дослідження

Метою роботи була розробка та комплексне дослідження біополімерних та поліелектролітних ранових покриттів на основі природних полісахаридів та їх комплексів із наперед заданими структурними та функціональними властивостями як багатофункціональних систем для контрольованої іммобілізації та рН-чутливого вивільнення АФІ.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

- Здійснити аналіз та систематизувати сучасний стан наукових досліджень у галузі загоєння ран та ранових покриттів, зокрема, методів формування та їх переваг і обмежень, а також властивостей та поточних застосувань природних полісахаридів для формування ранових покриттів;
- Оптимізувати методику модифікування натрій альгінату октан-1-аміном, охарактеризувати одержаний амід та визначити вплив часткової гідрофобізації на міцелоутворення та іммобілізацію АФІ;
- Сформувати альгінатні плівки, зшиті йонами Ca^{2+} , порівнявши вплив джерела зшивальних йонів (розчин CaCl_2 та мікрочастинки CaCO_3 , що розкладаються в плівках *in situ*) на їх поруватість, набухання та структурні характеристики;
- Дослідити механізми іммобілізації та кінетики вивільнення етонію як модельного гідрофобного АФІ з альгінатних матриць різної будови та вивчити роль гідрофобізації альгінату на формування рН-чутливості плівок;
- Розробити методику формування ранових покриттів у вигляді плівок на основі хітозан-альгінатного поліелектролітного комплексу та його модифікованого варіанта, наповненого натрій гіалуронатом без використання додаткових зшивальних реагентів, визначити оптимальне співвідношення полісахаридів для формування стабільних плівок, охарактеризувати їх морфологію, порувату структуру та набухання;
- Вивчити можливості хітозан-альгінатних та хітозан-альгінат-гіалуронатних матриць до іммобілізації АФІ різної хімічної природи, їх вплив

на структуру плівок та кінетику вивільнення за умов, що імітують різні етапи процесу загоєння ран та дослідити і порівняти антибактеріальні властивості сформованих покриттів з іммобілізованими АФІ.

Об'єкт дослідження – ранові покриття на основі природних полісахаридів та їх комплексів.

Предмет дослідження – закономірності формування ранових покриттів, їх структури та фізико-хімічних властивостей, поруватості, набухання, способів іммобілізації АФІ, вивільнення та антибактеріальної активності.

Методи дослідження

¹H ЯМР спектроскопію на Bruker Avance III («Bruker», США) використано для вивчення хімічної структури октан-1-аміду альгінової кислоти. ІЧ спектроскопія на IRAffinity-1 («Shimadzu», Японія) була застосована для підтвердження модифікування, формування комплексів та іммобілізації ліків. Термогравіметричним методом (ТГА) на термоаналізаторі «Jupiter STA 449 F5» («Netzsch», Німеччина) досліджено термічні властивості полісахаридів. За допомогою диференційної сканувальної калориметрії (ДСК) на SDT Q600 («TA Instruments», США) визначено значення ентальпій розкладу та теплоємностей полісахаридів. Методом динамічного світлорозсіювання (ДЛС) на Malvern Zetasizer («Malvern Instruments», Велика Британія) вивчено здатність октан-1-аміду альгінової кислоти до міцелоутворення. Морфологічні та поверхневі властивості плівок вивчено за допомогою сканувальної електронної мікроскопії (СЕМ) на LEO 1430 VP («Electron Microscopy Ltd», Велика Британія) та атомно силової мікроскопії з використанням зонду SPM («Veeco», США). Метод низькотемпературної сорбції-десорбції азоту на Autosorb iQ and AsiQwin («Quantachrome Instruments») використано для дослідження поруватої структури плівок. Спектрофотометричним методом за допомогою UV-1200 спектрофотометра («Lab Instech») здійснювався моніторинг вивільнення АФІ. Вивчення механізмів утримування АФІ здійснено моделюванням процесів згідно з кінетиками нульового та першого порядку, математичної моделі Хігучі

та емпіричної моделі Корсмеєра-Пеппаса. Методом рентгенівської дифракції на Philips X'Pert, оснащеному детектором X'Celerator Scientific («Philips», Нідерланди) вивчено поліморфну модифікацію синтезованих мікрочастинок CaCO_3 . Методом трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) на мікроскопі Tecnaі F20 X-Twin («FEI Europe B.V.», Нідерланди) досліджено розмір та морфологічну однорідність мікрочастинок кальциту. Віскозиметричний метод на капілярному віскозиметрі Оствальда VPR-2 використано для оцінки поліелектролітної взаємодії між натрій альгінатом та хітозаном. Методом динамічної сорбції водяної пари на IGAsorp («Hiden Isochema», Велика Британія) вивчено здатність плівок до вологопоглинання. Метод дискової дифузії в агар використано для оцінки антибактеріальної активності розроблених плівок.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у визначенні закономірностей впливу хімічної природи полісахаридів та способів формування ранових покриттів на їх структуру, морфологію, поруватість, вивільнення АФІ, антибактеріальну активність та базується на таких основних положеннях:

- Встановлено оптимальні параметри для модифікування натрій альгінату октан-1-аміном у водному середовищі та показано, що одержаний амід забезпечує формування амфифільних полімерних ланцюгів, здатних до міцелоутворення та покращеної іммобілізації гідрофобних та амфифільних АФІ;
- Визначено вплив часткової гідрофобізації альгінату на рН-чутливість та пролонгованість вивільнення етонію завдяки формуванню міцел в йонно зшитих альгінатних плівках;
- Запропоновано новий підхід до зшивання альгінатних матриць йонами Ca^{2+} утвореними *in situ* під час розкладання мікрочастинок кальциту, що дозволяє формувати високопоруваті плівки із заданими структурними параметрами та профілями вивільнення АФІ;
- Показано, що іммобілізація АФІ в альгінатних плівках, зшитих з використанням мікрочастинок кальциту, здійснюється переважно завдяки

концентруванню в макропорах з додатковим утримуванням завдяки міцелоутворенню після розкладання мікрочастинок, що зумовлює імпульсний характер вивільнення та нівелює рН-чутливість;

- Розроблено метод формування плівок на основі поліелектролітного комплексу альгінат-хітозан без використання зшивальних агентів та показано, що використання KBr в цьому процесі відіграє подвійну роль: агента, що пригнічує йонні взаємодії та пороутворювача;

- Вивчено наповнення альгінат-хітозанових плівок натрій гіалуронатом та визначено його вплив на структуру, набухання та іммобілізацію АФІ різної хімічної природи;

- Системно встановлено вплив способу іммобілізації та хімічної природи АФІ на характер рН-чутливості кінетики вивільнення та антибактеріальної активності поліелектролітних альгінат-хітозанових матриць.

Практичне значення отриманих результатів

В результаті виконання дисертаційного дослідження розроблено методики модифікування альгінату, формування ранових покриттів на основі йонно-зшитого альгінату з використанням йонів Ca^{2+} різного походження та одержання плівок на основі полісахаридних поліелектролітних комплексів з керованими властивостями поруватості та вивільнення АФІ. Запропоновано підходи до регулювання поруватої структури, набухання плівок та профілю вивільнення АФІ вибором методів зшивання та складу матриці. Отримані результати можуть бути використані для підвищення біодоступності АФІ та пришвидшення початку терапевтичної дії внаслідок оптимізації механізмів їх утримування та вивільнення з полісахаридних носіїв. Встановлено, що розроблені поліелектролітні плівки з інкорпорованими антибактеріальними препаратами виявляють виражену антибактеріальну активність до антибіотикорезистентних штамів, а комбінація етонію та ципрофлоксацину дозволяє знизити дозування без втрати ефективності, що розширює потенціал їх використання як сучасних ранових покриттів. Одержані закономірності

формування структури та функціональних властивостей ранових покриттів можуть бути використані для розробки та оптимізації багатофункціональних систем цільової доставки ліків.

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором дисертації здійснено: 1) пошук та аналіз наукових джерел за темою дисертаційного дослідження; 2) відпрацювання та визначення оптимальних параметрів модифікування натрій альгінату октан-1-аміном, підтвердження успішності модифікування та вивчення термічних і міцелоутворювальних властивостей; 3) формування йонно зшитих плівок на основі чистого альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти, вивчення їх структури та набухання; 4) одержання йонно зшитих покриттів з іммобілізованим етонієм, вивчення їх морфологічних, термічних, структурних властивостей та вивчення і аналіз профілів вивільнення етонію; 5) синтез і вивчення структурних, морфологічних та сорбційних характеристик мікрочастинок CaCO_3 ; 6) створення оптимізованого методу зшивання альгінатів йонами Ca^{2+} , що утворюються *in situ* розкладанням кальциту та вивчення впливу зміни джерела йонів на морфологію, структуру, набухання та профіль вивільнення етонію; 7) розробку методу формування поліелектролітних комплексів на основі альгінату та хітозану та їх модифікованого варіанту, наповненого гіалуронатом натрію, підтвердження будови, вивчення морфології поверхні та поруватої структури сформованих АС та АСН плівок; 8) іммобілізацію АФІ (кальцій пантетонат, етоній, ципрофлоксацин) та їх комбінацій за допомогою методів співосадження та сорбції з розчину на сформованих АС та АСН комплексах; 9) вивчення впливу способу іммобілізації та хімічної природи АФІ на морфологію поверхні, поруватість, профілі вивільнення та антибактеріальну активність.

Наукові праці опубліковано у співавторстві з Коноваловою В.В., Колесник І.С., Бубелою Г.С., Третініченко В.А. та ін. Співавторами наукових праць виступали науковий керівник та науковці, спільно з якими здійснено

відповідні етапи наукового дослідження. У колективних статтях дисертанту належить вагомий творчий внесок та частка фактичного матеріалу. Постановки мети і завдань дослідження, а також обговорення результатів здійснювалися у співпраці з науковим керівником.

Апробація результатів досліджень

Основні результати досліджень представлено та обговорено на 16 міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях, зокрема Водні технології: від традиційних методів до сучасних тенденцій (м. Київ, 2025), XX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2025” (м. Львів 2025), VIII Міжнародна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2025)» (м. Вінниця, 2025), XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука, інновації та сучасне фармацевтичне виробництво» (м. Київ, 2024), Euromembrane 2024 (м. Прага, Чехія, 2024), Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” (м. Київ, 2024), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 2024), VII Міжнародна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)» (м. Вінниця, 2024), Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, physics and technology of surface” (м. Київ, 2023), "Membrane Materials – Modification and Separation" (м. Торунь, Польща, 2023), Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвячена 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського (м. Київ, 2023), XIX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2023” (м. Львів, 2023), X Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (м. Київ, 2022), XV Українська конференція з високомолекулярних сполук з міжнародною участю «ВМС-2022» (м. Київ, 2022), XXIII міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії»

(м. Київ, 2022), V міжнародна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення 2022» (м. Вінниця, 2022).

Публікації

Результати, одержані під час виконання дисертаційного дослідження, опубліковано у 19 наукових працях. З них 3 статті опубліковано у наукових фахових виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах даних SCOPUS та GOOGLE Scholar, з них 2 статті також індексуються наукометричною базою Web of Science, а також 16 тез доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 195 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та одного додатку. Обсяг основного тексту дисертації становить 138 сторінок машинописного тексту. Робота ілюстрована 58 рисунками та 26 таблицями. Список використаних джерел містить 240 посилань, з них 240 латиницею.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Шкіра – найбільший орган людського тіла, що виконує бар'єрну функцію, захищаючи організм від механічних ушкоджень, патогенних мікроорганізмів, ультрафіолетового випромінювання та температурних коливань [1]. Це складний епітеліально-мезенхімальний орган, у структурі якого виділяють багатошаровий зроговілий епідерміс з такими придатками як волосяні фолікули, потові та сальні залози; дерму – міцний шар сполучної тканини, насичений колагеновими та еластичними волокнами; та гіподерму, що забезпечує амортизацію, енергетичний резерв та трофічну підтримку верхніх шарів шкіри [2]. Через постійний контакт із довкіллям шкіра зазнає найбільшого впливу різноманітних шкідливих факторів, що робить її особливо вразливою до пошкоджень, що спричиняють не лише дискомфорт для людини, а також формують значний соціальний та економічний тягар внаслідок зниження працездатності та необхідності лікування подібних станів [3]. Так, у всьому світі спостерігається тенденція до зростання витрат на лікування ран впродовж останніх десятиліть. У 2019 р видатки США на лікування ран вже перевищили 125 млрд і це лише один приклад з багатьох [3,4]. Під час війни ці видатки лише зростають внаслідок збільшення травматичності, тому нагальною потребою є розробка засобів, здатних полегшити та пришвидшити процес загоєння ран.

1.1. Біологічні основи процесу загоєння ран та вимоги до сучасних ранових покриттів

Раною називається пошкодження шкіри незалежно від її етіології. Порушення цілісності шкірного покриву порушує не лише бар'єрну функцію, а й активує складну біологічну відповідь, спрямовану на відновлення тканин. Процес загоєння відкритої рани дослідники умовно розподіляють на чотири фази: гемостаз, запалення, проліферацію та ремоделювання [5,6]. Фаза гемостазу забезпечує негайне припинення кровотечі через вазоконстрикцію, агрегацію

тромбоцитів та формування фібринового згустка, що слугує тимчасовим матриксом для клітин міграції [5-8]. Запалення рани допомагає очистити її від патогенів та некротичних тканин. Паралельно з цим нейтрофіли та макрофаги фагоцитують ушкоджені структури, секретуючи медіатори, що регулюють наступні фази [5-8]. Проліферація є продовженням процесу загоєння рани і полягає у одночасному здійсненні ангиогенезу, активної міграції та проліферації фібробластів, синтезу нового внутрішньоклітинного матриксу, грануляції та реепіталізації, завдяки якій відновлюється епідермальний бар'єр [5-8]. Під час останньої фази процесу загоєння – ремоделювання, перебудовуються колагенові волокна, зменшується клітинна діяльність та формується функціонально зріла тканина [5-8].

Складність та багатоетапність процесу загоєння ран потребує чіткої координації між фазами запалення, проліферації та ремоделювання, тому що будь-яке його порушення чи зовнішній вплив можуть суттєво сповільнювати відновлення тканин або ж повністю його блокувати [8-10]. Саме тому клінічне лікування ран виходить далеко за межі простого очищення ложа рани та перев'язки. Ефективне лікування потребує створення контрольованого мікросередовища, що відтворюватиме оптимальні умови для здійснення всіх фаз загоєння рани.

Ключову роль у сучасній рановій терапії відіграють ранові покриття – матеріали, що здатні не лише виконувати роль пасивного бар'єру, а й активно модулювати мікросередовище рани та, за потреби, виконувати роль локальних систем доставки лікарських речовин [11,12]. З огляду на складність клітинно-молекулярних процесів, що визначають перебіг загоєння, а також високий ризик переходу рани в хронічний стан в разі порушення цих механізмів, до сучасних ранових покриттів висувається низка критичних вимог. Зокрема, вони повинні:

- Підтримувати оптимальний рівень вологості середовища, необхідний для міграції кератиноцитів, формування грануляційної тканини та автолізу некротичних мас [13-15];

- Забезпечувати ефективний бар'єрний захист, мінімізуючи ризики ретравматизації та мікробної контамінації [13,15,16];
- Бути біосумісними та нетоксичними, щоб запобігати додатковому подразненню чи запаленню [13,15,16];
- Регулювати газообмін та транспортування вологи завдяки контрольованій повітропроникності [12,13,15];
- Мати достатню механічну міцність, еластичність та адгезивність, забезпечуючи фіксацію на поверхні рани без травматичного видалення та з можливістю адаптації до ран різної форми і локалізації [12,13,15];
- Контролювати обсяг ексудату абсорбцією надлишкової рідини без втрати структурної цілісності [13,15,17];
- Забезпечувати контрольоване вивільнення лікарських речовин для здійснення локалізованого терапевтичного ефекту [11,15,17].

Всі ці вимоги підкреслюють, що процес загоєння ран модернізується та полегшується внаслідок переходу від традиційних перев'язувальних матеріалів (бинти, марлі, лейкопластирі) до «розумних» ранових покриттів, що здатні активно коригувати мікросередовище та сприяти фізіологічному перебігу регенерації.

1.2. Методи формування ранових покриттів

Високий рівень вимог та очікувань від сучасних ранових покриттів зумовив пошук їх різних форм та способів одержання. Так, ранові покриття можуть мати вигляд плівок, волокон, пін, гідрогелів, порошків, губок, мембран, тому на даний момент існує значна кількість методів їх одержання [18,19]. Зокрема, для формування ранових покриттів використовують лиття полімерних розчинів [20–28], йонне зшивання [29–35], ковалентне зшивання [36–40], ліофілізація [41–46], електроформування [47–53], багат шарове лиття плівок (layer-by-layer) [54–59], 3D-друк [60–65] та комплексоутворення [66–75]. Останнім часом дослідники все частіше використовують поєднання цих методів для збільшення контролю над

створенням багатофункціональних багатошарових конструкцій з наперед визначеними властивостями [76–78]. Однак, кожен з цих методів має свої особливості, що обмежує їх застосування та промислове виробництво ранових покриттів (Рис. 1.1).

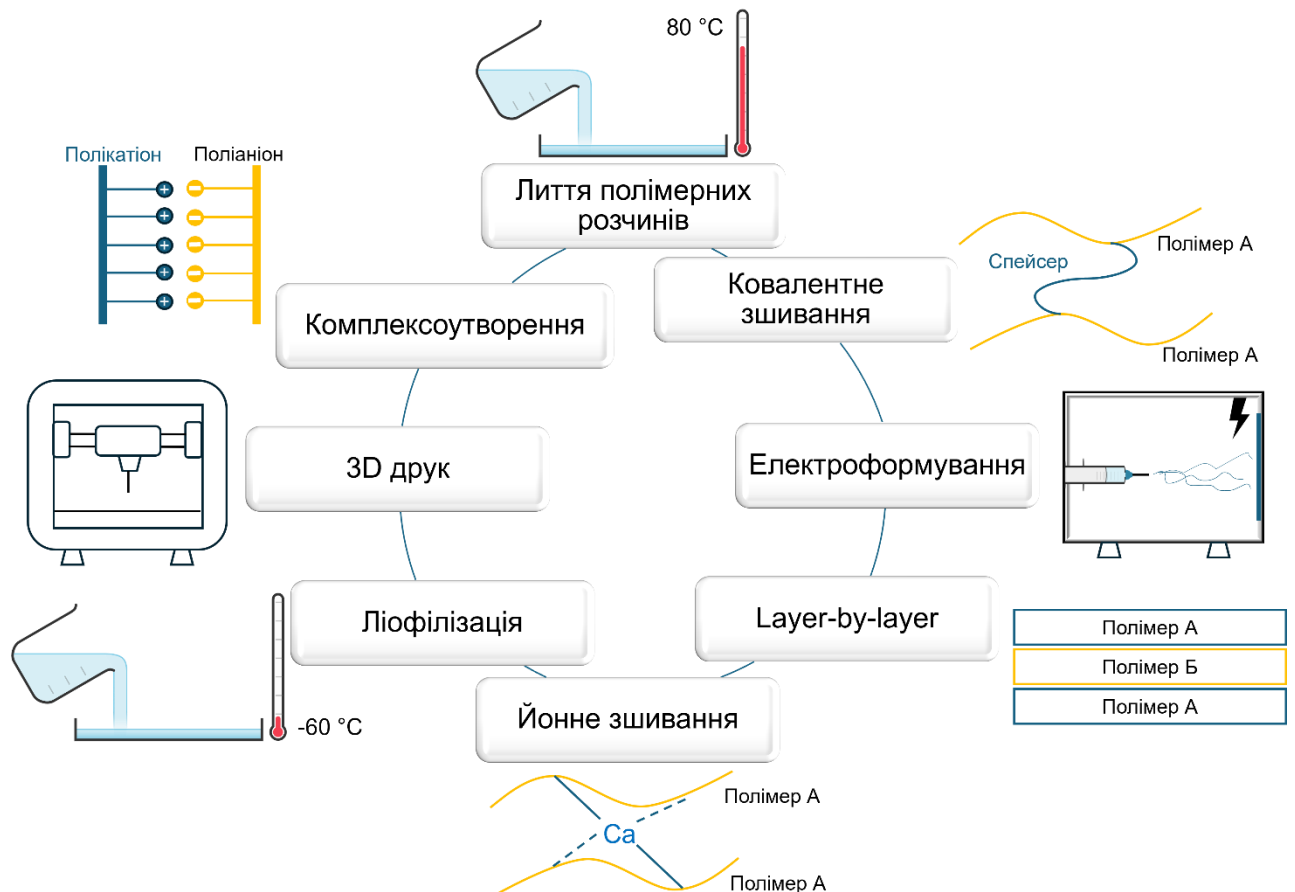


Рис.1.1. Схематичне зображення методів формування ранових покриттів

1.2.1. Лиття полімерних розчинів

Метод лиття полімерних розчинів є одним з технологічно найпростіших та найбільш розповсюджених способів формування полімерних плівок і гідрогелевих ранових покриттів. Суть методу полягає у «виливанні» полімерного розчину, що містить всі необхідні компоненти в чашки Петрі або спеціальні форми, де відбувається видалення розчинника випаровуванням на повітрі, в термостатах або сушильних шафах, що призводить до формування плівок (рис.1.1). Такий простий метод дозволяє використовувати широке

різноманіття полімерів та їх наповнювачів для розробки ранових покриттів [20,21]. Головною умовою є можливість полімерів до плівкоутворення. Часто лиття полімерних розчинів поєднують з подальшим зшиванням сформованих плівок для поліпшення їх механіко-фізичних характеристик [22-24].

Також дослідники дедалі частіше використовують цей метод для формування багатокомпонентних систем, здатних поєднати переваги природних та синтетичних полімерів. Наприклад, комбінація крохмалю з полівініловим спиртом, стабілізована гліцеролом, забезпечила можливість формування методом лиття полімерних розчинів прозорих ранових покриттів, здатних підтримувати вологе середовище в рані, а введення пеніциліну забезпечило хороші антибактеріальні властивості покриття [25]. Поєднання метакрилату гелланової камеді з гліцеролом та іммобілізованими наночастинками срібла продемонстрували хороші показники антибактеріальної активності [26]. Однак, механічні характеристики таких матеріалів потребують покращення задля можливості їх використання як ранових покриттів. Зокрема, біорозкладні матеріали все частіше формують з використанням природних полісахаридів, зокрема, натрій альгінату та хітозану. Дослідники показали, що комбінація альгінату з куркуміном, іммобілізованим на наночастинках полікапролактону може бути доопрацьована для використана як синтетичний замінник шкіри [27]. Додаткові дослідження необхідні для детальнішого вивчення здатності таких плівок до видалення ранового ексудату, щоб запобігти потенційному пересушуванню ложа рани. В іншому дослідженні матеріали на основі хітозану, полівінілового спирту та меду продемонстрували хорошу антибактеріальну активність в експериментах *in vitro* проти *S. aureus*, що свідчить про потенційне застосування таких плівок як антибактеріальних ранових покриттів [28].

Загалом метод лиття полімерних розчинів можна підсумувати як доступний та простий в реалізації метод формування ранових покриттів, що забезпечує високу відтворюваність і можливість до масштабування. Отримані гідрогелі та плівки характеризуються прозорістю, біосумісністю та сумісністю з

різними лікарськими препаратами та активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ). Водночас матеріали сформовані таким способом зазвичай не можуть забезпечити газообмін внаслідок низької поруватості, а необхідність використання органічних розчинників та ризик фазового розділення у разі повільного випаровування розчинника спричиняють додаткові ускладнення для виробництва ранових покриттів.

1.2.2. Йонне зшивання

Метод йонного зшивання використовується для формування матеріалів на основі полімерів, що містять у своїх мономерних ланках карбоксильні, фосфатні або сульфонові групи, здатні до взаємодії з багатовалентними йонами металів, такими як Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cr^{3+} , Al^{3+} та ін [29,30]. Такий підхід дозволяє створювати просторово зшиті структури, де один йон металу тримає поруч декілька полімерних ланцюгів (рис. 1.1), що забезпечує легке формування біосумісних плівок, де метали зазвичай не виявляють токсичної дії на рану. Наприклад, зшивання карбоксиметилхітозану йонами Zn^{2+} та прищеплення до цієї структури колагену не лише забезпечило формування стабільної системи з чудовими показниками водопоглинання, а і рН чутливість та антибактеріальну активність проти *E. coli* та *S. aureus* [31]. Йонне зшивання полімолочної кислоти та натрій альгінату йонами Cu^{2+} забезпечило антибактеріальну та фунгіцидну активність біодеградабельних ранових покриттів, здатних до часткового блокування УФ-випромінювання [32].

Водночас, йонно-ініційоване зшивання призводить до швидкого гелеутворення, що впливає на ступінь зшивання та його регулярність, що у свою чергу дає варіювання фізико-механічних властивостей між виготовленими партіями та зразками. Подібні йонно зшиті структури часто є нестабільними за фізіологічних умов. Наприклад, зшиті йонами Ca^{2+} плівки нестабільні в присутності фосфат-йонів, що обмежує використання кальцієвих солей для розробки ранових покриттів що контактують з кров'ю [33]. Водночас подібні плівки виявляють високі показники набухання та вологоутримування і можуть

формуватися *in situ*. Наприклад, поєднання альгінату та яєчного білку зшитих йонами Ca^{2+} забезпечило формування міцного каркасу для інкорпорування ефірних олій евкалипту та лаванди, іммобілізованих на наночастинках ZnO, що продемонстрували відмінні показники антибактеріальної активності [34].

Йонне зшивання також використовують для іммобілізації активних фармацевтичних інгредієнтів, що мають кислотні групи у своєму складі. Наприклад, ацетилсаліцилова кислота здатна до йонного зшивання з гідроксипропілтриметиламонію хлоридом хітозану з утворенням стабільних, здатних до набухання та пролонгованого вивільнення ацетилсаліцилової кислоти та зв'язування запальних факторів, що потенційно здатне пришвидшувати загоєння рани [35].

Загалом метод йонного зшивання можна охарактеризувати як доступний, швидкий та відносно простий за реалізацією метод формування ранових покриттів. Отримані гідрогелі та плівки характеризуються високими показниками набухання та вологоутримування і можуть формуватися *in situ*. Водночас, такі плівки зазвичай є механічно нестабільними за фізіологічних умов і не витримують фізичних навантажень внаслідок того, що важко регулювати щільність та повноту зшивання полімерів.

1.2.3. Ковалентне зшивання

Метод ковалентного зшивання полягає в утвореннях ковалентних зв'язків між двома молекулами зазвичай за посередництва третьої (рис.1.1). Такий підхід забезпечує формування надзвичайно стабільних зв'язків та структур, що зазвичай не можуть відновити структурну цілісність після деформації чи зовнішнього впливу, що обмежує функціональність ранових покриттів, сформованих таким методом [36,37]. Однак, структурна стабільність таких матеріалів зумовила розробку новітніх стратегій та пошук зшивальних агентів, що могли б забезпечити структурну стабільність, самовідновлення та адаптивність. Дослідники встановили, що для створення таких «динамічних» зв'язків можуть бути використані дисульфіди, основи Шиффа та боратні

естери, які мають обмежене використання в біосумісних матеріалах [36]. Для цього здійснюється пошук інших агентів. Наприклад, вже розроблено методику ковалентного зшивання карбоксиметилхітозану, полідопаміну та поліакриламідну цистаміном та N,N-біс(акрилоїл)цистаміном для формування біорозкладних гідрогелів, що продемонстрували високі показники набухання та чудові механічні властивості зі здатністю до інкорпорування АФІ [38]. Для систем на основі природних та біосумісних полімерів розробляється пошук альтернативних стратегій. Дослідниками вже запропоновано спосіб одержання гнучких гідрогелів на основі хітозану та полівінілового спирту, зшитих за допомогою дігліцидилового етеру етиленгліколю та бутан-1,4-діолу [39].

Перспективним напрямком розробок також є поєднання ковалентного зшивання з іншими методами. Наприклад, якщо після взаємодії окисненого пуллулану та хітозану одержаний гідрогель сублімаційно висушити, то це дозволяє стабілізувати порувату структуру матеріалу та іммобілізувану всередині плівки ефірну олію гвоздики [40]. Однак, здійснені дослідження висвітлили обмеженість таких систем до іммобілізації гідрофобних АФІ та поганий контроль процесу вивільнення, що вимагає подальших досліджень в цьому напрямку.

Загалом метод ковалентного зшивання можна охарактеризувати як відносно простий метод формування механічно стабільних ранових покриттів. Однак, обмежений вибір зшивальних агентів для формування таких структур, а також проблеми пов'язані з низькою гнучкістю та адаптивністю відкривають широкий простір для подальших пошуків композицій для формування ранових покриттів.

1.2.4. Ліофілізація

Метод ліофілізації є багатостадійним процесом, що найчастіше використовується для формування ранових покриттів з термолабільними компонентами. Принцип методу полягає у заморожуванні та сублімаційному висушуванні полімерного розчину за низьких температур та тиску, що може

займати від кількох годин до кількох діб (рис.1.1) [41,42]. Після виморожування основної частини розчинника відбувається етап вторинного висушування внаслідок десорбції розчинника за ще нижчих тиску та температури. Використання такої технології здатне забезпечити високу поруватість матеріалу завдяки правильному підбору вихідних сумішей та умов сублімаційного висушування, що залежать від парціального тиску пари розчинника [42,43].

Ранові покриття, сформовані методом ліофілізації зазвичай мають вигляд губок, аерогелей та пін, що забезпечує газообмін та високу абсорбційну здатність. Наприклад, була розроблена губка на основі хітозану та колагену з хорошими показниками вологоутримування та антибактеріальної активності широкого спектру дії, здатна одночасно сприяти проліферації фібробластів, пришвидшуючи загоєння [44]. Аналогічно поєднання альгінату, хітозану та циклодекстрину з іммобілізованим куркуміном забезпечило формування губок, здатних до пришвидшення загоєння ран [45]. Однак, такі губки залишаються лише напрямками розробки, бо є фізично нестабільними протягом тривалого періоду часу. Для того щоб подолати недоліки все частіше ліофілізацію поєднують з іншими методами. У нещодавній публікації автори сформували аерогелеві ранові покриття поєднанням трет-бутанолу з електросформованими нановолокнами на основі полімолочної кислоти, желатину та наночастинок MgO [46]. Такі аерогелі характеризуються високою поруватістю та дуже розвиненою поверхнею, що забезпечує газообмін та поглинання ексудату з одночасним вивільненням Mg^{2+} , що є перспективним для лікування діабетичних ран.

Загалом метод ліофілізації незважаючи на дороговизну, погану масштабованість та обмежений контроль над поруватістю є потенційно одним з найкращих методів для формування ранових покриттів. Саме за допомогою сублімаційного висушування можна ефективно одержувати високопоруваті матеріали з прекрасними показниками абсорбційної здатності та біосумісності, ефективно та без шкоди для терапевтичної активності іммобілізувати

термолабільні АФІ, що залишає широке поле для досліджень та вдосконалень цього методу.

1.2.5. Електроформування

Електроформування є методом виготовлення волокон, мембран та покриттів, що ґрунтується на розпиленні полімерного розчину під високою напругою через прядильну насадку у вигляді голки (рис.1.1). Під впливом високого тиску та напруги з розчину полімеру формуються нитки, що після випаровування розчинника утворюють ультратонкі волокна та покриття з високою розвиненістю поверхні [47]. Варіабельність складу розчину, його властивостей та робочих параметрів установки для електроформування дозволяє змінювати морфологію волокон та більш чітко налаштовувати параметри формування матеріалів [48]. Зокрема, для ранових покриттів найголовнішою перевагою електроформування є можливість забезпечити високу поруватість та уможливити газообмін, з одночасною регуляцією вологовмісту рани. Найбільшою перешкодою до створення комерційно привабливих варіантів ранових покриттів окрім дороговизни виготовлення є необхідність у розробці композицій та матеріалів, що можуть використовуватися для електроформування [49].

Останні дослідження вказують, що використання комбінацій синтетичних біосумісних полімерів, наприклад, полімолочної кислоти з полівініловим спиртом забезпечує формування міцних та гідрофільних нановолокон [50]. Однак, такі синтетичні матриці є практично інертними стосовно процесу загоєння ран, тому для досягнення кращих терапевтичних показників активно здійснюється пошук композицій на основі комбінацій синтетичних та природних компонентів. Зокрема іммобілізація наночастинок Cu з таніновою кислотою у волокнах на основі зеїну та полівінілпірролідону забезпечила одержання гемостатичної пов'язки з антибактеріальними властивостями [51]. В іншому дослідженні наночастинок ZnO та гліцин інкорпоровували в електросформовані нановолокна на основі натрій альгінату та полівінілового

спирту, зшиті лимонною кислотою, що призвело до створення ефективної антибактеріальної формули [52]. Поєднання хітозану та поліетиленоксиду з іммобілізованою центеллою азійською в дослідженнях *in vivo* продемонструвало високу біосумісність, регенеративну біоактивність та ефективну антибактеріальну дію [53].

Загалом метод електроформування є одним з небагатьох способів, що дозволяють сформувати структуру матеріалу в такий спосіб, щоб він нагадував внутрішньоклітинний матрикс та мав порувану структуру із значною кількістю пор, що забезпечує газообмін. Однак, на даний момент наявні розробки характеризуються поганим водопоглинанням та складністю масштабування, а висока вартість обладнання, необхідність використання специфічних розчинників та обмежений вибір матеріалів залишає широке поле для подальших досліджень та розробки оптимізованих методик формування ранових покриттів.

1.2.6. Багат шарове лиття плівок

Метод багат шарового лиття плівок (*layer-by-layer, LBL*) ґрунтується на почерговому нанесенні шарів один на інший, що забезпечує керованість властивостей створюваних матеріалів (рис.1.1). По суті, це модифікація методу лиття полімерних розчинів, що виявилася достатньо цікавою та ефективною для її виокремлення в індивідуальну методику, на основі якої десятиліттями розробляються новітні матеріали. Нашаровування полівінілового спирту та желатину як субстратів, додатково зшитих лимонною кислотою дозволило ефективно іммобілізувати гентаміцин та куркумін [78]. Складна багат шарова структура забезпечила пролонговане вивільнення куркуміну та хорошу антибактеріальну активність проти *S. aureus* та *E. coli*. Формування ранового покриття на основі тришарової системи карбоксиметилцелюлоза – гідроксипропілтриметиламоній хлорид хітозану – карбоксиметилцелюлоза та його дослідження *in vitro* засвідчило сприяння проліферації клітин та

характеризувалося покращеними гемостатичними та антибактеріальними властивостями [55].

Останнім часом, використання методу LBL також забезпечує можливість поєднання одразу декількох технологій заради формування складних та багатошарових ранових покриттів, здатних імітувати шкіру та поєднувати механічний захист рани з терапевтичною дією [56,57]. Наприклад, поєднання електроформування з LBL дозволило виготовити багатошарове покриття на основі полівінілового спирту, ацетату целюлози, наночастинок срібла та полікапролактону, що імітує властивості позаклітинного матриксу та демонструє високоефективну антибактеріальну активність [58]. Комбінація модифікованої внаслідок ковалентного зшивання геніпіном хітозану та поліетилентерефталатної мембрани з подальшим осадженням на цій основі багатошарової системи на основі хітозану і метил-бета-циклодекстрину забезпечило формування цитосумісної системи, здатної до іммобілізації антибактеріальних препаратів [59]. Для стабілізації такої багатошарової системи та покращення контролю над кінетикою вивільнення препарату дослідникам довелося також здійснити термічну обробку матеріалів, що погіршило здатність до іммобілізації АФІ та збільшити тривалість антибактеріальної активності.

Загалом метод багатошарового лиття плівок дозволяє доволі точно контролювати процес формування матеріалів, що відкриває широкі можливості до комбінування з іншими методами, забезпечуючи багатофункціональність сформованих плівок та гідрогелів за відносно м'яких умов. Вже розроблені комбінації методів, що забезпечують формування структур ранових покриттів, подібних до внутрішньоклітинного матриксу, однак, на даний момент ці системи мають обмежену механічну міцність та низькі показники набухання. Однак, незважаючи на загальну трудомісткість процесу, метод багатошарового лиття плівок добре масштабується та автоматизується в промислових умовах виробництва ранових покриттів, що забезпечує актуальність його використання та розробки новітніх методик на його основі.

1.2.7. 3D друк

Виробництво матеріалів з використанням технології 3D друку все більше набуває популярності в галузі тканинної інженерії завдяки можливості формування індивідуалізованих 3D моделей (рис.1.1). Точне налаштування процесу виготовлення дозволяє сформувати схожу на внутрішньоклітинний матрикс структуру, що сприяє регенерації тканин [60]. Процес 3D-друку полягає в екструзії відповідних полімерних розчинів за заздалегідь побудованою та змодельованою схемою для створення біосумісних полімерних матеріалів у вигляді гнучких матриць із заздалегідь визначеними характеристиками [20,60]. Як і електроформування, 3D друк залишається відносно дорогим методом, вимагає спеціалізованого обладнання та додаткової розробки рецептур, що можна буде використовувати для промислового виготовлення ефективних ранових покриттів [61,62].

На даний момент, пошуки робочих складів розчинів та методик 3D друку є найактуальнішими напрямками досліджень. Вже розроблені методики 3D-друку на основі фотополімеризації, екструзійного та струменевого 3D-друку, а також 3D-друк на основі лазерного осадження [62]. Однак, розробка біосумісних полімерів, придатних до використання для 3D друку все ще триває. Одним з найпоширеніших полімерів для 3D друку ранових покриттів є целюлоза завдяки біосумісності, широким можливостям до функціоналізації та виняткових механічних властивостей але винятково целюлозні покриття програють за своїми характеристиками комбінованим матрицям [63]. Так, вражаючою є антибактеріальна активність покриттів з іммобілізованим куркуміном та левофлораксацином. Комбінація цих препаратів з етилцелюлозою та зеїном дозволила надрукувати антибактеріальні ранові покриття з високою стійкістю до розриву [64]. Однак, еластичність таких покриттів все ще залишається відкритим питанням для вирішення. На противагу, поєднання гіалуронової та полімолочної кислот з полівініловим спиртом та пропіленгліколем дозволило інтегрувати берберин в чорнила, придатні для 3D

друку, що забезпечило антибактеріальну дію гнучкого покриття, що може бути індивідуалізованим для пацієнтів чи типів ран [65].

Загалом метод 3D друку дозволяє неймовірно точно та відтворювано контролювати процес формування поруватих ранових покриттів. Однак, на противагу електроформуванню, незважаючи на більшу точність поруватої структури під час 3D друку, електроформування забезпечує більшу розвиненість поверхні та подібність до внутрішньоклітинного матриксу. В подальшому, поєднання цих методів може забезпечити створення ідеального ранового покриття, однак, вартість такого виготовлення та обмеженість матеріалів, придатних для 3D друку є головними обмежувачами прогресу в цьому напрямку.

1.2.8. Комплексоутворення

Метод комплексоутворення ґрунтується на формуванні зв'язків між декількома молекулами для утворення структури з чітко визначеною стехіометрією (рис.1.1). Тривалий період використання цього методу забезпечив використання координаційних, молекулярних, хелатних, поліелектролітних та комплексів включення для розробок і формування ранових покриттів [66–69]. Вибір підходу до комплексоутворення залежить від вихідних сполук, їх реакційної здатності та поставлених задач. Останнім часом дослідники широко розробляють ранові покриття на основі комплексів полідопаміну, що характеризуються самовідновлювальністю, стабільністю, антибактеріальною дією та протизапальними ефектами [70]. Однак найбільш широкого інтересу набувають поліелектролітні комплекси (ПЕК) завдяки своїм унікальним властивостям. Окрім того, метод водного розділення фаз, що був запатентований де Восом у 2019 році, став одним з найактуальніших напрямків в формуванні не лише мембран, а і ранових покриттів [71]. Суть цього методу полягає у тому, що комплексоутворення між поліелектролітами відбувається у водному середовищі, в присутності агентів, що пригнічують неконтрольовані взаємодії. Група дослідників під керівництвом де Воса встановила, що для

пригнічення йонних взаємодій у водному розчині достатньо змінити рН, щоб один з поліелектролітів перебував в протонованому стані або ж створити високу йонну силу розчину, що пригнічуватиме інтерполімерні взаємодії [72-74]. Такий підхід дозволяє розробку ранових покриттів на основі поєднання біосумісних поліелектролітів з протилежними зарядами у водному розчині, з утворенням стабільних поліелектролітних комплексів (ПЕК) з дотриманням принципів зеленої хімії.

На даний момент розробки ранових покриттів з використанням цього підходу є найновішим напрямком досліджень та має незначну кількість публікацій за цією тематикою. Одним із вже розроблених ранових покриттів є комплекс на основі гуамарабіку та хітозану з екстрактом каннабісу, що демонструє чудові показники синергетичної антибактеріальної дії [75]. Однак стабільність та цитотоксичність цих гідрогелевих комплексів потребують подальших досліджень.

Загалом метод комплексоутворення є перспективним та багатообіцяючим напрямком досліджень. Сформовані методом комплексоутворення структури зазвичай мають високий потенціал як системи рН та йон-чутливої доставки лікарських засобів. Відсутність потреби у специфічних зшивальних агентах та органічних розчинниках робить легшим пошук комбінацій полімерів для розробки ранових покриттів. Крім того, склад таких матеріалів легше порівняно з попередньо висвітленими методами може бути адаптований для конкретних завдань, що у свою чергу забезпечує більш широкі можливості для покращення механічних характеристик та вологоутримування.

Більш детальне порівняння методів формування ранових покриттів наведено в табл. 1.1., де легко простежуються їх переваги та недоліки. На жаль, жоден з використовуваних нині підходів до формування ранових покриттів не є універсальним та не забезпечує дотримання всіх умов, що висуваються до сучасних ранових покриттів. Тому нині увага дослідників спрямовується на оптимізацію біосумісних матеріалів та розробку нових методів формування на основі поєднання класичних підходів.

Табл.1.1.

Порівняння методів формування ранових покриттів*

	Лиття полімерних розчинів	Йонне зшивання	Ліофілізація	Електроформування	Layer-by-Layer	3D друк	Ковалентне зшивання	Комплексоутворення
Вартість виготовлення	+	+	++	+++	++	+++	+	++
Масштабованість	+++	++	+	+	++	+++	+++	++
Поруватість	+	++	++	+++	+	+++	+	+
Контроль розміру пор	+	+	++	+	++	+++	+	++
Механічна міцність	+++	++	+	+	++	++	+++	++
Еластичність	++	++	++	++	+	+	++	++
Вологоутримування	++	+++	+++	+	++	+	++	++
Інкорпорування АФІ	++	++	+++	+	+++	++	++	+++
Контроль вивільнення АФІ	++	++	++	++	+++	++	++	+++
Контроль структури під час формування	++	+	++	+	++	+++	++	++
Відтворюваність	+++	++	++	+	+++	+++	+++	++

* + низький рівень, ++ середній рівень, +++ високий рівень

1.3. Природні полімери як основа біосумісних та багатофункціональних ранових покриттів

Природні полісахариди займають особливе місце серед матеріалів для створення сучасних ранових покриттів завдяки гідрофільності, високій біосумісності та низькій імуногенності [79,80]. Гідрофільність полісахаридів та

наявність доступних функціональних груп для модифікування забезпечує можливість формування м'яких гідрогелів з високою вологоутримувальною здатністю, що створює оптимальне середовище для зниження ймовірності утворення рубців та перешкоджає висиханню ложа рани [81,82]. Такі гідрогелі також утворюють фізичний бар'єр для захисту від механічної ретравматизації та бактеріальної контамінації і можуть бути модифіковані для контрольованого вивільнення лікарських засобів та активних фармацевтичних інгредієнтів [79-85]. Також їхня здатність до хімічного модифікування уможливорює створення «розумних» та мультифункціональних ранових покриттів, що здатні адаптуватися до ран різної етіології [86-88]. Крім того, деякі полісахариди, такі як натрій альгінат, хітозан та каррагінани, виявляють власні антиоксидантні, протизапальні, антибактеріальні та імуномодулювальні властивості, що сприяють проліферації клітин, ангіогенезу та синтезу колагену [89-91].

Однак, попри значну кількість переваг, ранові покриття на основі природних полісахаридів мають низку суттєвих обмежень, що лімітують їх широке використання. Зокрема, такі покриття мають низьку механічну міцність, обмежену еластичність, схильність до надмірного набухання та швидкої деградації за фізіологічних умов [80-82,92,93]. Деякі полісахариди також демонструють нестабільність структури за коливань рН або йонної сили, що може призводити до передчасного руйнування покриттів, нівелюючи їх бар'єрну функцію та сприяючи неконтрольованому вивільненню іммобілізованих АФІ [92,94]. Крім того, природні полімери у своєму вихідному стані часто мають низькі бар'єрні властивості, обмежений газообмін та термін зберігання, бо можуть піддаватися мікробній контамінації [80,92]. Однак ці недоліки активно коригуються науковцями завдяки модифікуванню вихідних речовин та створення ранових покриттів на основі змішаних полісахаридних матриць або поєднання полісахаридів із синтетичними біосумісними полімерами типу поліетиленгліколь [95-97], полімолочна кислота [98-100], полі(капролактон) [95,99,101] чи полівініловий спирт [95-97]. У свою чергу,

природними полісахаридами, що найчастіше використовуються для створення ранових покриттів є натрій альгінат, хітозан та натрій гіалуронат [102–106].

1.3.1. Натрій альгінат

Натрій альгінат – це лінійний аніонний полісахарид змінного складу та нерегулярної будови, що одержують із водоростей [107,108]. Мономерні ланки альгінату складаються із залишків піранозних форм α -L-гулуранової та β -D-мануранової кислот, зв'язаних між собою глікозидними 1→4 зв'язками (рис.1.2) [107–109]. Послідовність сполучення мануранових (М) та гулуранових (Г) залишків у полісахариді (М, Г та МГ блоків) визначається видом водоростей з яких одержують натрій альгінат та ареалом їх вирощування [107–109]. Внаслідок цього молекулярна маса альгінату не є сталою та може варіюватися в широкому діапазоні: від 32 до 400 кДа. Промислове виробництво натрій альгінату дозволяє одержувати фракції зі значно вужчим розподілом молекулярних мас, які зумовили товарну класифікацію натрій альгінату на низькомолекулярний, середньомолекулярний та високомолекулярний [107–110].

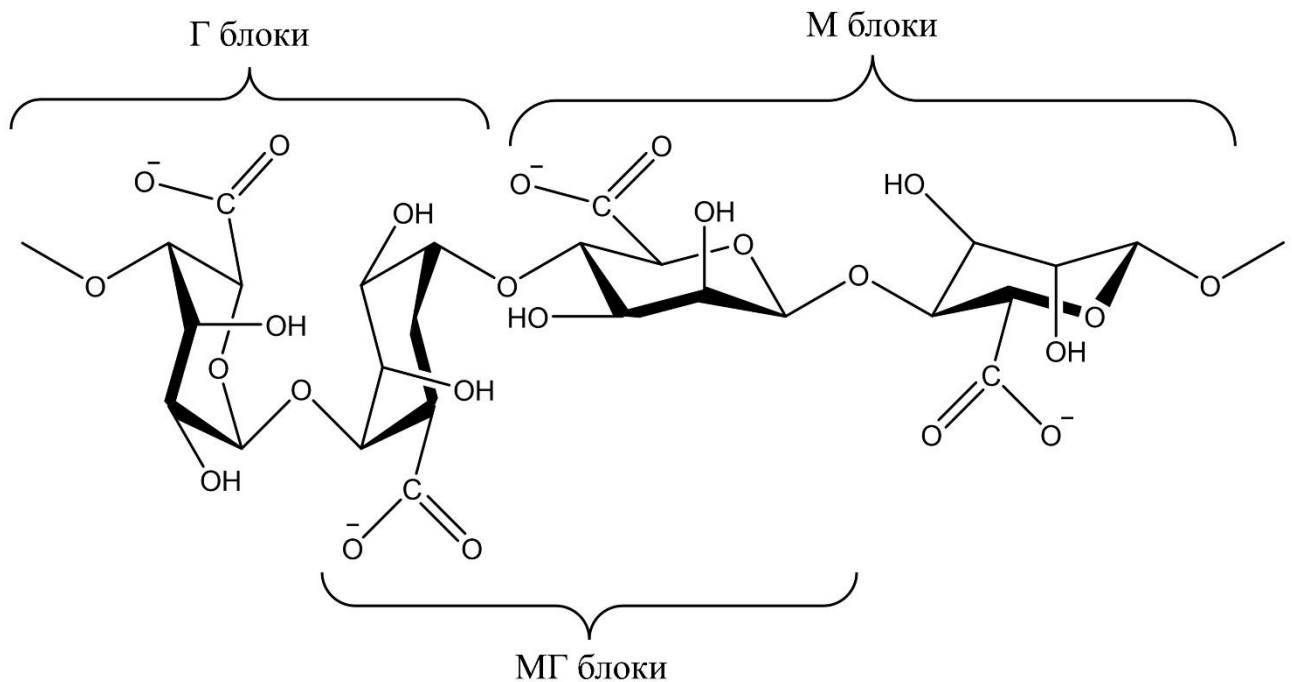


Рис.1.2. Хімічна будова альгінату

За своїми фізичними властивостями натрій альгінат є порошкоподібною речовиною без характерного запаху, колір якої може варіюватися від білого до жовтувато-коричневого залежно від молекулярної маси та ступеню очищення [108,111]. Натрій альгінат нерозчинний в етанолі та неполярних органічних розчинниках, проте добре розчиняється у деіонізованій воді. Водні розчини альгінату добре зберігають свою стабільність у діапазоні від $\text{pH} = \text{pK}_a$ до pH 10,0. Константа дисоціації натрій альгінату варіюється залежно від співвідношення М, Г та МГ блоків у полімерному ланцюзі та в середньому має значення pK_a близько 3,0. Протонування карбоксильних груп та осадження альгінової кислоти відбувається якщо pH розчину альгінату менше pK_a , тоді як за pH більше 10 починається деструкція основного карбонового ланцюга із розривом глікозидних 1→4 зв'язків [109,111,112].

Реакційна здатність натрій альгінату як аніонного природнього полісахариду визначається наявністю гідроксильних та карбоксильних функціональних груп в довгому карбоновому ланцюзі (рис. 1.2.). У водному середовищі карбоксильні групи натрій альгінату здатні до дисоціації та залежно від pH реакційними центрами молекули можуть виступати як карбоксильні так і гідроксильні групи, що забезпечують реакційну здатність як у електрофільних, так і нуклеофільних перетвореннях [113–116]. Аналіз публікацій також засвідчує, що хімічна модифікація натрій альгінату дозволяє покращити біосумісність, механічні властивості, біодеградабельність та клітинну адгезію гідрогелів на їх основі [117–119]. Найпоширенішими методами функціоналізації натрій альгінату є амідування [113,120,121], естерифікація [114,122,123], етерифікація [114,124], відновлювальне амінування [115,120] та часткове окиснення [115,116]. Також в присутності полівалентних катіонів, натрій альгінат здатний до йонного зшивання з утворенням нерозчинних у воді солей [111,125].

Незважаючи на найширше використання методу йонного зшивання для розробки біомедичних та фармацевтичних систем доставки лікарських засобів на основі альгінату, гідрогелі та плівки на його основі одержують найрізноманітнішими способами. Наприклад, розроблені фотозшиті гідрогелі

на основі натрій альгілату та аміножелатину, демонструють покращені характеристики механічної міцності, біосумісності та контрольовану швидкість біодеструкції [126]. Хімічна взаємодія альгілату з поліакриламідом не лише спричиняє гелеутворення, а і покращує утримання води та біодеструкцію гідрогелю без шкоди для біосумісності [127]. Імобілізація танінів [128] та використання силоксанових зшивальних агентів в поєднанні з імобілізацією аскорбінової кислоти [129] покращують антиоксидантні та антибактеріальні властивості гідрогелів на основі натрій альгілату, зберігаючи або посилюючи біосумісність та стабільність.

Такі широкі можливості до хімічного модифікування та комбінування з іншими речовинами забезпечили можливість використання натрій альгілату не лише в біомедичній галузі, а також в харчовій і косметичній промисловості та тканинній інженерії (рис.1.3) [124,125,130,131].



Рис.1.3. Сфери застосування натрій альгілату [124,125,130,131]

1.3.2. Хітозан

Хітозан – це лінійний катіонний полісахарид, що одержують деацетилюванням хітину. Мономерні ланки хітозану складаються із залишків β -

D-глюкопіранозо-2-аміну та β -N-ацетил-D-глюкопіранозо-2-аміну, зв'язаних глікозидними 1 \rightarrow 4 зв'язками, тому процес деацетилювання полі N-ацетил D-глюкозо-2-аміну (хітину) часто здійснюють не вичерпно, що призводить до наявності залишків не деацетилюваних ланок хітину навіть у промислово одержаних товарних зразках (рис.1.4) [132,133]. Молекулярна маса хітозану може варіюватися в діапазоні від 2,8 до 1000 кДа, тому як і для альгінату, комерційно доступний хітозан розподіляють на декілька груп: олігохітозан з молекулярною масою менше 4 кДа, низькомолекулярний (4-190 кДа), середньомолекулярний (190-310 кДа) та високомолекулярний (більше 310 кДа) хітозан [134].

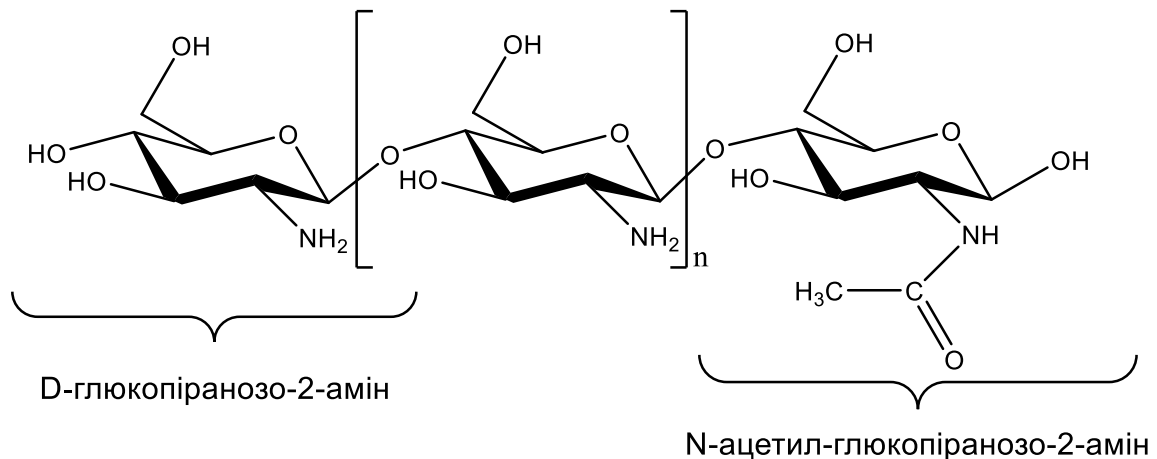


Рис.1.4. Хімічна будова хітозану

За своїми фізичними властивостями хітозан є порошкоподібною речовиною з слабким але характерним запахом ракоподібних. Колір промислово виготовленого хітозану може варіюватися від білого до світло-жовтуватого залежно від молекулярної маси та ступенів деацетилювання і очищення [135]. На розчинність хітозану впливають його ступінь деацетилювання, рН розчинника, молекулярна маса, температура та кристалічність [135,136]. Хітозан розчиняється у воді лише за рН менше рКа, що залежить від ступеню деацетилювання та приблизно становить 6,5 [136]. За рН вище рКа у воді аміногрупи хітозану протонуються, що зі збільшенням рН фактично робить хітозан нерозчинним у воді, тому найчастіше хітозан розчиняють у 1% розчині оцтової кислоти.

Реакційна здатність хітозану як катіонного природнього полісахариду визначається наявністю гідроксильних та аміногруп в довгому карбоновому ланцюзі (рис. 1.4). Аналіз публікацій свідчить що алкілування та N-ацетилювання хітозану покращують водорозчинність і розширюють спектр його застосувань в біомедичній галузі [137–139]. Також широко використовується модифікування хітозану за допомогою реакцій амідування [139,140], часткового окиснення та подальших їх взаємодій з утворенням основ Шиффа [141–145].

Незважаючи на біосумісність, біодеградабельність, гемосумісність, антибактеріальні властивості та широкі можливості до модифікування, цього недостатньо для створення сучасних, ефективних та багатофункціональних матеріалів на основі хітозану. Саме тому хітозан набуває широкого застосування в комплексних системах. Зокрема, хітозан активно використовують в комбінаціях з наночастинками оксидів металів для підсилення антибактеріальних властивостей [146,147]. Як катіонний полісахарид, завдяки аміногрупам він здатний до зшивання таніноювою кислотою, що в поєднанні з наночастинками TiO_2 , дозволяє розробляти безпечно біодеградабельне пакування для харчових продуктів [148]. Американське управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA) вже схвалило використання хітозан-вмісних ранових покриттів «Maxiocel Chitosan» та «KA01 Chitosan» [149,150]. Однак, незважаючи на наявність значної кількості комбінованих систем з широким спектром практичних застосувань (рис. 1.5), масштабування виробництва та оптимізація рецептур для формування поруватих ранових покриттів, здатних поєднувати антибактеріальні властивості хітозану та його делікатну гідрогелеву структуру поки що залишається актуальним завданням для дослідників [151].

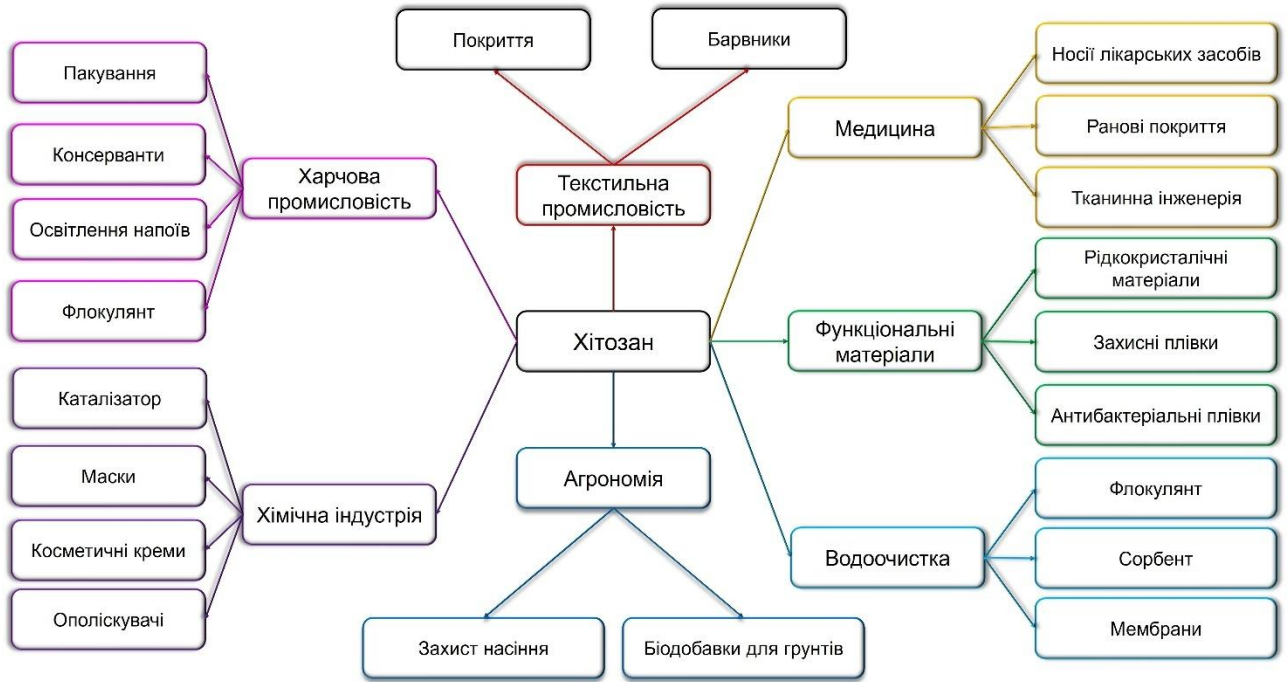


Рис.1.5. Сфери застосування хітозану [152–156]

1.3.3. Натрій гіалуронат

Натрій гіалуронат – лінійний аніонний полісахарид, мономерні ланки якого зв'язані 1→4 глікозидними зв'язками. Мономерні ланки гіалуронату є дисахаридами, що складаються із залишків β-D-глюкуронової кислоти та β-N-ацетил-D-глюкопіранозо-2-аміну, зв'язаних між собою 1→3 глікозидними зв'язками (рис. 1.6) [157]. За фізіологічного значення рН кожна карбоксильна група є зарядженою та збалансованою катіонами Na^+ , K^+ , Ca^{2+} або Mg^{2+} .

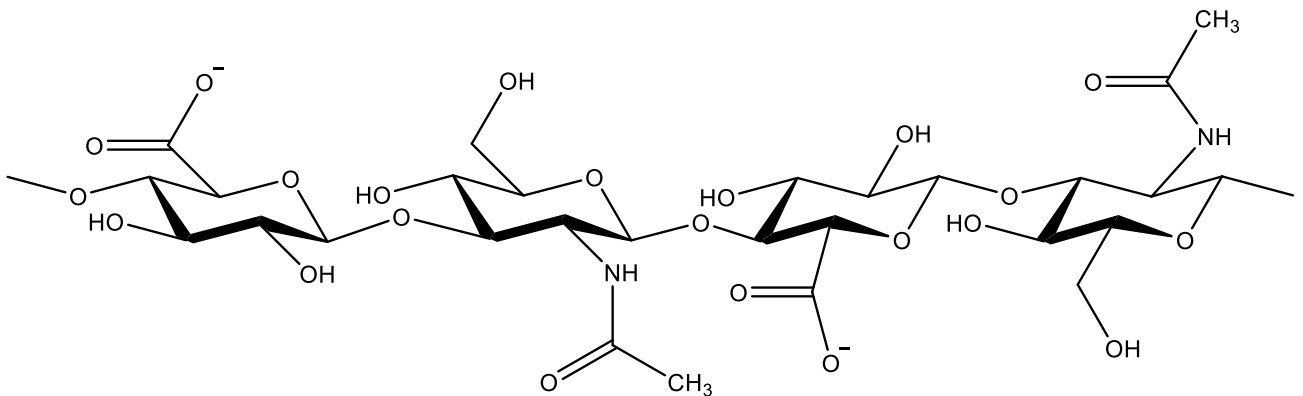


Рис.1.6. Хімічна будова гіалуронату

Натрій гіалуронат є полісахаридом тваринного походження, що виробляється на внутрішній поверхні плазматичної мембрани та є одним з компонентів сполучної, нервової та епітеліальної тканин хребетних, синовіальної рідини суглобів, склоподібного тіла, а також дерми людини [158,159]. Біологічна роль натрій гіалуронату в організмі людини значно залежить від її молекулярної маси. Високомолекулярний натрій гіалуронат має антиангіогенні властивості, здатний пригнічувати ріст ендотелію та виступає основним компонентом синовіальної рідини в суглобах, зв'язує фібриноген та контролює рівень цитокінів [160]. Низькомолекулярний гіалуронат здатний стимулювати відновлення внутрішньоклітинного матриксу, виробництво цито і хемокінів, факторів росту та клітинну адгезію під час загоєння ран [159,161–163].

В промисловості натрій гіалуронат виробляють використовуючи 3 основні стратегії: екстракцію з тканин тваринного походження, бактеріальне та ензиматичне *in vitro* виробництво [160]. Основним джерелом тваринного гіалуронату є гребінці півнів та склоподібне тіло великої рогатої худоби. Одержаний в такий спосіб гіалуронат є високомолекулярним та полідисперсним, а також біологічно контамінованим внаслідок одночасної екстракції з іншими біологічно активними молекулами [164,165]. Необхідність застосування додаткових методів очистки для виділення хімічно чистого гіалуронату, що може використовуватися в біомедичній галузі, зумовлює високу вартість натрій гіалуронату, що може сягати кількох тисяч доларів за кілограм. Біотехнологічні методи дозволяють одержувати чистіші фракції гіалуронату, однак, використання патогенних штамів бактерій для цього виробництва також є фактором ризику контамінації, що зумовлює активні пошуки та розробки генетично модифікованих штамів бактерій, що були б безпечними та не виробляли токсини як побічні продукти під час синтезу гіалуронату [160,166,167]. Низькомолекулярний та монодисперсний натрій гіалуронат одержують на основі біотехнологічно синтезованого гідролізом, хемоферментативного синтезу або часткової ультразвукової та термічної деструкції, що ще більше підвищує вартість фінального продукту [167,168].

Фізичні властивості натрій гіалуронату також значно залежать від його молекулярної маси, що може коливатися від 400 Да до 20 000 кДа. Промислово виготовлений натрій гіалуронат зазвичай має вигляд дрібнодисперсного порошку без специфічного запаху, колір якого може варіюватися від сніжно білого до блідо-жовтого. Натрій гіалуронат на відміну від гіалуронової кислоти добре розчиняється у воді і за високих концентрацій утворює гідрогель [169]. Натрій гіалуронат погано розчиняється в органічних розчинниках, однак, за потреби здійснення хімічного модифікування у безводних середовищах, натрій гіалуронат перетворюють на третбутиламонієву сіль, яка добре розчиняється у диметилформаміді (ДМФА) та диметилсульфоксиді (ДМСО) [170].

Натрій гіалуронат має широкі можливості для функціоналізації як природний аніонний полісахарид, що містить у своєму ланцюзі карбоксильні, гідроксильні та амідні групи (рис.1.6). Серед найбільш поширених способів модифікування натрій гіалуронату можна виділити реакції естерифікації, естерифікації, одержання основ Шиффа, амідування, реакція Міхаеля, деацетилювання, окиснення, циклоприєднання за Дільсом-Альдером та азид-алкенове [2+1] циклоприєднання [170-174]. Окрім того, використовуються також різні стратегії поєднання гіалуронату з іншими полімерами для покращення механічних властивостей та збільшення контролю над структурою матеріалів. Зокрема, модифіковані метакриловим ангідридом гіалуронат та колаген стали основою для гемостатичних губок з високовпорядкованими мікроканалами, що були сформовані послідовним заморожуванням, фотополімеризацією та сублімаційним висушуванням [175]. Автори порівняли гемостатичні властивості одержаних губок з комерційними аналогами на основі колагену і показали, що розроблена губка швидше зупиняє кров та здатна адаптуватися до форми рани, ефективно закупорюючи місце пошкодження. Частково окиснений гіалуронат у поєднанні з кватернізованим карбоксиметил хітозаном забезпечив одержання антибактеріального гідрогелю з самовідновлювальними та антиоксидантними властивостями, хорошою цитосумісністю та здатністю до набухання [176].

Також широкого поширення натрій гіалуронат та його похідні набувають в складі багатокомпонентних систем. Наприклад, прищеплення полідопаміну до гіалуронату дозволило підвищити цитосумісність гідрогелю, а подальша іммобілізація наночастинок Ag призвела до збільшення антибактеріальної активності [177], після чого автори розширили свої дослідження та іммобілізували в полідопамін-гіалуронатній матриці олію чайного дерева та екстракт женьшеню, що дало адгезійних, антиоксидатних та антибактеріальних властивостей та дозволило використовувати гідрогель як мультифункціональний електрочутливий сенсор [178]. Інкапсуляція натрій гіалуронату в суміші альгінат-пектин-хітозан, що *in situ* призвела до утворення адгезивного, гнучкого та неоклюзивного гідрогелю із вражаючою здатністю до вологоутримання [179]. Іммобілізація рестриватолу в поліелектролітному комплексі хітозан-гіалуронат, одержаному ліофілізацією, дозволила одержати антибактеріальні губки, що пришвидшують грануляцію тканини та загоєння ран [180]. В іншому дослідженні іммобілізація глутатіону в комплексі хітозан-гіалуронат забезпечила одержання ранового покриття у вигляді мембрани, що продемонструвало значне водопоглинання та швидке вивільнення глутатіону, що як антиоксидант забезпечив зменшення цитотоксичності, збільшення поруватості та пришвидшення загоєння рани на 70% [181].

Варіювання біологічної активності натрій гіалуронату залежно від його молекулярної маси, біосумісність, біодеградабельність, не імуногенність, гідрофільність та мукоадгезивність паралельно з широкими можливостями до його функціоналізації та комбінації з іншими речовинами закономірно призвело до широкого використання не лише як компонента для розробки ранових покриттів, а і набагато ширше в фармацевтичній галузі, медицині, косметології та біотехнологіях (рис. 1.7).

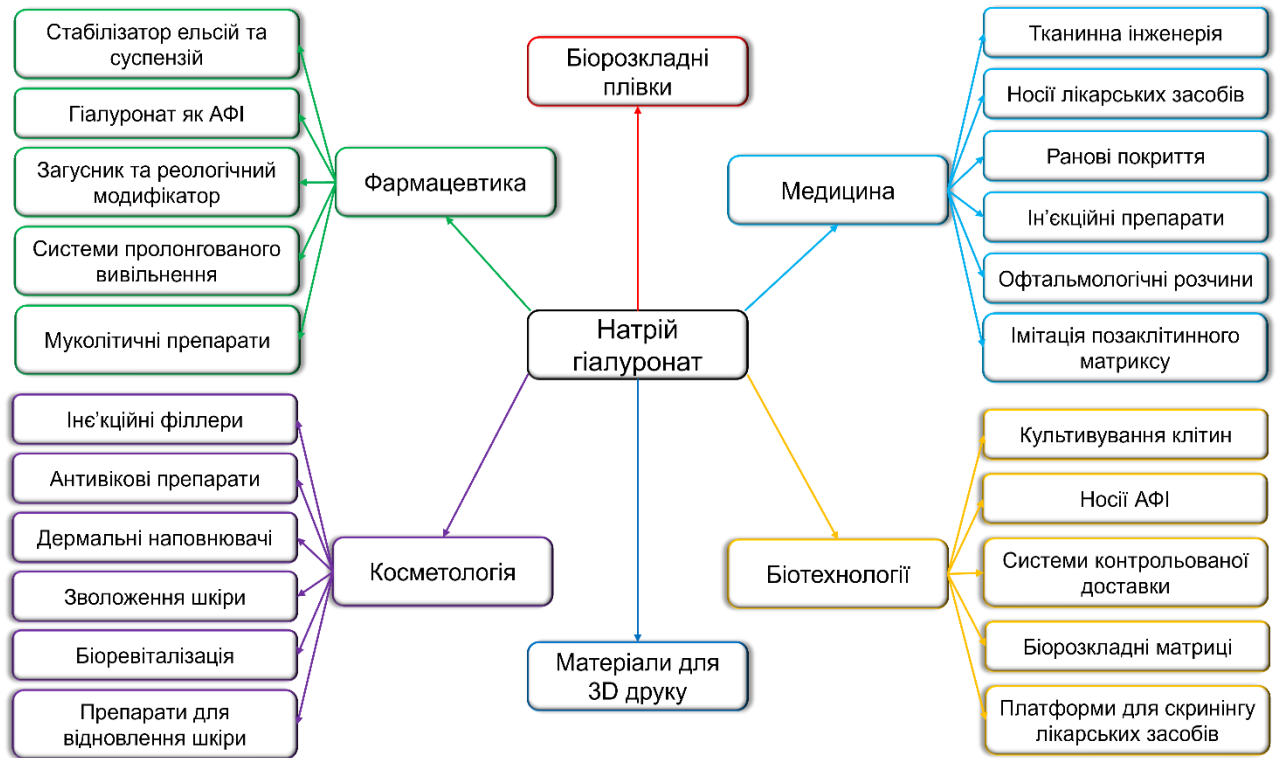


Рис.1.7. Сфери застосування натрій гіалуронату [160,182–186]

Висновки до розділу 1

Процес загоєння ран незалежно від їх розміру та етіології є складним та тривалим, що здатний на тривалий час погіршити якість життя, а також зменшити або ж взагалі нівелювати працездатність людини. Ключовим викликом вже розроблених ранових покриттів є недостатній баланс між поруватістю, механічною міцністю, здатністю до вологоутримання, взаємодією з рановим ексудатом та терапевтичними можливостями. Надмірна гідрофільність стає причиною втрати структурної цілісності та функціональності і може бути причиною пересушування ложа рани, в той час як недостатня гідрофільність забезпечує недостатній контроль над кількістю ранового ексудату та створює оклюзійний ефект, що сповільнює загоєння. Розроблені на даний момент стратегії та комбінації методів формування ранових покриттів досі не можуть забезпечити достатній одночасний контроль над морфологією, поруватістю, гідрофільністю та можливістю іммобілізації АФІ.

Природні полісахариди набули широкої популярності для розробки різноманітних ранових покриттів та систем доставки лікарських засобів завдяки своїй відносній доступності, біосумісності, гідрофільності, біодеградабельності, нетоксичності та здатності формувати плівки і гідрогелі. Наявність доступних для модифікування функціональних груп дозволяє цілеспрямовано змінювати їх фізико-хімічні та структурно-механічні особливості, а поєднання полісахаридів у багатокомпонентні матриці є перспективним для подолання їх індивідуальних обмежень.

Розробка ефективного сучасного ранового покриття, що відповідає вражаючому переліку вимог до них та з можливістю масштабування технології є одним з пріоритетних завдань. Для цього методи формування покриттів мають бути технологічно простими, з мінімальною кількістю стадій та не потребувати дороговартісних компонентів, розчинників чи обладнання. Крім того, стабільність сформованої структури і її властивостей, а також можливість поєднання захисту рани із цільовою доставкою лікарських засобів та активних фармацевтичних компонентів до рани є визначальними для подальшого практичного застосування.

Згідно із здійсненим аналізом сучасних наукових джерел сформульовано напрямки дисертаційного дослідження та визначено відповідні наукові завдання, спрямовані на розробку ранових покриттів на основі природних полісахаридів та їх комплексів.

Дослідження наукової літератури, здійснене під час написання розділу 1 було використано в таких публікаціях:

Статті:

1. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V., Kolesnyk I. S. Hydrogel films based on sodium alginate modified with octane-1-amine: enhanced pore formation and potential applications in drug delivery systems. *Himia, Fizika ta Tehnologija Poverhni*. **2024**. Vol. 15, no. 1. P. 43–56. <https://doi.org/10.15407/hftp15.01.043>

2. **Sikach A.**, Bubela H., Konovalova V., Kolesnyk I. Porous sodium alginate hydrogel films for immediate release drug delivery systems // *Chemistry & Chemical*

Technology. – 2024. Vol. 18, no. 4. P. 524–534.

<https://doi.org/10.23939/chcht18.04.524>

3. **Сікач А. В.**, Коновалова В. В., Третініченко В. А., Колесник І. С. Поліелектролітні плівки на основі натрій альгінату і хітозану: отримання, фізико-хімічні властивості, кінетика вивільнення з них пантотенату кальцію // *Journal of Chemistry and Technologies.* 2025;34(4).

<https://doi.org/10.15421/jchemtech.v33i4.332779>

Тези доповідей на конференціях:

1. **Sikach A.**, V. Konovalova // Fabrication of PSS-PDADMAC membranes via salt dilution-induced aqueous phase separation / Euromembrane 2024 – Prague, Czech Republic, 8 – 12 September 2024. – p.137.

2. **Sikach A.V.**, V.V. Konovalova // Fabrication of polyelectrolyte complexes based on natural polysaccharides for potential drug-delivery systems / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” – Київ, 29- 30 травня 2024. – с. 203.

3. **Сікач А. В.**, Коновалова В. В. // Гідрогелеві системи на основі натрій альгінату для контрольованої доставки ліків / Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку», Одеса, 9–12 квітня 2024. – с. 189.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ, МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Реактиви та матеріали

Низькомолекулярні натрій альгінат та хітозан використовувалися як основні матеріали для формування полімерних матриць. Натрій гіалуронат високомолекулярний (ММ 1 000 кДа) застосовувався для наповнення поліелектролітних комплексів на основі альгінату та хітозану.

Для модифікування натрій альгінату використовувалися октан-1-амін та (1-етил-3-(3-диметил амінопропіл)карбодіміду гідрохлорид (EDC1), придбані у Укроргсинтез (Україна); а 96% розчин етанолу від Укрспирту (Україна) виконував функцію нерозчинника в процесі виділення продукту з подальшою його очисткою за допомогою непроточної ультрафільтрації на мембрані Nadir PM UP020, виробництва «Microdyn Nadir», Німеччина;.

Безводний кальцій хлорид та натрій карбонат використано для одержання мікрочастинок кальцій карбонату.

Етоній (N,N-біс(карбоксиметил)-N,N,N',N'-тетраметилетилендіамонію хлорид) фармакопейної чистоти дослідного виробництва Інституту органічної хімії НАН України), кальцій пантотонат (кальцію біс[3-[[[(2R)-2,4-дигідрокси-3,3-диметилбутаноїл]аміно]пропаноат]]) та ципрофлоксацин (1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-хінолін-3-карбонова кислота) було використано для інкорпорування в досліджуваних полісахаридних матрицях як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ).

Ізолят бактерій *E. coli* NISSLE1917 від Ardeypharm GmbH та ізолят *E. coli* APES, отриманий з музею культур мікроорганізмів кафедри біології НаУКМА культивували на середовищі агар Ендо (Sigma Aldrich, Німеччина) для дослідження антибактеріальних властивостей одержаних плівок.

Стандарт-титр 0,1 н розчину хлоридної кислоти та стандарт-титр 0,1 н розчину гідроксиду натрію (ТОВ «НВП «Альфарус»», Україна) використовувалися для зміни рН розчинів. Шприцевий фільтр на основі відновленої целюлози Chromafil X RC-20/25, виробництва «Macherey-Nagel

GmbH & Co», Німеччина та шприци 10 мл виробництва «Юрія-Фарм» застосовувались для фільтрування розчинів та розділення цільових компонентів.

Усі реактиви виготовлені компанією Sigma-Aldrich (Німеччина), якщо не зазначено інше. Інші реактиви та розчинники використовувалися в аналітичних кількостях та без попереднього очищення.

2.2. Ранові покриття на основі альгінату натрію

2.2.1. Синтез октан-1-аміду альгінової кислоти

Для надання альгінату амфифільних властивостей необхідно було здійснити модифікування щоб додати гідрофобні ланцюги до структури гідрофільного полісахариду. Октан-1-амін має гідрофобні властивості завдяки довгому насиченому та нерозгалуженому карбоновому ланцюгу і за стандартних умов перебуває у рідкому стані, що дозволяє провести процес модифікування за невисоких температур та без використання додаткових органічних розчинників (рис.2.1).

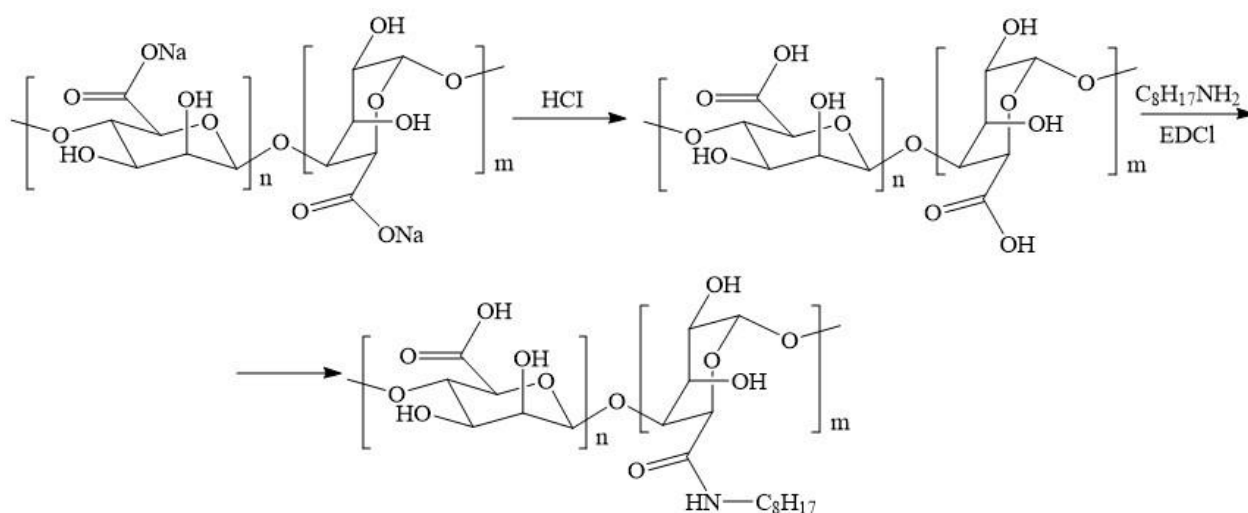


Рис.2.1. Схема амідування натрій альгінату октан-1-аміном

Процес модифікування здійснювали в 4 етапи (рис. 2.2). На першому етапі готували 0,5% водний розчин натрій альгінату. Повне розчинення полісахариду забезпечували перемішуванням суміші за допомогою магнітної

мішалки з одночасним нагріванням до 40 °С протягом 30 хвилин зі швидкістю 600 об/хв. На другому етапі альгінат натрію перетворювали на альгінову кислоту, зменшуючи рН розчину до 3,2. Третій етап полягав у додаванні до розчину ініціатора EDCI (1-етил-3-(3-диметил амінопропіл)карбодіміду гідрохлориду) та октан-1-аміну у співвідношенні 1 мг сухого альгінату до 1 мкл октан-1-аміну. На четвертому етапі, готову реакційну суміш термостатували протягом 24 год з підключеним повітряним охолоджувачем. Модифікацію проводили за різних температур у діапазоні 35–90 °С для визначення оптимальних параметрів проведення цього процесу [187].

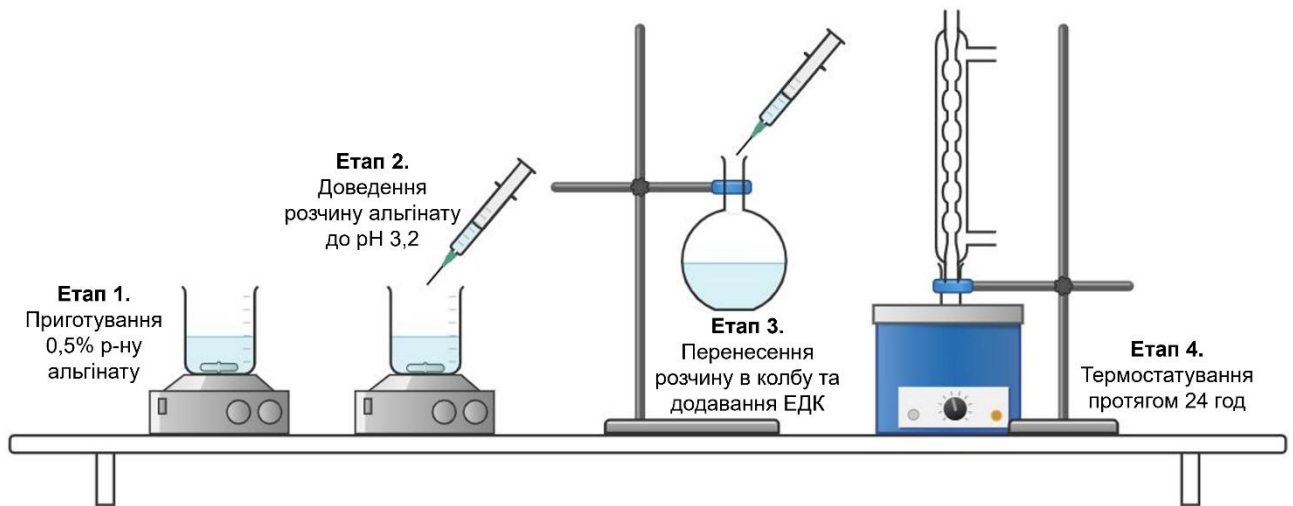


Рис.2.2. Схематичне представлення процесу модифікування альгінату

По завершенні синтезу, реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури та профільтрована через паперовий фільтр задля видалення осаду активатора. Октан-1-амід альгінової кислоти, що залишився у фільтраті, осаджено методом додавання нерозчинника (етанол) в об'ємному співвідношенні 1:5 фільтрату до нерозчинника. Утворений гелеподібний осад відділено за допомогою методу ультрафільтрації на мембрані РМ UP020. Октан-1-амід альгінової кислоти витримано в термостаті за 50 °С протягом 24 годин для видалення залишків розчинника методом випаровування.

2.2.2. Дослідження структури та порівняння полісахаридів

Підтвердження успішності одержання октан-1-аміду альгінової кислоти здійснювали із застосуванням комплексу фізико-хімічних методів: ядерної магнітно-резонансної спектроскопії на ядрах ^1H (ЯМР ^1H), інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням (ІЧ-FTIR), термогравіметричного аналізу (ТГА) та диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК).

^1H ЯМР спектри реєстрували для зразків розчинених у важкій воді (D_2O) полісахаридів на спектрометрі Bruker Avance III, на частоті 400 MHz, («Bruker», США). ІЧ-FTIR спектри отримували у режимі ATR для попередньо висушених порошків полісахаридів у діапазоні частот $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ за допомогою ІЧ-спектрометра IRAffinity-1, («Shimadzu», Японія).

Термічні властивості полісахаридів досліджували методом термогравіметрії в атмосфері повітря зі швидкістю нагрівання $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{хв}$ у діапазоні $20 - 800 \text{ }^\circ\text{C}$ із одночасною реєстрацією газоподібних продуктів деструкції на термоаналізаторі «Jupiter STA 449 F5» («Netzsch», Німеччина), під'єднаному до спектрометра FT-IR Vertex 70V, («Bruker Optik», Німеччина).

Значення ентальпій розкладу та теплоємностей полісахаридів визначали методом диференціальної сканувальної калориметрії в атмосфері аргону за швидкості нагрівання $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{хв}$ на приладі SDT Q600, («TA Instruments», США).

Здатність октан-1-аміду альгінової кислоти до міцелоутворення досліджували для 0,01 % водного розчину за $20 \text{ }^\circ\text{C}$ методом динамічного світлорозсіювання (DLS) із використанням аналізатора Malvern Zetasizer, («Malvern Instruments», Велика Британія).

2.2.3. Методика формування плівок на основі натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти

Формування плівок на основі натрій альгінату, октан-1-аміду альгінової кислоти та їх сумішей здійснювали методом йонного зшивання полісахаридних ланцюгів полівалентними катіонами. Відомо, що кальцієві солі альгінової

кислоти є нерозчинними у водному середовищі та формують стабільні гідрогелеві системи, які широко використовуються для створення ранових покриттів та систем контрольованого вивільнення лікарських засобів [188–193].

Для формування плівок використовували 4% водні розчини відповідних полісахаридів, які розливали в чашки Петрі з діаметром 75 мм у кількості 10 г на зразок та висушували до утворення сухих плівок. Для проведення йонного зшивання після висушування плівки ретельно промивали дистильованою водою та додатково витримували у ній протягом 20 хв з метою видалення побічних продуктів та залишків непрореагованих реагентів. Очищені плівки: Ca-Alg (натрій альгінат, зшитий йонами Ca^{2+}) та Ca-Alg-AmC₈ (октан-1-амід альгінової кислоти, зшитий йонами Ca^{2+}) розміщували в чашках Петрі та висушували за температури 40 °C протягом 24 год.

2.2.4. Дослідження структурних та функціональних характеристик плівок

Ступінь набухання плівок визначали після попереднього висушування до сталої маси. Вимірювання здійснювали гравіметричним методом у буферних розчинах із рН 5,5, 7,2 та 8,2, що моделювали рН середовища здорової шкіри, запалених та діабетичних ран [187,194,195]. Ступінь набухання (α) обчислювали за формулою 2.1:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0} \quad (2.1)$$

де m – маса набухлої плівки в певний момент часу t , хв; m_0 – початкова маса плівки.

Морфологію та мікрорельєф поверхні плівок вивчали за допомогою сканувального електронного мікроскопа 1430 VP («LEO Ltd») та мікроскопа зі скануючим зондом SPM («Veeco»). Результати досліджень АСМ обробляли за допомогою ПЗ NanoScope Analysis Software (1.40, Build R3Sr5.96909, Bruker Corporation).

Дослідження поруватої структури плівок здійснювали методом низькотемпературної сорбції-десорбції азоту з використанням автоматичної газосорбційної системи Autosorb iQ and AsiQwin («Quantachrome Instruments») за температури 77,4 К. Попередня підготовка плівок для дослідження здійснювалася методом дегазації протягом 20 год за 150 °С. На основі отриманих ізотерм за методом БЕТ розраховували площу поверхні, загальний об'єм та середній напіврозмір пор. Вивчення розподілу пор за розмірами, отриманого на основі аналізу кривих десорбції азоту здійснювалося в програмі Quantachrome NovaWin - Data Acquisition and Reduction для інструментів NOVA (Anton Paar), версія 11.06)

2.2.5. Інкорпорування етонію в плівки

Інкорпорування етонію як модельного антибактеріального препарату здійснювали в процесі формуванні полісахаридних плівок перед виливанням плівок. Для цього, до розчину полісахариду (табл 2.1.) що містив 0,4 г сухої речовини додавали 100 мг етонію у вигляді розчину та поміщали в ультразвукову ванну на 10 хвилин для гомогенізації суміші. Отримані розчини переміщували в чашки Петрі з діаметром 75 мм та витримували за 50 °С протягом 24 год.

Таблиця 2.1.

Кодифікація плівок сформованих на основі натрій альгінату та октан-1-аміду з інкорпорованим етонієм

Назва зразка	Склад полісахаридної матриці, %		Вміст етонію, мг
	Натрій альгінат	Октан-1-амід альгінової кислоти	
Ca-Alg-Eth	100	-	100
Ca-Alg-AmC ₈ -Eth	-	100	100

Отримані сухі плівки заливали 20 мл 0,33 М розчину кальцій хлориду на 30 хв для проведення йонного зшивання. Зшиті композити промивали 3 рази по 20 мл деіонізованої води та висушували за 50 °С протягом 24 год.

2.2.6. Дослідження та моделювання кінетик вивільнення АФІ з плівок

Кінетики вивільнення АФІ досліджувалися у буферних розчинах із рН 5,5, 7,2 та 8,2, що моделювали умови середовища ран різної етіології. Експериментальна установка включала модельну комірку, що складалася з 50 мл буферного розчину із заданим рН, термостатованого за 37 °С, магнітної мішалки зі швидкістю перемішування 500 об/хв та половини зразка досліджуваної плівки. Моніторинг вивільнення АФІ (табл. 2.2) здійснювали спектрофотометричним методом, вимірюючи оптичні густини буферних розчинів тричі кожні 5 хвилин протягом 4 год.

Таблиця 2.2.

Довжини хвиль максимумів поглинання різних АФІ

АФІ	Довжина хвилі, нм
Етоній	220
Ципрофлоксацин	275
Кальцій пантетонат	220

Моделювання процесу вивільнення АФІ проводили з використанням класичних кінетичних моделей, що традиційно застосовуються для опису механізмів вивільнення лікарських речовин із твердих, гідрогелевих та поруватих носіїв [196]. До аналізу були залучені: модель нульового порядку, модель першого порядку, математична модель Хігучі та емпірична модель Корсмеєра-Пеппаса.

Згідно з моделлю кінетики вивільнення нульового порядку, залежність вивільнення активної речовини є функцією від часу (рівняння 2.2), а процес відбувається з постійною швидкістю незалежно від концентрації активної речовини [^{196,197}]:

$$C = k * t \quad (2.2)$$

де C – концентрація АФІ в певний момент часу t ; k – константа швидкості вивільнення 0 порядку.

За моделлю першого порядку, зміна концентрації АФІ в часі залежить лише від її концентрації (рівняння 2.3) та найчастіше застосовується для опису кінетики вивільнення АФІ, інкорпорованих у порувату матрицю [^{196,197}]:

$$\ln(C) = \ln C_0 + kt \quad (2.3)$$

де C – концентрація АФІ в певний момент часу t ; C_0 – початкова концентрація АФІ в матриці; k – константа швидкості вивільнення 1 порядку.

Емпірична модель Корсмеєра-Пеппаса (рівняння 2.4) була розроблена для опису кінетики вивільнення АФІ з гідрогелевих полімерних матриць, де одночасно реалізуються декілька механізмів вивільнення. Згідно з цією моделлю, найважливішим фактором, що впливає на профіль вивільнення є набухання полімерної матриці, а залежність між вивільненням АФІ та часом є експоненційною [^{196–198}]:

$$\ln(C) = k * \ln(t) \quad (2.4)$$

де C – концентрація АФІ в певний момент часу t ; k – константа швидкості вивільнення Корсмеєра-Пеппаса.

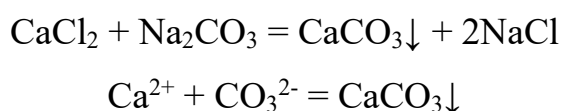
Математична модель Хігучі була розроблена для опису кінетики вивільнення АФІ, диспергованих в однорідних твердих та напівтвердих носіях, та базується на розчиненні та дифузії АФІ крізь матрицю (рівняння 2.5). Системи, які описуються згідно з моделлю Хігучі найчастіше характеризуються пролонгованим профілем вивільнення АФІ [^{196,197,199}]:

$$C = k * \sqrt{t} \quad (2.5)$$

де C – концентрація АФІ в певний момент часу t ; k – константа швидкості вивільнення Хігучі.

2.2.7. Одержання мікрочастинок кальциту

Мікрочастинки кальциту слугують джерелом йонів Ca^{2+} для зшивання альгінатних ланцюгів *in situ*. Для їх одержання використано метод йонного обміну солей за реакцією [200]:



Водні розчини натрій карбонату (0,5 М) та кальцій хлориду (0,5 М) одночасно змішували та суспендували за допомогою гомогенізатора HG 15A WISETIS Daihan зі швидкістю 13 500 об/хв протягом 1 хвилини. Після того реакційну суміш залишали на 10 хв для відстоювання та осадження осаду. Відокремлення та очищення мікрочастинок від маточного розчину здійснювали фільтруванням та промиванням дистильованою водою (3 рази по 20 мл кожна ітерація) та 96% розчином етанолу (1 раз, 20 мл). Очищені мікрочастинки висушували за 50 °С протягом 72 годин.

2.2.8. Дослідження характеристик мікрочастинок кальциту

Поліморфну модифікацію синтезованого кальциту підтвердили методом рентгенівської дифракції з використанням дифрактометра Philips X'Pert, оснащеного детектором X'Celerator Scientific («Philips», Нідерланди). Розмір та морфологічну однорідність мікрочастинок вивчали за допомогою просвічуючого електронного мікроскопа Tecnai F20 X-Twin («FEI Europe B.V.», Нідерланди).

Адсорбційні властивості мікрочастинок синтезованого кальциту щодо етонію досліджували у статичних умовах. До розчинів етонію з концентраціями

1-5 мг/мл додавали 100 мг мікрочастинок CaCO_3 , після чого здійснювали сорбцію протягом 2 год за 20 °С при постійному перемішуванні. Подальшу експозицію суміші проводили протягом 24 год для досягнення адсорбційної рівноваги. Концентрацію етонію визначали фотоколориметричним методом [201] за довжини хвилі 630 нм. з використанням бромкрезолового зеленого як індикатора.

2.2.9. Формування високопоруватих плівок на основі альгінату кальцію методом зшивання *in situ*

Формування високопоруватих плівок на основі натрій альгінату, октан-1-аміду альгінової кислоти та їх сумішей здійснювали методом йонного зшивання полісахаридних ланцюгів полівалентними катіонами *in situ* [200]. Для формування плівок використовували 4% водні розчини відповідних полісахаридів, до яких додавали мікрочастинки кальциту у масовому співвідношенні полісахариду до кальциту 4 : 1 (табл. 2.3). Одержану суміш диспергували ультразвуком протягом 10 хв. Після диспергування кальциту, отримані суміші розливали в чашки Петрі з діаметром 75 мм у кількості 10 г суміші на зразок та висушували до утворення сухих плівок.

Таблиця 2.3.

Кодифікація плівок сформованих на основі натрій альгінату та октан-1-аміду, зшитих методом *in situ*

Назва зразка	Вміст натрій альгінату, %	Вміст октан-1-аміду альгінової кислоти, %
$\text{CaCO}_3\text{-Alg}$	100	-
$\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8$	-	100

Сформовані висушені плівки поміщали в 20 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти на 30 хвилин для розкладання кальциту та здійснення йонного зшивання *in situ*. Після зшивання зразки промивали 3 рази дистильованою

водою (20 мл) та сушили протягом 24 годин при 50 °С. Після завершення зшивання плівки ретельно промивали дистильованою водою та додатково витримували протягом 20 хв для видалення побічних продуктів та залишків непрореагованих реагентів. Очищені плівки розміщували в чашках Петрі та висушували за 40 °С протягом 24 год.

2.2.10. Імобілізація етонію в альгінатні плівки зшиті методом *in situ*

Імобілізацію етонію як модельного препарату здійснювали в процесі формуванні полісахаридних плівок перед виливанням плівок для висушування. Для цього до розчину або суміші полісахаридів (табл 2.4.) з вмістом полісахариду 400 мг та 100 мг мікрочастинок кальциту додавали розчин етонію відповідної концентрації та поміщали в ультразвукову ванну на 10 хвилин для гомогенізації суміші [200].

Таблиця 2.4.

Кодифікація плівок сформованих методом *in situ* на основі натрій альгінату та октан-1-аміду з іммобілізованим етонієм

Назва зразка	Склад полісахаридної матриці, %		Вміст етонію, мг
	Натрій альгінат	Октан-1-амід альгінової кислоти	
CaCO ₃ -Alg-Eth	100	-	100
CaCO ₃ -Alg-AmC ₈ -Eth	-	100	100

Отримані суміші розливали в чашки Петрі з діаметром 75 мм у кількості 10 г суміші на зразок та висушували за 50 °С протягом 24 год. Зшивання плівок за допомогою розчину хлоридної кислоти здійснювалося аналогічно до формування плівок без етонію (див. розділ 2.2.9).

2.3. Ранові покриття на основі альгінат-хітозанового поліелектролітного комплексу

2.3.1. Віскозиметричне дослідження взаємодії та комплексоутворення між натрій альгінатом та хітозаном

Для оцінки поліелектролітної взаємодії між натрій альгінатом та хітозаном використовували віскозиметричний метод, який є чутливим інструментом для виявлення змін гідродинамічних характеристик полімерних систем внаслідок утворення макромолекулярних комплексів. Вимірювання в'язкості здійснювали з використанням капілярного віскозиметра Оствальда VPR-2 (діаметр капіляра 0,73 мм). Вихідні 0,1% розчини полісахаридів готували безпосередньо перед дослідженням у деіонізованій воді та 1 % розчині оцтової кислоти відповідно.

Дослідження проводили за 20 °С у термостаті. Час витікання реєстрували для розчинів окремих полімерів у діапазоні концентрацій 0,01 - 0,1 % та для їх сумішей, приготованих у відповідних співвідношеннях, наведених у табл. 2.5. Кожне вимірювання виконували у триразовій повторності, після чого для подальших розрахунків використовували середнє арифметичне значення.

Таблиця 2.5.

Співвідношення розчинів натрій альгінату та хітозану для віскозиметричних досліджень

Номер суміші	1	2	3	4	5	6	7	8	9
m (0,1% альгінату), г	2	4	6	8	10	12	14	16	18
m (0,1% хітозану), г	18	16	14	12	10	8	6	4	2
Концентрація, %	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09

Питому в'язкість (η_{sp}) визначали за рівнянням 2.6:

$$\eta_{sp} = \frac{t_f - t_s}{t_s} \quad (2.6)$$

де t_f – час витікання розчину полімеру, t_s – час витікання розчинника.

Для оцінки концентраційної залежності в'язкості обчислювали співвідношення η_{sp}/C , де C – концентрація полімеру.

2.3.2. Методика формування поліелектролітних плівок на основі натрій альгінату та хітозану

Поліелектролітні плівки на основі натрій альгінату та хітозану (АС-KBr) отримували методом пригнічення йонних взаємодій внаслідок підвищення йонної сили розчинів [202,203]. Такий підхід забезпечує стабілізацію змішаних поліелектролітних систем у розчині та сприяє одержанню гомогенних сумішей без передчасного утворення макроагрегатів. Для формування комплексів використовували 1 % розчини натрій альгінату та хітозану в 0,2 М розчині KBr. Свіжоприготовані розчини альгінату та хітозану в присутності KBr одночасно покрпельно вводили до 0,1 М розчину KBr при перемішуванні на магнітній мішалці у масових співвідношеннях, зазначених в табл. 2.6.

Таблиця 2.6.

Кодифікація плівок на основі альгінат-хітозанового ПЕК

Кодифікація зразків		Вміст натрій альгінату, %	Вміст хітозану, %
Після формування	Після вимивання KBr		
АС-KBr-2:1	АС-2:1	66	34
АС-KBr-1:1	АС-1:1	50	50
АС-KBr-1:2	АС-1:2	34	66

Процес перемішування тривав 10 хв, після чого одержані гомогенні суміші переносили в чашки Петрі для висушування за 37 °С протягом 72 год (рис. 2.3.). В результаті висушування формувалися плівки типу АС-KBr. Для одержання зразків поліелектролітних плівок без солі (АС), плівки АС-KBr піддавали вимиванню KBr зануренням у деіонізовану воду на 30 хв з подальшим висушуванням до сталої маси.

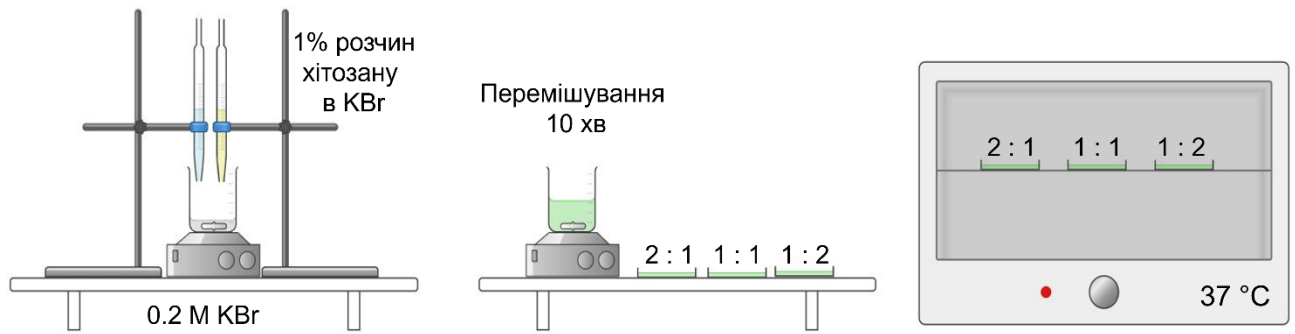


Рис. 2.3. Візуалізація методу формування поліелектролітних комплексів

2.3.3. Методика формування поліелектролітних плівок на основі натрій альгінату та хітозану наповнених натрій гіалуронатом

З метою підвищення біосумісності та механічної стабільності поліелектролітних плівок до системи альгінат-хітозан вводили натрій гіалуронат як наповнювач [203]. Формування трикомпонентних плівок здійснювали за оптимізованою методикою приготування поліелектролітних плівок на основі натрій альгінату та хітозану (див. розділ 2.3.2). До суміші поліелектролітів у 0,1 М розчині KBr після 10-хв перемішування додавали різні кількості 1 % розчину натрій гіалуронату (Табл. 2.7.). Додавання здійснювали по крапельно при безперервному перемішуванні протягом 5 хв для забезпечення рівномірного розподілу компонентів і запобігання локальній коагуляції.

Таблиця 2.7.

Кодифікація альгінат-хітозанових плівок, наповнених натрій гіалуронатом

Кодифікація зразків		Вміст натрій альгінату, г	Вміст хітозану, г	Вміст натрій гіалуронату, мг
Після формування	Після вимивання KBr			
АСН-KBr-10	АСН-10	1	1	10
АСН-KBr-25	АСН-25	1	1	25
АСН-KBr-50	АСН-50	1	1	50

Одержані гомогенні суміші переносили у чашки Петрі та висушували за 37 °С протягом 72 год, у результаті чого формувалися плівки типу АСН-КВг. Для одержання зразків поліелектролітних плівок без солі (АСН), плівки АСН-КВг піддавали вимиванню КВг зануренням у деіонізовану воду на 30 хв з подальшим висушуванням до сталої маси.

2.3.4. Дослідження фізико-хімічних властивостей сформованих ПЕК

Структурні, морфологічні та фізико-хімічні характеристики поліелектролітних плівок досліджували з використанням комплексу аналітичних методів, зокрема інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії, сканувальної електронної мікроскопії (SEM), атомно-силової мікроскопії (АСМ) та методу низькотемпературної сорбції-десорбції азоту. Здатність плівок до набухання встановлено гравіметричним методом (див. розділ 2.2.4), а порівняння гігроскопічності здійснювалося за допомогою динамічного аналізу сорбції-десорбції водяної пари. ІЧ-спектри плівок реєстрували після попереднього висушування для мінімізації впливу адсорбованої вологи на форму спектрів. Запис здійснювали на ІЧ-спектрометрі з Фур'є-перетворенням IRAffinity-1 у діапазоні хвильових чисел 4000–400 см⁻¹. Мікроструктуру та морфологію поверхні плівок, площу поверхні, загальний об'єм та середній розмір пор визначали аналогічно до методики, наведеної у розділі 2.2.4.

2.3.5. Інкорпорування АФІ в ПЕК методом співосадження

Інкорпорування АФІ методом співосадження здійснювали введенням розчину, що містив 100 мг відповідного АФІ, до реакційної суміші для формування плівок (Рис. 2.4.) [203]. Мультикомпонентні плівки, що містять комбінацію антибактеріальних АФІ (табл. 2.8.) одержували за тією ж методикою, як і плівки з одним АФІ, із одночасним введенням другої сполуки.

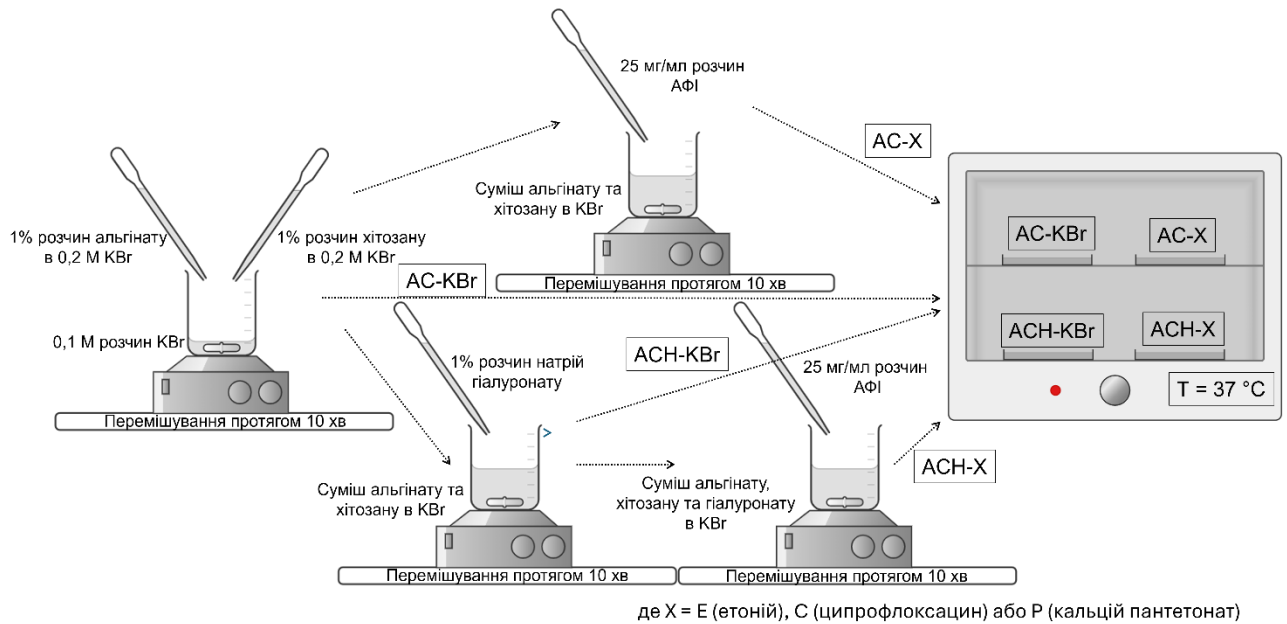


Рис. 2.4. Візуалізація інкорпорування АФІ в поліелектролітні комплекси методом співосадження

Таблиця 2.8.

Кодифікація плівок на основі альгінат-хітозанового ПЕК з інкорпорованими АФІ методом співосадження

АФІ	Полісахаридна матриця	
	АС	АСН
Етоній	АС-Е	АСН-Е
Ципрофлоксацин	АС-С	АСН-С
Кальцій пантотенат	АС-Р	АСН-Р
Етоній 50 мг + Ципрофлоксацин 50 мг	АС-Е+С-50	АСН-Е+С-50
Етоній 100 мг + Ципрофлоксацин 100 мг	АС-Е+С-100	АСН-Е+С-100

2.3.6. Іммобілізація АФІ методом сорбції з розчину

Іммобілізацію АФІ методом сорбції з розчину здійснювали після формування базових поліелектролітних плівок АС-КВr та АСН-КВr.

Сформовані плівки за кімнатної температури занурювали у розчин відповідного АФІ (з розрахунком 100 мг діючої речовини на плівку) та витримували протягом 30 хв для здійснення сорбції (Рис. 2.5.).

Процес сорбції АФІ на плівках контролювали спектрофотометричним методом, порівнюючи концентрації вихідного розчину та розчину після 30 хв експозиції плівки в розчині згідно з довжинами хвиль максимумів поглинання різних АФІ наведених в табл.2.2.

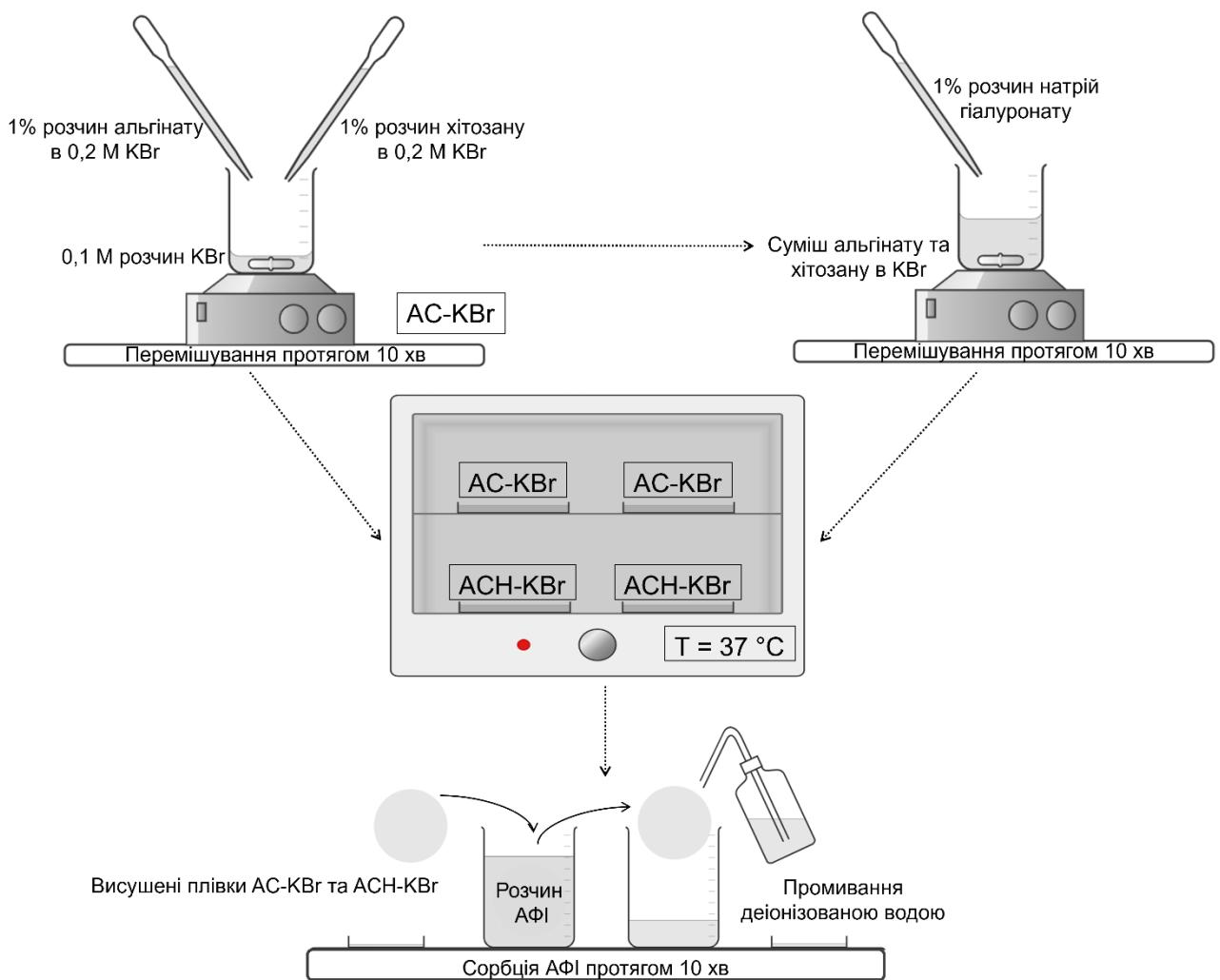


Рис. 2.5. Візуалізація іммобілізації АФІ в ПЕК методом сорбції

Мультикомпонентні плівки, що містять комбінацію антибактеріальних АФІ (табл. 2.9.) одержували за тією ж методикою, як і плівки з одним АФІ, із одночасним введенням другої сполуки.

Таблиця 2.9.

**Кодифікація плівок на основі альгінат-хітозанового ПЕК з
імобілізованими АФІ методом сорбції**

АФІ	Полісахаридна матриця	
	АС	АСН
Етоній	АС-Es	АСН-Es
Ципрофлоксацин	АС-Cs	АСН-Cs
Кальцій пантотонат	АС-Ps	АСН-Ps
Етоній 50 мг + Ципрофлоксацин 50 мг	АС-E+C-50s	АСН-E+C-50s
Етоній 100 мг + Ципрофлоксацин 100 мг	АС-E+C-100s	АСН-E+C-100s

2.3.7. Підтвердження введення АФІ в поліелектролітні плівки та дослідження їх фізико-хімічних властивостей

Імобілізацію АФІ підтверджували за допомогою методу інфрачервоної (FTIR) спектроскопії із використанням спектрометра IR Affinity-1 (Shimadzu, Японія). Спектри реєстрували для попередньо висушених плівок у діапазоні частот 4000–400 см⁻¹.

Морфологічні характеристики та мікрорельєф поверхні плівок досліджували за допомогою сканувального електронного мікроскопа LEO 1430 VP («Electron Microscopy Ltd», Велика Британія) та мікроскопа зі сканувальним зондом SPM («Veeco», США). Результати досліджень АСМ обробляли за допомогою ПЗ NanoScope Analysis Software (1.40, Build R3Sr5.96909, «Bruker Corporation», США). Здатність плівок до сорбції водяної пари досліджували за допомогою динамічного аналізатора сорбції пари IGAsorp («Hiden Isochema», Велика Британія). Сорбцію та десорбцію водяної пари плівками здійснювали в термостатованих умовах з контрольованою атоматичною зміною відносної вологості камери за 37 °С кожні 30 хв з кроком в + 5% для сорбції та – 10% для

десорбції. Попередня підготовка плівок до дослідження полягала у висушуванні за 37 °С до сталої маси протягом 3 год в аналізаторі IGAsoip.

2.3.8. Дослідження антибактеріальної активності альгінат-хітозанових плівок

Антибактеріальну активність плівок на основі комплексів альгінат-хітозану оцінювали за допомогою методу дискової дифузії на основі 2 штамів грамнегативних бактерій *Escherichia coli* NISSLE1917 та *Escherichia coli* (APEC), виділених від птахів, хворих на колібактеріоз. Культури досліджуваних штамів культивували на чашках з агаром Ендо протягом 24 годин за 37 °С. Отримані колонії суспендували у стерильному середовищі для досягнення концентрації бактерій приблизно 10^8 КУО/мл. Аліквоту суспензії об'ємом 200 мкл рівномірно розподіляли на свіжих чашках з агаром Ендо та залишали сушитися протягом 10 хвилин перед розміщенням зразків плівок. Діаметр досліджуваних плівок становив 20 мм, діаметр чашок Петрі – 150 мм. Інкубацію проводили за 37 °С. Через 24 години чашки досліджували на наявність або відсутність зон інгібування. При спостереженні зон інгібування їх діаметр вимірювали з роздільною здатністю до 1 мм.

Висновки до розділу 2

У розділі 2 систематизовано та детально описано методи, використані для модифікування натрій альгінату та формування поліелектролітів плівок на його основі. Наведено методики одержання плівок із використанням класичного йонного способу зшивання полісахаридних ланцюгів, а також альтернативного підходу з використанням мікрочастинок кальцій карбонату як джерела йонів Ca^{2+} *in situ*. Описано процедури формування поліелектролітних плівок на основі натрій альгінату та хітозану та методики одержання мультикомпонентних систем на основі плівки АС-1:1, наповнених натрій гіалуронатом та активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ). Крім того, узагальнено експериментальні підходи до дослідження структурних та морфологічних

характеристик сформованих плівок, кінетики вивільнення АФІ та оцінювання їх антибактеріальної активності, що забезпечує комплексне розуміння взаємозв'язку між складом, структурою та функціональними властивостями.

Результати експериментальних досліджень розділу 2 наведено в таких публікаціях:

Статті:

1. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V., Kolesnyk I. S. Hydrogel films based on sodium alginate modified with octane-1-amine: enhanced pore formation and potential applications in drug delivery systems. *Himia, Fizika ta Tehnologija Poverhni*. 2024. Vol. 15, no. 1. P. 43–56. <https://doi.org/10.15407/hftp15.01.043>

2. **Sikach A.**, Bubela H., Konovalova V., Kolesnyk I. Porous sodium alginate hydrogel films for immediate release drug delivery systems // *Chemistry & Chemical Technology*. – 2024. Vol. 18, no. 4. P. 524–534.

<https://doi.org/10.23939/chcht18.04.524>

3. **Сікач А. В.**, Коновалова В. В., Третініченко В. А., Колесник І. С. Поліелектролітні плівки на основі натрій альгінату і хітозану: отримання, фізико-хімічні властивості, кінетика вивільнення з них пантотенату кальцію // *Journal of Chemistry and Technologies*. 2025;34(4). <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v33i4.332779>

Тези доповідей на конференціях:

1. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V. // Modelling kinetics of ciprofloxacin release from alginate-chitosan polyelectrolyte complexes / VIII Міжнародна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2025)», Вінниця, 25–27 березня 2025 року. – с.140

2. **Сікач А. В.**, Коновалова В. В. // Development of polyelectrolyte complexes matrixes based on alginate and chitosan for innovative drug delivery applications / XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «ФАРМАК», Київ, 28-29 листопада 2024 р

3. **Sikach A.V.**, V.V. Konovalova // Fabrication of polyelectrolyte complexes based on natural polysaccharides for potential drug-delivery systems /

Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” – Київ, 29- 30 травня 2024. – с. 203.

4. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V. // Development of the technology and research of hydrogel with the combination of alginate and ethonium for immediate release drug delivery systems / VII Міжнародна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)», Вінниця, 19–21 березня 2024 року. – с.178.

5. **Sikach A.V.**, V.V. Konovalova // Hydrogel films based on modified alginate as a base for personalized antibacterial wound treatment / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, physics and technology of surface”, Київ, 11-12 жовтня 2023– p. 144.

6. **Sikach A.V.**, V. V. Konovalova // The influence of alginate modification on the morphological structure of alginate-based films with immobilized ethonium / Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвячена 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського, 26-29 вересня 2023 р., Київ, Україна.

7. **Сікач А. В.** Модифікування натрій альгінату октан-1-аміном у водному середовищі / А. Сікач, В. Коновалова, І. Колесник // XV Українська конференція з високомолекулярних сполук з міжнародною участю "ВМС-2022", 25-27 жовтня 2022 року / [уклад.: С. Кобилінський та ін.] ; Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України. - Київ : Ліра-К, 2022. - С. 49-50.

РОЗДІЛ 3. АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПЛІВКИ НА ОСНОВІ АЛЬГІНАТУ КАЛЬЦІЮ

3.1. Часткова гідрофобізація натрій альгінату октан-1-аміном та вивчення його властивостей

Натрій альгінат широко використовується як один з компонентів для формування ранових покриттів, а часткова його гідрофобізація відкриває перспективи покращення контролю набухання та регулювання вивільнення інкорпорованих АФІ [204–206]. Амідкування натрій альгінату октан-1-аміном можна здійснити у водному розчині, без використання органічних розчинників та із забезпеченням дотримання принципів «зеленої хімії» (Рис. 2.1), а дослідження процесу модифікування за різних температур дозволило визначити оптимальні параметри здійснення процесу на основі розрахунків виходу продукту від теоретично можливого (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Залежність виходу продукту від температури [187]

Температура, °С	Вихід від теоретично можливого, %
35	57 ± 3
45	71 ± 3
60	82 ± 3
70	75 ± 3
90	72 ± 3

Результати дослідження свідчать, що вихід реакції зменшується зі збільшенням температури реакційного середовища понад 60 °С, що пов'язано з використанням EDCI як ініціатора реакції. Згідно з дослідженнями Д. Нітери та С. Віганда [207], чим вищою є температура, тим швидше гідролізує EDCI, що призводить до втрати його реакційної здатності, що і є причиною зниження виходу октан-1-аміду. Відповідно до врахування наявних даних, оптимальними

умовами для здійснення модифікування натрій альгінату октан-1-аміном у присутності EDCI як ініціатора реакції за рН 3,2 є температура 60 °С, що підтримується протягом 24 год синтезу.

Успішність одержання октан-1-аміду альгінової кислоти підтверджена спектроскопічними методами ІЧ (Рис. 3.1) та ^1H ЯМР (Рис. 3.2). ІЧ-спектр натрій альгінату має характеристичні смуги, що відповідають симетричним (1589 см^{-1}) та асиметричним (1408 см^{-1}) коливанням групи $\text{C}=\text{O}$, що підтверджуються наявністю коливань зв'язку $\text{C}-\text{O}$ (1023 см^{-1}), а також широку смугу коливань $-\text{O}-\text{H}$ зв'язків (3255 см^{-1}) та сигнали валентних коливань аліфатичних $\text{C}-\text{H}$ (2936 см^{-1}), що узгоджується з літературними даними [208].

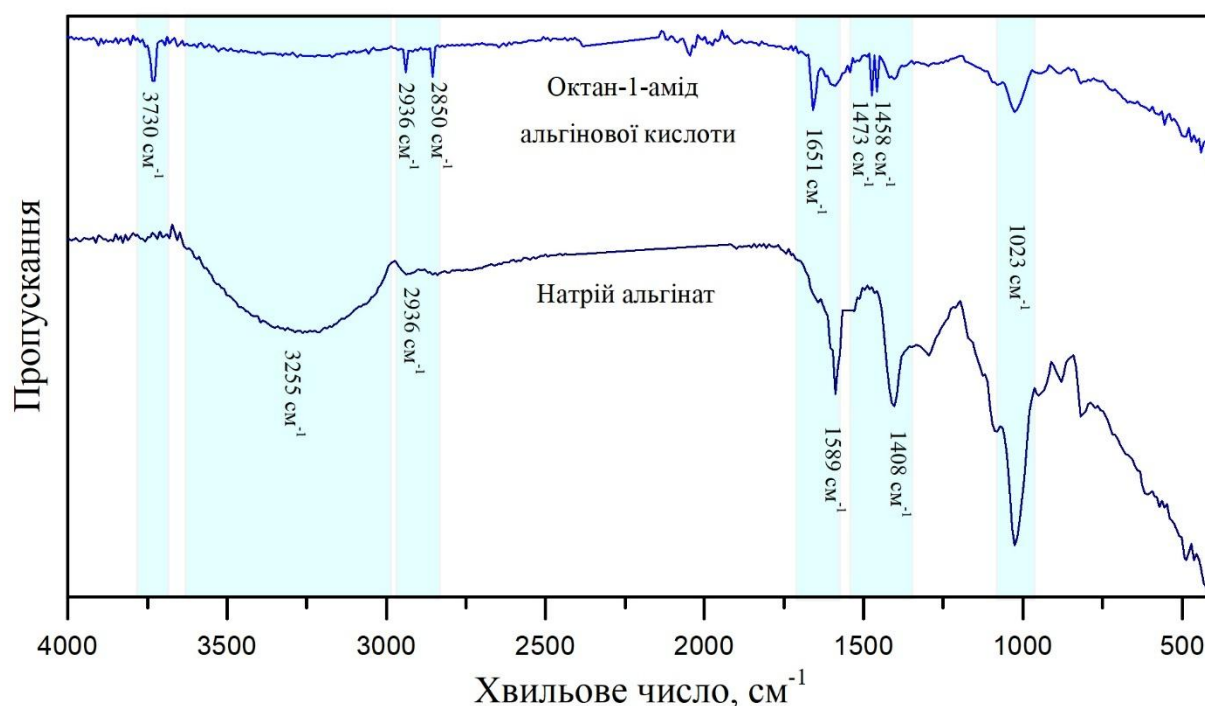


Рис. 3.1. ІЧ спектри натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти

ІЧ спектр октан-1-аміду альгінової кислоти має аналогічні характеристики, однак, смуги зв'язків $\text{C}-\text{H}$ (2936 см^{-1}) мають вищу інтенсивність, що пояснюється модифікуванням та введенням октан-1-аміну, що додатково підтверджується появою смуги валентних (2850 см^{-1}) та деформаційних (1458 та 1473 см^{-1}) коливань групи $-\text{CH}_2-$, не характерних для натрій альгінату. Поява третьої смуги коливань $\text{C}=\text{O}$ групи (1651 см^{-1}) в

поєднанні зі зменшенням інтенсивності смуг в областях 1589 та 1408 см^{-1} також підтверджують успішність модифікування завдяки утворенню амідного зв'язку I (-CONH-) [187,209]. Додатково утворення амідного зв'язку підтверджується появою слабкої смуги валентних коливань групи -NH- (3730 см^{-1}) та гідрофобізацією полісахариду, що проявляється зменшенням кількості зв'язаної води, про що свідчить послаблення інтенсивності широкої смуги поглинання -ОН груп (3255 см^{-1}).

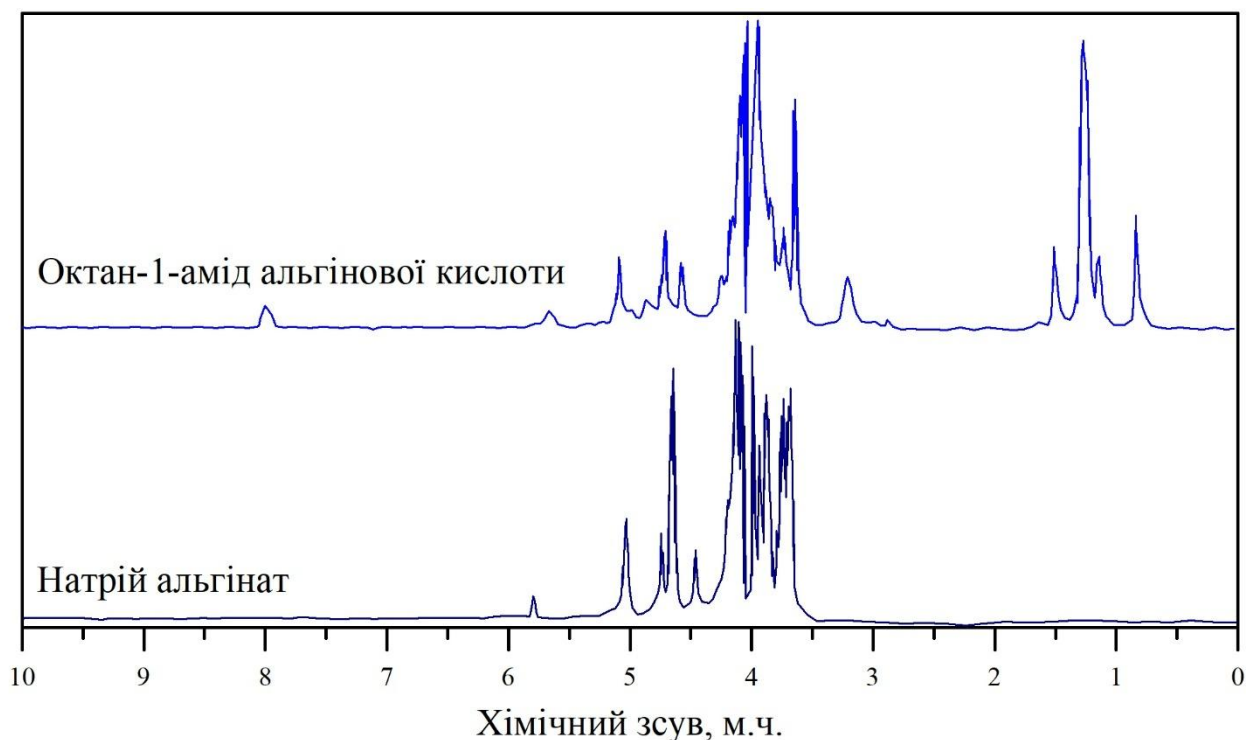


Рис. 3.2. ^1H ЯМР спектри натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти

Порівняння ^1H ЯМР спектрів дозволяє однозначно підтвердити введення октан-1-аміну в полімерний ланцюг альгінату. Сигнали з хімічним зсувом в діапазоні $3,5\text{-}5,5$ м.ч. аналогічні, що підтверджує хімічну ідентичність основних карбонових ланцюгів полісахаридів [187,208]. Водночас, поява сигналів з хімічними зсувами $0,8$ м.ч., $1,2\text{-}1,3$ м.ч, $1,5$ м.ч, $3,2$ м.ч та $8,0$ м.ч. підтверджує модифікацію альгінату октан-1-аміном. Сигнали в діапазоні $0,8\text{-}1,5$ м.ч. відповідають атомам Гідрогену, що знаходяться біля sp^3 -гібридизованих атомів Карбону, а наявність накладання та перекриття декількох піків, розташованих

близько один до одного, вказує на різне хімічне оточення цих атомів Гідрогену. Сигнал з хімічним зсувом 3,2 м.ч. належить атому Гідрогену, пов'язаному з атомом Карбону в α -положенні відносно амідної групи, що утворилася внаслідок модифікації полісахариду, а сигнал із зсувом 8 м.ч. характерний для атома Гідрогену амідної групи.

За допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА) порівняно особливості термічного розкладу натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти (Рис. 3.3). Для обох зразків полісахаридів у температурному діапазоні 20 – 100 °С спостерігається втрата приблизно 15% маси, що відповідає десорбції зв'язаної води. Після видалення вологи крива ДТГ натрій альгінату (Рис. 3.3 а) демонструє двостадійний характер термічного розкладу. Перша стадія (107 – 203 °С) зумовлена декарбоксілюванням з виділенням CO_2 [194,210], а друга стадія (204 – 453 °С) відповідає деполімеризації карбонового ланцюга з утворенням карбонізованого залишку [211,212]. Повне розкладання натрій альгінату відбувається за температури близько 453 °С.

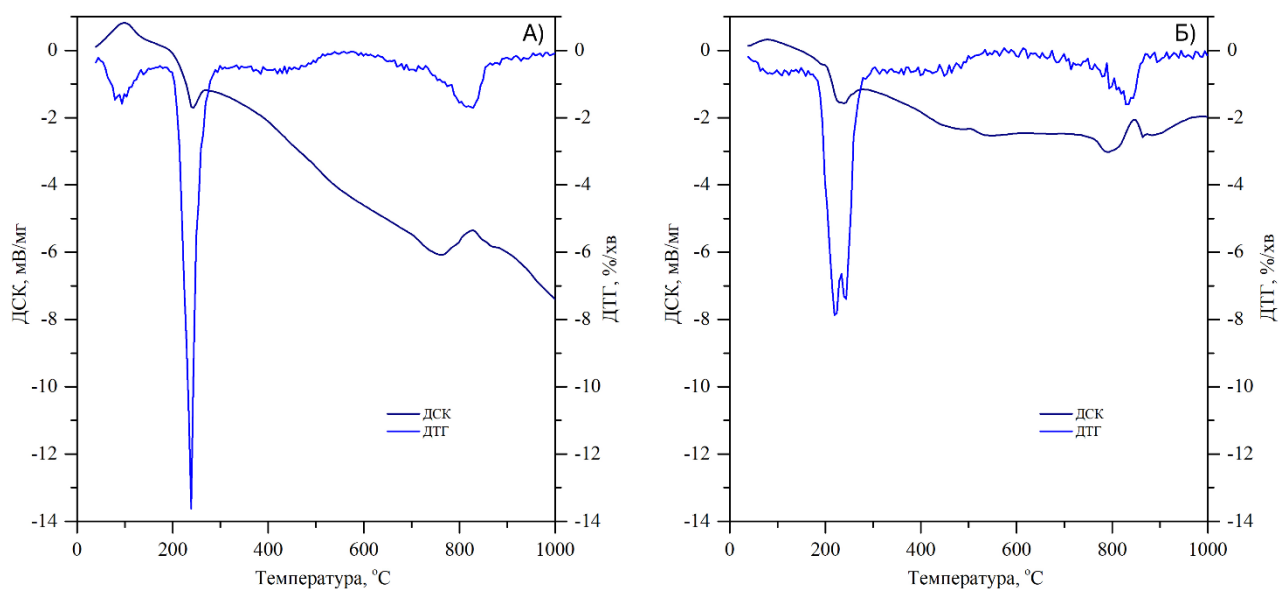


Рис.3.3. Термограми а) натрій альгінату; б) октан-1-аміду альгінової кислоти

У випадку октан-1-аміду альгінової кислоти термограма (Рис. 3.3 а) демонструє тристадійний характер термічного розкладу. Перші дві відповідають аналогічним процесам для натрій альгінату, проте в діапазоні

температур 120 – 220 °С спостерігається відмінність у % втрати маси, що пов'язано з декарбоксілюванням та деградацією аліфатичного фрагмента октан-1-аміну. Третя стадія розкладання в діапазоні температур 521 – 620 °С (табл. 3.2), відповідає утворенню та подальшому розкладанню карбонату натрію, що не характерно для натрій альгінату.

Таблиця 3.2.

Термічна деструкція натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти

Зразок	Стадія	ΔT , °С	Втрата маси, %
Натрій альгінат	Дегідратація	16–107	14
	Декарбоксілювання	107–203	34
	Розкладання	204–453	12
	Сухий залишок		40
Октан-1-амід альгінової кислоти	Дегідратація	16–120	15
	Декарбоксілювання + розклад октан-1-амінового ланцюга	121–220	36
	Розкладання	221–520	15
	Формування та дегідратація $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	521–620	14
	Сухий залишок		20

Додатково отримані результати опосередковано підтверджують ефективність амідування октан-1-аміном, що проявляється у різниці маси сухого залишку. Для амідів ця маса виявилася вдвічі меншою, ніж для натрій альгінату, що зумовлено складом основного компонента залишку, а саме Na_2CO_3 , утворення якого визначається кількістю катіонів натрію, здатних реагувати під час нагрівання. Зменшення кількості сухого залишку свідчить про часткову блокаду карбоксильних груп внаслідок модифікації, що опосередковано також узгоджується з модифікуванням лише половини карбоксильних груп альгінату, так як вміст сухого залишку зменшився на 50%.

Методом диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) досліджено натрій альгінат та октан-1-амід альгінової кислоти (Рис. 3.4.), на основі чого визначено ентальпії розкладу та зміни теплоємності досліджуваних полісахаридів (Табл 3.3.).

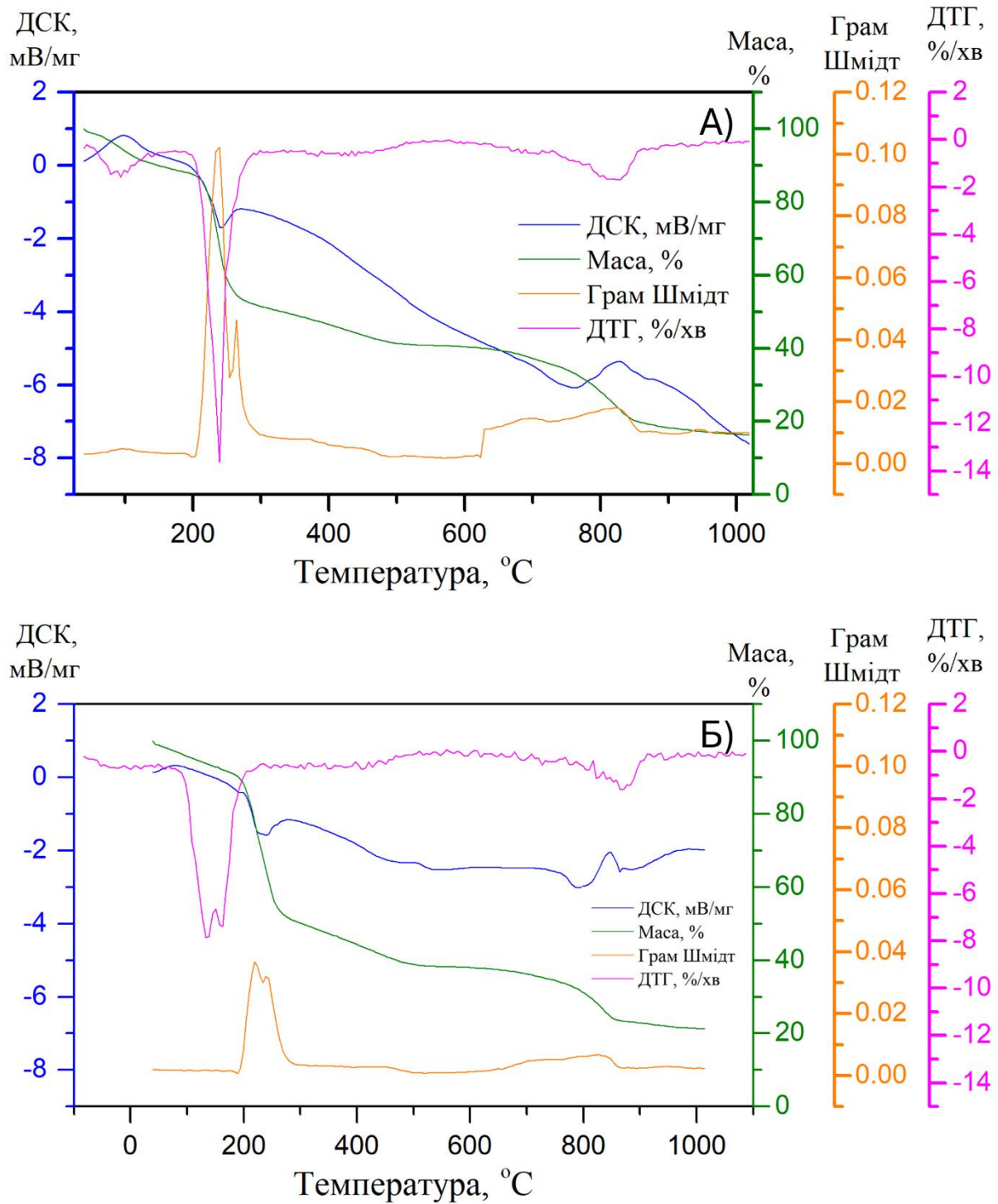


Рис. 3.4. ДСК-термограми для: а) натрій альгінату,
б) октан-1-аміду альгінової кислоти

За результатами дослідження встановлено, що ентальпія розкладу натрій альгінату становить 151,0 Дж/г, тоді як для аміду це значення зростає майже на 50% (табл. 3.3), що пояснюється введенням ланцюга октан-1-аміну, який розщеплюється під час нагрівання вище 150 °С, а також утворенням амідних груп замість карбоксильних внаслідок модифікування.

Таблиця 3.3.

Порівняння фізико-хімічних параметрів полісахаридів

Полісахарид	Натрій альгінат	Октан-1-амід альгінової кислоти
Ентальпія розкладання, Дж/г	151,0 ± 1,0	223,0 ± 1,0
Теплоємність, Дж/г·К	6,8 ± 0,5	3,3 ± 0,5

Зменшення теплоємності аміду вдвічі порівняно з натрій альгінатом (табл. 3.3.) також є непрямым свідченням успішності модифікації, що пов'язано із зменшенням кількості ступенів свободи у полімерній матриці внаслідок утворення додаткових гідрофобно-гідрофобних та гідрофобно-гідрофільних взаємодій між модифікованими ланцюгами, що обмежують рухливість макромолекул.

Оскільки модифікація альгінату октан-1-аміном призводить до його часткової гідрофобізації, він набуває здатності до самоорганізації [213,214]. За допомогою методу динамічного розсіювання світла досліджено можливості міцелоутворення модифікованого полісахариду для оцінки його амфіфільних властивостей (Рис. 3.5.). Результат дослідження підтверджує, що часткова гідрофобізація натрій альгінату октан-1-аміном призводить до утворення полідисперсних міцел (індекс полідисперсності 0,813), із середніми розмірами частинок 750±50 нм у 0,01% водному розчині [208]. Наявність таких міцелярних структур створює гідрофобні домени, які можуть ефективно інкапсулювати малорозчинні та гідрофобні АФІ, формуючи багатофазний профіль вивільнення.

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 469,4	Peak 1: 751,9	73,2	235,2
Pdl: 0,813	Peak 2: 123,7	21,4	27,37
Intercept: 0,933	Peak 3: 5359	5,4	340,2

Result quality Refer to quality report

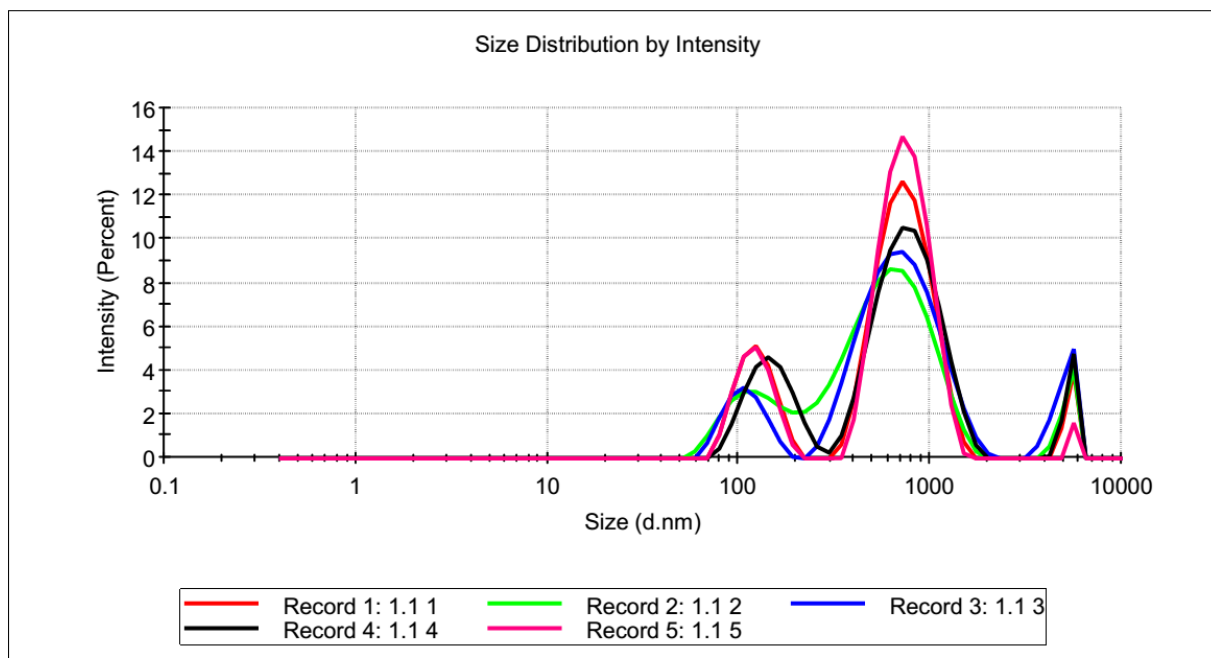


Рис. 3.5. Розподіл розмірів частинок (за кількістю) октан-1-аміду альгінової кислоти в 0,01% водному розчині

3.2. Формування плівок на основі кальцій альгінату та вивчення їх фізико-хімічних властивостей

Плівки на основі натрій альгінату (Ca-Alg) та октан-1-аміду альгінової кислоти (Ca-Alg/AmC₈) сформовані методом йонного зшивання внаслідок утворення кальцієвих солей полісахаридних ланцюгів з використанням розчину кальцій хлориду як джерела зшивального агенту. Дослідження кінетики набухання у деіонізованій воді засвідчило, що плівка Ca-Alg/AmC₈ характеризується вдвічі більшим ступенем набухання, що досягається протягом 30 хв від початку експозиції у воду порівняно з плівкою Ca-Alg, для якої рівноважний стан набухання досягається протягом 60 хв від початку експозиції у воду (рис. 3.6.). Така залежність зміни ступеня набухання та швидкості

досягнення рівноважного стану зумовлена специфічними гідрофільно-гідрофобними взаємодіями між полярним гідрофільним каркасом альгінату та неполярними гідрофобними ланцюгами октан-1-аміну, що призводить до збільшення вільного об'єму в плівці та ймовірно до формування мікропоруватої структури.

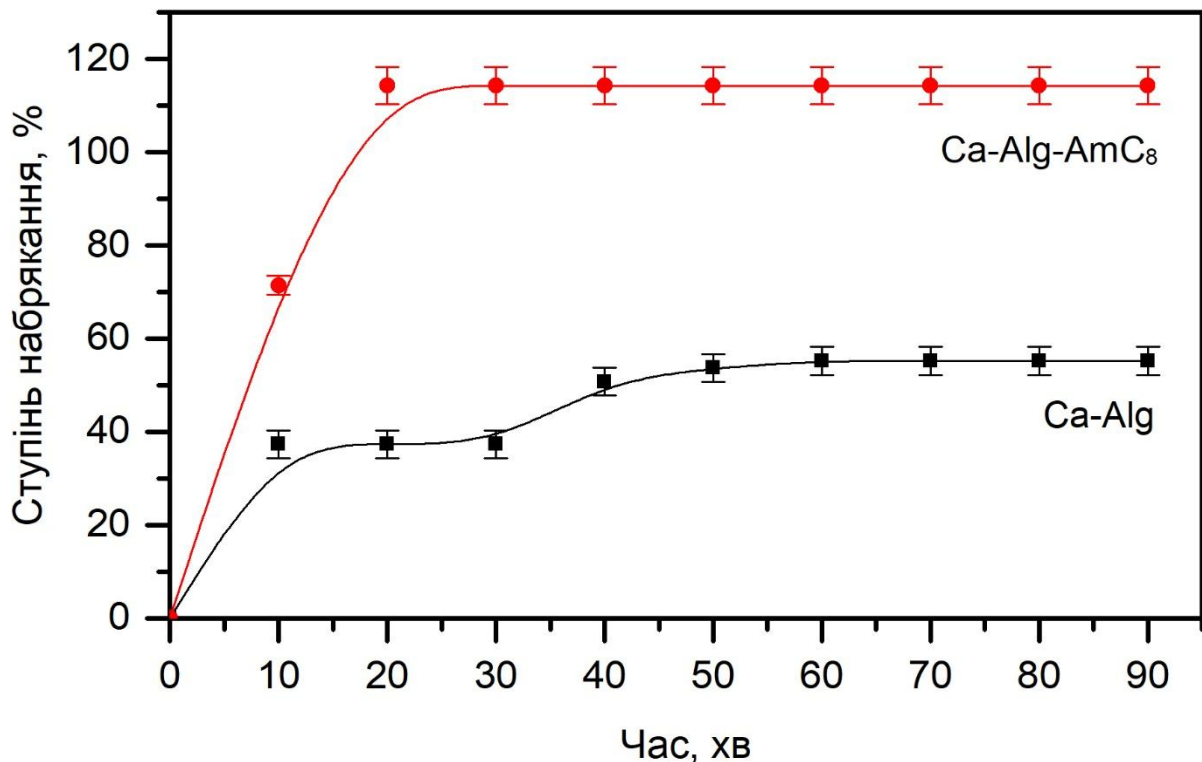


Рис. 3.6. Порівняння ступенів набухання кальцієвих солей натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти

Метод сканувальної електронної мікроскопії (СЕМ) було застосовано для аналізу мезо- та макроструктури поверхні плівок Ca-Alg та Ca-Alg/AmC₈ (рис. 3.7). Отримані мікрофотографії з масштабом 2 мкм засвідчили, що плівки незалежно від типу полісахариду, використаного для їх формування, характеризуються однорідною морфологією без видимих структурних дефектів на поверхні, що в поєднанні з відсутністю видимих пор на такому збільшенні вказує на формування гладкої та щільної зовнішньої оболонки плівок під час висушування.

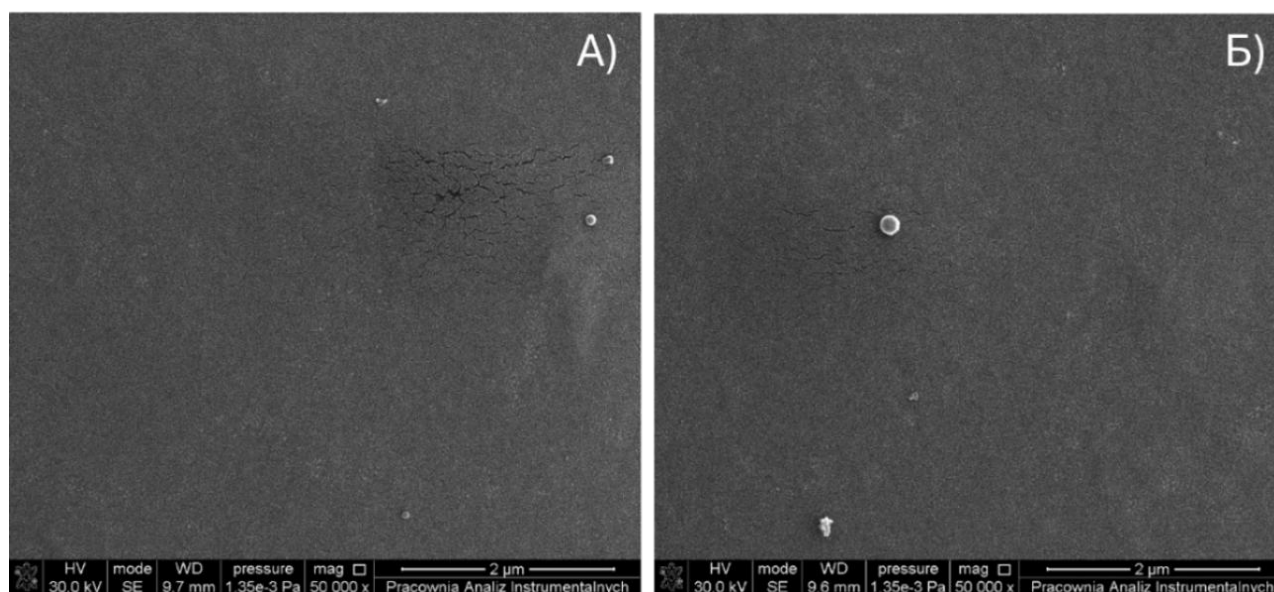


Рис. 3.7. СЕМ мікрофотографії а) Ca-Alg б) Ca-Alg/AmC₈

Однак метод СЕМ обмежений у виявленні мікропор та внутрішніх структурних елементів, що можуть визначати здатність плівок до набухання, тому для детальнішої характеристики поруватості та підтвердження наявності мікропор застосований метод низькотемпературної сорбції-десорбції азоту. Порівняння ізотерм сорбції та десорбції азоту (Рис. 3.8) свідчить про загальну подібність їх профілів для плівок Ca-Alg та Ca-Alg/AmC₈, проте для кальцій альгінату петля гістерезису має дещо менший розмір, що свідчить про менш розвинену поруватість.

Більш виразні відмінності між плівками виявлено під час аналізу поруватої структури, здійсненої за методом БЕТ (Табл. 3.4.). Зокрема, для Ca-Alg встановлено максимальну кількість пор з розмірами 3, 4 та 6 нм, при середньому значенні $4,5 \pm 0,5$ нм (рис. 3.9). Для Ca-Alg/AmC₈ найбільша кількість пор має радіуси в діапазоні 2,1 – 4,0 нм, а середній розмір становить $2,8 \pm 0,5$ нм, що підтверджує порувату структуру плівок обох типів. Порівняння характеристик поруватої структури плівок свідчить, що гідрофобізація альгінату октан-1-аміном сприяє зменшенню середнього розміру пор та формуванню більш компактної та впорядкованої мікропоруватої структури.

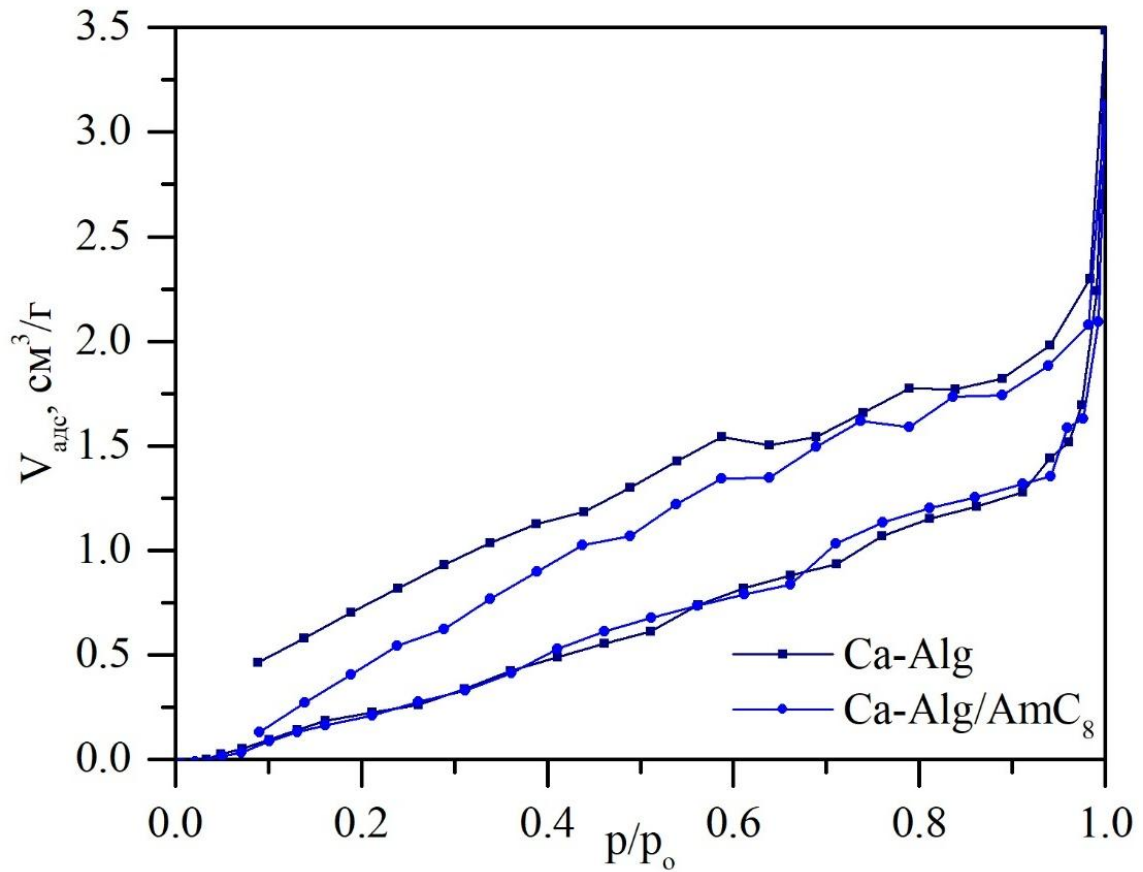


Рис. 3.8. Ізотерми адсорбції та десорбції азоту плівками Ca-Alg та Ca-Alg/AmC₈

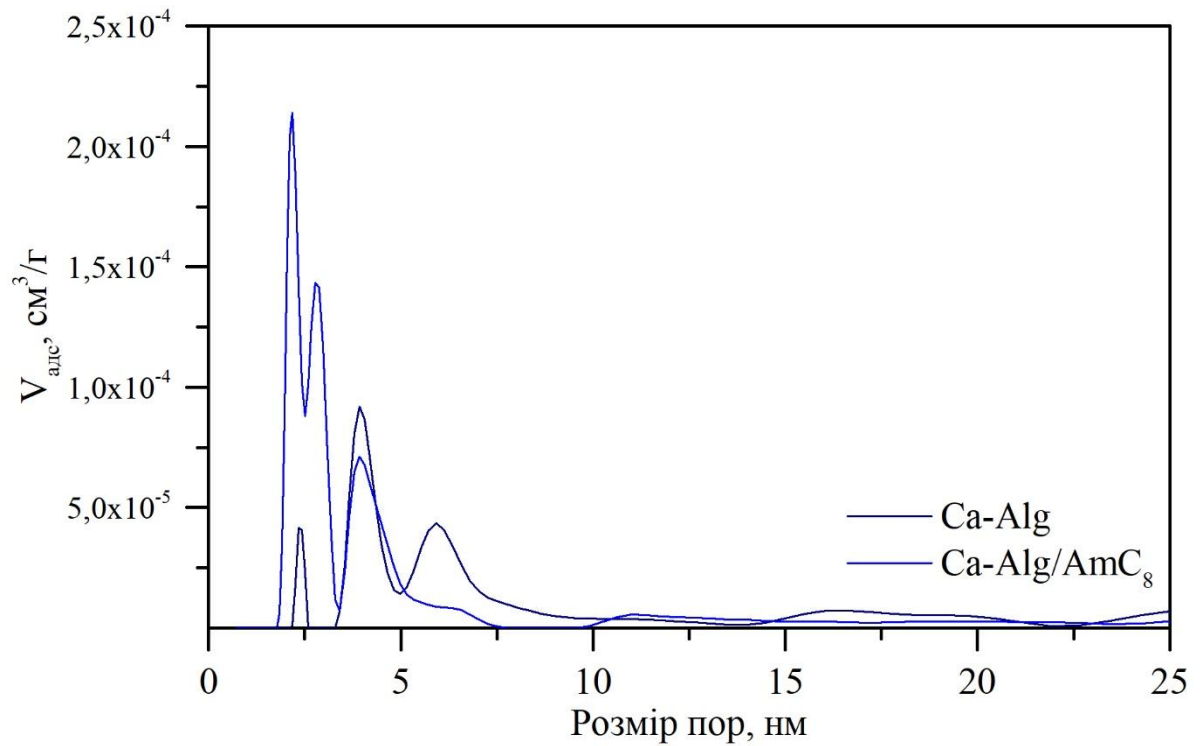


Рис. 3.9. Розподіл мікропор за розмірами, одержаний методом низькотемпературної адсорбції-десорбції, для Ca-Alg та Ca-Alg/AmC₈

Таблиця 3.4.

**Зведені результати дослідження поруватості зразків методом
низькотемпературної сорбції-десорбції азоту**

Зразок	Площа поверхні, м²/г	Об'єм мікропор, см³/г	Середній розмір пор, нм
Ca-Alg	1,2	$5,7 \cdot 10^{-3}$	$4,5 \pm 0,5$
Ca-Alg/AmC ₈	2,0	$4,9 \cdot 10^{-3}$	$2,8 \pm 0,5$

3.3. Вивчення кінетики вивільнення антибактеріального препарату із плівок на основі натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти

З метою оцінки потенціалу розроблених плівок на основі кальцієвих солей полісахаридів (табл. 2.1) як ранових покриттів та систем контрольованої доставки лікарських речовин досліджено кінетику вивільнення етонію як модельного бактерицидного препарату [187,194]. Експериментальні дослідження здійснювалися за умов, що моделюють рН здорової та неушкодженої шкіри (5,5), запалених (7,2) та хронічних ран (8,2) [187] та вивчався взаємозв'язок складу полісахаридної плівки та температури на профіль вивільнення етонію.

Отримані експериментальні дані вивчення кінетики вивільнення етонію та результати її моделювання за різних температур свідчать про суттєвий вплив рН та хімічної природи полімерної матриці на процес вивільнення (рис. 3.10 та рис.3.11). Модифікування натрій альгінату спричинило збільшення рН-чутливості вивільнення етонію, порівняно з плівкою Ca-Alg-Eth, що пов'язано з додатковим утриманням амфіфільного етонію у гідрофобізованій матриці завдяки слабким гідрофобним та електростатичним взаємодіям.

За 20 °С, незалежно від складу плівки, вивільнення етонію впродовж 4 год не перевищувало 30% (рис. 3.10), однак, для Ca-Alg-AmC₈-Eth кінетика має багатофазовий характер (рис. 3.10 г) і складається з 4 фаз, розділених короткими плато, що відповідає послідовному вивільненню етонію з міцел різного розміру та з вільної фракції, не зв'язаної міцелярними доменами.

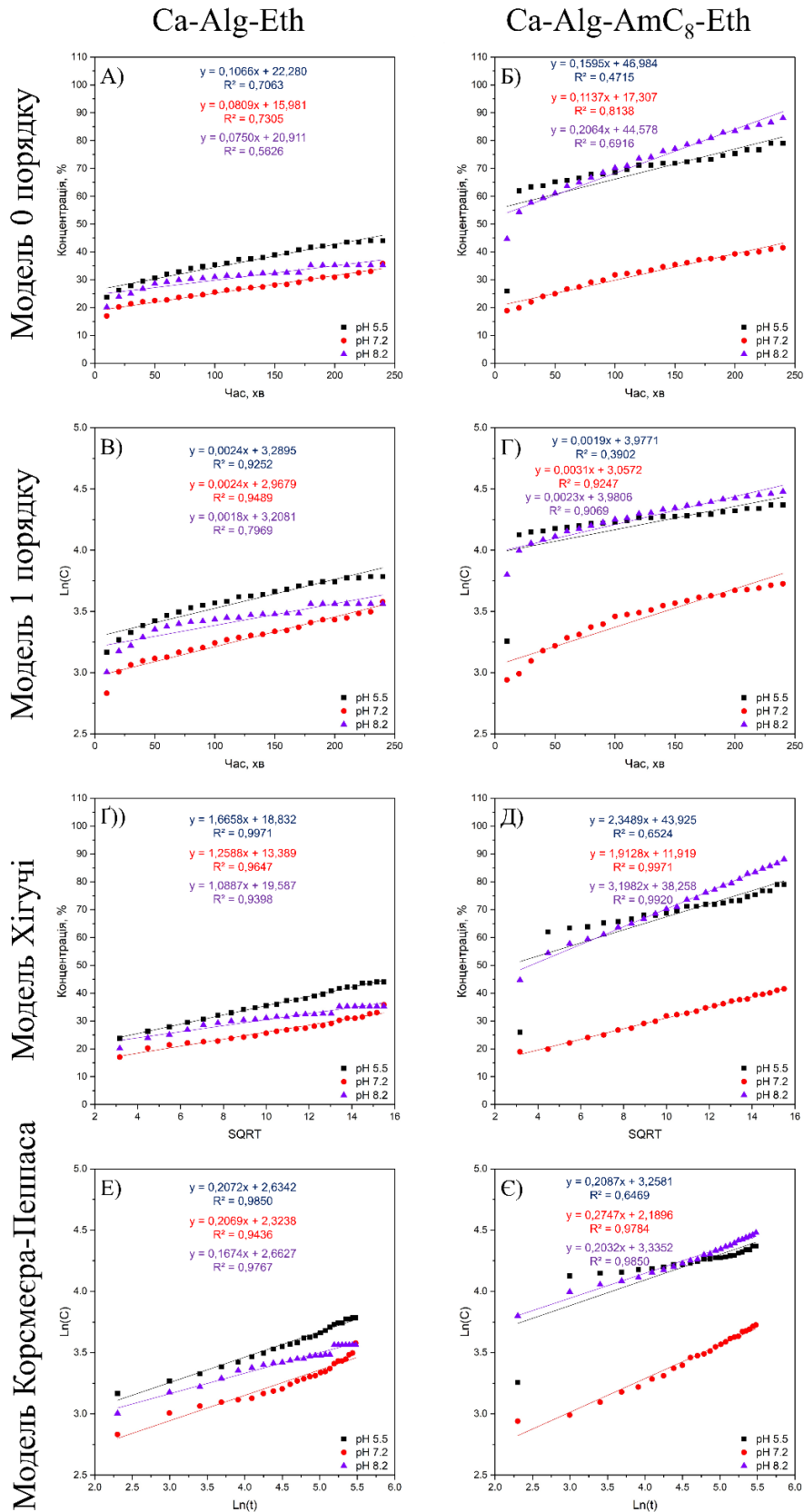


Рис. 3.11. Моделювання вивільнення етонію з плівок Ca-Alg-Eth та Ca-Alg-AmC₈-Eth на основі експериментальних результатів у модельованих середовищах з різними значеннями рН за температури 37 °С

Підвищення температури до 37 °С (рис. 3.11) спричиняє як збільшення загального ступеня вивільнення, так і скорочення тривалості окремих фаз процесу для Ca-Alg-AmC₈-Eth. Подібний багатофазовий профіль вивільнення відсутній для плівки Ca-Alg-Eth, що підтверджує роль міцелоутворення в формуванні специфічного профілю вивільнення. Також, за 37 °С кінетика вивільнення етонію з Ca-Alg-AmC₈-Eth є рН-залежною: за 4 год вивільняється 75% за рН 5,5 та 85% за рН 8,2, тоді як за рН 7,2 – лише 40%. Такі відмінності вказують на значну роль електростатичних взаємодій між амфіфільним етонієм та гідрофобізованою полісахаридною матрицею у нейтральному середовищі. Підвищена рН-чутливість вивільнення етонію з плівки Ca-Alg-AmC₈-Eth додатково узгоджується зі здатністю октан-1-аміду альгінової кислоти до міцелоутворення.

Аналіз кінетики вивільнення етонію із застосуванням різних моделей підтвердив комплексний характер механізму утримування АФІ у структурі плівок. Найкраще експериментальні дані відповідають моделям Корсмесра-Пеппаса та Хігучі (Табл. 3.5), що вказує на поєднання релаксаційно-контрольованих та дифузійних процесів у механізмі вивільнення етонію.

Таблиця 3.5.

Зведені дані моделювання кінетики вивільнення етонію за 37 °С

Зразок	рН	Модель Хігучі		Модель Корсмесра-Пеппаса	
		k, мг/мл·хв ^{-0,5}	R ²	k·10 ² , хв ^{-0,5}	R ²
Ca-Alg-Eth	5,5	1,6658	0,9971	20,72	0,9850
	7,2	1,2588	0,9647	20,69	0,9436
	8,2	1,0887	0,9398	16,74	0,9767
Ca-Alg-AmC ₈ -Eth	5,5	1,3242	0,9556	32,31	0,9690
	7,2	2,3489	0,6524	20,87	0,6469
	8,2	1,9128	0,9971	27,47	0,9784
	5,5	3,1982	0,9920	20,32	0,9850

Приблизна оцінка енергій активації вивільнення етонію, розрахованих на основі констант Хігучі, підтверджує відмінності в лімітуючих стадіях механізму вивільнення етонію. Так, енергія активації вивільнення етонію з плівки Ca-Alg-Eth знаходиться в діапазоні 6 – 11 кДж, що вказує на лімітування процесу вивільнення етонію дифузії, тоді як для плівки Ca-Alg-AmC₈-Eth енергії активації варіюють від 25 до 82 кДж, що характерно для кінетично контрольованої лімітуючої стадії внаслідок появи додаткових хімічних взаємодій та ускладнення механізму вивільнення етонію порівняно з матрицею на основі чистого альгінату.

3.4. Синтез та дослідження характеристик мікрочастинок кальциту

Для створення поруватих альгінатних плівок, здатних до газообміну між поверхнею ложа рани та навколишнім середовищем, запропоновано новий підхід до зшивання полімерної матриці. В розділі 3.2 досліджено класичний підхід до зшивання альгінату та його похідних йонами Ca²⁺ з використанням розчину кальцій хлориду, що призводить до формування щільних, низькопоруватих структур, які характеризуються обмеженою дифузійною здатністю газів, що є небажаним у контексті стимулювання загоєння рани.

Задля подолання цього недоліку запропоновано використання мікрочастинок кальциту, рівномірно диспергованих в альгінатній матриці, як альтернативного джерела йонів Ca²⁺ для зшивання. Під дією кислот мікрочастинки CaCO₃ поступово розкладатимуться *in situ*, з утворенням зшивальних йонів Ca²⁺ та виділенням газоподібного CO₂, що сприятиме формуванню мікро- та макропоруватої структури плівок, яка потенційно підвищуватиме їх проникність для газів та рідин.

Задля реалізації оптимізованого методу зшивання альгінатних плівок було синтезовано мікрочастинки кальциту методом співосадження водних розчинів солей, що забезпечує утворення рівномірно диспергованих осадів з контрольованими розмірами частинок [200,215]. Фазовий склад та кристалічну

структуру одержаних мікрочастинок визначали за допомогою методу рентгенівської дифракції (рис. 3.12).

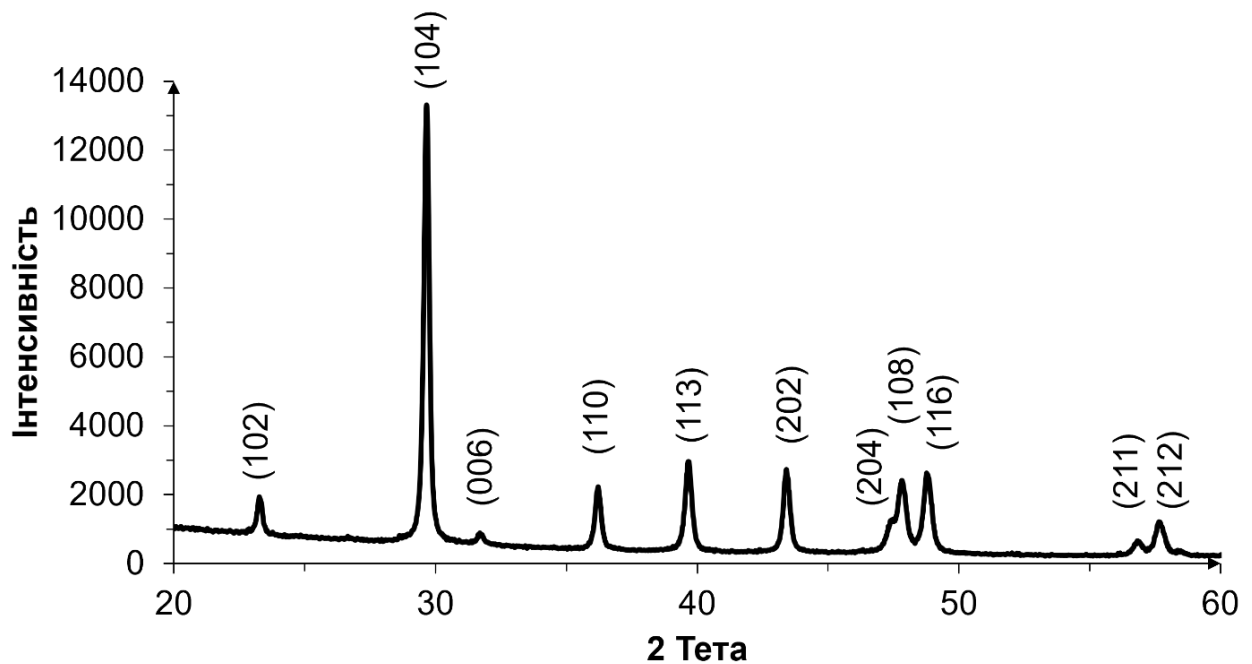


Рис. 3.12. Дифрактограма синтезованих мікрочастинок кальциту

На основі аналізу дифрактограми встановлено, що положення та інтенсивності основних рефлексів для синтезованих мікрочастинок повністю узгоджуються з літературними даними для кальциту – поліморфної модифікації CaCO_3 : 23° (1906), 30° (13800), 36° (2100), 39° (2960), 44° (2700), 47° (2500), 49° (2600) [216-218].

Морфологію синтезованих частинок CaCO_3 аналізували за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії. Як видно з одержаних мікрофотографій на рис. 3.13, еліпсоїдні мікрочастинки кальциту характеризуються середніми розмірами $1,5 \times 2,0$ мкм, а за результатами EDX-аналізу у структурі синтезованих мікрочастинок кальциту виявлено такі елементи як Кальцій, Оксиген, Купрум та Магній (табл.3.6). Присутність незначної кількості Магнію найімовірніше спричинена наявними домішками в кальцій хлориді, який використано для одержання кальциту, а присутність Купруму є наслідком використання мідної сітки під час EDX-аналізу.

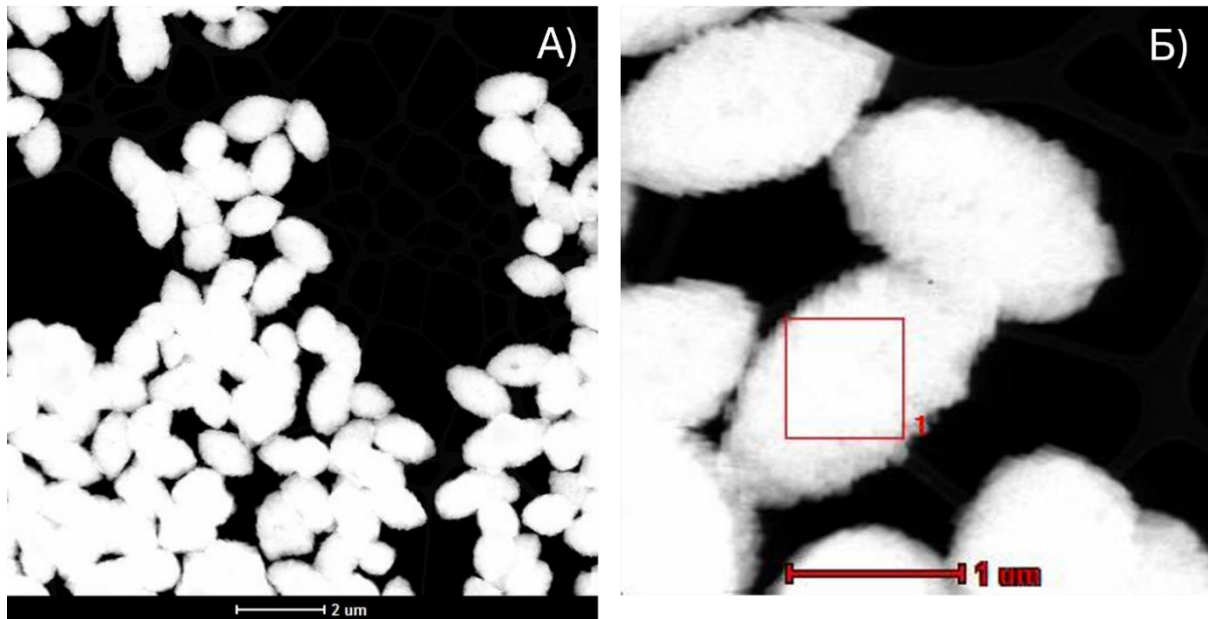


Рис. 3.13. Трансмісійні електронні знімки синтезованих мікрочастинок кальциту зі збільшенням: а) 2 мкм; б) 1 мкм

Таблиця 3.6.

EDX-аналіз синтезованих мікрочастинок CaCO_3

Елемент	Ваговий вміст, %	Вміст за атомною масою, %
Кальцій (Ca)	$62,2 \pm 0,4$	$42,1 \pm 0,4$
Оксиген (O)	$32,8 \pm 0,5$	$55,6 \pm 0,5$
Купрум (Cu)	$4,8 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$
Магній (Mg)	$0,2 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$

Для підтвердження сорбції етонію на поверхні мікрочастинок кальциту у процесі підготовки зразків було визначено можливість адсорбції етонію на поверхні мікрочастинок [215]. Встановлено, що граничне значення адсорбції етонію на синтезованих мікрочастинках кальцій карбонату становить 1,47 мг етонію на 1 мг CaCO_3 .

3.5. Формування плівок на основі кальцій альгінату методом *in situ* та вивчення їх фізико-хімічних властивостей

Плівки на основі натрій альгінату, октан-1-аміду альгінової кислоти та мікрочастинок кальциту сформовані методом йонного зшивання за участю

йонів Ca^{2+} , утвореними *in situ* у результаті розкладання мікрочастинок кальциту під дією хлоридної кислоти (Табл. 2.3.). Зшивання полісахаридних ланцюгів за допомогою йонів Ca^{2+} , утворених *in situ* у процесі розкладання мікрочастинок кальциту, є альтернативним підходом до формування гідрогелевих плівок з використанням розчину кальцій хлориду. Під час розкладання мікрочастинок кальциту, інтегрованих у структуру полісахаридної плівки, відбувається виділення бульбашок CO_2 , що виступають у ролі пороутворювального агента та сприяють формуванню високопоруватої морфології плівок. Така структура, з розвиненою внутрішньою поверхнею, суттєво впливатиме на кінетику набухання та потенційно змінюватиме профіль вивільнення АФІ порівняно з низькопоруватими плівками, зшитими розчином кальцій хлориду.

Дослідження кінетики набухання у слабкокислому, слабколужному та нейтральному середовищах (рис. 3.14.) показали, що утворені гідрогелі демонструють високі ступені набухання і рівноважний стан процесу досягається через 40 – 50 хв від початку експозиції незалежно від типу полісахариду [219,220].

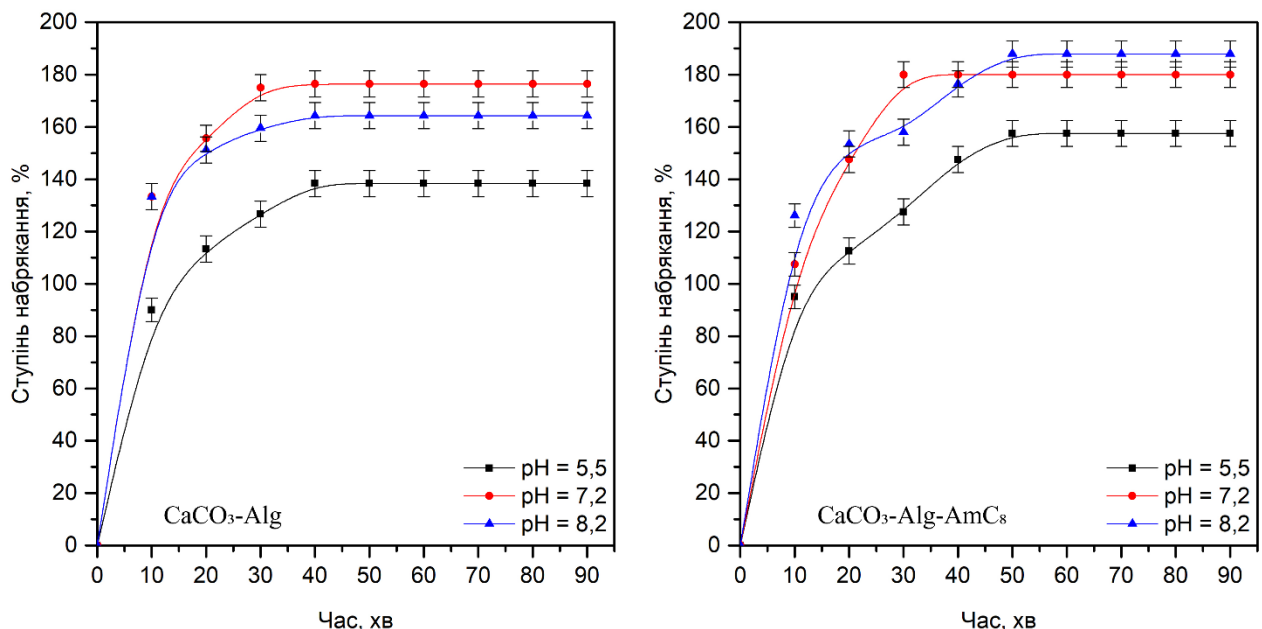


Рис. 3.14. Порівняння ступенів набухання плівок, зшитих за допомогою мікрочастинок кальцій карбонату *in situ*

Плівка $\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8$ характеризується дещо вищими ступенями набухання порівняно з $\text{CaCO}_3\text{-Alg}$ незалежно від рН середовища, що можна пояснити більшою площею поверхні та об'ємом мікропор, що утворюються під час процесу зшивання. Водночас, рН-чутливість набухання є більш вираженою для $\text{CaCO}_3\text{-Alg}$: найнижчий ступінь набухання (~135%) плівка виявляє в слабкокислому середовищі, а найвищий (~175%) у нейтральному.

Наявність макропоруватої структури поверхні плівок підтверджується на основі аналізу мікрофотографій, отриманих методом сканувальної електронної мікроскопії [221,222]. Відповідно до вимірювальної шкали приладу, середній діапазон діаметрів пор на поверхні плівок становить 50–140 нм для кальцій альгінату та 50–150 нм для кальцій октан-1-аміду альгінової кислоти (рис. 3.15).

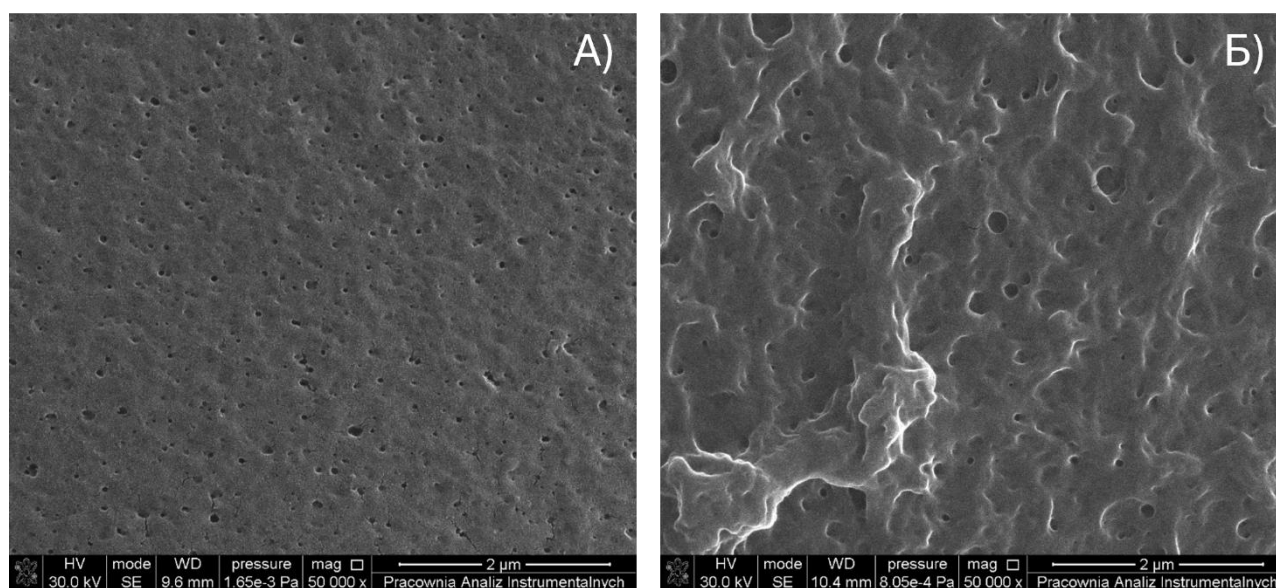


Рис. 3.15. СЕМ мікрофотографії плівок, зшитих *in situ* на основі: а) $\text{CaCO}_3\text{-Alg}$, б) $\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8$

Для підтвердження мікропоруватої структури сформованих полісахаридних плівок та детальнішого вивчення їх характеристик застосовано метод низькотемпературної сорбції-десорбції азоту. Порівняння ізотерм сорбції та десорбції азоту (Рис. 3.16) свідчить про загальну подібність їх профілів для плівок $\text{CaCO}_3\text{-Alg}$ та $\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8$, проте поглинання азоту плівкою кальцій альгінату значно менше, що свідчить про менш розвинену структуру

пор. Аналіз результатів, здійснений за методом БЕТ підтвердив значні відмінності між плівками на основі гідрофільного та частково гідрофобізованого полісахариду. Так, об'єм мікропор для плівки $\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8$ майже в 2,5 рази більше, ніж об'єм мікропор у $\text{CaCO}_3\text{-Alg}$ (Табл. 3.7), а площа поверхні відрізняється у 4,3 рази. Розподіл пор за розмірами підпорядковується гаусівському розподілу, а середній розмір становить $5,5 \pm 0,5$ нм для $\text{CaCO}_3\text{-Alg}$ та $2,7 \pm 0,5$ нм для $\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8$ (Рис. 3.17).

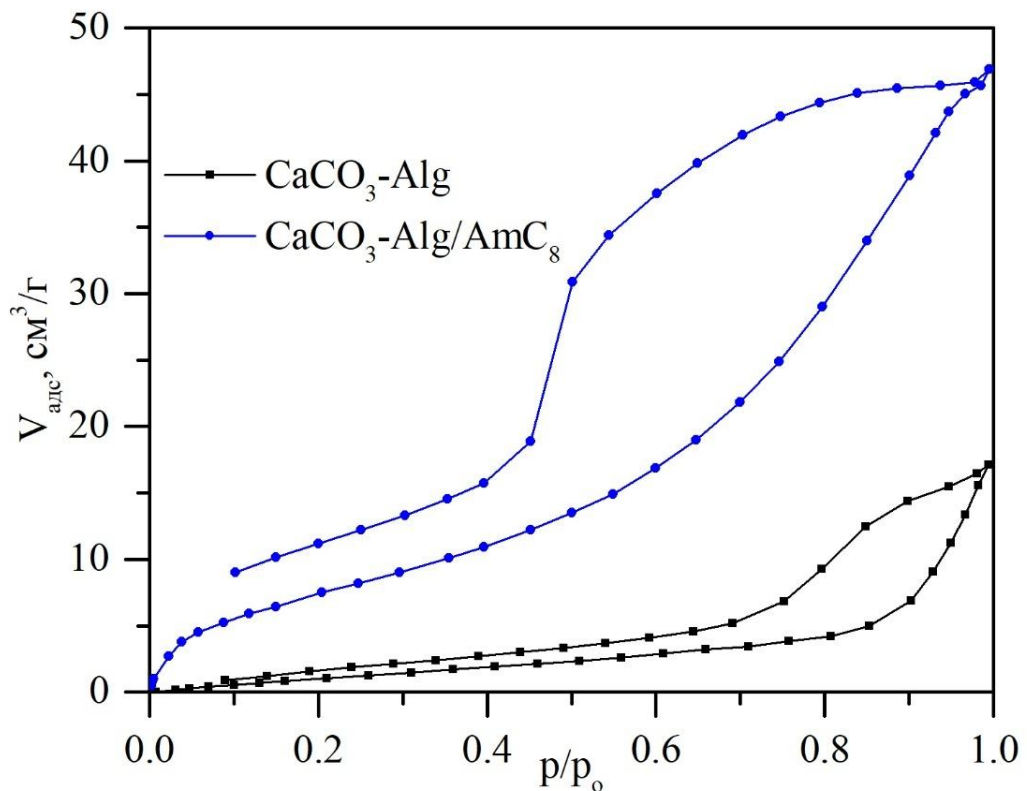


Рис.3.16. Ізотерми адсорбції та десорбції для зразків зшитих *in situ*: $\text{CaCO}_3\text{-Alg}$ та $\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8$

Таблиця 3.7.

Зведені результати дослідження поруватості зразків, зшитих *in situ*, методом низькотемпературної сорбції-десорбції азоту

Зразок	Площа поверхні, $\text{m}^2/\text{г}$	Об'єм мікропор, $\text{cm}^3/\text{г}$	Середній розмір пор, нм
$\text{CaCO}_3\text{-Alg}$	7,0	$26,7 \cdot 10^{-3}$	$5,5 \pm 0,5$
$\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8$	30,0	$72,7 \cdot 10^{-3}$	$2,7 \pm 0,5$

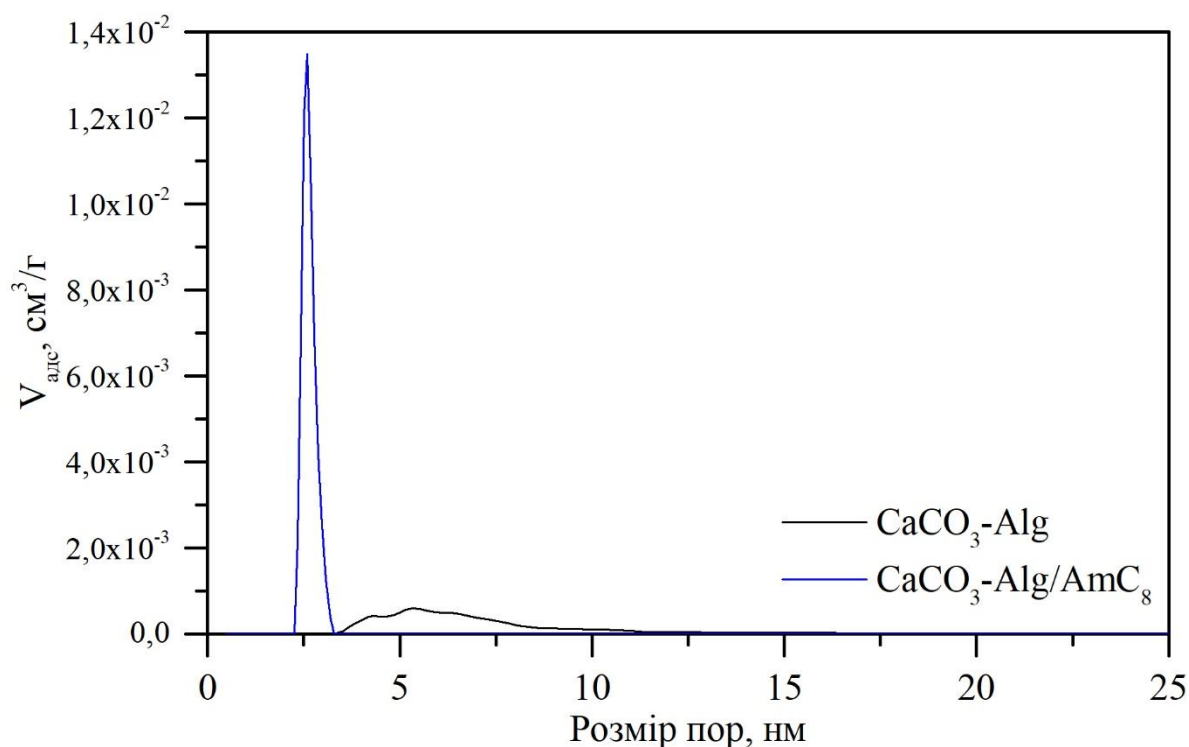


Рис. 3.17. Розподіл мікропор за розмірами одержаний методом адсорбції-десорбції для зразків зшитих *in situ*: а) CaCO₃-Alg, б) CaCO₃-Alg-AmC₈

Поєднання часткової гідрофобізації полісахаридного ланцюга з дією CO₂ як пороутворювального агента під час зшивання зумовило не лише збільшення об'єму та загальної площі поверхні пор, але й зменшення їх середнього розміру, що у свою чергу, сприяло формуванню більш впорядкованої мікропоруватої структури плівки.

3.6. Вивчення кінетики вивільнення антибактеріального препарату із плівок на основі натрій альгінату та октан-1-аміду альгінової кислоти зшитих методом *in situ*

Кінетику вивільнення іммобілізованого етонію з гідрогелевих плівок CaCO₃-Alg-Eth та CaCO₃-Alg-AmC₈-Eth вивчали та оцінювали за різних значень рН і температури. Сформовані плівки продемонстрували незначну рН-чутливість вивільнення етонію за температури 20 °С (рис. 3.18), яка зникає зі збільшенням температури до 37 °С (рис. 3.19). Причиною такого зникнення рН-чутливості вивільнення зі збільшенням температури є механізм іммобілізації

етонію, який у процесі підготовки зразків, встигає адсорбуватися на поверхні мікрочастинок кальциту [215,223,224]. В результаті, під час процесу зшивання, після розкладання мікрочастинок кальциту в процесі зшивання *in situ*, етоній концентрується в новоутворених порах, що свідчить на користь його дифузії пор під час процесу набухання згідно із законами дифузії як головного механізму вивільнення [225].

Ступінь вивільнення етонію з плівки CaCO₃-Alg-Eth за 20 °C становить до 30% іммобілізованого АФІ протягом 4 год, однак, за температури 37 °C впродовж 30 хв, незалежно від рН середовища, вивільняється весь іммобілізований етоній, що характерно для систем імпульсного вивільнення АФІ [226]. Така зміна профілю вивільнення порівняно із класично зшитими плівками підтверджує концентрування етонію в порах та дифузійно контрольоване вивільнення, що прогнозовано пришвидшується зі збільшенням температури.

Використання гідрофобізованого альгінату очікувано призвело до ускладнення механізму утримання етонію та зміни профілю вивільнення. Так, за 20 °C плівка CaCO₃-Alg-AmC₈-Eth продемонструвала чотиристадійний профіль вивільнення (рис. 3.18 г), який був менш виражений, ніж для Ca-Alg-AmC₈-Eth (рис. 3.10 г), що свідчить про менш виражений вплив міцелоутворення на вивільнення етонію. Основною причиною таких змін є концентрування етонію в порах, що утворюються в процесі зшивання полісахаридної матриці йонами Ca²⁺ *in situ* та підтверджується радикальними змінами профілю вивільнення за підвищення температури до 37 °C. З плівки CaCO₃-Alg-AmC₈-Eth протягом перших 30 хв експозиції в модельні розчини з різними рН вивільняється 70-80% іммобілізованого етонію, що знаходиться концентрованим в утворених порах. Після того реалізується пролонгована фаза вивільнення етонію і упродовж наступних 3-3,5 год відбувається поступове вивільнення АФІ, захопленого всередині утворених гідрофобізованим альгінатом міцел.

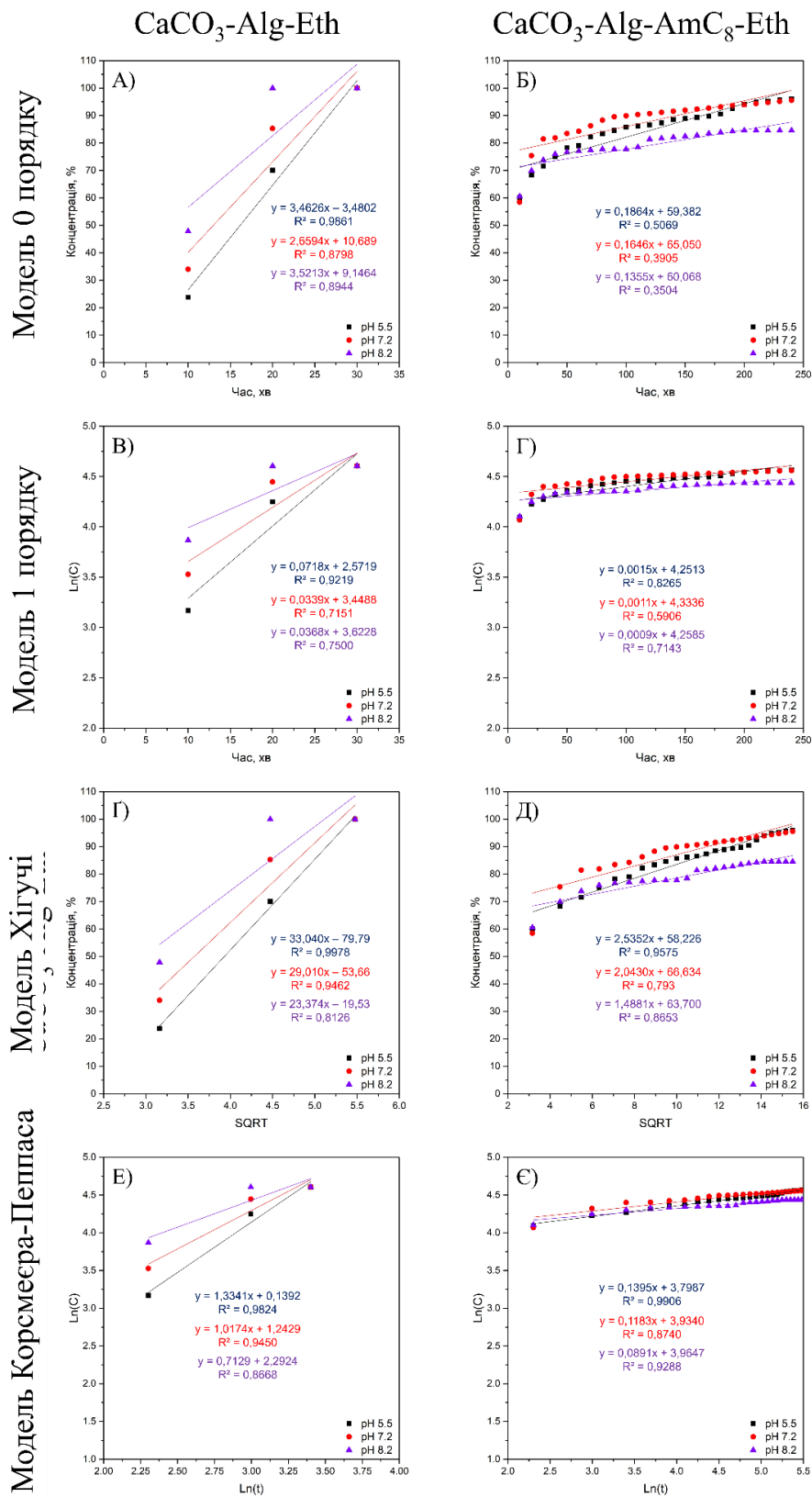


Рис. 3.19. Кінетика вивільнення етонію з плівок CaCO₃-Alg-Eth, CaCO₃-Alg-AmC₈-Eth у модельованих середовищах з різними значеннями рН з використанням математичних моделей за 37 °С

Аналіз кінетики вивільнення етонію з плівок $\text{CaCO}_3\text{-Alg-Eth}$ та $\text{CaCO}_3\text{-Alg-AmC}_8\text{-Eth}$ за допомогою математичних моделей засвідчив, що експериментальні дані найкраще описуються моделями Хігучі та Корсмеєра-Пеппаса (табл. 3.8.). Високі значення кореляції результатів згідно з емпіричною моделлю Корсмеєра-Пеппаса ($R^2 > 0,86$) підтверджують одночасну реалізацію декількох механізмів вивільнення, а узгодження даних з математичною моделлю Хігучі вказує на значний вплив дифузії АФІ крізь порувату матрицю на вивільнення етонію.

Таблиця 3.8.

Зведені дані моделювання кінетики вивільнення етонію із плівок зшитих методом *in situ*

Зразок	рН	Модель Хігучі		Модель Корсмеєра-Пеппаса	
		k, мг/мл·хв ^{-0,5}	R ²	k · 10 ² , хв ^{-0,5}	R ²
CaCO ₃ -Alg-Eth	5,5	33,04	0,9978	133,41	0,9824
	7,2	29,01	0,9462	101,74	0,9450
	8,2	23,37	0,8126	71,29	0,8668
CaCO ₃ -Alg-AmC ₈ -Eth	5,5	2,54	0,9575	13,95	0,9906
	7,2	2,04	0,7930	11,83	0,8740
	8,2	1,49	0,8653	8,91	0,9288

Висновки до розділу 3

Представлений розділ дисертаційного дослідження описує успішну розробку плівок на основі натрій альгінату для створення ранових покриттів. Задля покращення утримування АФІ в полімерні матриці здійснено гідрофобізацію натрій альгінату октан-1-аміном за допомогою реакції амідкування. Успішність модифікування з середнім виходом 82% за 60 °С

підтверджено за допомогою методів ІЧ та ^1H ЯМР. За допомогою методу динамічного світлорозсіювання розчину полісахариду встановлено, що октан-1-амід альгінової кислоти здатний утворювати полідисперсні міцели (індекс полідисперсності 0,813) з середніми розмірами частинок 750 ± 50 .

За допомогою методу йонного зшивання полісахаридів розчином кальцій хлориду сформовано плівки Ca-Alg та Ca-Alg-AmC₈, що мають площу поверхні пор від 1,2 до 2 м²/г, об'єм мікропор від $4,9 \cdot 10^{-3}$ до $5,7 \cdot 10^{-3}$ см³/г, а середній розмір пор становить 4,5 нм для плівки Ca-Alg та 2,8 нм для плівки Ca-Alg-AmC₈. Ступінь набухання Ca-Alg-AmC₈ є вдвічі вищим ніж для Ca-Alg. Аналіз результатів вивільнення етонію з плівок Ca-Alg-Eth та Ca-Alg-AmC₈-Eth засвідчив вплив часткової гідрофобізації альгінату на рН-чутливе утримування етонію завдяки формуванню полідисперсних міцел. Обидві плівки продемонстрували пролонговане вивільнення протягом 4 год.

Для розробки модернізованого способу зшивання альгінатних матриць йонами Ca²⁺, де джерелом йонів виступають мікрочастинки кальциту, що під дією хлоридної кислоти розкладаються *in situ*, синтезовано овальної форми мікрочастинки кальциту з середніми розмірами 1,5×2,0 мкм. Сформовані на їх основі плівки CaCO₃-Alg та CaCO₃-Alg-AmC₈ продемонстрували значно вищі показники набухання порівняно з класично зшитими Ca-Alg та Ca-Alg-AmC₈, а методом адсорбції-десорбції азоту підтверджено формування високопоруватої структури плівок з площею поверхні пор 7 – 30 м²/г, об'ємом мікропор $2,7 \cdot 10^{-2}$ – $7,3 \cdot 10^{-2}$ см³/г та середнім розміром пор від 2,7 до 5,5 нм.

Встановлено, що іммобілізація етонію в таких плівках (CaCO₃-Alg-Eth, CaCO₃-Alg-AmC₈-Eth) полягає у концентруванні АФІ в макропорах в процесі зшивання з наявністю додаткового утримування внаслідок міцелоутворення для CaCO₃-Alg-AmC₈-Eth. Вивчення профілю вивільнення етонію засвідчило імпульсність та відсутність рН-чутливості, що сприяє підвищенню біодоступності препаратів та скороченню досягнення терапевтичного ефекту. Отже, отримані результати демонструють високий потенціал для створення трансдермальних систем цільової доставки етонію з можливістю

цілеспрямованого регулювання профілю вивільнення варіюванням складу полісахаридної матриці та способу її формування.

Результати експериментальних досліджень розділу 3 наведено в таких публікаціях:

Статті:

1. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V., Kolesnyk I. S. Hydrogel films based on sodium alginate modified with octane-1-amine: enhanced pore formation and potential applications in drug delivery systems. *Himia, Fizika ta Tehnologia Poverhni*. **2024**. Vol. 15, no. 1. P. 43–56. <https://doi.org/10.15407/hftp15.01.043>

2. **Sikach A.**, Bubela H., Konovalova V., Kolesnyk I. Porous sodium alginate hydrogel films for immediate release drug delivery systems // *Chemistry & Chemical Technology*. – **2024**. Vol. 18, no. 4. P. 524–534. <https://doi.org/10.23939/chcht18.04.524>

Тези доповідей конференцій:

1. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V. // Development of the technology and research of hydrogel with the combination of alginate and ethonium for immediate release drug delivery systems / VII Міжнародна (XVII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)», Вінниця, 19–21 березня 2024 року. – с.178.

2. **Sikach A.V.**, V.V. Konovalova // Hydrogel films based on modified alginate as a base for personalized antibacterial wound treatment / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, physics and technology of surface”, Київ, 11-12 жовтня 2023– p. 144.

3. **Sikach A.V.**, V. V. Konovalova // The influence of alginate modification on the morphological structure of alginate-based films with immobilized ethonium / Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвячена 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського, 26-29 вересня 2023 р., Київ, Україна.

4. **Сікач А.**, В. Коновалова // Вивчення кінетики вивільнення етонію з альгінатних гідрогелів / XIX Наукова конференція “Львівські хімічні читання –

2023”, Львів, 29–31 травня 2023 року – Львів: Видавничий центр Львівського національного університету імені Івана Франка, 2023. – 247 с.

5. **Sikach A., V. Konovalova** // Properties of polysaccharide films based on modified sodium alginate as bases for antibacterial wound dressings / X Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво», 27-28 жовтня 2022 р., Київ, Україна.

6. **Сікач А. В.** Модифікування натрій альгінату октан-1-аміном у водному середовищі / А. Сікач, В. Коновалова, І. Колесник // XV Українська конференція з високомолекулярних сполук з міжнародною участю "ВМС-2022", 25-27 жовтня 2022 року / [уклад.: С. Кобилінський та ін.] ; Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України. - Київ : Ліра-К, 2022. - С. 49-50.

7. **Сікач А. В.** Вплив способу зшивання на ступінь набрякання композитів на основі суміші немодифікованого та модифікованого октан-1-аміном натрій альгінату / Сікач А. В., Колесник І. С. // Тези доповідей XXIII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії", Київ, 18-20 травня 2022 р. - Київ, 2022. - С. 119.

8. **Сікач А. В.** Вплив способу зшивання на ступінь набрякання у воді композитів на основі альгінату, модифікованого октан-1-аміном, та мікрочастинок кальцій карбонату / Сікач А. В., Колесник І. С. // Хімічні проблеми сьогодення : V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 22–24 березня 2022 р., м. Вінниця : збірник тез доповідей / редкол.: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.] ; Донецький національний університет імені Василя Стуса. - Вінниця, 2022. - С. 159.

РОЗДІЛ 4. ФОРМУВАННЯ ДВО- ТА ТРИКОМПОНЕНТНИХ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНИХ МАТРИЦЬ ДЛЯ ДОСТАВКИ АФІ: МОРФОЛОГІЯ І ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Формування двокомпонентних поліелектролітних плівок

Хітозан, катіонний полісахарид, та натрій альгінат, аніонний полісахарид, здатні утворювати стійкі поліелектролітні комплекси внаслідок електростатичних взаємодій між протилежно зарядженими полімерними ланцюгами. Оскільки утворення поліелектролітних комплексів безпосередньо змінює в'язкість розчину, то цей параметр може бути використаний як індикатор перебігу взаємодії між полісахаридами та встановлення співвідношень компонентів, що забезпечують формування стабільних комплексів.

Для оцінки ступеня взаємодії між полісахаридами досліджено залежність в'язкості сумішей розчинів хітозану та натрій альгінату за різних співвідношень компонентів (табл.2.6). Порівняння експериментально визначених в'язкостей сумішей розчинів хітозану та натрій альгінату з теоретично розрахованими значеннями для системи, у якій відсутнє комплексоутворення дозволило оцінити ступінь взаємодії між полісахаридами (рис.4.1). Так, негативні відхилення експериментальних значень питомої в'язкості сумішей поліелектролітів від теоретично розрахованих свідчить про формування у розчині поліелектролітних комплексів із більш компактною структурою, ніж у випадку простого змішування полімерних розчинів, що не взаємодіють між собою. Найбільш виражене зниження питомої в'язкості, що корелює з утворенням найщільніших частинок поліелектролітного комплексу спостерігається в діапазоні концентрацій альгінату 0,03 – 0,07 %, тому, для подальшого формування двокомпонентних поліелектролітних плівок обрано три співвідношення хітозану та натрій альгінату в зазначеному діапазоні концентрацій (табл. 2.7.). Отримання комплексів здійснено методом

пригнічення йонних взаємодій за допомогою додавання розчину KBr для створення високої йонної сили (див. розділ 2.3.2).

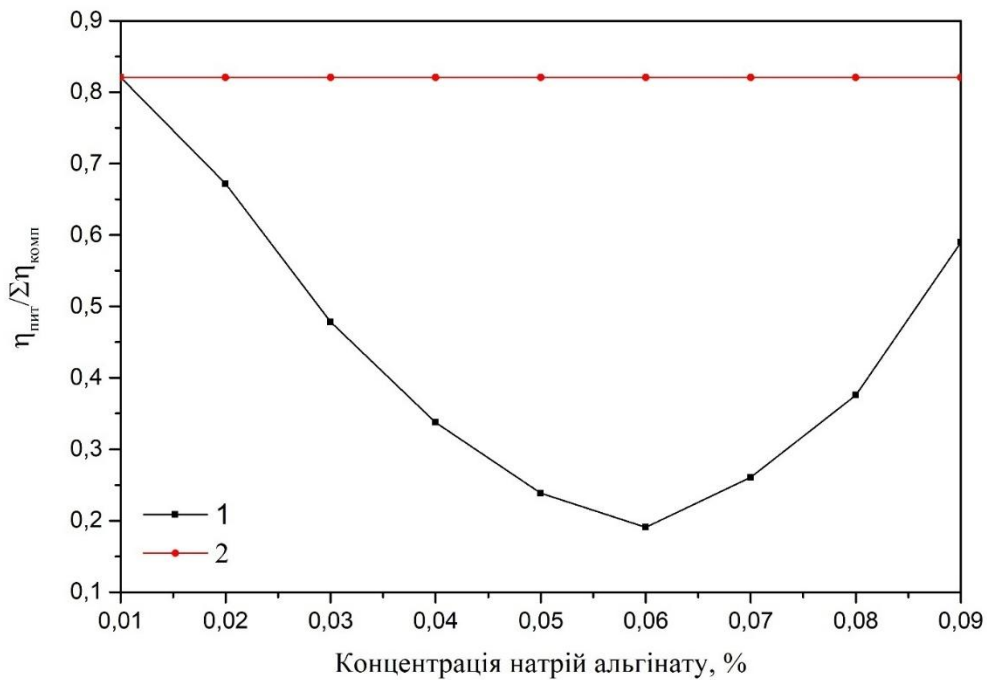


Рис. 4.1. Залежність питомої в'язкості сумішей розчинів хітозану та натрій альгінату: 1) експериментальні дані; 2) теоретично розраховані значення

Перші відмінності між плівками стали очевидними після їх формування: АС-KBr-1:2 (з надлишком хітозану, рис. 4.2 в) мала гелеподібну структуру та обмежену механічну стабільність. На противагу цьому, плівка АС-KBr-2:1 (з надлишком альгінату, рис. 4. а) виглядала значно сухішою порівняно з плівкою, АС-KBr-1:1 (з рівним співвідношенням полімерів, рис. 4. б).



Рис. 4.2. Зовнішній вигляд сформованих плівок після висушування:
а) АС-KBr-2:1, б) АС-KBr-1:1, в) АС-KBr-1:2

Для підтвердження електростатичної природи взаємодії між полімерними ланцюгами хітозану та натрій альгінату записано ІЧ-спектри висушених плівок у діапазоні хвильових чисел $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ (рис. 4.3). Отримані результати свідчать, що спектри плівок є комбінацією смуг поглинання, характерних для індивідуальних полімерів: натрій альгінату та хітозану. На спектрах плівок відсутні смуги поглинання, не характерні для полісахаридів, що свідчить про відсутність утворення нових ковалентних зв'язків. Однак, інтенсивність смуг пропускання характерних для альгінату є вищою для плівки АС-КВr-2:1, та менш вираженою для інших зразків. Аналогічно, для АС-КВr-1:2 більш інтенсивними є смуги, характерні для хітозану, що підтверджує відмінності у вмісті відповідних полісахаридів у сформованих плівках. АС-КВr-1:1 є математичною сумою спектрів альгінату та хітозану без вираженого переважання інтенсивності смуг пропускання для одного з полісахаридів.

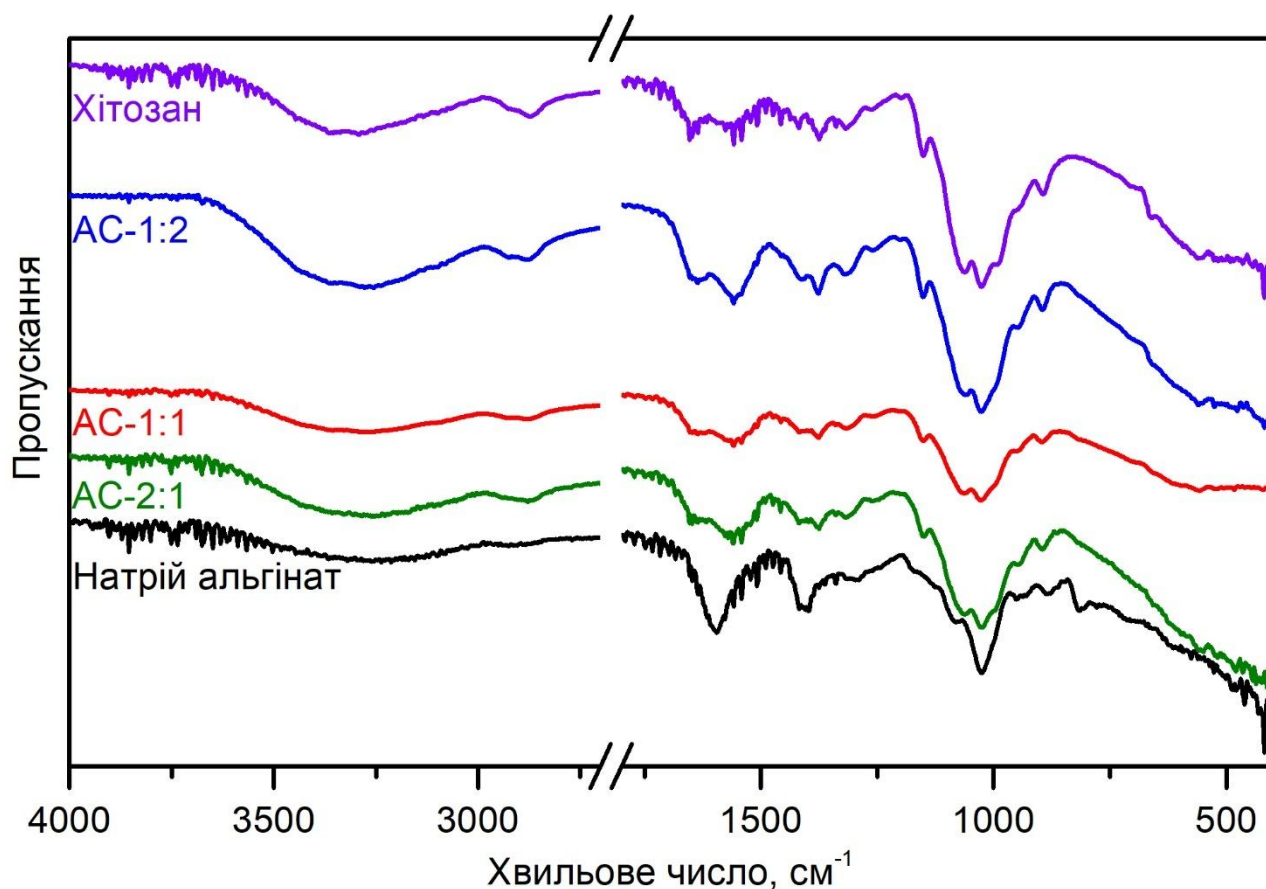


Рис. 4.3. ІЧ спектри полісахаридів та комплексів, сформованих на їх основі

Задля визначення оптимального співвідношення полісахаридів у поліелектролітному комплексі, що формує стабільну матрицю для подальшого їх застосування як основи для трансдермальних систем доставки ліків вивчено їх профілі набухання (рис. 4.4). Дослідження здійснювалося після попереднього вимивання КВг з плівок після формування. Ступені набухання визначено на основі зміни маси плівок під час експозиції до модельних розчинів з рН 5,5, 7,2 та 8,2, що імітують різний стан шкіри та ран [227].

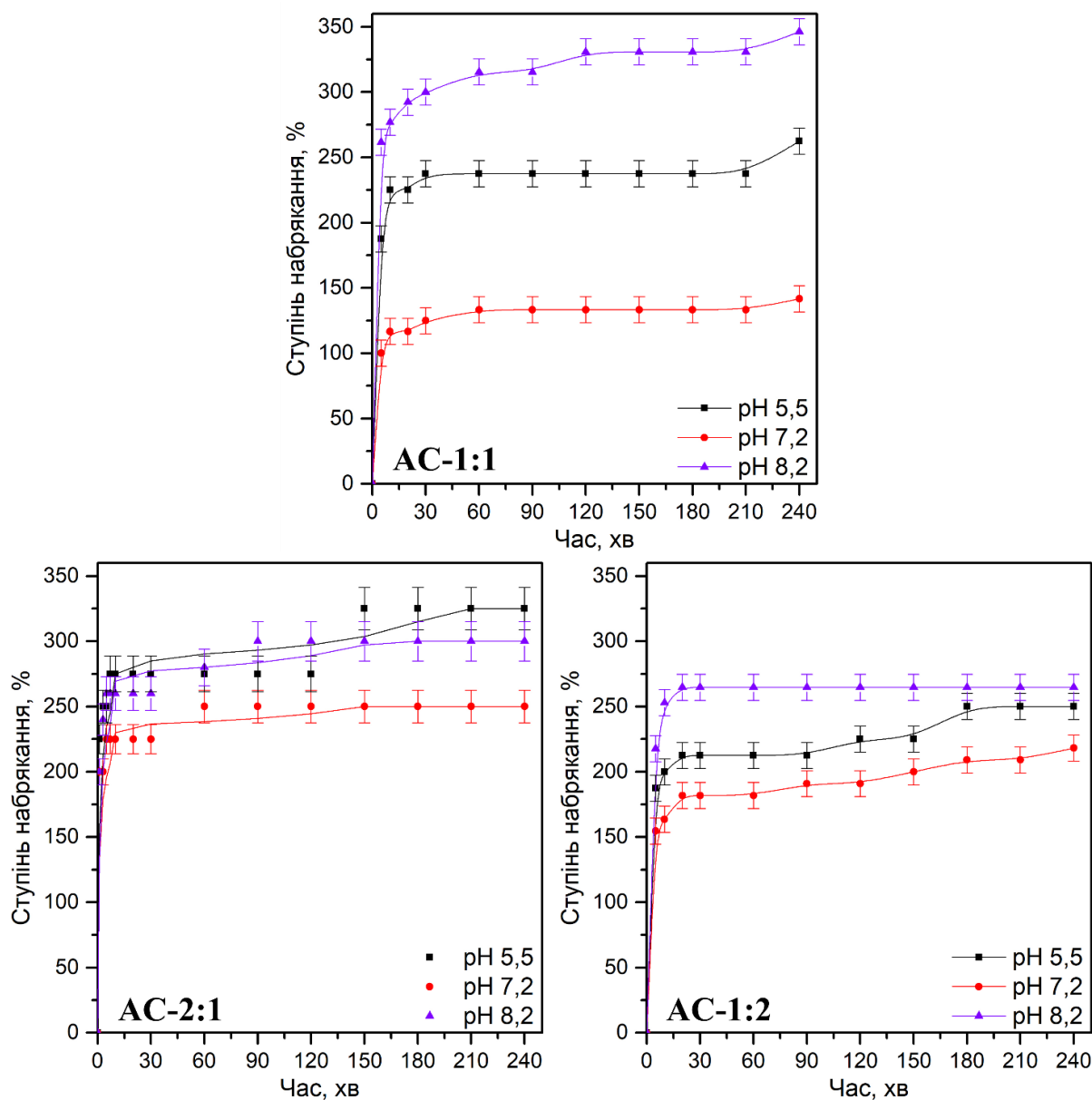


Рис. 4.4. Профілі набухання плівок на основі альгінат-хітозанових комплексів з різним співвідношенням полісахаридів

Всі плівки продемонстрували швидке збільшення маси протягом перших 10 хвилин набухання з подальшим поступовим зростанням, що для деяких плівок продовжувалося через 240 хв після початку дослідження, тому вимірювання ступенів набухання було продовжено та визначалося через добу після початку експозиції та через 7 днів (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка ступенів набухання альгінат-хітозанових плівок

Зразок	рН	Ступінь набухання, %		
		4 години	1 день	1 тиждень
АС-2:1	5,5	325 ± 10	325 ± 10	325 ± 10
	7,2	250 ± 10	275 ± 10	275 ± 10
	8,2	300 ± 10	300 ± 10	300 ± 10
АС-1:1	5,5	263 ± 10	288 ± 10	288 ± 10
	7,2	142 ± 10	175 ± 10	184 ± 10
	8,2	346 ± 10	346 ± 10	346 ± 10
АС-1:2	5,5	250 ± 10	250 ± 10	250 ± 10
	7,2	218 ± 10	264 ± 10	282 ± 10
	8,2	265 ± 10	277 ± 10	277 ± 10

За результатами дослідження встановлено, що ступінь набухання поліелектролітних плівок істотно залежить від співвідношення полімерів, використаних для формування комплексів. Детальні вивчення кінетики набухання плівок здійснені протягом перших 240 хв, показали, що плівка АС-1:1 характеризується швидким початковим набуханням протягом початкових 20 хв, досягаючи значного збільшення маси: на 225% за рН 5,5, 117% за рН 7,2 та 292% за рН 8,2. Після початкової фази швидкого набухання процес переходить у стадію повільної стабілізації, з мінімальними змінами вологовмісту протягом 4 год за рН 8,2, доби за рН 5,5 та до семи діб за рН 7,2 (табл.4.1). Така стабільність після початкової швидкої фази набухання свідчить про сформовану, структурно стійку полімерну матрицю, що забезпечує передбачувану рН-чутливу поведінку матеріалу.

Натомість плівки, що сформовані з надлишком одного з полісахаридів (АС-2:1 та АС-1:2) продемонстрували подібні профілі набухання, із найнижчими значеннями ступенів набухання за рН 5,5 та слабкою рН-чутливістю. Так як набухання плівок залежить від співвідношення іонізованих карбоксильних груп альгінату та аміногруп хітозану, надлишок одного з полімерів прогнозовано знижує рН-чутливість порівняно з АС-1:1.

На основі здійснених досліджень, плівку АС-1:1 обрано для подальших досліджень як матриці для іммобілізації АФІ та вивчення кінетики їх вивільнення. Виражене рН-чутливе набухання робить її перспективною матрицею для створення рН-контрольованих систем доставки ліків, а передбачувана поведінка матеріалу та стабільність після початкової фази набухання, яка повинна забезпечити сталість швидкості вивільнення, є ключовими для потенційного біомедичного застосування.

4.2. Формування трикомпонентних поліелектролітних плівок

Для покращення механічних характеристик та біосумісності АС-1:1 поліелектролітної плівки до її складу введено натрій гіалуронат як наповнювач матриці. Трикомпонентні альгінат-хітозан-гіалуронатні плівки (АСН) одержано за аналогічною методикою пригнічення йонних взаємодій у системі з підвищеною йонною силою, як і двокомпонентні. До суміші полісахаридів для формування плівки АС-КВг-1:1 додавали різні кількості 1 % розчину натрій гіалуронату (табл 2.8) при безперервному перемішуванні протягом 5 хв, після чого здійснювали стандартне формування плівок.

ІЧ-спектроскопічний аналіз підтвердив відсутність утворення нових ковалентних зв'язків у сформованих плівках, де аналогічно до двокомпонентних плівок, ІЧ спектри трикомпонентних систем є комбінацією спектрів індивідуальних полімерів (натрій альгінату, хітозану та натрій гіалуронату), що свідчить про переважання електростатичних взаємодій у процесі комплексоутворення (Рис. 4.5).

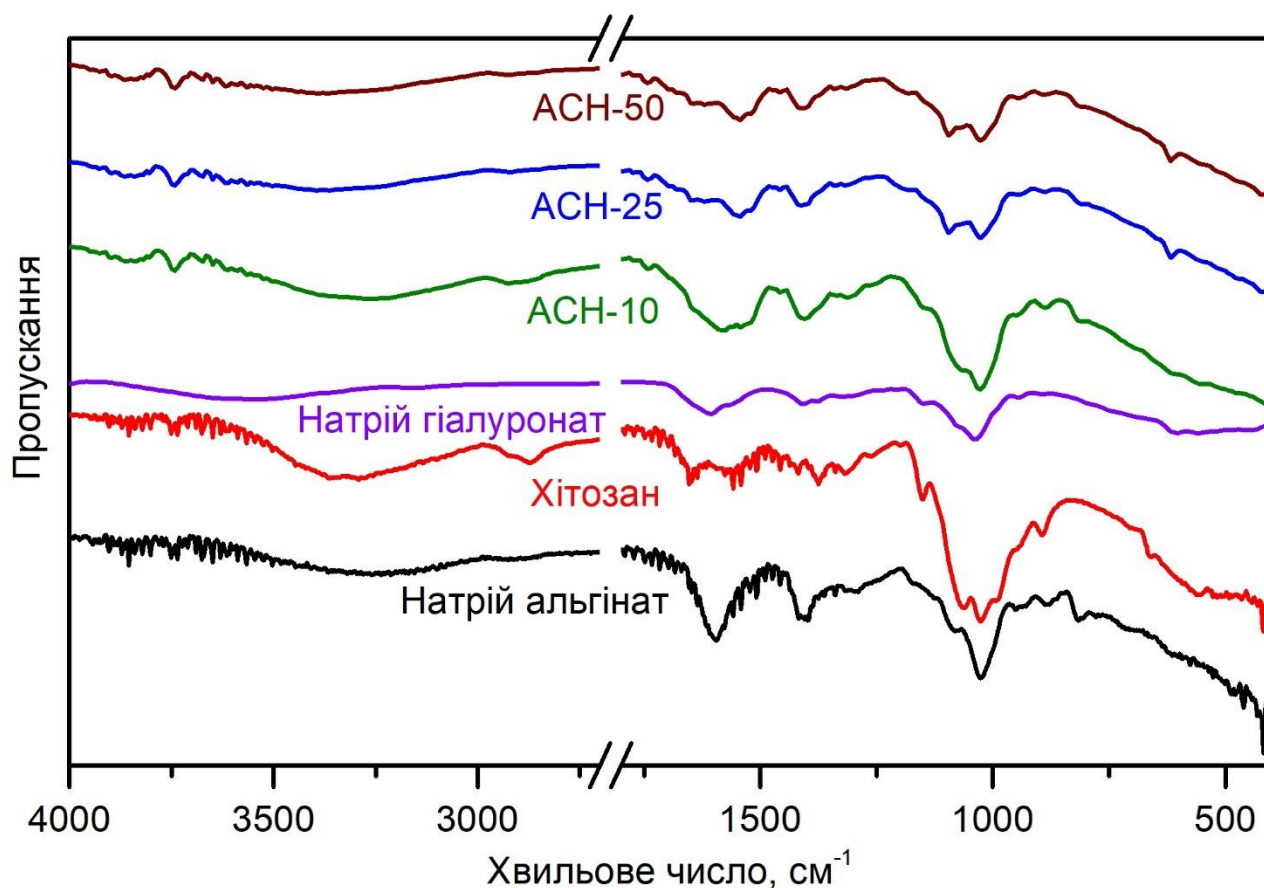


Рис. 4.5. ІЧ спектри полісахаридів та комплексів, сформованих на їх основі

Набухання трикомпонентних поліелектролітних плівок АСН із різним вмістом натрій гіалуронату досліджено за рН 5,5, 7,2 та 8,2, що моделюють умови різних фізіологічних станів шкіри та ран [187,200]. Прогнозовано, зміна кількості натрій гіалуронату впливала на кінетику та ступені набухання плівок (рис.4.6).

Плівка АСН-10, що містить найменшу кількість натрій гіалуронату, продемонструвала швидке набухання і досягала рівноважного поглинання рідини через 25-30 хв від початку експозиції (табл. 4.2). Водночас, на відміну від двокомпонентної АС-1:1 плівки, зразок АСН-10 продемонстрував стабільний ступінь набухання протягом 24 год, що свідчить про вплив натрій гіалуронату на динаміку процесу набухання. Також, на відміну від АС-1:1, гіалуронатні плівки проявили менші ступені набухання та відсутність рН-чутливості, що ймовірно пов'язано із зниженням доступного вільного об'єму всередині гідрогелевої альгінат-хітозанової матриці.

Плівка АСН-25 порівняно з АСН-10 продемонструвала вищу рН-чутливість та підвищену здатність до набухання, що пов'язано з підвищеним вмістом гіалуронату та його здатністю утримувати вологу. Для АСН-50 має практично ідентичний профіль та максимальний ступінь набухання, як і АСН-25, що вказує на насичення внутрішнього вільного об'єму альгінат-хітозанової матриці та вихід гіалуронату на поверхню плівок.

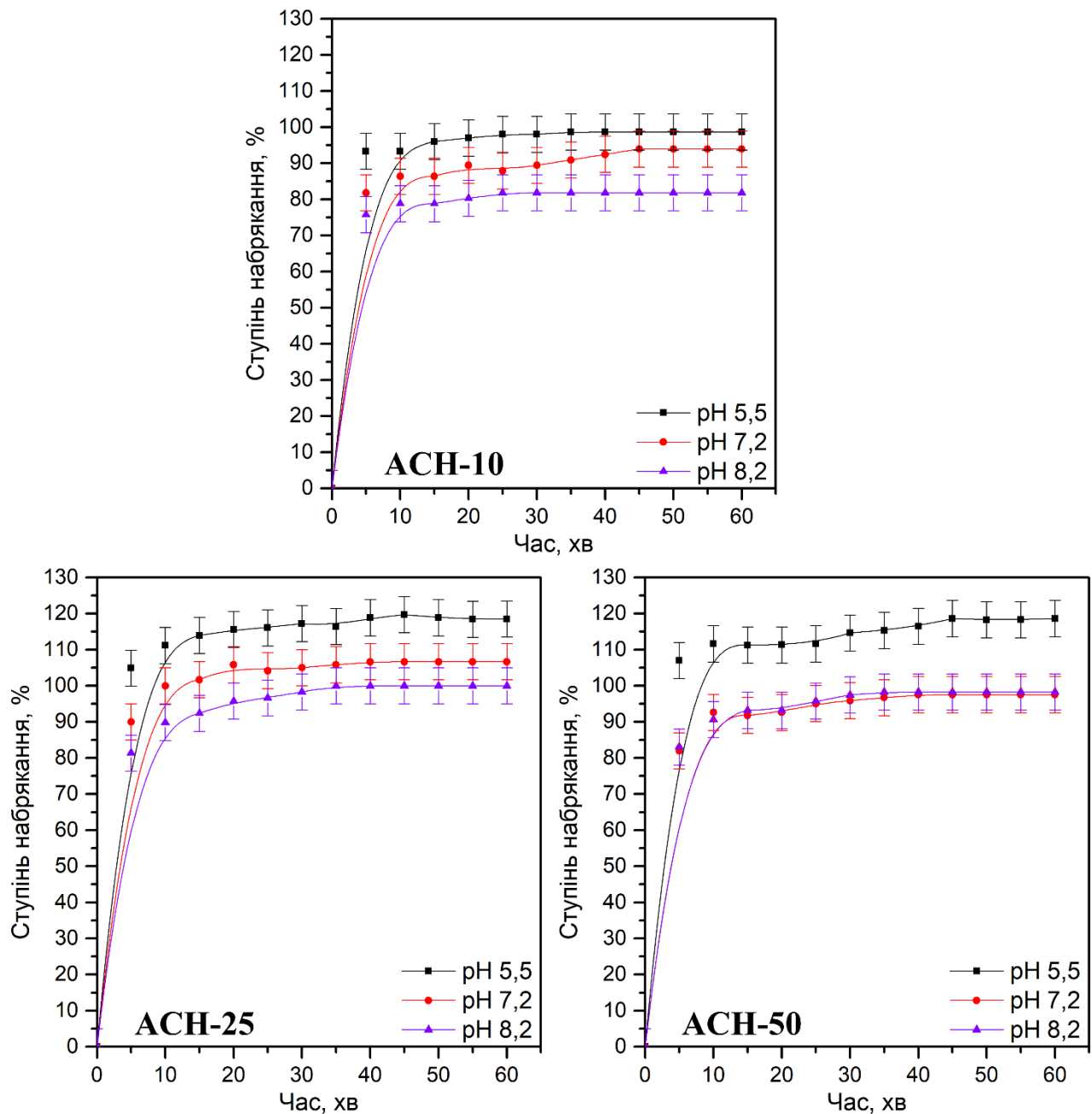


Рис. 4.6. Профілі набухання альгінат-хітозано-вих плівок, наповнених натрій гіалуронатом

Таблиця 4.2

Динаміка ступенів набухання альгінат-хітозанових плівок, наповнених натрій гіалуронатом

Зразок	рН	Ступінь набухання, %		
		10 хв	60 хв	1 доба
АСН-10	5,5	93 ± 5	98 ± 5	98 ± 5
	7,2	86 ± 5	93 ± 5	93 ± 5
	8,2	78 ± 5	81 ± 5	81 ± 5
АСН-25	5,5	111 ± 5	118 ± 5	118 ± 5
	7,2	100 ± 5	106 ± 5	106 ± 5
	8,2	89 ± 5	100 ± 5	100 ± 5
АСН-50	5,5	111 ± 5	118 ± 5	118 ± 5
	7,2	92 ± 5	97 ± 5	97 ± 5
	8,2	90 ± 5	98 ± 5	98 ± 5

Подібність профілів набухання АСН-25 та АСН-50 та досягнення певної межі в збільшенні водопоглинання порівняно з АСН-10 свідчить про насичення альгінат-хітозанової матриці гіалуронатом. З точки зору потенційного використання сформованих трикомпонентних поліелектролітних матриць в системах контрольованого вивільнення АФІ, швидке та стабільне набухання плівки АСН-10 є найбільш сприятливим. Такий профіль забезпечує швидке поглинання рідини і стабілізацію полімерної матриці без надмірного розширення та вивільнення гіалуронату, що дозволяє запобігати втраті механічної цілісності плівки або зміни кінетики вивільнення. Вищий вміст натрій гіалуронату в плівках АСН-25 та АСН-50, хоча й сприяє підвищенню здатності до набухання, супроводжується незначним зростанням рН-чутливості та потенційною структурною нестабільністю. Враховуючи проаналізовані результати та незважаючи на відсутність рН-чутливості набухання, плівка АСН-10, сформована на основі АС-КВr-1:1, визначена як оптимальний варіант для подальших досліджень та розробки систем контрольованої доставки АФІ.

4.3. Дослідження та порівняння фізико-хімічних характеристик двокомпонентних та трикомпонентних альгінат-хітозанових плівок

Характеристики двокомпонентних та трикомпонентних альгінат-хітозанових плівок вивчали за допомогою СЕМ одразу після формування (плівки АС-КВr-1:1, АСН-КВr-10) та подальшого вимивання КВr (плівки АС-1:1, АСН-10) для вивчення впливу неорганічної солі на морфологію поверхні (рис. 4.7). На мікрофотографії АС-КВr-1:1 (рис. 4.7) поверхня плівки містить численні мікрочастинки КВr, рівномірно розподілені по всій поверхні. Після вимивання КВr, ці кристалічні утворення на поверхні повністю зникають, залишаючи добре розвинену мікроструктуру губчастого типу з макропорами різного діаметра. Поверхня плівки АСН-КВr-10 є аналогічно до АС-КВr-1:1 покритою мікрочастинками КВr, які мають візуально менші розміри на мікрофотографіях з однаковим масштабом. Після вимивання неорганічної солі формується плівка АСН-10 з візуально більш розвиненою, порівняно з АС-1:1 мікроструктурою.

Результати дослідження морфології поверхні плівок методом АСМ узгоджується з попередніми висновками, зробленими на основі результатів СЕМ. Як видно з тривимірних АСМ-зображень (рис. 4.8) поверхня АС-КВr-1:1 характеризується порівняно з АС-1:1 більш згладженим рельєфом та незначними локальними нерівностями, що відповідають присутності мікрочастин КВr, інкорпорованих у поліелектролітну матрицю. Після вимивання солі спостерігається збільшення шорсткості поверхні та формування більш вираженого мікрорельєфу із зростанням середньоквадратичної шорсткості приблизно на 25%, що свідчить про збільшення розвиненості поверхні, яка підтверджує структурні перебудови поліелектролітної матриці з формуванням структури губчастого типу.

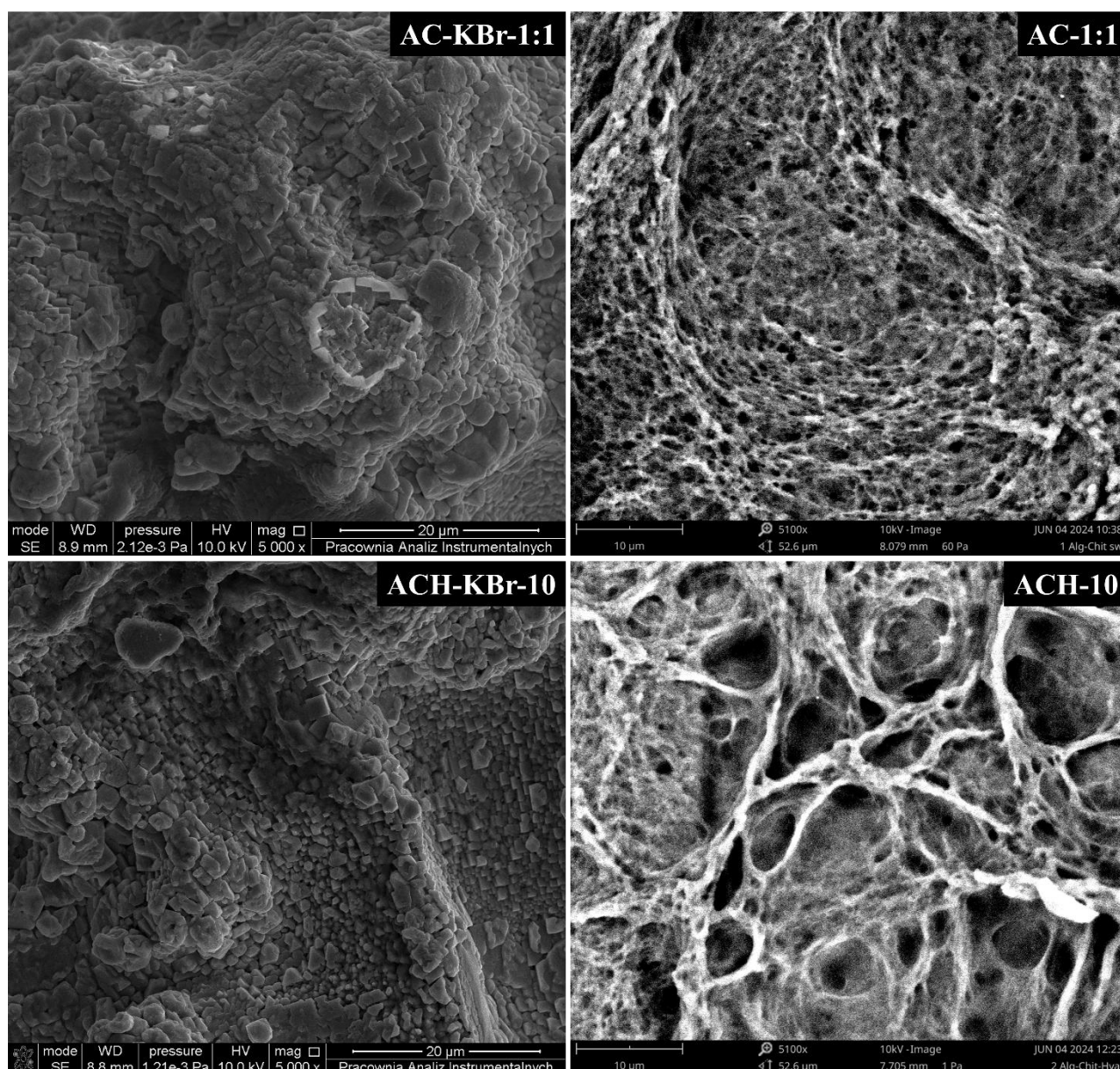


Рис. 4.7. SEM мікрофотографії альгінат-хітозанових плівок після формування та вимивання KBr

Порівняно з AC-KBr-1:1, введення натрій гіалуронату призводить до зменшення середньоквадратичної шорсткості поверхні ACH-KBr-10 приблизно в 3,5 рази (рис. 4.8), що добре корелюється з мікрофотографіями SEM (рис. 4.7). Найімовірніше такий ефект зумовлений підвищенням гомогенності полімерної сітки та пластичності матриці, що знижує поверхневі нерівності та сприяє утворенню більш рівномірної топографії. Водночас вимивання KBr із ACH-KBr-10 плівки спричиняє збільшення шорсткості приблизно у 5 разів, що свідчить про зростання розвиненості поверхні. Таким чином можна

стверджувати, що введення натрій гіалуронату та вимивання KBr з поліелектролітної альгінат-хітозанової матриці синергійно впливає на порувату структуру плівки. Натрій гіалуронат стабілізує полімерну мережу, а вимивання KBr незалежно від типу полісахаридної матриці індукує контрольоване пороутворення, забезпечуючи баланс між структурною стабільністю та розвиненістю поруватої структури.

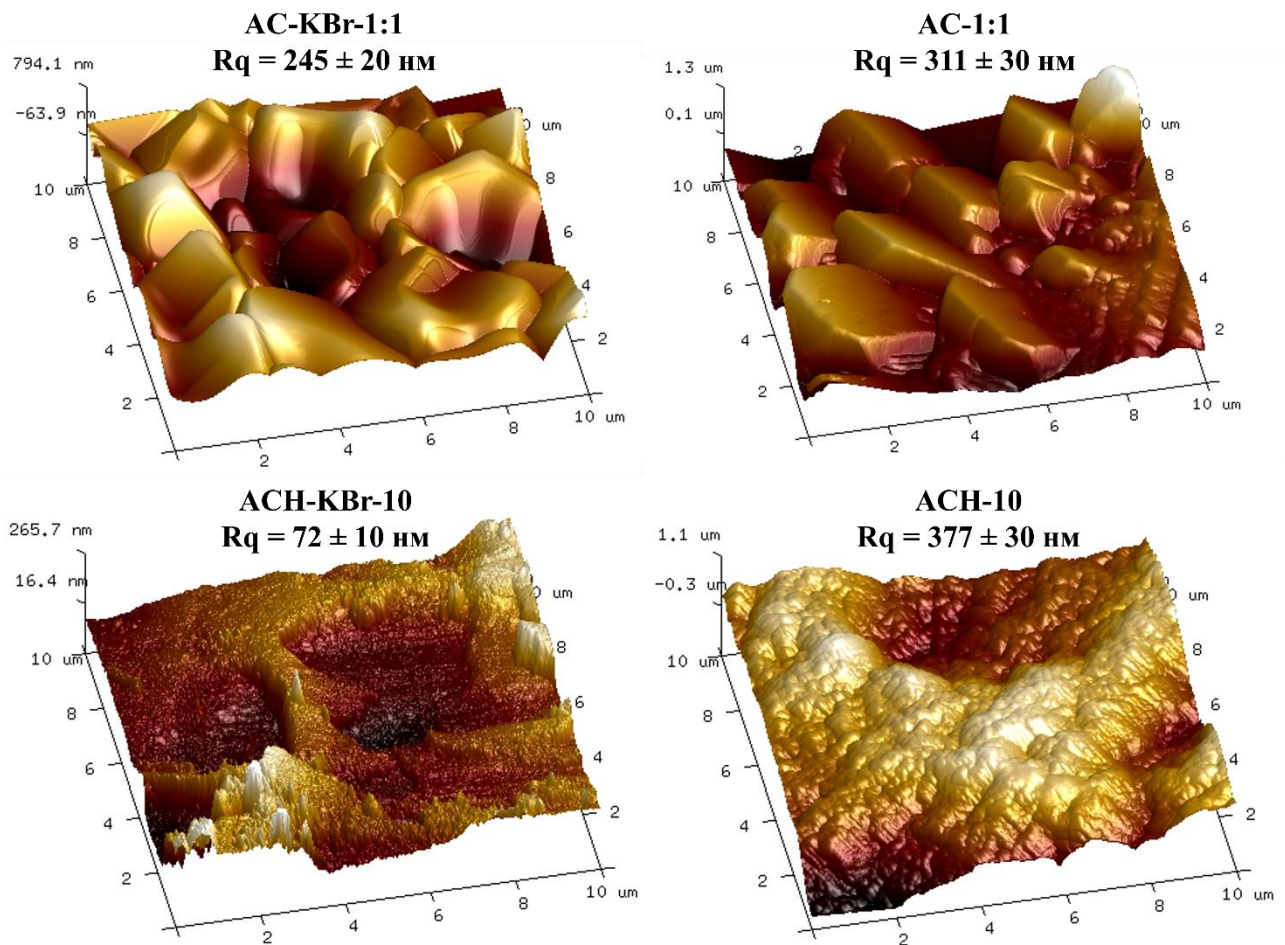


Рис. 4.8. АСМ-зображення поверхні поліелектролітної плівки до та після вимивання KBr

Для більш детального вивчення поруватості сформованих двокомпонентної AC-KBr-1:1 та трикомпонентної ACH-KBr-10 плівок, їх досліджено методом низькотемпературної сорбції-десорбції азоту. Для оцінки впливу присутності солі KBr на параметри мікропоруватої структури порівняно та проаналізовано ізотерми для плівок одразу після формування (AC-KBr-1:1,

АСН-КВr-10) та після вимивання КВr (АС-1:1, АСН-10). Як показано на рис. 4.9, плівки після вимивання КВr характеризуються вищою поруватістю порівняно з початковими матрицями, незалежно від їх складу. Показово, що плівки наповнені натрій гіалуронатом, мають вищу здатність до адсорбції азоту порівняно з АС-1:1.

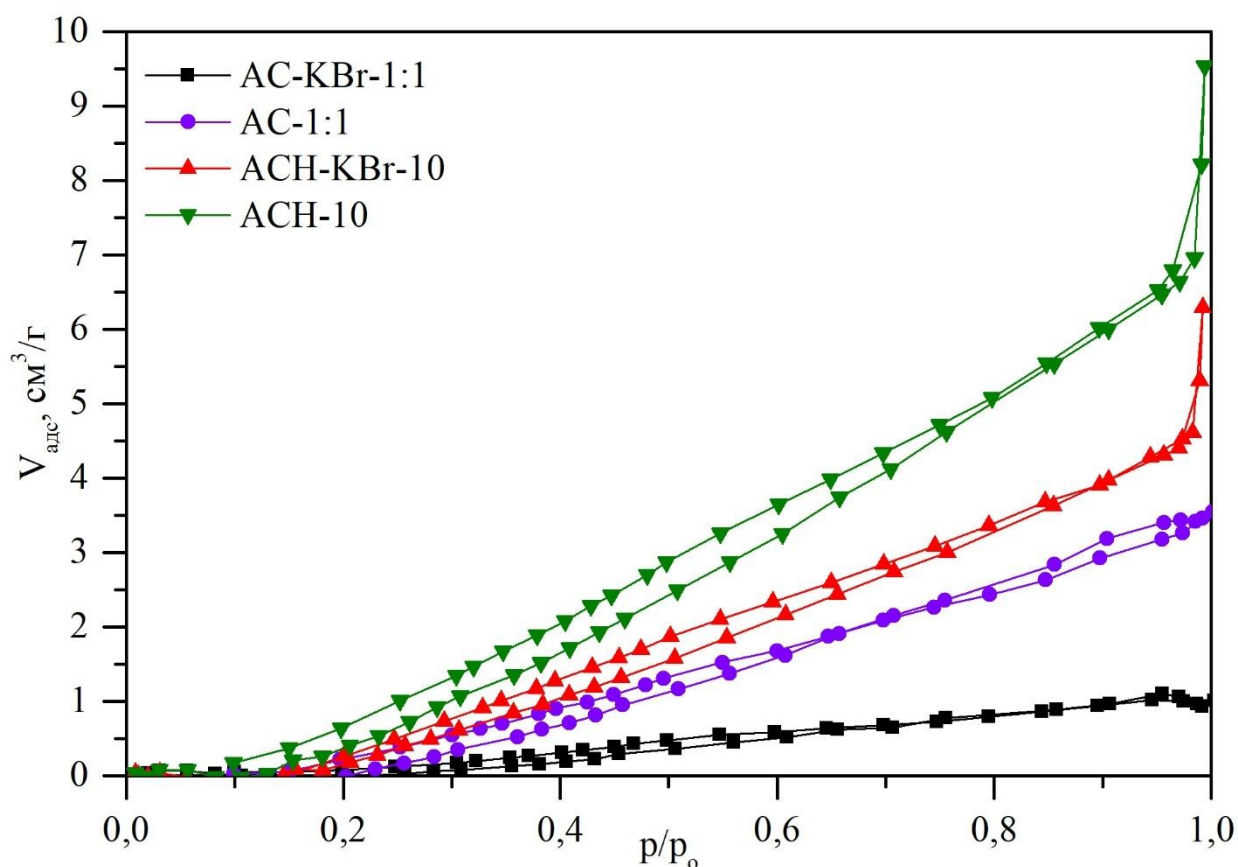


Рис.4.9. Ізотерми низькотемпературної адсорбції та десорбції азоту

Вивчення розподілу пор за розмірами, отриманого на основі аналізу кривих десорбції азоту (рис. 4.10) свідчить про наявність мікропор у плівках, з розмірами від 2,5 до 10 нм. Найбільша кількість пор має розмір приблизно 3 нм незалежно від типу плівки, водночас, простежується тенденція у збільшенні кількості пор після вимивання КВr без зміни їх розподілу за розмірами, незалежно від складу матриці. Розраховані кількісні параметри поруватості структури плівок, зокрема, площа поверхні, об'єм мікропор та їх середній розмір узгоджуються із розподілом мікропор за розмірами (табл. 4.3).

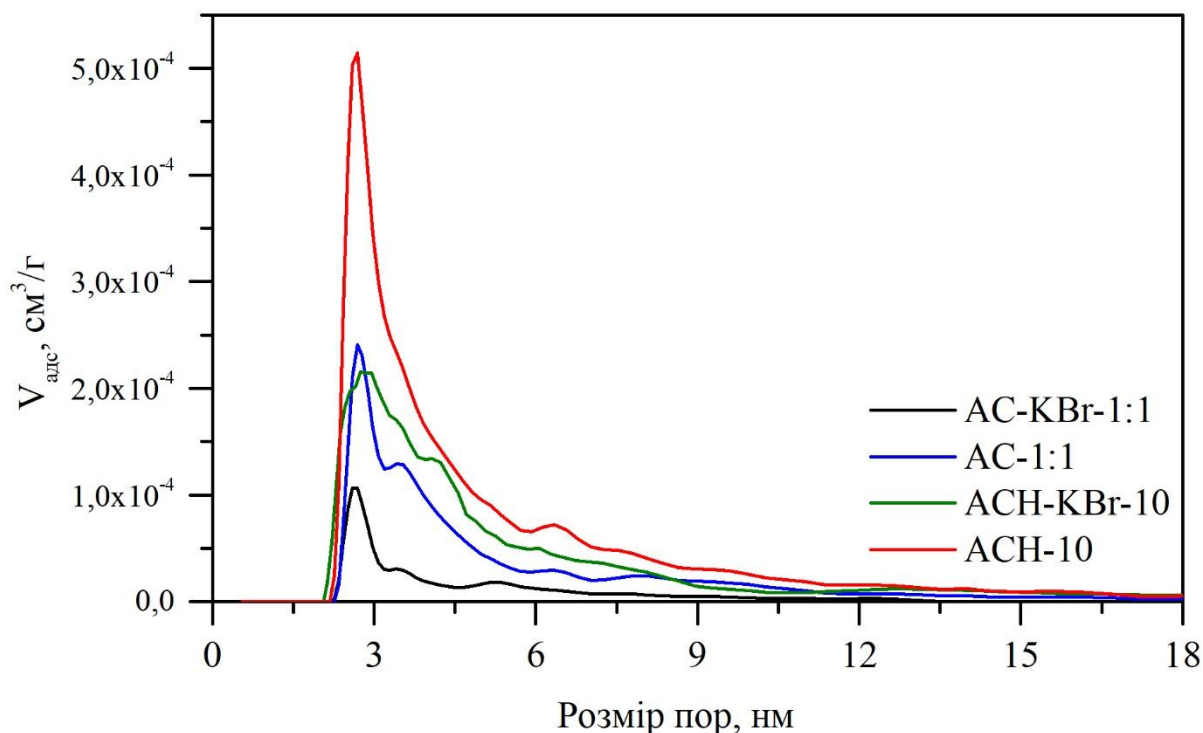


Рис. 4.10. Розподіл мікропор за розмірами одержаний методом низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту

Таблиця 4.3

Зведені результати дослідження поруватості зразків методом низькотемпературної сорбції-десорбції азоту

Зразок	АС-КВr-1:1	АС-1:1	АСН-КВr-10	АСН-10
Площа поверхні, м ² /г	0,76	2,25	0,32	0,38
Об'єм мікропор, см ³ /г	$1,45 \cdot 10^{-3}$	$4,75 \cdot 10^{-3}$	$9,74 \cdot 10^{-3}$	$14,75 \cdot 10^{-3}$
Середній розмір пор, нм	$3 \pm 0,5$	$3 \pm 0,5$	3 ± 1	3 ± 1

Аналіз експериментальних результатів засвідчив подвійну роль КВr у структурі поліелектролітних плівок. По-перше, КВr виступає агентом, що створює та регулює йонну силу розчину та запобігає передчасному неконтрольованому осадженню комплексу під час його формування. По-друге, кристали КВr виконують функцію пороутворювача, який після вимивання формує стабільну порувату структуру з розвиненою поверхнею. Для АС-КВr-1:1 вивільнення КВr призводить до суттєвого збільшення поруватості, що

підтверджується приблизно трикратним збільшенням площі поверхні та загального об'єму пор (табл. 4.3). Вимивання KBr з АСН-KBr-10 також призводить до зростання площі поверхні пор на 20% та збільшення загального об'єму мікропор на 50%, що свідчить про формування більш розвиненої та відкритої поруватої структури після видалення солі.

Дослідження сорбційних властивостей поліелектролітних плівок відносно водяної пари дозволило оцінити стабільність структури за змінних умов вологості та визначити їх гігроскопічність в умовах імітації нанесення на поверхню рани. Гігроскопічні властивості плівок вивчено в динамічних умовах із використанням аналізатора сорбції пари (Рис. 4.11).

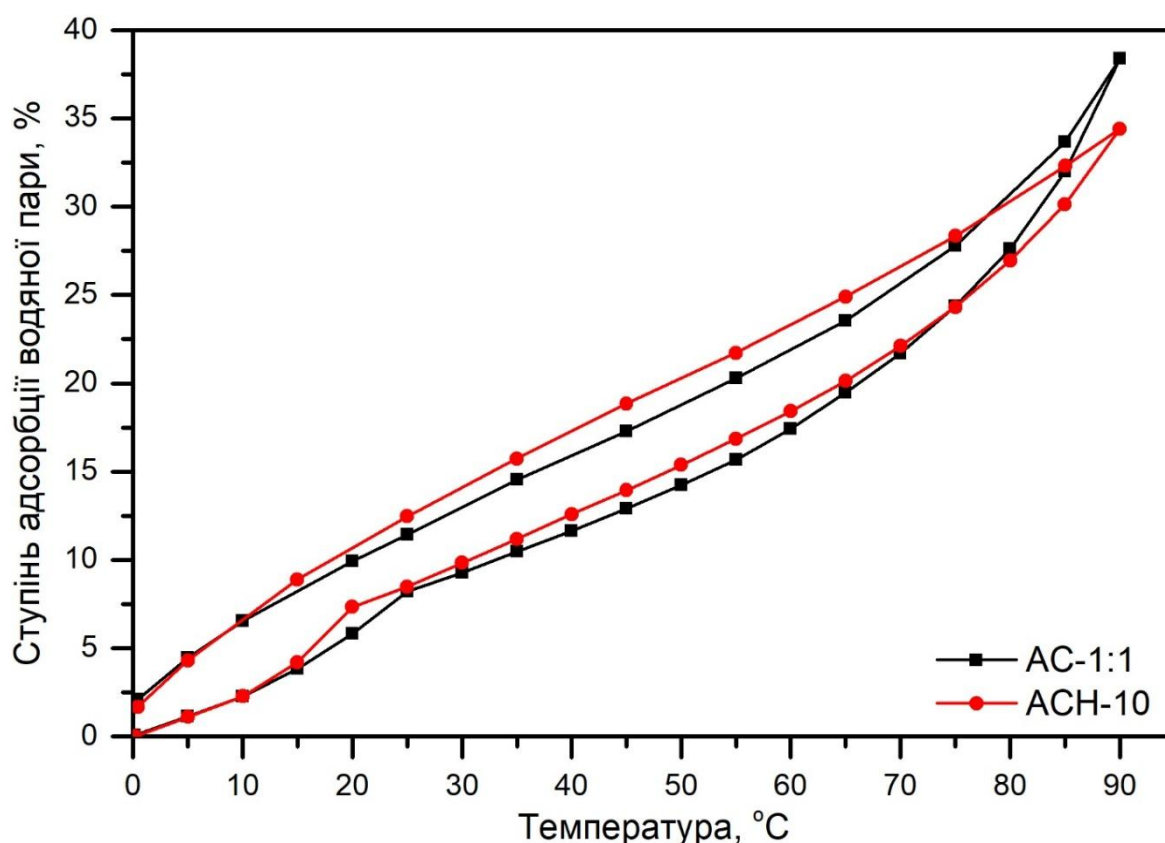


Рис.4.11. Ізотерми адсорбції та десорбції водяної пари за 37 °С

Одержані експериментально ізотерми відповідають формі II типу згідно з класифікацією БДДТ, що характерно для полімолекулярної адсорбції на гідрофільних поверхнях та свідчить про здатність утворення багат шарових адсорбованих структур внаслідок вищої енергії взаємодії адсорбент – адсорбат

[^{203,228}]. Попередня підготовка АС-1:1 та АСН-10 до вивчення сорбційної здатності передбачала їх висушування до сталої маси в аналізаторі. Отримані дані (табл. 4.4) засвідчили, що АСН-10 утримує більше зв'язаної води порівняно з АС-1:1 за умов зберігання, що свідчить про більшу гідрофілізацію плівки, наповненої натрій гіалуронатом. Водночас, максимальний коефіцієнт поглинання водяної пари є на 4 % більшим для АС-1:1, аналогічно до здатності цих плівок до набухання. З огляду на однакову товщину досліджуваних плівок, виявлені відмінності підтверджують відмінності у вільних внутрішніх об'ємах плівок, зумовлених наповненням матриці натрій гіалуронатом.

Таблиця 4.4

Морфологічні та гігроскопічні властивості плівок

Зразок	АС-1:1	АСН-10
Максимальний ступінь адсорбції водяної пари, %	38,4	34,4
Втрата маси при висушуванні, %	13,8	14,4
Товщина, мкм	110 ± 5	110 ± 5

Згідно з результатами вивчення гігроскопічності плівок, максимальний ступінь адсорбції водяної пари становив $36 \pm 2,5$ % незалежно від типу матриці, що свідчить про їх потенційну стабільність за змінних умов вологості та незначне зменшення гігроскопічності плівок внаслідок наповнення альгінат-хітозаною матриці гіалуронатом.

Висновки до розділу 4

В результаті досліджень розроблено 2 серії поліелектролітних плівок: на основі комплексу натрій альгінат - хітозан (АС), та їх модифікований варіант, наповнений натрій гіалуронатом (АСН), за допомогою методу пригнічення йонних взаємодій. Методом ІЧ спектроскопії підтверджено електростатичну природу утворення комплексів, а на основі результатів дослідження кінетик набухання плівок з різним співвідношенням компонентів визначені оптимальні

параметри складу сумішей для формування плівок: співвідношення альгінату до хітозану 1:1 (АС-1:1) та наповнення цієї матриці 10 мг натрій гіалуронату (АСН-10). Поліелектролітні плівки на основі альгінат-хітозанового комплексу характеризуються рН-чутливим набуханням, яке нівелюється додаванням натрій гіалуронату.

Аналіз морфології поверхні дво- та трикомпонентних плівок на основі результатів СЕМ та АСМ засвідчив структурну перебудову поліелектролітних матриць після вимивання KBr, що полягає у формуванні губчастої морфології плівок. За допомогою методу низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту підтверджено, що використаний для формування плівок KBr виконує подвійну функцію: агента, що пригнічує йонні взаємодії та пороутворювача, а плівки мають порувату структуру з площею поверхні пор $0,32 - 2,25 \text{ м}^2/\text{г}$, об'ємом мікропор $1,45 \cdot 10^{-3} - 1,47 \cdot 10^{-2} \text{ см}^3/\text{г}$ та середнім розміром пор 3 нм. Обидві плівки після вимивання KBr підтвердили здатність зберігати стабільність під час адсорбції водяної пари за $37 \text{ }^\circ\text{C}$.

Отримані результати комплексно підтверджують, що зміна складу поліелектролітної системи дозволяє керувати морфологічними та фізико-хімічними характеристиками плівок, що відкриває перспективи до цілеспрямованого регулювання властивостей цих матеріалів для біомедичних застосувань, зокрема, у системах контрольованого вивільнення АФІ.

Результати експериментальних досліджень розділу 3 наведено в таких публікаціях:

Статті:

Сікач А. В., Коновалова В. В., Третініченко В. А., Колесник І. С. Поліелектролітні плівки на основі натрій альгінату і хітозану: отримання, фізико-хімічні властивості, кінетика вивільнення з них пантотенату кальцію // *Journal of Chemistry and Technologies*. 2025;34(4).

<https://doi.org/10.15421/jchemtech.v33i4.332779>

Тези доповідей конференцій:

1. **Сікач А. В.,** Коновалова В. В. // Development of polyelectrolyte complexes matrixes based on alginate and chitosan for innovative drug delivery applications / XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «ФАРМАК» на тему: «Наука, інновації та сучасне фармацевтичне виробництво», Київ, 28-29 листопада 2024 р.

2. **Sikach A.,** V. Konovalova // Fabrication of PSS-PDADMAC membranes via salt dilution-induced aqueous phase separation / Euromembrane 2024 – Prague, Czech Republic, 8 – 12 September 2024. – p.137.

3. **Sikach A.V.,** V.V. Konovalova // Fabrication of polyelectrolyte complexes based on natural polysaccharides for potential drug-delivery systems / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” – Київ, 29- 30 травня 2024. – с. 203.

4. **Sikach A.V.,** V. V. Konovalova // Formation Of PSS-PDADMAC Membranes Based On Salt Dilution-Induced Aqueous Phase Separation / 2nd Conference "Membrane Materials — Modification and Separation" (M3-S), 26-28 September 2023, Toruń, Poland.

РОЗДІЛ 5. ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНІ ПЛІВКИ НА ОСНОВІ НАТРІЙ АЛЬГІНАТУ ТА ХІТОЗАНУ З ІММОБІЛІЗОВАНИМИ АФІ ЯК СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

З метою оцінки впливу АФІ на структуру плівок та оцінки перспектив до їх використання як систем контрольованого вивільнення ліків здійснено цілеспрямовану іммобілізацію активних фармацевтичних інгредієнтів різної хімічної природи та терапевтичної дії. Для порівняння було обрано три модельні сполуки: кальцій пантетонат, етоній та ципрофлоксацин.

5.1. Кальцій пантетонат

Як першу модельну сполуку використано біс[3-[[[(2R)-2,4-дигідрокси-3,3-диметилбутаноїл]аміно]пропаноат] кальцію – кальцій пантетонат (рис.5.1), що є водорозчинним провітаміном групи В. За хімічною структурою це сіль пантенової кислоти, яка в організмі людини забезпечує синтез коензиму А та ацильного білка-переносника, який у свою чергу забезпечує синтез жирних кислот [229–231], стимулює утворення кортикостероїдів та пришвидшує процеси регенерації. Як терапевтичний агент широко використовується для лікування трофічних виразок, екзем та опіків у вигляді мазей [203,229,231].

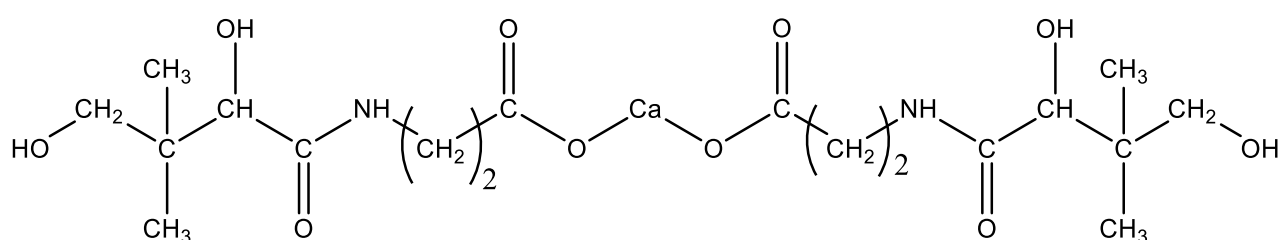


Рис.5.1. Структурна формула кальцій пантетонату

Для іммобілізації кальцій пантетонату в поліелектролітних плівках АС та АСН використано два підходи – співосадження та сорбцію з розчину (див. розділ 2.3.5 та 2.3.6). У результаті було одержано 4 типи плівок: АС-Р та АСН-Р сформовані методом співосадження (де «Р» – скорочення від *pantothenate*), а також АС-Рs та АСН-Рs, отримані методом сорбції кальцій пантетонату на

попередньо сформовані поліелектролітні матриці. Для підтвердження успішної іммобілізації АФІ записані ІЧ-спектри висушених плівок у діапазоні хвильових чисел 4000–400 см^{-1} та порівняні зі спектрами вихідних матриць і чистого кальцій пантетонату (рис. 5.2).

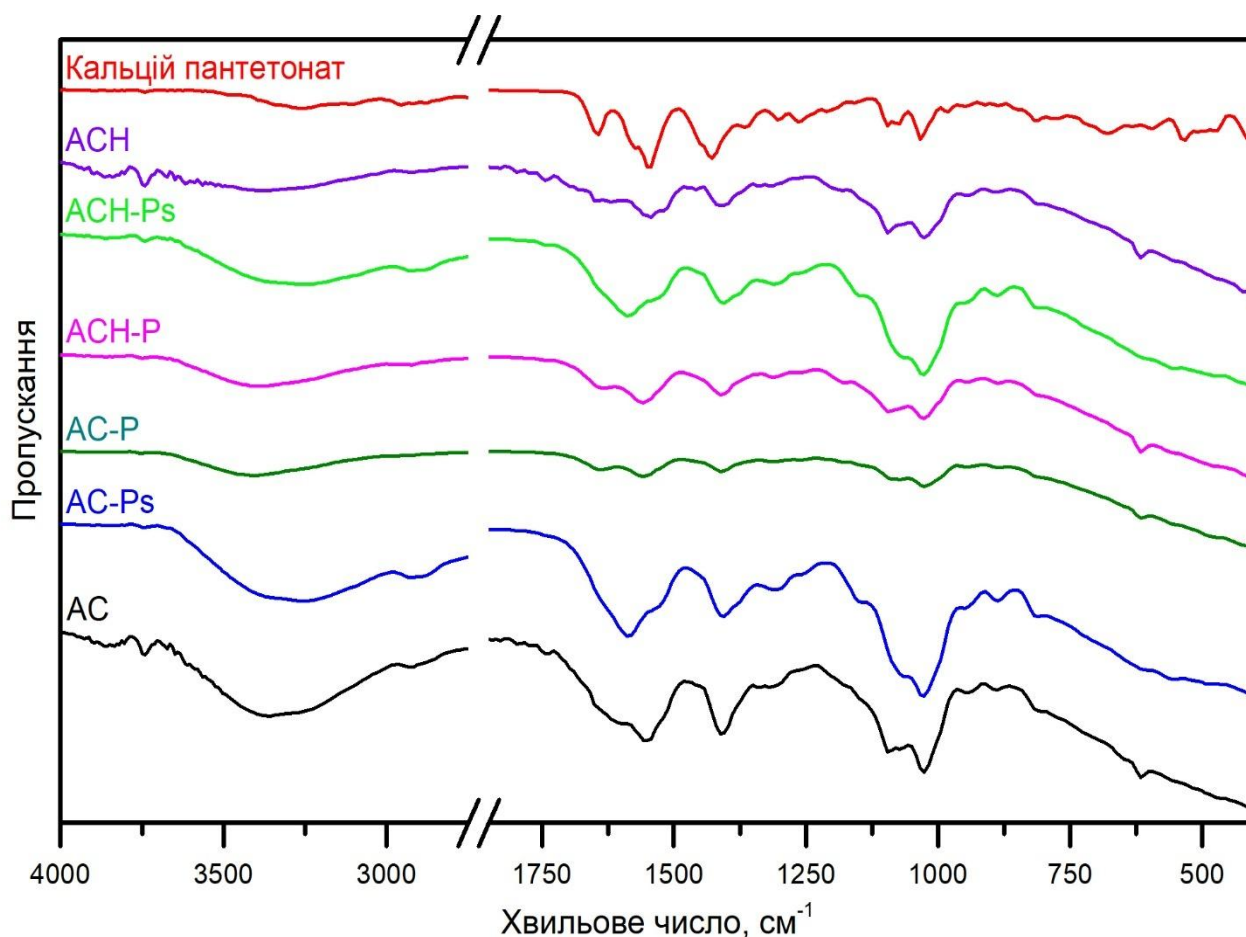


Рис.5.2. Порівняння ІЧ спектрів поліелектролітних комплексів із іммобілізованим кальцій пантетонатом

Успішну іммобілізацію АФІ в усіх сформованих плівках підтверджує поява характерних для кальцій пантотенату смуг валентних коливань аміду II в областях 1589 см^{-1} та 1538 см^{-1} [232]. Збільшення інтенсивності смуг валентних С-Н коливань в областях 2934 см^{-1} та 2876 см^{-1} та відповідних деформаційних коливань цих зв'язків в областях 1301 см^{-1} та 1148 см^{-1} додатково підтверджують іммобілізацію пантотенату внаслідок збільшення кількості аліфатичних зв'язків С-Н в плівках. Суттєве збільшення інтенсивності смуг,

характерних для коливань кальцій пантетонату в ІЧ спектрах АС-Рs та АСН-Рs непрямо вказує на вищу локалізацію АФІ поблизу поверхні таких плівок. На відміну від цього, у плівках АС-Р та АСН-Р кальцій пантетонат рівномірно розподіляється в об'ємі полісахаридної матриці, що зумовлює нижчу інтенсивність відповідних смуг у спектрах і є прогнозованим з огляду на особливості використаних методів іммобілізації.

Для вивчення впливу кальцій пантетонату та методу його іммобілізації на морфологію поверхні плівок використано метод СЕМ. Мікрофотографії поверхні плівок після формування демонструють чіткі відмінності між плівками, отриманими за допомогою різних методів іммобілізації (рис. 5.3). Так, АС-Р та АСН-Р (сформовані методом співосадження), характеризуються щільною та відносно однорідною поверхнею, вкритою мікрочастинками КВr, що узгоджується з морфологією вихідних поліелектролітних матриць АС та АСН (рис. 4.7). Натомість сорбція кальцій пантетонату (плівки АС-Рs та АСН-Рs) призводить до формування більш відкритої та поруватої структури, що пов'язано з вимиванням КВr у процесі сорбції та концентруванням АФІ поблизу поверхні плівки.

Водночас мікрофотографії СЕМ демонструють незначні відмінності між полісахаридними матрицями: АС та АСН. Для плівок із співосадженим АФІ, нерівномірність поверхні АС-Р є більш вираженою, ніж для АСН-Р, однак, на поверхні АСН-Р спостерігаються мікрочастинки КВr з більш окресленими контурами. Натомість для плівок із сорбованим АФІ (АС-Рs та АСН-Рs) спостерігається відмінність у розмірі макропор: на поверхні АСН-Рs пороподібні утворення значно більші, ніж у АС-Рs. Така відмінність може бути наслідком різної здатності матриць до взаємодії з пантетонатом завдяки наявності натрій гіалуронату як наповнювача. Гіалуронат підвищує гідрофільність та ймовірно під час сорбції спричиняє локальне розпушування структури, що призводить до утворення більших за розмірами пор на поверхні плівки [203].

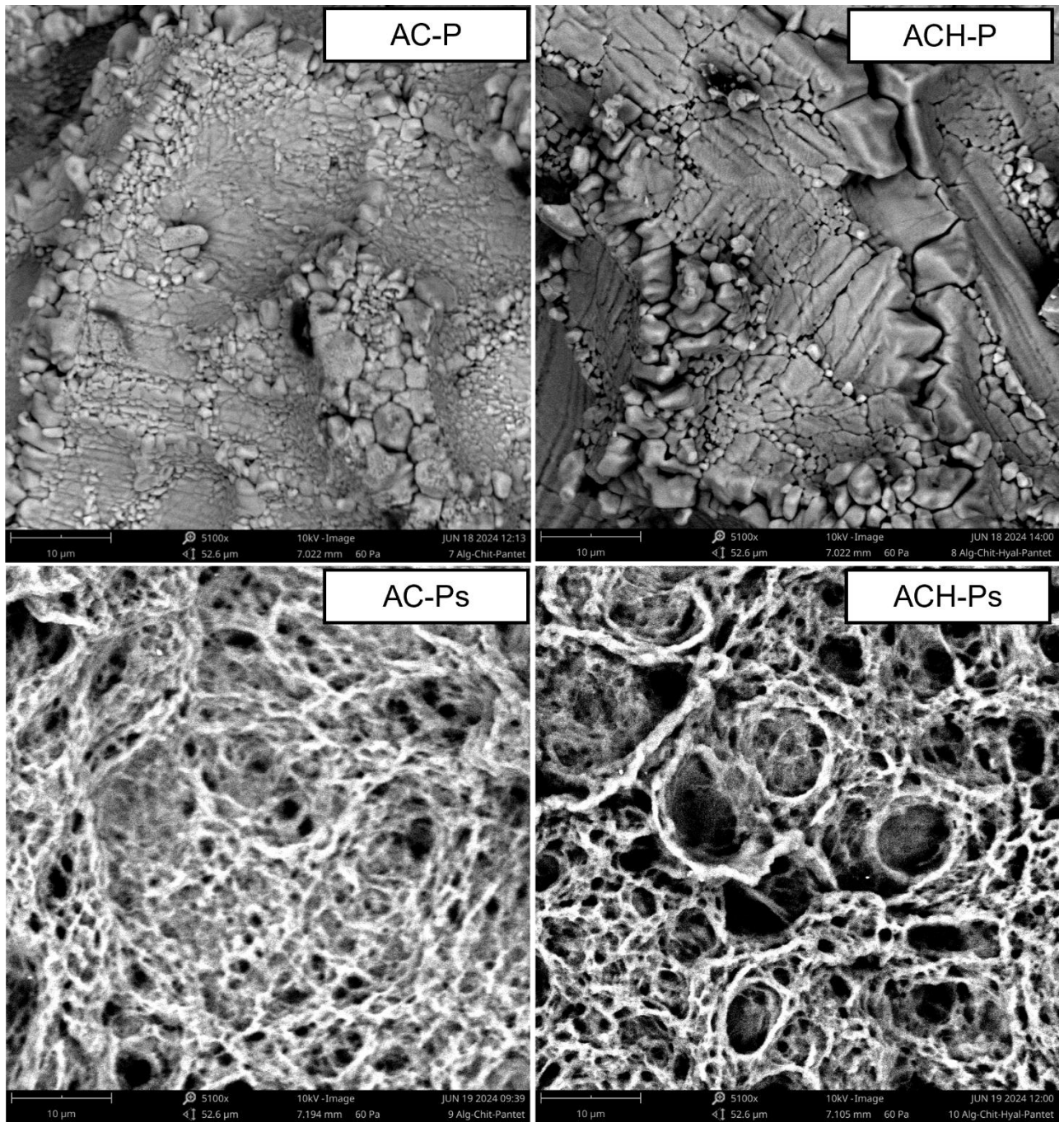


Рис.5.3. SEM мікрофотографії плівок з іммобілізованим кальцій пантетонатом

Для більш повного розуміння впливу типу полісахаридної матриці на морфологію плівок з іммобілізованим кальцій пантетонатом застосовано метод АСМ. Порівняння середньоквадратичної шорсткості поверхні плівок АС-Р та АСН-Р (рис. 5.4) узгоджується з результатами SEM-аналізу (рис. 5.3). Як і очікувалося, шорсткість плівки АСН-Р є нижчою порівняно з АС-Р, однак, різниця становить приблизно 25%, що значно менше, ніж трикратна різниця для

вихідних полісахаридних матриць, що свідчить про істотний вплив кальцій пантотонату на формування поверхневої топографії.

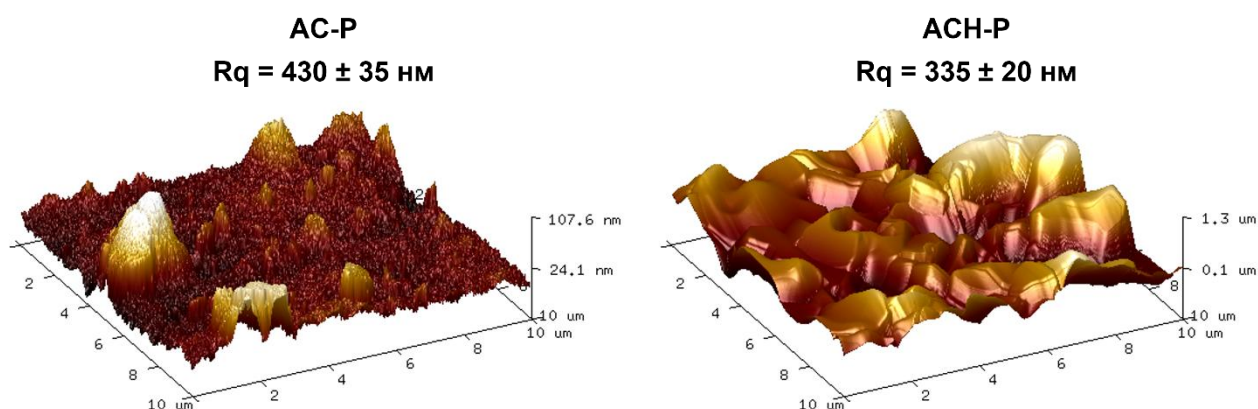


Рис.5.4. АСМ-зображення поверхні плівок АС-Р та АСН-Р сформованих методом співосадження

Оскільки метод співосадження передбачає рівномірний розподіл АФІ у всьому об'ємі плівки, кальцій пантотонат частково виконує функцію наповнювача, який мав би згладжувати мікронерівності та сприяти формуванню більш згладженої поверхні. Проте порівняння з шорсткостями АС-Р та АСН-Р зі значеннями для вихідних АС та АСН вказує на протилежну тенденцію: після іммобілізації кальцій пантотонату шорсткість зростає приблизно у 2 рази для АС та у 4,5 рази для АСН, що може бути пов'язано з декількома факторами. По-перше, використання пантотонату у формі кальцієвої солі може змінювати локальну щільність зшивання комплексу завдяки утворенню кальцій альгінату як більш стабільної структури. По-друге, електростатичні взаємодії між функціональними групами АФІ та полісахаридами можуть спричиняти нерівномірне ущільнення та розпушення окремих ділянок. По-третє, неможливо виключити часткову агрегацію та кристалізацію пантотонату в матриці, що також може сприяти формуванню більш вираженого мікрорельєфу.

Враховуючи потенціал досліджуваних плівок для розробки систем контрольованої доставки ліків, кінетику вивільнення іммобілізованого кальцій пантотонату з поліелектролітних плівок АС-Р, АСН-Р, АС-Рs та АСН-Рs

досліджено за 37 °С (рис. 5.5) з моделюванням слабкокислої середовища шкіри (рН 5,5), нейтрального середовища відкритих ран (рН 7,2) та слабколузкого середовища запалених ран (рН 8,2) [203,227,233].

Аналіз профілів вивільнення кальцій пантетонату демонструє виражену залежність кінетики від методу іммобілізації, що узгоджується зі структурними відмінностями плівок. Плівки із співосадженими АФІ (АС-Р та АСН-Р) забезпечують пролонгацію вивільнення протягом 4 год, натомість плівки, у яких АФІ іммобілізований методом сорбції (АС-Рs та АСН-Рs), демонструють більш швидке вивільнення (за 4 год плівки вивільняли весь іммобілізований пантетонат) (рис. 5.5). Така поведінка свідчить про суттєві відмінності в механізмах утримування АФІ, зумовлені різною локалізацією молекул пантетонату в поліелектролітних матрицях, що узгоджується з результатами дослідження методом ІЧ.

Незалежно від методу іммобілізації, усі плівки демонструють рН-чутливе вивільнення, проте характер чутливості визначається як хімічною природою матриці, так і методом іммобілізації АФІ. Найбільш показовими є результати вивільнення за рН 5,5. За таких умов плівка АС-Р продемонструвала відсутність вивільнення кальцій пантетонату протягом 240 хв, тоді АСН-Р демонструє незначне вивільнення (до 20% протягом 240 хв). Це контрастує з поведінкою сорбованих зразків: для АС-Рs та АСН-Рs за рН 5,5 вивільнення кальцій пантетонату навпаки є найшвидшим (за 100 хв відбувається повне вивільнення іммобілізованого АФІ). Повна відсутність вивільнення кальцій пантетонату з АС-Р за рН 5,5 пояснюється утворенням стабільного зв'язку між протонуваними аміногрупами хітозану та карбоксильними групами пантетонату, енергія активації якого становить близько 60 кДж/моль [203,234]. Цей факт узгоджується з незначним вивільненням з АСН-Р плівки, де у слабкокислих умовах кальцій пантетонат конкурує з натрій гіалуронатом, що зменшує ступінь хімічно зв'язаного АФІ. При переході до нейтрального та лужного рН усі плівки демонструють прискорення вивільнення пантетонату незалежно від складу та полісахаридної матриці та способу іммобілізації. Так,

протягом 240 хв вивільняється від 80 до 100% іммобілізованого кальцій пантентонату, що підтверджує відмінність механізму утримування кальцій пантентонату у співосаджених та сорбованих плівках і логічно узгоджується з локалізацією АФІ в об'ємі матриці в першому випадку та на поверхні у другому.

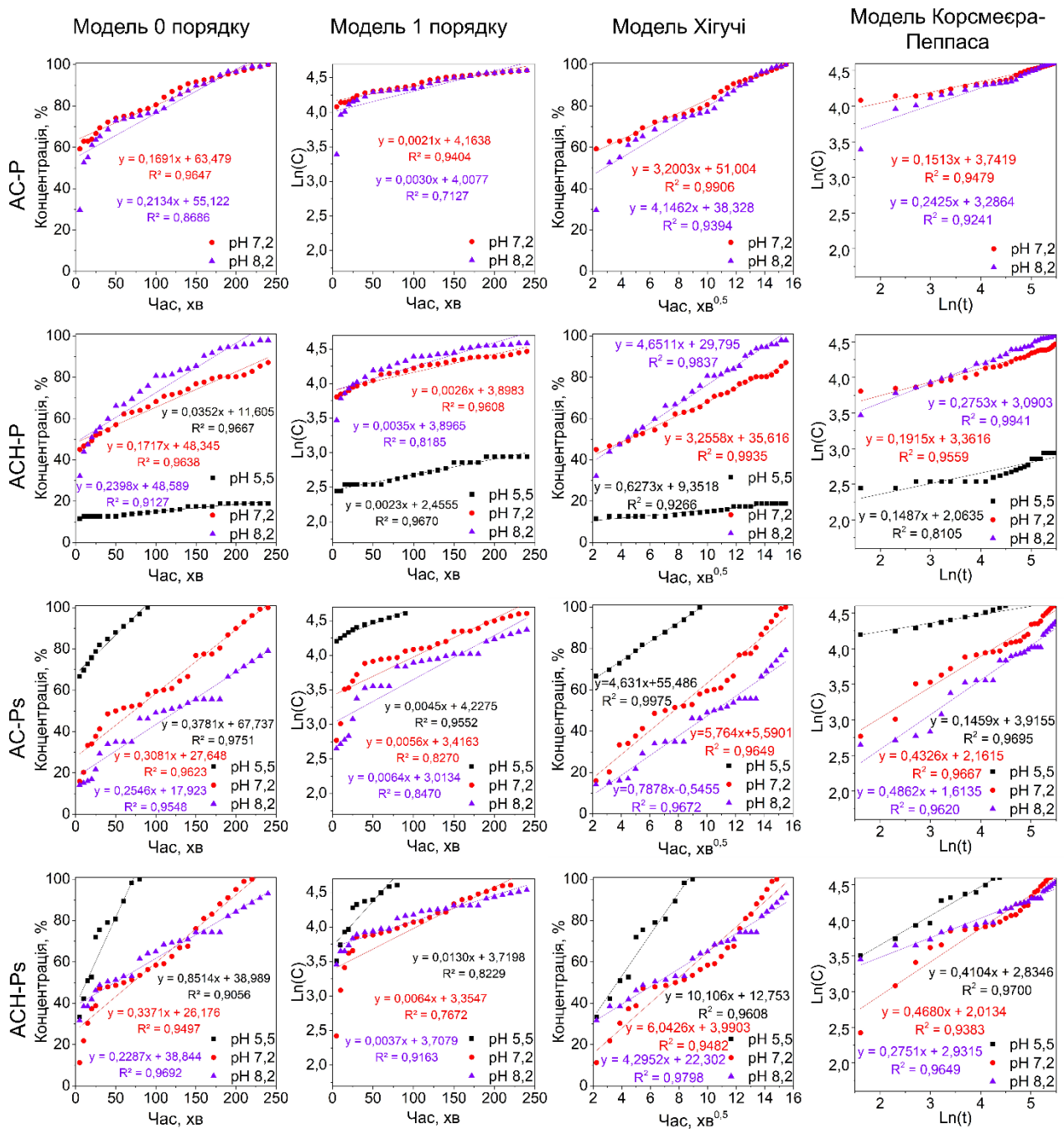


Рис.5.5. Профілі вивільнення кальцій пантентонату з АС-Р, АСН-Р, АС-Рs та АСН-Рs у модельованих середовищах з різними значеннями рН з використанням математичних моделей за 37 °С

Кількісний аналіз кінетики вивільнення кальцій пантетонату, виконаний за математичними моделями нульового та першого порядку, Хігучі та Корсмеєра Пеппаса (табл. 5.1) дозволив уточнити відмінності в механізмах утримування АФІ. Для АСН-Р найкраще узгодження експериментальних результатів спостерігається з моделями нульового та першого порядку ($R^2 = 0,96$), що характерно для систем, де швидкість вивільнення визначається сталими процесами дифузії із поруваної, відносно однорідної матриці. Кінетика вивільнення з АС-Рs найбільш повно описується моделлю Хігучі ($R^2 = 0,99$), типовою для систем, у яких вивільнення визначається процесами розчинення та подальшої дифузії крізь напівтверду полімерну матрицю. Для плівки АСН-Рs найкраща відповідність вивільнення моделі Корсмеєра-Пеппаса ($R^2 = 0,97$), що вказує на комплексний характер, де одночасно реалізуються декілька механізмів, а ключовим є набухання гідрофільної полімерної матриці.

Розраховані константи швидкості вивільнення за моделлю Хігучі, яка добре описує профіль вивільнення пантетонату для всіх зразків ($R^2 > 0,92$), виявилися близькими для плівок АС-Р та АСН-Р за рН 7,2 та 8,2. Аналогічна тенденція характерна і для АС-Рs та АСН-Рs, проте їхні константи дещо вищі, що підтверджує більш доступну локалізацію пантетонату у поверхневих шарах сорбованих плівок. Наближені значення констант підтверджують, що транспорт пантетонату визначається переважно особливостями дифузії [196–198,203,234].

Отже, отримані результати узгоджуються зі структурними особливостями поліелектролітних матриць, описаних у розділі 4 та свідчать про домінування дифузійно-контрольованого механізму вивільнення кальцій пантетонату з поліелектролітних плівок. Відсутність істотних відмінностей між профілями вивільненням кальцій пантетонату з плівок на основі АС та АСН додатково підтверджує, що введення натрій гіалуронату не змінює принципового механізму зв'язування АФІ, а утримування кальцій пантетонату в плівках зумовлене насамперед взаємодією з аміногрупами хітозану, які залишаються ключовим фактором регуляції вивільнення [203].

Таблиця 5.1.

Зведені дані моделювання кінетики вивільнення кальцій пантетонату

Зразок	рН	Модель 0 порядку		Модель 1 порядку		Модель Хігучі		Модель Корсмеєра- Пеппаса	
		$k \cdot 10^2$, мг/мл·хв	R ²	$k \cdot 10^3$, хв ⁻¹	R ²	k , мг/мл·хв ^{-0,5}	R ²	$k \cdot 10^2$, хв ^{-0,5}	R ²
АС-Р	5,5	-	-	-	-	-	-	-	-
	7,2	16,91	0,9647	2,1	0,9404	3,2003	0,9906	15,13	0,9479
	8,2	21,34	0,8686	3,0	0,7127	4,1462	0,9394	24,25	0,9241
АСН-Р	5,5	3,52	0,9667	2,3	0,9670	0,6273	0,9266	14,87	0,8105
	7,2	17,17	0,9638	2,6	0,9308	3,2558	0,9935	19,15	0,9559
	8,2	23,98	0,9127	3,5	0,8185	4,6211	0,9837	27,53	0,9941
АС-Рs	5,5	37,81	0,9751	4,5	0,9552	4,6310	0,9975	14,59	0,9695
	7,2	30,81	0,9623	5,6	0,8270	5,7640	0,9649	43,26	0,9667
	8,2	25,46	0,9548	6,4	0,8470	4,7878	0,9672	48,62	0,9620
АСН-Рs	5,5	85,14	0,9056	1,3	0,8229	10,106	0,9608	41,04	0,9700
	7,2	33,71	0,9497	6,4	0,7672	6,0426	0,9482	46,80	0,9383
	8,2	22,87	0,9692	3,7	0,9163	4,2952	0,9798	27,51	0,9649

5.2. Етоній

Етоній (N,N-біс(карбоксиметил)-N,N,N',N'-тетраметилетилендіамонію хлорид) – похідна четвертинних амонієвих солей (рис. 1.A), що має бактериостатичну та бактерицидну дію, спричинену порушенням процесів синтезу клітинної мембрани грам-позитивних бактерій родів *Streptococcus* та *Staphylococcus*. Етоній також має легку місцеву анестезуючу та ранозагоювальну дію, чим сприяє регенерації пошкоджених тканин [201,235].

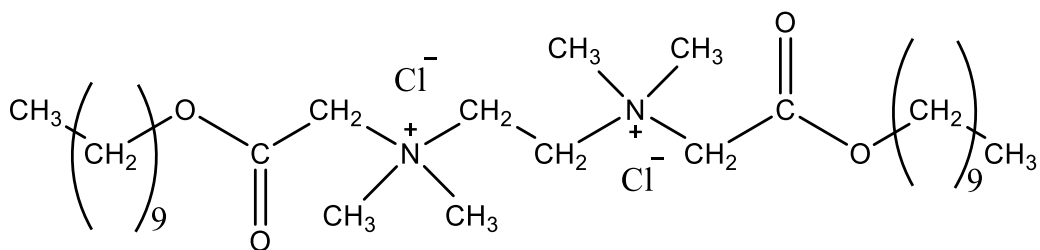


Рис.5.6. Структурна формула етонію

Успішну іммобілізацію етонію в плівках АС-Е, АСН-Е, АС-Еs та АСН-Еs підтверджено для обох методів введення АФІ в плівки за допомогою методу ІЧ спектроскопії (Рис. 5.7). Ключовим доказом іммобілізації є поява в спектрах плівок з іммобілізованим етонієм нової смуги поглинання в області 1741 см^{-1} , що відповідає карбонільній групі $\text{C}=\text{O}$ в естерового фрагмента етонію. Ця смуга повністю відсутня у вихідних спектрах плівок АС та АСН, що підтверджує приналежність сигналу $\text{C}=\text{O}$ в цій області іммобілізованому АФІ.

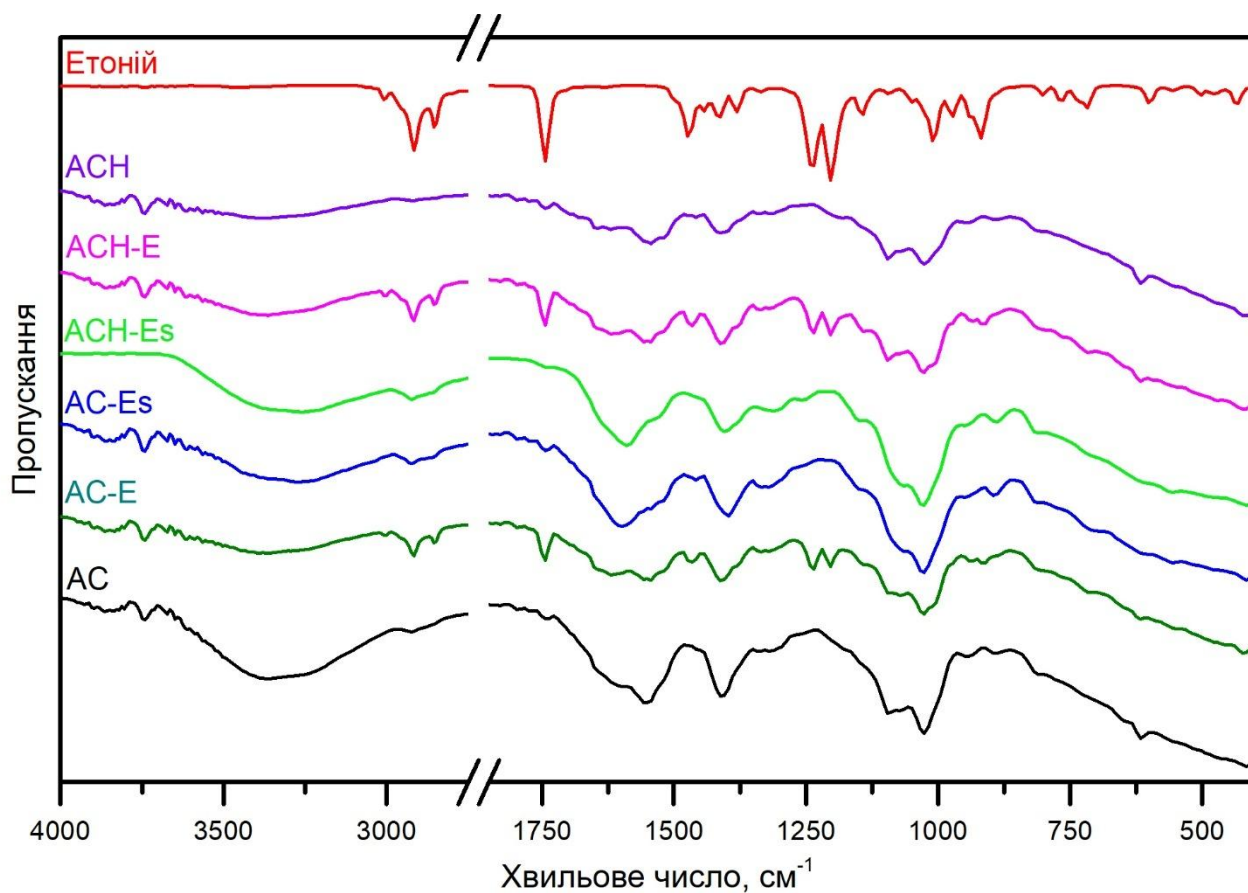


Рис. 5.7. Порівняння ІЧ спектрів поліелектролітичних комплексів із іммобілізованим етонієм

Також непрямым свідченням успішності іммобілізації є збільшення інтенсивності смуг валентних коливань С-Н зв'язків в групах $-\text{CH}_2-$ та $-\text{CH}_3$ в області 2917 см^{-1} та 2852 см^{-1} для всіх плівок з іммобілізованим етонієм. Зростання інтенсивності цих сигналів узгоджується зі збільшенням кількості зв'язків С-Н у плівках внаслідок додавання алкільних фрагментів етонію до структури плівок. Також зареєстровано посилення деформаційних коливань зв'язків С-Н в області 1403 см^{-1} , що додатково підтверджує присутність молекул етонію в полімерній матриці. Сукупність зазначених спектральних ознак дозволяє однозначно стверджувати, що етоній ефективно інтегрується в структуру плівок незалежно від обраного методу іммобілізації.

Метод СЕМ використано для вивчення впливу етонію та методу його іммобілізації на морфологічні характеристики поверхні альгінат-хітозанових плівок. Аналіз мікрофотографій як і для плівок з пантетонатом (рис. 5.3) підтвердив суттєві відмінності між зразками, сформованими за допомогою різних методів іммобілізації (рис. 5.8). Морфологія поверхні після формування плівок АС-Е та АСН-Е демонструє наявність мікрокристалічних утворень, що відповідають кристалам KBr , який використано як джерело високої йонної сили в процесі формування плівок. Незважаючи на однакову природу походження цих мікрокристалів, їхні морфологічні особливості істотно відрізняються між плівками АС-Е та АСН-Е. Так, для плівки АСН-Е характерні мікрокристалічні агрегати більших розмірів, проте вони розподілені по поверхні більш рівномірно. На противагу цьому, плівка АС-Е має нерівномірну поверхневу організацію: замість ізольованих агрегатів спостерігаються цілі конгломерати мікрокристалів, що створюють виражену шорсткість та локальні ділянки підвищеної густини цих мікрокристалічних структур. Такі відмінності скоріш за все пов'язані з відмінностями у взаємодії KBr з полімерними матрицями, аналогічно до того як це було для плівок АС-Р та АСН-Р.

Для плівок з сорбованим етонієм (АС-Еs та АСН-Еs) мікрофотографії демонструють кардинально іншу морфологію, порівняно з АС-Е та АСН-Е. Обидві плівки мають виражену порувану поверхневу структуру, однак, АСН-

Es характеризується більш розвиненою поруватістю, що узгоджується з результатами попереднього аналізу поруватості вихідних полісахаридних АС та АСН матриць. Відмінності у характері поруватості поверхневої структури АС-Es та АСН-Es порівняно з АС-Ps та АСН-Ps ймовірно зумовлені частковою перебудовою поліелектролітного комплексу під дією амфифільного етонію. Водночас, у зразках з інкорпорованим в матрицю етонієм, аналогічно до попередньо досліджених плівок з іммобілізованим пантетонатом, структура поверхні переважно визначається висолюванням та подальшим вимиванням КВr під час формування плівок.

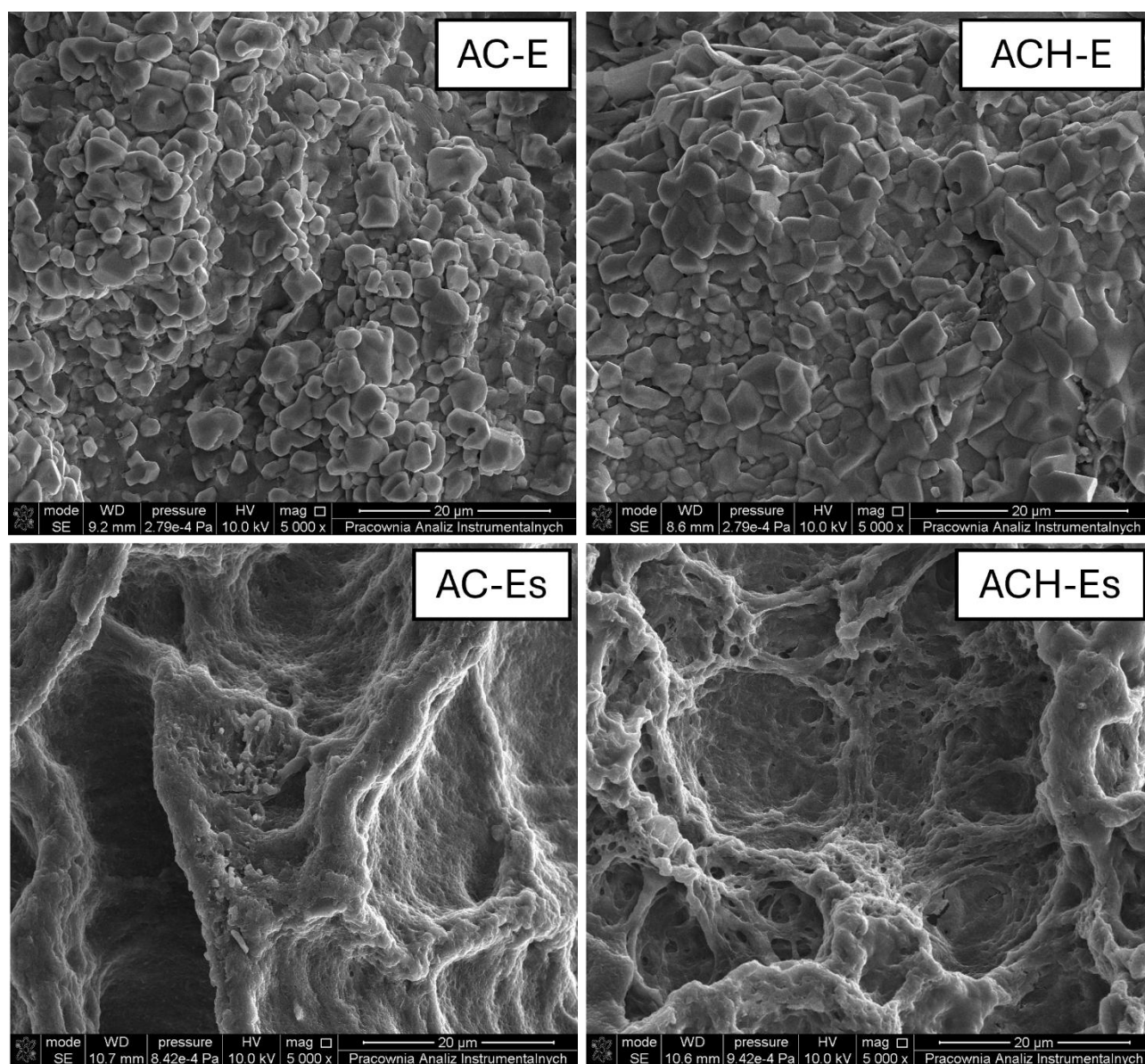


Рис.5.8. СЕМ мікрофотографії плівок з іммобілізованим етонієм

Для глибшого розуміння впливу етонію та методу його іммобілізації на топографію поверхні альгінат-хітозанових плівок застосовано метод АСМ. Порівняння середньоквадратичної шорсткості поверхні плівок АС-Е та АСН-Е (рис. 5.9) узгоджується з тенденціями, виявленими на основі результатів СЕМ аналізу (рис. 5.8).

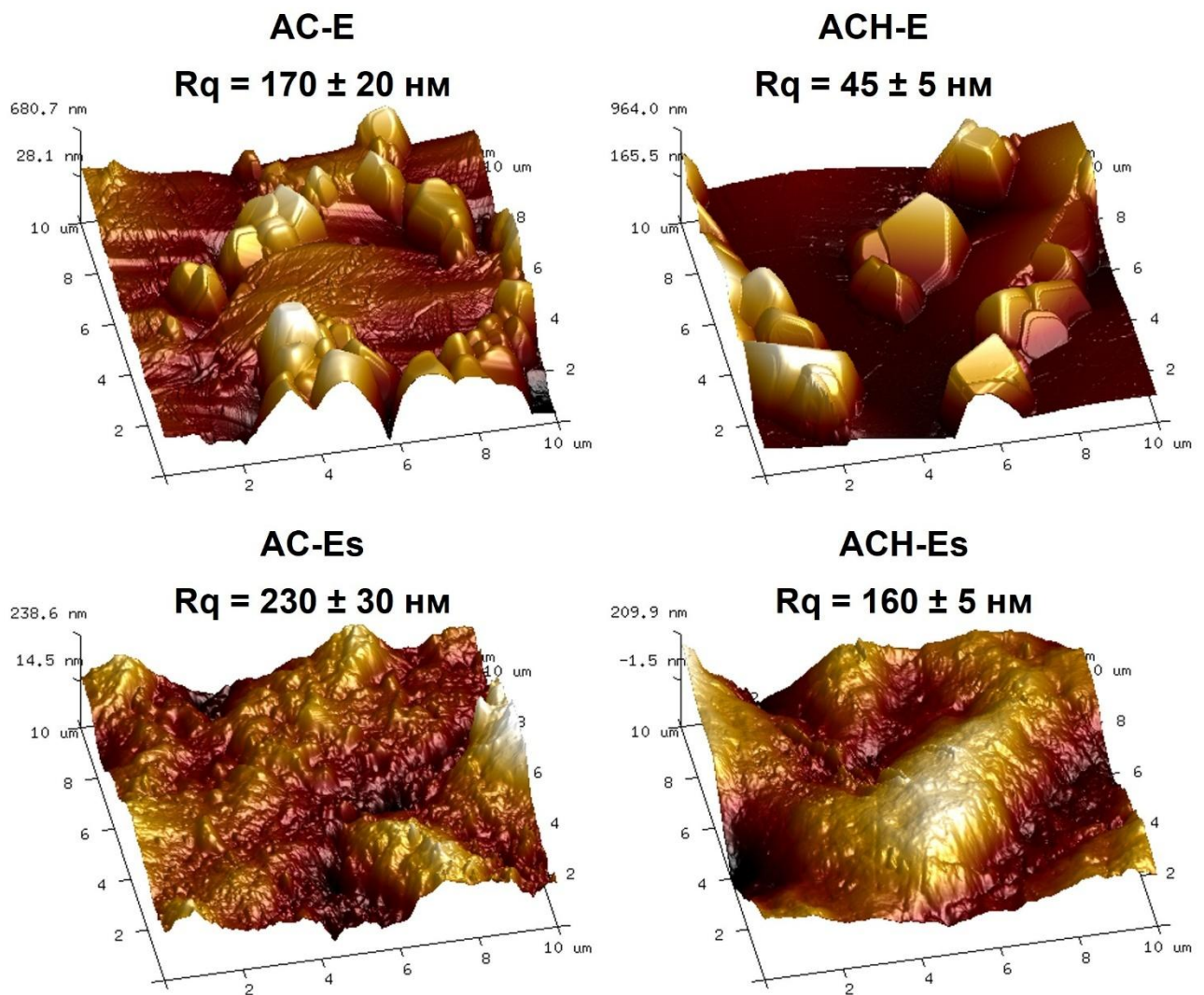


Рис. 5.9. АСМ-зображення поверхні плівок з іммобілізованим етонієм

Поверхня АСН-Е є значно гладкішою: шорсткість у 3,5 рази нижча, порівняно з АС-Е. Така відмінність відображає вже наявні морфологічні відмінності вихідних плівок АСН-КВr та АС-КВr та підтверджує, що введення етонію на стадії комплексоутворення не призводить до суттєвої реорганізації поверхневої топології. Однак абсолютні значення шорсткості поверхні для АС-Е та АСН-Е є приблизно на третину нижчими порівняно з відповідними їм АС-

KBr та АСН-KBr плівками, що свідчить про помірний вплив етонію на ущільнення та локальне вирівнювання полімерної мережі під час комплексоутворення. Такий ефект може бути зумовлений зменшенням електростатичного відштовхування між полімерними ланцюгами альгінату та хітозану внаслідок амфифільної природи етонію, що сприяє формуванню більш гладкого поверхневого шару без істотної реорганізації загальної морфології.

На відміну від цього, АСМ-зображення плівок із сорбованим етонієм АС-Еs та АСН-Еs демонструють значно більш виражені зміни топографії. Для плівки АС-Еs середньоквадратична шорсткість поверхні зменшується приблизно на третину порівняно з вихідною АС, тоді як для АСН-Еs зниження досягає майже двократного значення відносно АСН. Така тенденція однозначно свідчить про вирівнювання поверхні після сорбції етонію, що узгоджується з вимиванням KBr та локалізацією АФІ переважно у поверхневому шарі та відповідною реорганізацією поруватої структури.

Враховуючи потенціал досліджуваних плівок для створення систем контрольованого вивільнення ліків, подальший аналіз зосереджено на вивченні кінетики вивільнення іммобілізованого етонію з плівок АС-Е, АСН-Е АС-Еs та АСН-Еs. Кінетику вивільнення досліджували за змодельованих фізіологічних умов з метою прогнозування їхньої поведінки на поверхні ран різної етіології.

Етоній як четвертинна амонієва сіль, на відміну від кальцій пантетонату не містить карбоксильних груп і, відповідно, не здатний утворювати стійкі електростатичні комплекси з хітозаном. Відсутність специфічних йонних взаємодій з поліелектролітним комплексом зумовлює переважно фізичне утримування етонію в полісахаридній матриці.

Кінетики вивільнення етонію з плівок АС-Е та АСН-Е демонструють практично ідентичний двостадійний характер (рис. 5.10). Початкова швидка фаза характеризується вивільненням близько 60% іммобілізованого етонію протягом перших 30 хв, що відповідає десорбції речовини з поверхневих та доступних пор, а подальша лінійна ділянка кривих свідчить про дифузійно-контрольований транспорт внутрішньою поруватою мережею матриці.

Для АС-Е та АСН-Е профіль вивільнення є рН-незалежним та повністю завершується протягом 4 год. Результати математичного моделювання кінетики вивільнення (табл. 5.2) засвідчили найкращу відповідність моделі Корсмеєра-Пеппаса для плівок АС-Е та АСН-Е, що підтверджує комплексний характер вивільнення етонію, у якому поєднується структурна релаксація полімерної мережі та дифузія, для якої визначальним фактором є набухання гідрофільної полімерної матриці.

Таблиця 5.2.

Зведені дані моделювання кінетики вивільнення етонію

Зразок	рН	Модель 0 порядку		Модель 1 порядку		Модель Хігучі		Модель Корсмеєра- Пеппаса	
		$k \cdot 10^2$, мг/мл·хв	R ²	$k \cdot 10^3$, хв ⁻¹	R ²	k , мг/мл·хв ^{-0,5}	R ²	$k \cdot 10^2$, хв ^{-0,5}	R ²
АС-Е	5,5	21,06	0,8249	3,1	0,6810	4,1819	0,9316	26,55	0,9501
	7,2	21,43	0,7253	3,2	0,5500	4,3576	0,8591	29,05	0,8762
	8,2	18,86	0,6664	2,8	0,4705	3,8467	0,7946	25,58	0,7877
АСН-Е	5,5	23,37	0,7967	3,4	0,6389	4,6838	0,9173	29,58	0,9332
	7,2	19,25	0,6963	2,8	0,4969	3,9164	0,8261	26,16	0,8144
	8,2	21,67	0,6519	3,4	0,4219	4,4376	0,7867	32,78	0,7520
АС-Еs	5,5	23,05	0,8569	3,1	0,7998	4,5427	0,9537	24,29	0,9823
	7,2	13,06	0,9283	1,7	0,8849	2,4972	0,9727	12,90	0,9741
	8,2	20,41	0,9558	2,7	0,9138	3,8348	0,9664	19,39	0,9474
АСН-Еs	5,5	32,07	0,9462	4,6	0,8673	5,2707	0,9880	26,49	0,9922
	7,2	16,55	0,8843	2,3	0,8224	3,1455	0,9156	17,86	0,9378
	8,2	28,93	0,9508	4,3	0,8645	5,1454	0,9753	29,48	0,9755

На відміну від етонію, інкорпорованого в матрицю під час формування комплексу, профіль вивільнення сорбованого етонію з плівок АС-Еs та АСН-Еs виявляє виражену рН-чутливість (рис.5.10). Така поведінка узгоджується з рН-чутливими характеристиками набухання альгінат-хітозанової матриці (рис. 4.4).

Водночас, профіль вивільнення етонію з плівок АС-Еs та АСН-Еs зберігає двостадійність, характерну для АС-Е та АСН-Е. Під час початкової фази швидкого набухання, яке досягає майже максимального рівня вже через 45 хв, спостерігається інтенсивне вивільнення етонію, сорбованого на поверхні. За рН 7,2 вивільнення є більш обмеженим, що пояснюється більш ущільненою конформацією полімерної сітки в умовах одночасного співіснування протонуваних аміногруп хітозану та частково депротонуваних карбоксильних груп альгінату.

За рН 5,5 та 8,2 спостерігається протилежна тенденція: часткова релаксація полімерної матриці за рахунок зменшення електростатичних взаємодій сприяє пришвидшенню дифузії та повнішому вивільненню сорбованого етонію протягом чотирьох годин. Математичне моделювання експериментальних даних підтверджує ці спостереження найкращим описом профілів вивільнення моделями Хігучі та Корсмеєра-Пеппаса. Подібне дифузійно контрольоване вивільнення було зареєстровано для альгінат-хітозанових систем з іммобілізованим екстрактом *Arrabidaea chica* [236].

5.3. Ципрофлоксацин

Третім модельним препаратом обрано (1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-хінолін-3-карбонову кислоту) – ципрофлоксацин, який є антибактеріальним засобом з групи фторхінолонів другого покоління (рис. 5.11). Широкий спектр антибактеріальної дії ципрофлоксацину зумовлюється пригнічення ДНК-гірази та топоізомерази IV в бактеріальних клітинах, що запобігає реплікації та транскрипції ДНК [237, 238]. Як і кальцій пантетонат, ципрофлоксацин має у своїй структурі карбоксильні групи, які можуть взаємодіяти з хітозаном, однак, кислотні властивості карбоксильної групи

ципрофлоксацину значно менш виражені порівняно з карбоксильними групами пантотенової кислоти, що дозволяє уникнути утворення стійкого комплексу хітозан-ципрофлоксацин [203].

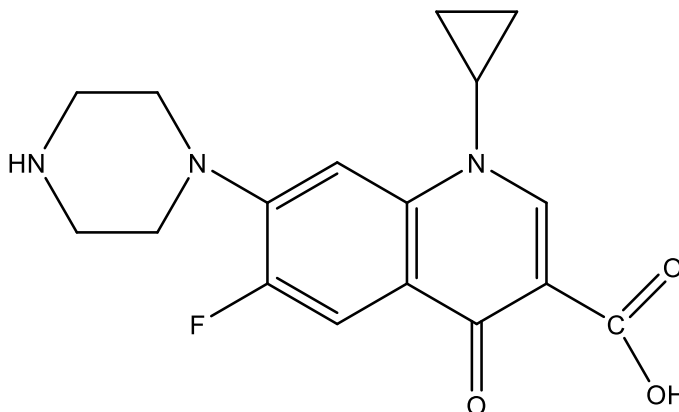


Рис.5.11. Структурна формула ципрофлоксацину

Успішну іммобілізацію ципрофлоксацину в плівках АС-С, АСН-С, АС-Сs та АСН-Сs підтверджено за допомогою методу ІЧ спектроскопії (Рис. 5.12). Ципрофлоксацин містить характерний зв'язок С-Ф, відсутній в структурах полісахаридних АС та АСН матриць, тому поява в спектрах АС-С, АСН-С, АС-Сs та АСН-Сs смуги поглинання в області 1262 см^{-1} , що відповідає валентним коливанням зв'язків С-Ф, слугує однозначним підтвердженням успішності його іммобілізації та інтеграції в полімерну структуру.

Додаткові спектральні зміни також опосередковано підтверджують іммобілізацію ципрофлоксацину. Зокрема спостерігається збільшення інтенсивності смуги поглинання, що відповідає валентним коливанням зв'язків С=О в області 1702 см^{-1} , а також розширення ділянки поглинання валентних коливань О-Н зв'язків ($3550\text{-}300\text{ см}^{-1}$). Розширення цієї ділянки пов'язано з перекриванням смуг поглинання валентних коливань N-H зв'язків вторинних амінів (в області 3530 см^{-1}) та валентних коливань ароматичних С-Н зв'язків (в області 3032 см^{-1}).

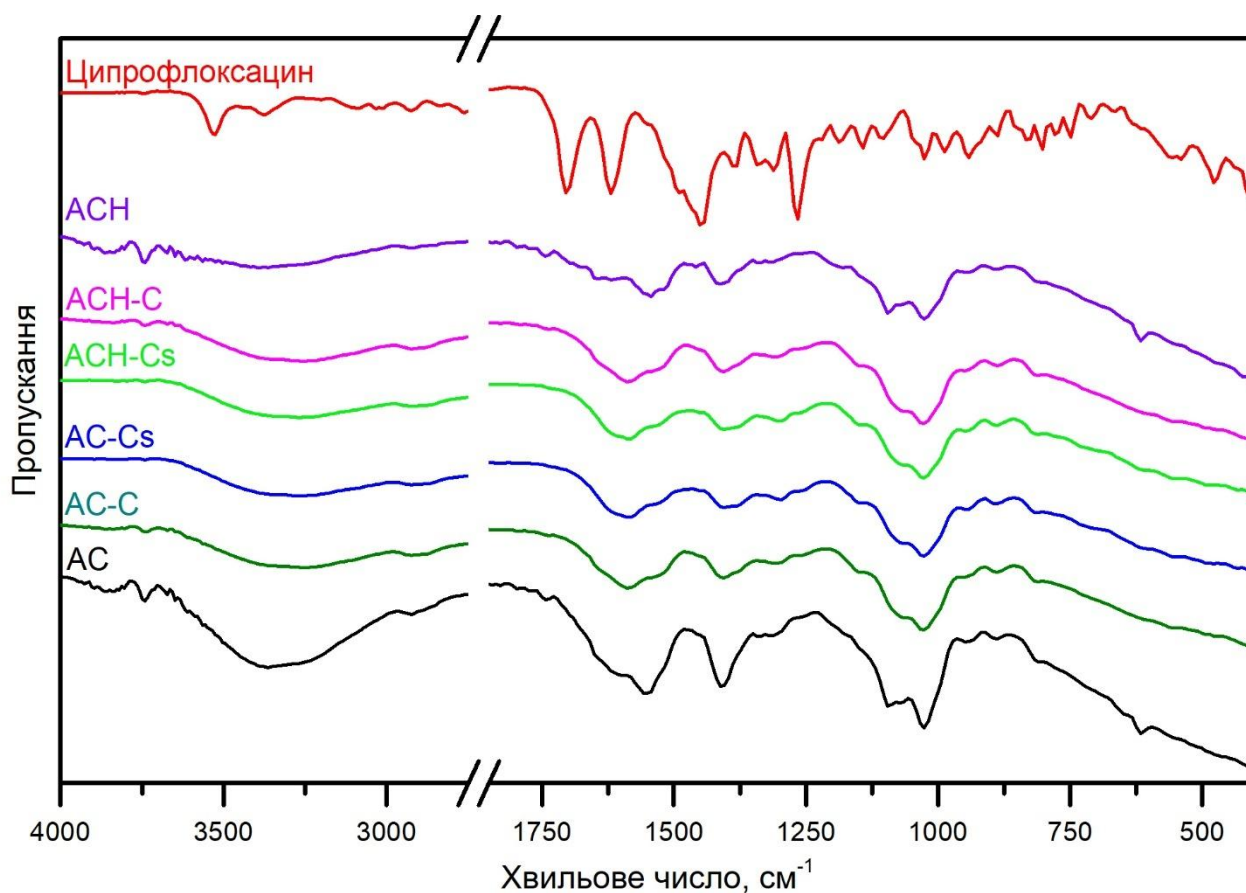


Рис.5.12. Порівняння ІЧ спектрів поліелектролітних комплексів із іммобілізованим ципрофлоксацином

Морфологію поверхні плівок з інкорпорованим ципрофлоксацином досліджено методом СЕМ (рис. 5.13). Виявлено, що загальна тенденція, характерна для плівок з іммобілізованими кальцій пантетонатом та етонієм, зберігається: плівки АС-С та АСН-С містять на поверхні мікрочастинки КВг, тоді як АС-Сs та АСН-Сs демонструють переважно порувату структуру. Водночас реєструються суттєві відмінності у морфології, що вказують на вплив ципрофлоксацину на процес формування комплексу, зокрема, мікрочастинки КВг на поверхні плівок АС-С та АСН-С мають чіткі контури та прямокутну форму, яка не спостерігалася у відповідних плівках з пантетонатом (АС-Р, АСН-Р) чи етонієм (АС-Е, АСН-Е). Крім того, на поверхні гіалуронат-вмісної плівки АСН-С розміри мікрочастинків істотно більші, ніж на поверхні АС-С, що ймовірно пов'язано з особливостями міжполімерних взаємодій у присутності гіалуронату.

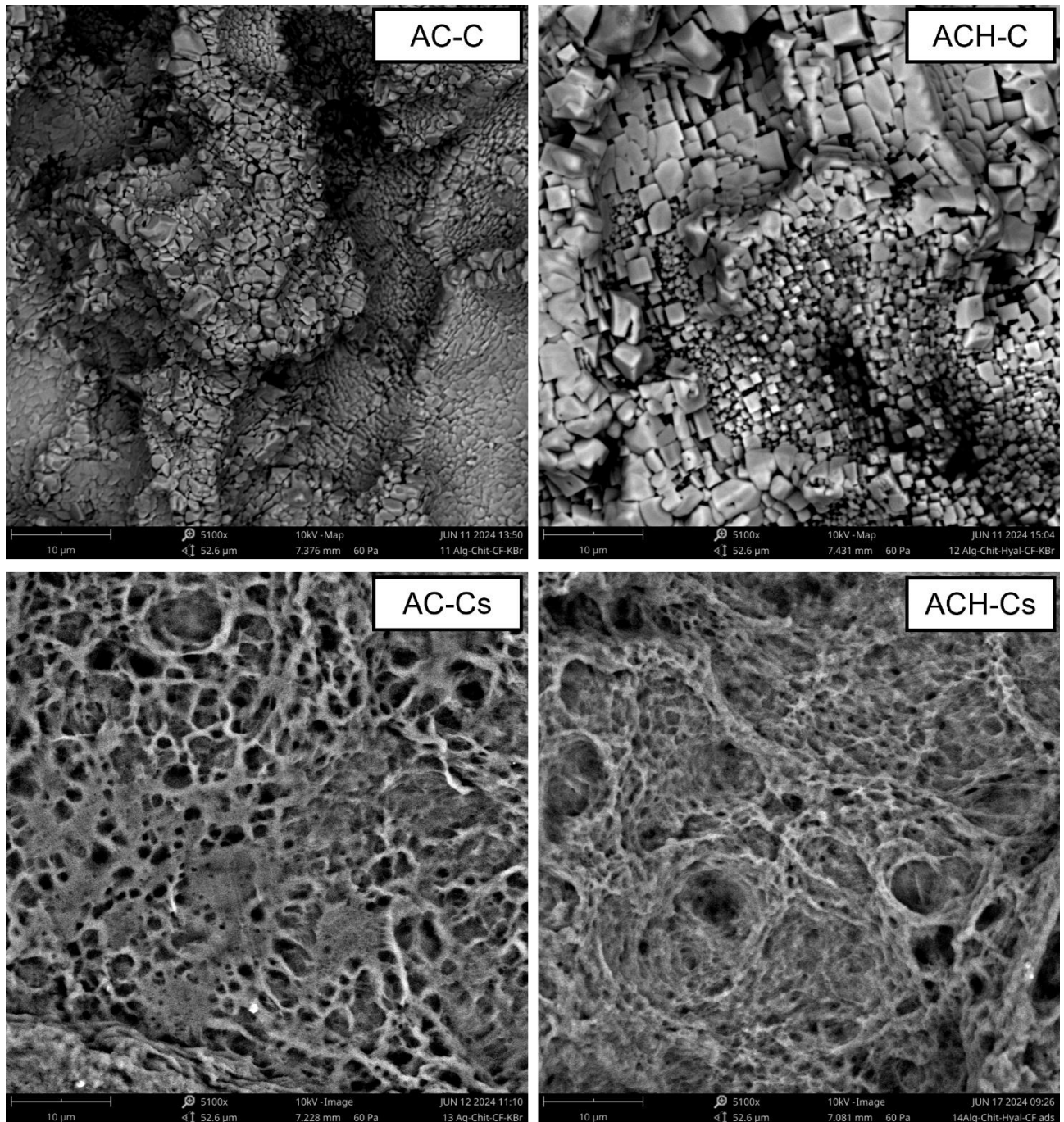


Рис.5.13. СЕМ мікрофотографії плівок з іммобілізованим ципрофлоксацином

Плівки AC-Cs та ACH-Cs мають порувату морфологію, проте ступінь структурної розвиненості істотно відрізняється порівняно з аналогами, що містять інші АФІ. Для AC-Cs характерна чітко виражена порувата структура з наявністю ділянок ущільненої поверхні. Натомість у випадку ACH-Cs такі ділянки практично відсутні, що дозволяє припустити, що саме натрій гіалуронат сприяє формуванню більш розгалуженої поруватої мережі, що

узгоджується з даними щодо зміни поруватості альгінат-хітозанових плівок до та після вимивання KBr (табл 4.3).

Кінетику вивільнення іммобілізованого ципрофлоксацину з плівок АС-С, АСН-С, АС-Сs та АСН-Сs досліджено за різних значень рН, що зумовлено їх потенційним застосуванням у системах трансдермальної доставки лікарських засобів. Вивчення здійснювали за змодельованих фізіологічних умов. Отримані профілі вивільнення продемонстрували суттєві відмінності, зумовлені механізмом іммобілізації ципрофлоксацину (рис. 5.14). Для інтерпретації експериментальних даних застосовано кінетичні моделі нульового, першого порядків, Хігучі та Корсмейєра-Пеппаса (табл. 5.3).

Ципрофлоксацин, інкорпорований в поліелектролітну матрицю в процесі комплексоутворення (АС-С, АСН-С), демонструє профіль вивільнення, подібний до кальцій пантетонату в аналогічно сформованих плівках АС-Р та АСН-Р (рис. 5.5). Така подібність пояснюється наявністю карбоксильної групи в обох молекулах, що визначає їх здатність утворювати йонні пари з протонуваними аміногрупами хітозану. Однак, на відміну від кальцій пантетонату, ципрофлоксацин вивільняється з плівки АС-С у слабкокислому середовищі (рН 5,5), що зумовлено меншою кислотністю ципрофлоксацину ($pK_a = 6,16$) порівняно з пантотеновою кислотою ($pK_a = 4,41$), яка сприяє легшій дисоціації солі хітозан-ципрофлоксацин [203]. В результаті, вивільнення ципрофлоксацину за рН 5,5 має стабільний та рівномірний профіль, ускладнений дифузиею з внутрішнього об'єму полімерної матриці.

Відмінності у характері вивільнення АФІ з плівок АС-С та АСН-С додатково підтверджують формування комплексу хітозан-ципрофлоксацин. Зокрема, профіль вивільнення з плівки АС-С виявляє незначну рН-чутливість через утворення комплексу, тоді як у випадку плівки АСН-С ці відмінності практично відсутні, що відображає вплив натрій гіалуронату на йонні взаємодії АФІ та хітозану. Однак, незважаючи на такі відмінності АС-С та АСН-С характеризуються тривалими профілями з повним вивільненням АФІ протягом 4 год.

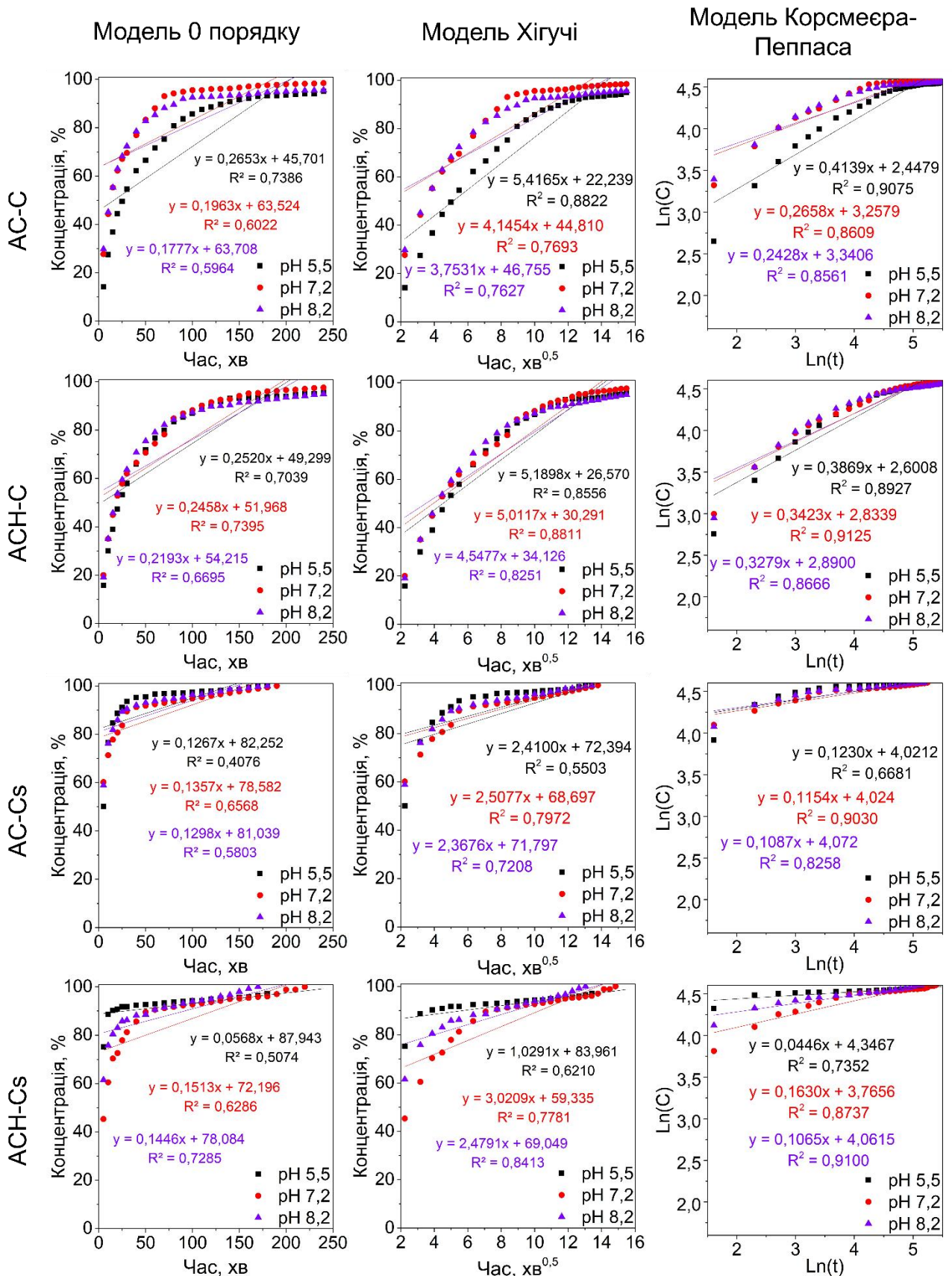


Рис.5.14. Профілі вивільнення етонію з АС-Е, АСН-Е, АС-Еs та АСН-Еs у модельованих середовищах з різними значеннями рН з використанням математичних моделей за 37 °С

Математичне моделювання засвідчило, що кінетика вивільнення ципрофлоксацину з АС-С та АСН-С найкраще описується моделлю Корсмейєра-Пеппаса (табл. 5.3), яка враховує сумарний внесок дифузійних процесів та релаксації полімерних ланцюгів, характерних для систем, де АФІ інтегрована в об'єм матриці, здатної до розширення внаслідок набухання.

Таблиця 5.3.

Зведені дані моделювання кінетики вивільнення ципрофлоксацину

Зразок	рН	Модель 0 порядку		Модель 1 порядку		Модель Хігучі		Модель Корсмейєра- Пеппаса	
		$k \cdot 10^2, \text{мг/мл} \cdot \text{хв}$	R^2	$k \cdot 10^3, \text{хв}^{-1}$	R^2	$k, \text{мг/мл} \cdot \text{хв}^{-0,5}$	R^2	$k \cdot 10^2, \text{хв}^{-0,5}$	R^2
АС-С	5,5	26,53	0,7386	4,6	0,5665	5,4165	0,8822	41,39	0,9075
	7,2	19,63	0,6022	2,8	0,4950	4,1454	0,7693	26,58	0,8609
	8,2	17,77	0,5964	2,6	0,4905	3,7531	0,7627	24,28	0,8561
АСН-С	5,5	25,20	0,7039	4,2	0,5421	5,1898	0,8556	38,69	0,8927
	7,2	24,58	0,7395	3,8	0,5812	5,0117	0,8811	24,23	0,9125
	8,2	21,93	0,6695	3,5	0,5119	4,5477	0,8251	32,79	0,8666
АС-Cs	5,5	12,67	0,4076	1,6	0,3391	2,4100	0,5503	12,30	0,6681
	7,2	13,57	0,6568	1,6	0,5970	2,5077	0,7972	11,54	0,9030
	8,2	12,98	0,5803	1,5	0,5090	2,3676	0,7208	10,87	0,8258
АСН-Cs	5,5	5,68	0,5074	0,6	0,4676	1,0291	0,6210	4,46	0,7352
	7,2	15,13	0,6286	1,9	0,5395	3,0209	0,7781	16,30	0,8737
	8,2	14,46	0,7285	1,7	0,6572	2,4791	0,8413	10,65	0,9100

На противагу цьому, плівки з сорбованим ципрофлоксацином (АС-Cs, АСН-Cs) демонструють принципово інший профіль вивільнення (рис. 5.14).

Понад 90% іммобілізованого ципрофлоксацину вивільняється протягом перших 60 хв, що, однозначно свідчить про домінування поверхневої та приповерхневої сорбції. Найімовірнішою причиною такого явища є більші просторові розміри молекули ципрофлоксацину порівняно з лінійними молекулами кальцій пантетонату та етонію, що істотно обмежує проникнення ципрофлоксацину у внутрішні пори поліелектролітних матриць АС та АСН під час сорбції АФІ.

Ще однією суттєвою відмінністю є рН чутливість профілів вивільнення. Так, для плівки АС-Сs така чутливість практично відсутня, що свідчить про низьку взаємодію сорбованого ципрофлоксацину з функціональними групами АС матриці. Натомість для плівки АСН-Сs спостерігається виражена рН-чутливість: понад 90% ципрофлоксацину вивільняється протягом перших 30 хв у слабкислому середовищі (рН 5,5), порівняно з 84% у слабколужному (рН 8,2) та 80% у нейтральному середовищі (рН 7,2) (рис. 5.14), що свідчить про суттєвий вплив гіалуронату, що ускладнює вивільнення сорбованого АФІ завдяки стеричним утрудненням, що узгоджується з рН-залежною поведінкою зв'язування-вивільнення ібупрофену в системах альгінат-хітозан [239].

Після швидкої десорбції протягом 30 хв обидві плівки з сорбованим ципрофлоксацином переходять у другу, значно повільнішу фазу вивільнення, що узгоджується з поведінкою плівок з сорбованими кальцій пантетонатом, етонієм та повідомленнями про вивільнення ципрофлоксацину з амінованих альгінатних мікрокапсул [240]. Такий профіль зумовлений поступовим руйнуванням комплексів хітозан-ципрофлоксацин та уповільненою дифузійною АФІ з приповерхневих шарів, що підтверджується найкращою, відповідністю експериментальних даних моделі Корсмеєра-Пеппаса, яка вказує на комбінований дифузійно-релаксаційний механізм вивільнення (табл. 5.3).

5.4. Вивчення антибактеріальної активності ПЕК з іммобілізованими АФІ

Мікробіологічне тестування розроблених поліелектролітних плівок здійснено з метою комплексного оцінювання антибактеріальної ефективності та

визначення впливу методу іммобілізації, концентрації АФІ та їх комбінації на біоцидні властивості. Для вивчення наявності потенційної синергії комбінації етонію та ципрофлоксацину як антибактеріальних препаратів виготовлено дві додаткові лінії плівок з комбінацією АФІ різної концентрації, іммобілізовані в полісахаридну матрицю (АС-Е+С-50, АС-Е+С-100, АСН-Е+С-50, АСН-Е+С-100) та сорбовані на вже сформованих АС та АСН плівках (АС-Е+С-50s, АС-Е+С-100s, АСН-Е+С-50s, АСН-Е+С-100s). Антибактеріальну активність плівок визначено методом дифузії в агар проти двох модельних штамів *E. coli*: NISSLE1917 (рис. 5.15) та АРЕС (рис. 5.16).

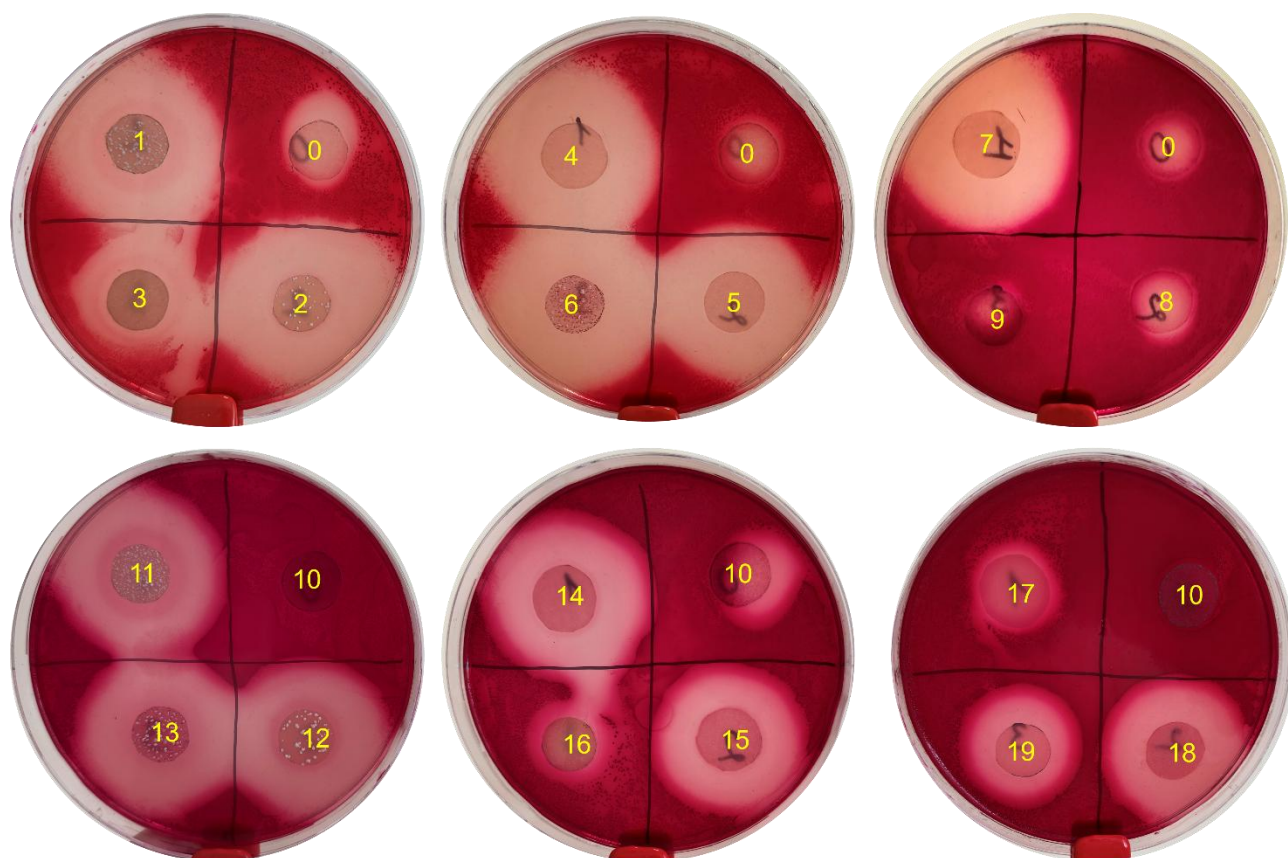


Рис.5.15. Вивчення антибактеріальної активності плівок проти пробіотичного штаму *E. coli* NISSLE1917: **0** – АС (контроль), **1** – АС-Е+С-100, **2** – АС-Е+С-50, **3** – АС-Е, **4** – АС-Е+С-100s, **5** – АС-Е+С-50s, **6** – АС-С, **7** – АС-Еs, **8** – АС-Сs, **9** – АСН-КBr, **10** – АСН (контроль), **11** – АСН-Е+С-100, **12** – АСН-Е+С-50, **13** – АСН-С, **14** – АСН-Е+С-100s, **15** – АСН-Е+С-50s, **16** – АСН-Е, **17** – АС-Еs, **18** – АС-Сs, **19** – АС-КBr

Діаметри зон інгібування використано як кількісний індикатор антибактеріальної ефективності. У всіх чашках Петрі квадранти «0» (для плівки АС) та «10» (для плівки АСН) відповідають контрольним плівкам без вмісту АФІ. За результатами дослідження виявлено, що плівка АС проявляє слабку антибактеріальну активність проти *E. coli* NISSLE1917 (рис. 5.15) та повну відсутність інгібування щодо штаму АРЕС (рис. 5.16). Плівка АСН не виявила антибактеріальних властивостей проти жодного з досліджених штамів, що узгоджується з слабкими антибактеріальними властивостями хітозану, що нівелюються в присутності натрій гіалуронату (рис. 5.15, 5.16).

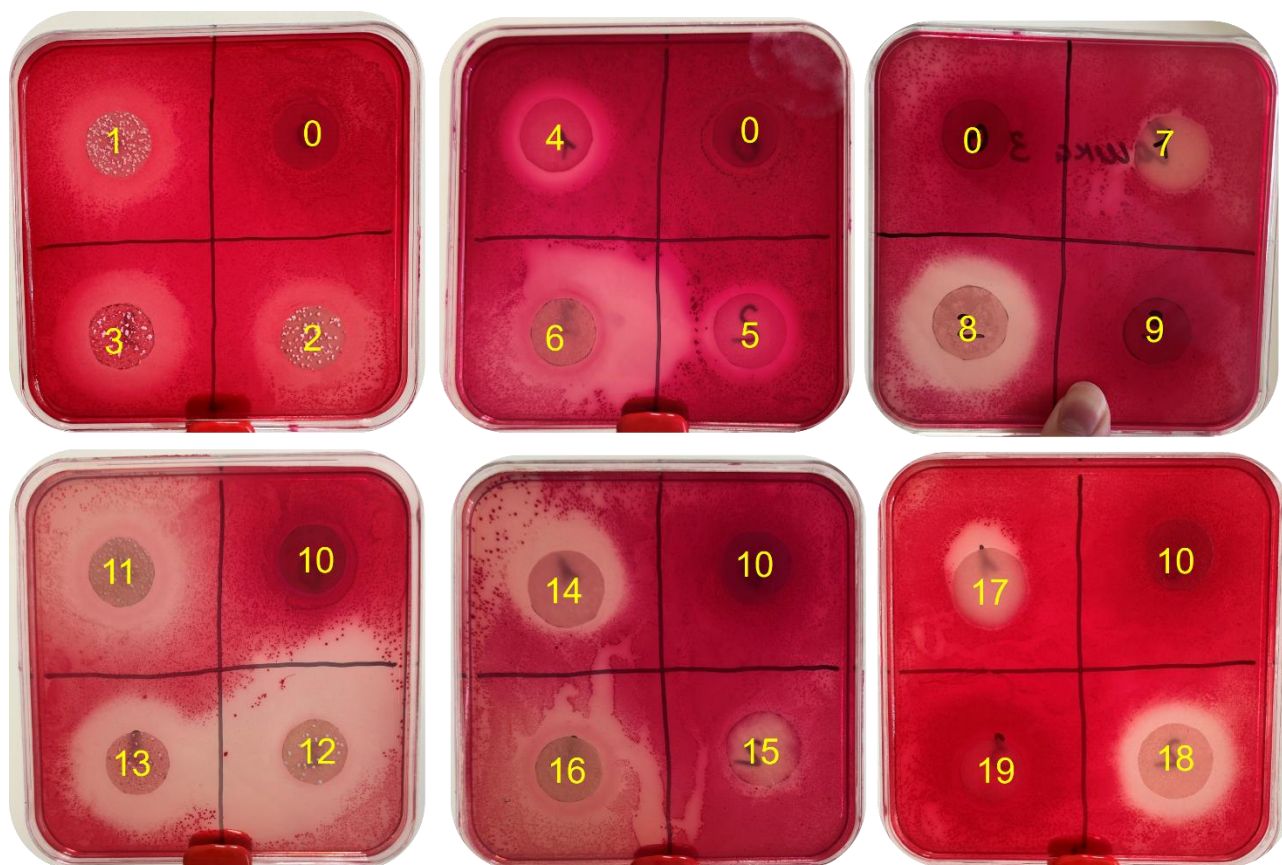


Рис.5.16. Вивчення антибактеріальної активності плівок проти патогенного штаму *E. coli* АРЕС: **0** – АС (контроль), **1** – АС-Е+С-100, **2** – АС-Е+С-50, **3** – АС-Е, **4** – АС-Е+С-100s, **5** – АС-Е+С-50s, **6** – АС-С, **7** – АС-Еs, **8** – АС-Сs, **9** – АСН-КВr, **10** – АСН (контроль), **11** – АСН-Е+С-100, **12** – АСН-Е+С-50, **13** – АСН-Е, **14** – АСН-Е+С-100s, **15** – АСН-Е+С-50s, **16** – АСН-С, **17** – АС-Еs, **18** – АС-Сs, **19** – АС-КВr

На відміну від мікробіологічно інертних АС та АСН, усі плівки з іммобілізованими АФІ продемонстрували чіткі зони інгібування з діаметром зон > 6 мм незалежно від штаму *E. coli*, що підтверджує достатню антибактеріальну активність розроблених плівок навіть проти антибіотикорезистентного штаму АРЕС.

Таблиця 5.4.

Антибактеріальна активність альгінат-хітозанових плівок з різними АФІ

Плівка	Зона інгібування, мм		Плівка	Зона інгібування, мм	
	<i>E. coli</i> NISSLE1917	<i>E. coli</i> АРЕС		<i>E. coli</i> NISSLE1917	<i>E. coli</i> АРЕС
АС	2±1	0	АСН	1±1	0
АС-Е	10±1	8±1	АСН-Е	7±1	6±1
АС-Еs	3±1	2±1	АСН-Еs	3±1	2±1
АС-С	22±1	11±1	АСН-С	21±1	10±1
АС-Сs	19±1	9±1	АСН-Сs	18±1	6±1
АС-Е+С-50	23±1	7±1	АСН-Е+С-50	21±1	8±1
АС-Е+С-50s	18±1	6±1	АСН-Е+С-50s	17±1	1±1
АС-Е+С-100	20±1	8±1	АСН-Е+С-100	20±1	9±1
АС-Е+С-100s	21±1	8±1	АСН-Е+С-100s	22±1	6±1

Очікувано, ципрофлоксацин, як антибіотик широкого спектру дії, відіграє вирішальну роль в антибактеріальних властивостях плівок: всі зразки, що містять ципрофлоксацин незалежно від концентрації та методу іммобілізації демонструють суттєво більші зони інгібування порівняно із плівками, що містять лише етоній (табл. 5.4). Антибактеріальна активність етонію була мінімальною або взагалі відсутньою проти обох штамів *E. coli*, що підтверджує його обмежену ефективність проти грамнегативних бактерій, однак, АС-Е та АСН-Е плівки продемонстрували стабільно більші зони інгібування, ніж плівки, де етоній сорбований на поверхні.

Водночас, плівки з комбінацією етонію та ципрофлоксацину, навіть при зниженні концентрації ципрофлоксацину вдвічі, зберігають подібний рівень антибактеріальної активності до плівок, що містять лише ципрофлоксацин. Це свідчить, що етоній не чинить суттєвого синергетичного впливу щодо *E. coli*, але водночас не знижує ефективність ципрофлоксацину.

Висновки до розділу 5

В рамках виконання дисертаційного дослідження успішно здійснено іммобілізацію ранозагоювального АФІ (кальцій пантетонат) та двох антибактеріальних препаратів різної хімічної будови (етоній та ципрофлоксацин) у поліелектролітні плівки на основі комплексів АС та АСН, підтверджену методом ІЧ-спектроскопії. Іммобілізація здійснена за допомогою двох стратегій: захоплення під час утворення комплексу та сорбції на сформованих АС та АСН плівках. Дослідження морфології плівок засвідчило суттєвий вплив стратегії іммобілізації на мікроструктуру. Поверхня плівок з АФІ, захопленими під час формування комплексів, є щільною та вкритою мікрокристалами КВг, натомість плівки з сорбованими АФІ мають розвинену порувату структуру.

Підтверджено, що хімічна природа АФІ та метод іммобілізації визначають характер їх зв'язування з поліелектролітною матрицею та профіль вивільнення. Кальцій пантетонат продемонстрував виражену рН-чутливість. У кислому середовищі утворюються стабільні комплекси хітозан-пантетонат, які майже повністю нівелюють його вивільнення, тоді як у АСН-Р плівці через конкуренцію з гіалуронатом вивільняється до 30% АФІ. Ципрофлоксацин формує менш стабільні комплекси, проявляючи помірну рН-чутливість для АС та її відсутність для АСН матриці, з повним вивільненням за 4 год та типовим двофазовим профілем вивільнення. Етоній також вивільняється двостадійно з мінімальною рН-чутливістю, що узгоджується з способом його іммобілізації в полісахаридних матрицях.

Усі плівки проявили антибактеріальну активність проти різних штамів *E. coli*, включно з антибіотикорезистентними. Плівки з інкорпорованими в поліелектролітну матрицю АФІ продемонстрували кращу ефективність, порівняно з сорбованими аналогами. Отримані результати підтверджують значний потенціал розроблених плівок як багатофункціональних платформ для цільової доставки лікарських засобів.

Результати експериментальних досліджень розділу 5 наведено в таких публікаціях:

Статті:

Сікач А. В., Коновалова В. В., Третініченко В. А., Колесник І. С. Поліелектролітні плівки на основі натрій альгінату і хітозану: отримання, фізико-хімічні властивості, кінетика вивільнення з них пантотенату кальцію // *Journal of Chemistry and Technologies*. 2025;34(4).

<https://doi.org/10.15421/jchemtech.v33i4.332779>

Тези доповідей конференцій:

1. **Сікач А.,** Коновалова В., Жалніна Г. // Формування антибактеріальних плівок на основі поліелектролітних комплексів / Водні технології: від традиційних методів до сучасних тенденцій – Київ 28–30 жовтня 2025 р. – с. 56.

2. **Sikach A.,** V. Konovalova // Exploring alginate-chitosan polyelectrolyte complex matrices for smart drug release applications / XX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2025”, Львів 2 – 4 червня 2025. – р.184 .

3. **Sikach A. V.,** Konovalova V. V. // Modelling kinetics of ciprofloxacin release from alginate-chitosan polyelectrolyte complexes / VIII Міжнародна (XVIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2025)», Вінниця, 25–27 березня 2025 року. – с.140.

4. **Сікач А. В.,** Коновалова В. В. // Development of polyelectrolyte complexes matrixes based on alginate and chitosan for innovative drug delivery

applications / XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука, інновації та сучасне фармацевтичне виробництво», Київ, 28-29 листопада 2024 р.

5. **Сікач А. В.**, Коновалова В. В. // Гідрогелеві системи на основі натрій альгінату для контрольованої доставки ліків / Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку», Одеса, 9–12 квітня 2024. – с. 189.

6. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V. // Development of the technology and research of hydrogel with the combination of alginate and ethonium for immediate release drug delivery systems / VII Міжнародна (XVII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)», Вінниця, 19–21 березня 2024 року. – с.178.

7. **Sikach A.V.**, V.V. Konovalova // Hydrogel films based on modified alginate as a base for personalized antibacterial wound treatment / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, physics and technology of surface”, Київ, 11-12 жовтня 2023– р. 144.

ВИСНОВКИ

У дисертації комплексно розв'язано науково-прикладну проблему розробки сучасних ранових покриттів на основі природних полісахаридів та їх комплексів із попередньо визначеними структурними та функціональними властивостями, здатних поєднувати ефективно вологоутримання, поруватість, стабільність структури та контрольовану рН-чутливу доставку АФІ різної хімічної природи.

1. Оптимізовано методику синтезу октан-1-аміду альгінової кислоти, що забезпечує часткову гідрофобізацію та покращує утримування гідрофобних та амфіфільних АФІ в полімерній матриці внаслідок міцелоутворення з середніми розмірами агрегатів 750 ± 50 нм. Встановлено, що оптимальними умовами для амідування альгінату з середнім виходом продукту 82% є здійснення синтезу за $60\text{ }^\circ\text{C}$ та рН 3,2 протягом 24 год.

2. Запропоновано ефективний та технологічно простий метод формування йонно зшитих альгінатних плівок з використанням мікрочастинок кальциту, що при розкладанні *in situ* генерують зшивальні йони Ca^{2+} та забезпечують формування високопоруватої структури з імпульсним профілем вивільнення АФІ, що радикально відрізняється від пролонгованого вивільнення з альгінатних плівок, зшитих розчином кальцій хлориду.

3. Встановлена можливість цілеспрямованого регулювання профілю вивільнення АФІ варіюванням складу полісахаридної матриці та способу її формування: часткова гідрофобізація альгінату істотно підвищує рН-чутливість та впливає на швидкість вивільнення гідрофобних та амфіфільних АФІ, відкриваючи перспективи розробки спеціалізованих ранових покриттів щодо різних типів ран та тривалості терапевтичної дії.

4. Розроблено метод формування поліелектролітних плівок на основі комплексу альгінат-хітозан та його модифікованого варіанту з натрій гіалуронатом, що полягає у пригніченні йонних взаємодій внаслідок збільшення йонної сили розчину. Встановлено, що масове співвідношення

альгілату до хітозану 1:1 є оптимальним для одержання стабільних плівок з рН-чутливим набуханням, а КВг в процесі формування поліелектролітних комплексів відіграє подвійну роль: пороутворювача та агента, що створює йонну силу розчину.

5. Запропоновано метод іммобілізації кальцій пантетонату, етонію та ципрофлоксацину в розроблені поліелектролітні плівки альгілат-хітозан та альгілат-хітозан-гіалуронат за допомогою методів співосадження та сорбції. Встановлено взаємозв'язок між хімічною природою АФІ, способом їх іммобілізації, мікроструктурою плівок та їх профілями вивільнення, зокрема ступенем рН-чутливості та двостадійністю процесу. Показано, що АФІ катіонної природи слабо взаємодіють з полісахаридною матрицею, тоді як аніонні АФІ утворюють комплекси з хітозаном, забезпечуючи збільшення пролонгації вивільнення. Встановлено, що використання гіалуронату як наповнювача матриці зменшує вплив хімічного зв'язування АФІ-матриця, забезпечуючи більш рівномірний профіль вивільнення.

6. Підтверджено антибактеріальну активність сформованих ранових покриттів проти різних штамів *E. coli*, включно з антибіотикорезистентними. Показано, що інкорпорування АФІ в поліелектролітну матрицю методом співосадження під час комплексоутворення забезпечує вищу антибактеріальну ефективність порівняно з сорбційним введенням. Отримані результати дозволили зробити висновок про високу перспективу використання розроблених плівок на основі поліелектролітного комплексу альгілат-хітозан як багатофункціональних платформ для створення сучасних ранових покриттів та трансдермальних систем цільової доставки ліків, а також формують наукове підґрунтя для подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. McGrath, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine* **2025**, 53(7), 417–422. DOI:10.1016/j.mpmed.2025.04.013.
2. Yousef, H.; Alhajj, M.; Fakoya, A. O.; Sharma, S. *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*; **2025**.
3. Rodrigues, M.; Kosaric, N.; Bonham, C. A.; Gurtner, G. C. Wound healing: A cellular perspective. *Physiological Reviews* **2019**, 99(1), 665–706. DOI:10.1152/physrev.00067.2017.
4. Queen, D.; Harding, K. What's the true costs of wounds faced by different healthcare systems around the world? *International Wound Journal* **2023**, 20(10), 3935–3938. DOI:10.1111/iwj.14491.
5. Guo, S.; DiPietro, L. A. Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research* **2010**, 89(3), 219–229. DOI:10.1177/0022034509359125.
6. Wilkinson, H. N.; Hardman, M. J. Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. *Advances in Surgical and Medical Specialties* **2020**, 10, 341–370. DOI:10.1098/rsob.200223.
7. Wang, Z.; Qi, F.; Luo, H.; Xu, G.; Wang, D. Inflammatory Microenvironment of Skin Wounds. *Frontiers in Immunology* **2022**, 13, 1–17. DOI:10.3389/fimmu.2022.789274.
8. Cioce, A.; Cavani, A.; Cattani, C.; Scopelliti, F. Role of the Skin Immune System in Wound Healing. *Cells* **2024**, 13(7). DOI:10.3390/cells13070624.
9. Dubnika, A.; Jurgelane, I.; Grava, A.; Tornaci, S.; Porfiryeva, N. N.; Solovyov, D.; Saha, N.; Saha, N.; Kelle, E.; Loca, D.; Öner, E. T.; Sosnik, A. Exploring the therapeutic potential of Cannabidiol in soft tissue wound healing: Delivery strategies and anti-inflammatory pathways. *Acta Pharmaceutica Sinica B* **2025**. DOI: 10.1016/j.apsb.2025.10.001
10. Peña, O. A.; Martin, P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2024**, 25(8), 599–616. DOI:10.1038/s41580-024-00715-1.

11. Rani Raju, N.; Silina, E.; Stupin, V.; Manturova, N.; Chidambaram, S. B.; Achar, R. R. Multifunctional and Smart Wound Dressings—A Review on Recent Research Advancements in Skin Regenerative Medicine. *Pharmaceutics* **2022**, *14*(8), 1–22. DOI:10.3390/pharmaceutics14081574.

12. Shi, C.; Wang, C.; Liu, H.; Li, Q.; Li, R.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Shao, Y.; Wang, J. Selection of appropriate wound dressing for various wounds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2020**, *8*. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00182.

13. Nguyen, H. M.; Ngoc Le, T. T.; Nguyen, A. T.; Thien Le, H. N.; Pham, T. T. Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. *RSC Advances* **2023**, *13*(8), 5509–5528. DOI:10.1039/d2ra07673j.

14. Gefen, A.; Alves, P.; Beeckman, D.; Cullen, B.; Lázaro-Martínez, J. L.; Lev-Tov, H.; Najafi, B.; Santamaria, N.; Sharpe, A.; Swanson, T.; Woo, K. How should clinical wound care and management translate to effective engineering standard testing requirements from foam dressings? Mapping the existing gaps and needs. *Advances in Wound Care* **2022**. DOI: 10.1089/wound.2021.0173.

15. Sheokand, B.; Vats, M.; Kumar, A.; Srivastava, C. M.; Bahadur, I.; Pathak, S. R. Natural polymers used in the dressing materials for wound healing: Past, present and future. *Polymer Science* **2023**, *61*(14), 1389–1414. DOI:10.1002/pol.20220734.

16. Dabiri, G.; Damstetter, E.; Phillips, T. Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics. *Advances in Wound Care* **2016**, *5*(1), 32–41. DOI:10.1089/wound.2014.0586.

17. Weller, C. D.; Team, V.; Sussman, G. First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence. *Frontiers in Pharmacology* **2020**, *11*, 1–13. DOI:10.3389/fphar.2020.00155.

18. Riaz, S.; Waheed, H.; Ahmad, F.; Khan, M. I.; Shanableh, A. Natural and synthetic biomaterials, structural matrices-based wound dressings: Key properties, material correlation, and adaptability. *Regeneration Repair Rehabilitation* **2025**, *1*(4), 47–65. DOI:10.1016/j.rerere.2025.10.004.

19. Cong, Y.; Zhang, L.; Li, Y.; Ren, N.; Zhang, M.; Shi, Z.; Lin, L.; Yang, G.;

Shen, C.; Wei, Q. Recent advances in the development of bioactive hydrogel-based dressings for enhanced wound healing. *Materials Today Advances* **2025**, *28*, 100672. DOI: 10.1016/j.mtadv.2025.100672

20. Borbolla-Jiménez, F. V.; Peña-Corona, S. I.; Farah, S. J.; Jiménez-Valdés, M. T.; Pineda-Pérez, E.; Romero-Montero, A.; Del Prado-Audelo, M. L.; Bernal-Chávez, S. A.; Magaña, J. J.; Leyva-Gómez, G. Films for wound healing fabricated using a solvent casting technique. *Pharmaceutics* **2023**, *15* (7), 1914. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071914

21. Jayswal, M. A.; Ahlawat, P.; Patel, A. Review on Hydrogel Based Systems and their use in Drug Delivery for Wound Healing & Wound Management. *Current Materials Science* **2024**, *17*(4), 336–357. DOI:10.2174/2666145417666230710165247.

22. Dong, R.; Guo, B. Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today* **2021**, *41*, 101290. DOI:10.1016/j.nantod.2021.101290.

23. Fard, G. C.; Gashti, M. P.; Gupta, R. K.; Dehdast, S. A.; Shabani, M.; Martins, A. F. Multifunctional Fibers for Wound Dressings: A Review. *Fibers* **2025**, *13*(8), 100. DOI:10.3390/fib13080100.

24. Büke, A. N.; Kılıçarslan, M. Current technologies in wound dressings and pharmaceutical characterization methods. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* **2025**, *49*(2), 26–26. DOI:10.33483/jfpau.1625859.

25. Delavari, M. M.; Stiharu, I. Preparation and Characterization of Eco-Friendly Transparent Antibacterial Starch/Polyvinyl Alcohol Materials for Use as Wound-Dressing. *Micromachines* **2022**, *13*(6), 960. DOI:10.3390/mi13060960.

26. Di Muzio, L.; Simonetti, P.; Carriero, V. C.; Brandelli, C.; Trilli, J.; Sergi, C.; Tirillò, J.; Cairone, F.; Cesa, S.; Radocchia, G.; Schippa, S.; Petralito, S.; Paolicelli, P.; Casadei, M. A. Solvent casting and UV photocuring for easy and safe fabrication of nanocomposite film dressings. *Molecules* **2022**, *27* (9), 2959. DOI: 10.3390/molecules27092959

27. Guadarrama-Acevedo, M. C.; Mendoza-Flores, R. A.; Del Prado-Audelo, M. L.; Urbán-Morlán, Z.; Giraldo-Gomez, D. M.; Magaña, J. J.; González-

Torres, M.; Reyes-Hernández, O. D.; Figueroa-González, G.; Caballero-Florán, I. H.; Florán-Hernández, C. D.; Florán, B.; Cortés, H.; Leyva-Gómez, G. Development and evaluation of alginate membranes with curcumin-loaded nanoparticles for potential wound-healing applications. *Pharmaceutics* **2019**, *11* (8), 389.

DOI: 10.3390/pharmaceutics11080389

28. Chopra, H.; Bibi, S.; Kumar, S.; Khan, M. S.; Kumar, P.; Singh, I. Preparation and evaluation of chitosan/pva based hydrogel films loaded with honey for wound healing application. *Gels* **2022**, *8* (2), 111. DOI: 10.3390/gels8020111.

29. Ribeiro, M. M.; Simões, M.; Vitorino, C.; Mascarenhas-Melo, F. Physical crosslinking of hydrogels: The potential of dynamic and reversible bonds in burn care. *Coordination Chemistry Reviews* **2025**, *542*, 216868.

DOI:10.1016/j.ccr.2025.216868.

30. Wurm, F.; Rietzler, B.; Pham, T.; Bechtold, T. Multivalent Ions as Reactive Crosslinkers for Biopolymers—A Review. *Molecules* **2020**, *25*(8), 1840.

DOI:10.3390/molecules25081840.

31. García, L.; Braccini, S.; Pagliarini, E.; Del Gronchio, V.; Di Gioia, D.; Peniche, H.; Peniche, C.; Puppi, D. Ionically-crosslinked carboxymethyl chitosan scaffolds by additive manufacturing for antimicrobial wound dressing applications. *Carbohydrate Polymers* **2024**, 122640.

DOI: 10.1016/j.carbpol.2024.122640

32. Kudzin, M. H.; Boguń, M.; Mrozińska, Z.; Kaczmarek, A. Physical Properties, Chemical Analysis, and Evaluation of Antimicrobial Response of New Polylactide/Alginate/Copper Composite Materials. *Marine Drugs* **2020**, *18*(12), 660.

DOI:10.3390/md18120660.

33. Chou, H.-Y.; Weng, C.-C.; Lai, J.-Y.; Lin, S.-Y.; Tsai, H.-C. Design of an Interpenetrating Polymeric Network Hydrogel Made of Calcium-Alginate from a Thermos-Sensitive Pluronic Template as a Thermal-Ionic Reversible Wound Dressing. *Polymers* **2020**, *12*(9), 2138. DOI:10.3390/polym12092138.

34. Nicoară, A.-I.; Anton, A. V.; Truşcă, R. D.; Bîrcă, A. C.; Ilie, C.-I.; Diţu, L.-M. Antibacterial Composites Based on Alginate/Egg White and ZnO

Nanoparticles with the Addition of Essential Oils. *Gels* **2025**, *11*(6), 459. DOI:10.3390/gels11060459.

35. Zhang, J.; Wang, L.; Mi, Y.; Dong, F.; Guo, Z. Preparation and Properties of Crosslinked Quaternized Chitosan-Based Hydrogel Films Ionically Bonded with Acetylsalicylic Acid for Biomedical Materials. *Marine Drugs* **2024**, *22*(10), 450. DOI:10.3390/md22100450.

36. Gao, H.; Wang, Z.; Lin, T.; Zhang, G.; Han, X.; Cheng, C. Dynamic covalent bonding based polysaccharide hydrogels and their applications in wound dressings: A review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2025**, *254*, 114878. DOI:10.1016/j.colsurfb.2025.114878.

37. Chen, M.; Wu, Y.; Chen, B.; Tucker, A. M.; Jagota, A.; Yang, S. Fast, strong, and reversible adhesives with dynamic covalent bonds for potential use in wound dressing. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2022**, *119*(29). DOI:10.1073/pnas.2203074119.

38. Lu, B.; Han, X.; Zou, D.; Luo, X.; Liu, L.; Wang, J.; Maitz, M. F.; Yang, P.; Huang, N.; Zhao, A. Catechol-chitosan/polyacrylamide hydrogel wound dressing for regulating local inflammation. *Materials Today Bio* **2022**, 100392. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100392

39. Suflet, D. M.; Popescu, I.; Pelin, I. M.; Ichim, D. L.; Daraba, O. M.; Constantin, M.; Fundueanu, G. Dual cross-linked chitosan/pva hydrogels containing silver nanoparticles with antimicrobial properties. *Pharmaceutics* **2021**, *13* (9), 1461. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091461

40. Suflet, D. M.; Constantin, M.; Pelin, I. M.; Popescu, I.; Rimbu, C. M.; Horhoge, C. E.; Fundueanu, G. Chitosan–Oxidized pullulan hydrogels loaded with essential clove oil: Synthesis, characterization, antioxidant and antimicrobial properties. *Gels* **2024**, *10* (4), 227. DOI: 10.3390/gels10040227

41. Siow, C. R. S.; Wan Sia Heng, P.; Chan, L. W. Application of freeze-drying in the development of oral drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2016**, *13*(11), 1595–1608. DOI:10.1080/17425247.2016.1198767.

42. Vishali, D. A.; Monisha, J.; Sivakamasundari, S. K.; Moses, J. A.;

Anandharamakrishnan, C. Spray freeze drying: Emerging applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release* **2019**, *300*, 93–101. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.02.044

43. Assegehegn, G.; Brito-de la Fuente, E.; Franco, J. M.; Gallegos, C. The Importance of Understanding the Freezing Step and Its Impact on Freeze-Drying Process Performance. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2019**, *108*(4), 1378–1395. DOI:10.1016/j.xphs.2018.11.039.

44. Zhang, M.-X.; Zhao, W.-Y.; Fang, Q.-Q.; Wang, X.-F.; Chen, C.-Y.; Shi, B.-H.; Zheng, B.; Wang, S.-J.; Tan, W.-Q.; Wu, L.-H. Effects of chitosan-collagen dressing on wound healing in vitro and in vivo assays. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials* **2021**, *19*, 228080002198969. DOI: 10.1177/2280800021989698

45. Zhao, Y.; Dai, C.; Wang, Z.; Chen, W.; Liu, J.; Zhuo, R.; Yu, A.; Huang, S. A novel curcumin-loaded composite dressing facilitates wound healing due to its natural antioxidant effect. *Drug Design, Development and Therapy* **2019**, *Volume 13*, 3269–3280. DOI: 10.2147/dddt.s219224

46. Liu, M.; Chen, Y.; Zhang, Y.; Zhuang, P.; Wang, J. Breathable functional aerogel dressings facilitate the healing of diabetic wounds. *Biomedical Technology* **2025**, *9*, 100071. DOI:10.1016/j.bmt.2025.100071.

47. Das, S. K.; Chakraborty, S.; Naskar, S.; Rajabalaya, R. Techniques and methods used for the fabrication of bionanocomposites. In *Bionanocomposites in Tissue Engineering and Regenerative Medicine*; Elsevier, **2021**; pp 17–43. DOI:10.1016/B978-0-12-821280-6.00007-6.

48. Deng, S.; Huang, X.; Kang, Z.; Xu, D.; Luo, W.; Li, D. Adoption of polyvinyl alcohol electrospinning materials for skin wound dressing. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2025**, *36*(1), 84. DOI:10.1007/s10856-025-06945-9.

49. Zhang, X.; Wang, Y.; Gao, Z.; Mao, X.; Cheng, J.; Huang, L.; Tang, J. Advances in wound dressing based on electrospinning nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science* **2023**. DOI: 10.1002/app.54746

50. Fatahian, R.; Erfani, R. Surrogate modeling of electrospun PVA/PLA nanofibers using artificial neural network for biomedical applications. *Scientific Reports* **2025**, *15*(1), 12886. DOI:10.1038/s41598-025-94608-8.

51. Yechuan Deng; Xing, M.; Cao, Y.; Ye, K.; Feng, J.; Guan, S.; Zhao, L.; Qian, W.; Qiu, J.; Liu, X. Point-of-care treatment of acute skin wound by portable in-situ electrospinning nanofiber dressings with rapid hemostasis, anti-infection, and angiogenesis effects. *Bioactive Materials* **2025**, *54*, 371–386. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.08.020

52. Kenawy, E.-R.; Kamoun, E. A.; Shehata, A.; El-Moslamy, S. H.; Abdel-Rahman, A. A.-H. Biosynthesized ZnO NPs loaded-electrospun PVA/sodium alginate/glycine nanofibers: synthesis, spinning optimization and antimicrobial activity evaluation. *Scientific Reports* **2025**, *15*(1), 1882. DOI:10.1038/s41598-024-81939-1.

53. Witkowska, K.; Paczkowska-Walendowska, M.; Nagalska, M.; Miklaszewski, A.; Karpiński, T. M.; Plech, T.; Espinar, F. J. O.; Cielecka-Piontek, J. Chitosan/PEO nanofibers as a delivery platform for sustained release of centella asiatica extract. *International Journal of Molecular Sciences* **2025**, *26* (24), 12134. DOI: 10.3390/ijms262412134

54. Huang, S.-M.; Liu, S.-M.; Tseng, H.-Y.; Chen, W.-C. Development and In Vitro Analysis of Layer-by-Layer Assembled Membranes for Potential Wound Dressing: Electrospun Curcumin/Gelatin as Middle Layer and Gentamicin/Polyvinyl Alcohol as Outer Layers. *Membranes* **2023**, *13*(6), 564. DOI:10.3390/membranes13060564.

55. Li, S.; Wang, L.; Zhang, J.; Zhao, Z.; Yu, W.; Tan, Z.; Gao, P.; Chen, X. Combination of natural polyanions and polycations based on interfacial complexation for multi-functionalization of wound dressings. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2022**, *10*. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1006584

56. Jeckson, T. A.; Neo, Y. P.; Sisinthy, S. P.; Gorain, B. Delivery of Therapeutics from Layer-by-Layer Electrospun Nanofiber Matrix for Wound Healing: An Update. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2021**, *110*(2), 635–653.

DOI:10.1016/j.xphs.2020.10.003.

57. Bhardwaj, D.; Kumar, S.; Agrawal, G. Multifunctional bilayer dressings: a next generation biomaterial for enhanced wound healing. *Biomaterials Science* **2025**, *13*(17), 4639–4662. DOI:10.1039/D5BM00095E.

58. Dugam, S.; Jain, R.; Dandekar, P. Silver nanoparticles loaded triple-layered cellulose-acetate based multifunctional dressing for wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, *276*, 133837. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2024.133837.

59. Aubert-Viard, F.; Mogrovejo-Valdivia, A.; Tabary, N.; Maton, M.; Chai, F.; Neut, C.; Martel, B.; Blanchemain, N. Evaluation of antibacterial textile covered by layer-by-layer coating and loaded with chlorhexidine for wound dressing application. *Materials Science and Engineering: C* **2019**, *100*, 554–563. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.044

60. Tabriz, A. G.; Douroumis, D. Recent advances in 3D printing for wound healing: A systematic review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2022**, *74*, 103564. DOI:10.1016/j.jddst.2022.103564.

61. Fu, H.; Zhang, D.; Zeng, J.; Fu, Q.; Chen, Z.; Sun, X.; Yang, Y.; Li, S.; Chen, M. Application of 3D-printed tissue-engineered skin substitute using innovative biomaterial loaded with human adipose-derived stem cells in wound healing. *International Journal of Bioprinting* **2023**, *9* (2). DOI: 10.18063/ijb.v9i2.674

62. Zhou, X.; Yu, X.; You, T.; Zhao, B.; Dong, L.; Huang, C.; Zhou, X.; Xing, M.; Qian, W.; Luo, G. 3D printing-based hydrogel dressings for wound healing. *Advanced Science* **2024**. DOI: 10.1002/advs.202404580

63. Pita-Vilar, M.; Concheiro, A.; Alvarez-Lorenzo, C.; Diaz-Gomez, L. Recent advances in 3D printed cellulose-based wound dressings: A review on in vitro and in vivo achievements. *Carbohydrate Polymers* **2023**, *321*, 121298. DOI:10.1016/j.carbpol.2023.121298.

64. Wongso, B. J.; Hartrianti, P.; Adhami, M.; Febriani, E.; Chandra, C. V.; Anginan, T. B. R. A.; Salim, E. A.; Domínguez-Robles, J.; Donnelly, R. F.; Larrañeta, E.; Anjani, Q. K. Formulation and evaluation of 3D-printed dressings

loaded with curcumin and levofloxacin for wound healing application. *Materials Today Advances* **2025**, 28, 100649. DOI: 10.1016/j.mtadv.2025.100649

65. Virzì, N. F.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.; Casagrande, V.; Pittalà, V.; Diaz-Rodriguez, P. Hyaluronic acid-g-poly(lactic acid) and poly(vinyl alcohol) inks for 3D printed berberine loaded foldable dressings. *Applied Materials Today* **2025**, 47, 102978. DOI:10.1016/j.apmt.2025.102978.

66. Vivcharenko, V.; Trzaskowska, M.; Przekora, A. Wound Dressing Modifications for Accelerated Healing of Infected Wounds. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, 24(8), 7193. DOI:10.3390/ijms24087193.

67. Alishahi, M.; Aboelkheir, M.; Chowdhury, R.; Altier, C.; Shen, H.; Uyar, T. Functionalization of cotton nonwoven with cyclodextrin/lawsone inclusion complex nanofibrous coating for antibacterial wound dressing. *International Journal of Pharmaceutics* **2024**, 652, 123815. DOI:10.1016/j.ijpharm.2024.123815.

68. Wang, Y.; Ma, Y.; Jiang, Z.; Hu, H.; Wang, S.; Chi, J.; Qiao, J.; Zhang, W.; Wang, Z.; Liu, W.; Han, B. Multifunctional effects of wound dressing based on chitosan-coordinated argentinum with resistant bacterial penetration. *Carbohydrate Polymers* **2022**, 288, 119329. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.119329

69. Ignatova, M.; Manolova, N.; Rashkov, I. Electrospinning of poly(vinyl pyrrolidone)–iodine complex and poly(ethylene oxide)/poly(vinyl pyrrolidone)–iodine complex – a prospective route to antimicrobial wound dressing materials. *European Polymer Journal* **2007**, 43 (5), 1609–1623. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2007.02.020

70. Zheng, D.; Huang, C.; Zhu, X.; Huang, H.; Xu, C. Performance of Polydopamine Complex and Mechanisms in Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, 22(19), 10563. DOI:10.3390/ijms221910563.

71. de Vos, W. M. Aqueous phase separation method. US 2018/0318775 A1, 2018.

72. Regenspurg, J. A.; Jonkers, W. A.; Junker, M. A.; Achterhuis, I.; te Brinke, E.; de Vos, W. M. Polyelectrolyte multilayer membranes: An experimental review.

Desalination **2024**, 583. DOI:10.1016/j.desal.2024.117693.

73. Durmaz, E. N.; Willott, J. D.; Mizan, M. M. H.; de Vos, W. M. Tuning the charge of polyelectrolyte complex membranes prepared via aqueous phase separation. *Soft Matter* **2021**, 17(41), 9420–9427. DOI:10.1039/d1sm01199e.

74. Durmaz, E. N.; Baig, M. I.; Willott, J. D.; De Vos, W. M. Polyelectrolyte Complex Membranes via Salinity Change Induced Aqueous Phase Separation. *ACS Applied Polymer Materials* **2020**, 2(7), 2612–2621. DOI:10.1021/acsapm.0c00255.

75. Rodriguez Gerpe, P.; D'Ippólito, S.; Nercessian, D.; Ferrante, M.; Alvarez, V. A.; Gonzalez, J. S. Polyelectrolytes Complex-Based Hydrogels Derived from Natural Polymers and Cannabinoids for Applications as Wound Dressing. *Polysaccharides* **2024**, 5(4), 567–579. DOI:10.3390/polysaccharides5040036.

76. Hautmann, A.; Hedtke, T.; Sislema-Muñoz, S.; Martins-Schalinski, J.; Schmelzer, C. E. H.; Groth, T. Design of a composite wound dressing: Combining an electrospun fleece with a free-standing multilayer film. *Next Materials* **2024**, 2, 100060. DOI: 10.1016/j.nxmte.2023.100060

77. Hafezi, F.; Scoutaris, N.; Douroumis, D.; Boateng, J. 3D printed chitosan dressing crosslinked with genipin for potential healing of chronic wounds. *International Journal of Pharmaceutics* **2019**, 560, 406-415. <https://DOI.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.020>

78. Berglund, L.; Squinca, P.; Baş, Y.; Zattarin, E.; Aili, D.; Rakar, J.; Junker, J.; Starkenberg, A.; Diamanti, M.; Sivilér, P.; Skog, M.; Oksman, K. Self-Assembly of nanocellulose hydrogels mimicking bacterial cellulose for wound dressing applications. *Biomacromolecules* **2023**. DOI: 10.1021/acs.biomac.3c00152

79. Zhang, S.; Liu, H.; Li, W.; Liu, X.; Ma, L.; Zhao, T.; Ding, Q.; Ding, C.; Liu, W. Polysaccharide-based hydrogel promotes skin wound repair and research progress on its repair mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, 248, 125949. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125949

80. Lee, H.; Jung, Y.; Lee, N.; Lee, I.; Lee, J. H. Nature-Derived polysaccharide-based composite hydrogels for promoting wound healing. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, 24 (23), 16714.

DOI: 10.3390/ijms242316714

81. Mujawar, S. S.; Arbade, G. K.; Bisht, N.; Mane, M.; Tripathi, V.; Sharma, R. K.; Kashte, S. B. 3D printed Aloe barbadensis loaded alginate-gelatin hydrogel for wound healing and scar reduction: In vitro and in vivo study. *International Journal of Biological Macromolecules* **2025**, 139745. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.139745

82. Alberts, A.; Moldoveanu, E. T.; Niculescu, A. G.; Grumezescu, A. M. Hydrogels for Wound Dressings: Applications in Burn Treatment and Chronic Wound Care. *Journal of Composites Science* **2025**, 9(3). DOI:10.3390/jcs9030133.

83. Jia, B.; Li, G.; Cao, E.; Luo, J.; Zhao, X.; Huang, H. Recent progress of antibacterial hydrogels in wound dressings. *Materials Today Bio* **2023**, 19, 100582. DOI:10.1016/j.mtbio.2023.100582.

84. Khan, M. U. A.; Abd Razaq, S. I.; Mehboob, H.; Rehman, S.; Al-Arjan, W. S.; Amin, R. Antibacterial and hemocompatible pH-responsive hydrogel for skin wound healing application: In vitro drug release. *Polymers* **2021**, 13(21). DOI:10.3390/polym13213703.

85. Porwal, S.; Malviya, R.; Sridhar, S. B.; Meenakshi, D. U.; Wadhwa, T.; Shareef, J. Harnessing the Potential of Polysaccharide-Derived Biomaterials for Wound Healing Applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2025**, 25. DOI:10.2174/0115680266376125250711135143.

86. Psarrou, M.; Mitraki, A.; Vamvakaki, M.; Kokotidou, C. Stimuli-Responsive Polysaccharide Hydrogels and Their Composites for Wound Healing Applications. *Polymers* **2023**, 15(4). DOI:10.3390/polym15040986.

87. Mendoza, J. J.; Arenas-de Valle C.; Caldera-Villalobos M.; Cano-Salazar L.F.; Flores-Guia T.E.; Espinosa-Neira R.; Claudio-Rizo J.A. Collagen- β -cyclodextrin hydrogels for advanced wound dressings: super-swelling, antibacterial action, inflammation modulation, and controlled drug release. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* **2024**, 35(14), 2170-2203. DOI: 10.1080/09205063.2024.2370208.

88. Shen, S.; Chen, X.; Shen, Z.; Chen, H. Marine Polysaccharides for Wound

Dressings Application: An Overview. *Pharmaceutics* **2021**; 13(10). DOI:10.3390/pharmaceutics13101666.

89. Arslan, N. P.; Orak, T.; Ozdemir, A.; Altun, R.; Esim, N.; Eroglu, E.; Karaagac, S. I.; Aktas, C.; Taskin, M. Polysaccharides and peptides with wound healing activity from bacteria and fungi. *Journal of Basic Microbiology* **2024**. DOI: 10.1002/jobm.202400510

90. Fernandes, A.; Rodrigues, P. M.; Pintado, M.; Tavoria, F. K. A systematic review of natural products for skin applications: Targeting inflammation, wound healing, and photo-aging. *Phytomedicine* **2023**, 115, 154824. DOI:10.1016/j.phymed.2023.154824.

91. Liu, H.; Yang, J.; Tang, Y.; Xia, X.; Lin, J. Carboxymethyl polysaccharides from *Poria cocos* (Schw.) wolf: Structure, immunomodulatory, anti-inflammatory, tumor cell proliferation inhibition and antioxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules* **2025**, 299, 140104. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2025.140104.

92. Sepe, F.; Valentino, A.; Marcolongo, L.; Petillo, O.; Calarco, A.; Margarucci, S.; Peluso, G.; Conte, R. Polysaccharide hydrogels as delivery platforms for natural bioactive molecules: From tissue regeneration to infection control. *Gels* **2025**, 11 (3), 198. DOI: 10.3390/gels11030198

93. Cui, R.; Zhang, L.; Ou, R.; Xu, Y.; Xu, L.; Zhan, X.-Y.; Li, D. Polysaccharide-Based hydrogels for wound dressing: Design considerations and clinical applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2022**, 10. DOI: 10.3389/fbioe.2022.845735

94. Hu, H.; Xu, F. J. Rational design and latest advances of polysaccharide-based hydrogels for wound healing. *Biomaterials Science* **2020**, 8(8), 2084–2101. DOI:10.1039/d0bm00055h.

95. Liang, Y.; He, J.; Li, M.; Li, Z.; Wang, J.; Li, J.; Guo, B. Polymer applied in hydrogel wound dressing for wound healing: Modification/functionalization method and design strategies. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2025**. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.4c02054

96. Sun, Y.; Li, D.; Yu, Y.; Zheng, Y. Insights into the Role of Natural Polysaccharide-Based Hydrogel Wound Dressings in Biomedical Applications. *Gels* **2022**, *8*(10). DOI:10.3390/gels8100646.

97. Gobi, R.; Ravichandiran, P.; Babu, R. S.; Yoo, D. J. Biopolymer and synthetic polymer-based nanocomposites in wound dressing applications: A review. *Polymers* **2021**, *13*(12). DOI:10.3390/polym13121962.

98. Alven, S.; Peter, S.; Mbese, Z.; Aderibigbe, B. A. Polymer-Based Wound Dressing Materials Loaded with Bioactive Agents: Potential Materials for the Treatment of Diabetic Wounds. *Polymers* **2022**, *14*(4). DOI:10.3390/polym14040724.

99. Sadeghianmaryan, A.; Ahmadian, N.; Wheatley, S.; Sardroud, H. A.; Nasrollah, S. A. S.; Naseri, E.; Ahmadi, A. Advancements in 3D-printable polysaccharides, proteins, and synthetic polymers for wound dressing and skin scaffolding – A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, 131207. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131207

100. Aderibigbe, B. A. Hybrid-Based Wound Dressings: Combination of Synthetic and Biopolymers. *Polymers* **2022**, *14*(18). DOI:10.3390/polym14183806.

101. Milojević, M.; Harih, G.; Vihar, B.; Vajda, J.; Gradišnik, L.; Zidarič, T.; Stana Kleinschek, K.; Maver, U.; Maver, T. Hybrid 3D printing of advanced hydrogel-based wound dressings with tailorable properties. *Pharmaceutics* **2021**, *13* (4), 564. DOI: 10.3390/pharmaceutics13040564

102. Liu, M.; Jin, J.; Zhong, X.; Liu, L.; Tang, C.; Cai, L. Polysaccharide hydrogels for skin wound healing. *Heliyon* **2024**, *10*(15), e35014. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e35014.

103. Sang, F.; Liu, C.; Yan, J.; Su, J.; Niu, S.; Wang, S.; Zhao, Y.; Dang, Q. Polysaccharide- and protein-based hydrogel dressings that enhance wound healing: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, 135482. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.135482

104. Xu, H.; Che, Y.; Zhou, R.; Wang, L.; Huang, J.; Kong, W.; Liu, C.; Guo, L.; Tang, Y.; Wang, X.; Yang, X.; Wang, E.; Xu, C. Research progress of

natural polysaccharide-based and natural protein-based hydrogels for bacteria-infected wound healing. *Chemical Engineering Journal* **2024**, *496*, 153803. DOI: 10.1016/j.cej.2024.153803

105. Yuan, N.; Shao, K.; Huang, S.; Chen, C. Chitosan, alginate, hyaluronic acid and other novel multifunctional hydrogel dressings for wound healing: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, *240*, 124321. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2023.124321.

106. Prasathkumar, M.; Sadhasivam, S. Chitosan/Hyaluronic acid/Alginate and an assorted polymers loaded with honey, plant, and marine compounds for progressive wound healing—Know-how. *International Journal of Biological Macromolecules* **2021**, *186*, 656–685. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.07.067.

107. Galasso, C.; Ruocco, N.; Mutalipassi, M.; Barra, L.; Costa, V.; Giommi, C.; Dinoi, A.; Genovese, M.; Pica, D.; Romano, C.; Greco, S.; Pennesi, C. Marine polysaccharides, proteins, lipids, and silica for drug delivery systems: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, 127145. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127145

108. Benslimam, A.; Sellimi, S.; Hamdi, M.; Nasri, R.; Jridi, M.; Cot, D.; Li, S.; Nasri, M.; Zouari, N. The brown seaweed *Cystoseira schiffneri* as a source of sodium alginate: Chemical and structural characterization, and antioxidant activities. *Food Bioscience* **2020**, 100873. DOI: 10.1016/j.fbio.2020.100873

109. Abka-khajouei, R.; Tounsi, L.; Shahabi, N.; Patel, A. K.; Abdelkafi, S. Structures, Properties and Applications of Alginates. *Marine Drugs*, **2022**, *20*(6), 364; DOI.org/10.3390/md20060364

110. Doderio, A.; Vicini, S.; Alloisio, M.; Castellano, M. Sodium alginate solutions: correlation between rheological properties and spinnability. *Journal of Materials Science* **2019**, *54*, 8034–8046. DOI:10.1007/s10853-019-03446-3.

111. Usman, A.; Khalid, S.; Usman, A.; Hussain, Z.; Wang, Y. *Algal Polysaccharides, Novel Application, and Outlook*; Elsevier Inc., 2017. DOI:10.1016/B978-0-12-812360-7.00005-7.

112. Sanchez-ballester, N. M.; Bataille, B.; Soulairol, I. Sodium alginate and

alginate as pharmaceutical excipients for tablet formulation: Structure-Function Relationship. *Carb Polymers* **2021**, 270:118399. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118399.

113. Heydari, A.; Borazjani, N.; Kazemi-Aghdam, F.; Filo, J.; Lacík, I. DMTMM-mediated amidation of sodium alginate in aqueous solutions: pH-dependent efficiency of conjugation. *Carbohydrate Polymers* **2025**, 348, 122893. DOI:10.1016/j.carbpol.2024.122893.

114. Flores-Hernández, C. G.; Cornejo-Villegas, M. de los A.; Moreno-Martell, A.; Real, A. Del. Synthesis of a biodegradable polymer of poly (Sodium alginate/ethyl acrylate). *Polymers* **2021**, 13(4), 1–12. DOI:10.3390/polym13040504.

115. Huamani-Palomino, R. G.; Córdova, B. M.; Pichilingue L., E. R.; Venâncio, T.; Valderrama, A. C. Functionalization of an alginate-based material by oxidation and reductive amination. *Polymers* **2021**, 13 (2), 255. DOI: 10.3390/polym13020255

116. Wang, H.; Chen, X.; Wen, Y.; Li, D.; Sun, X.; Liu, Z.; Yan H.; Lin Q. A Study on the Correlation between the Oxidation Degree of Oxidized Sodium Alginate on Its Degradability and Gelation. *Polymers* **2022**, 14(9). DOI:10.3390/polym14091679.

117. Sharma, R.; Malviya, R.; Singh, S.; Prajapati, B. A Critical Review on Classified Excipient Sodium-Alginate-Based Hydrogels: Modification, Characterization, and Application in Soft Tissue Engineering. *Gels* **2023**, 9(5). DOI:10.3390/gels9050430.

118. Wang, H.; Yin, R.; Chen, X.; Wu, T.; Bu, Y.; Yan, H.; Lin, Q. Construction and evaluation of alginate dialdehyde grafted RGD derivatives/polyvinyl alcohol/cellulose nanocrystals IPN composite hydrogels. *Molecules* **2023**, 28 (18), 6692. DOI: 10.3390/molecules28186692

119. Begum, B.; Koduru, T. S.; Madni, S. N.; Fathima Anjum, N.; Seetharaman, S.; Veeranna, B.; Gupta, V. K. Dual-Self-Crosslinking effect of alginate-di-aldehyde with natural and synthetic co-polymers as injectable in situ-forming biodegradable hydrogel. *Gels* **2024**, 10 (10), 649.

DOI: 10.3390/gels10100649

120. Banks, S. R.; Enck, K.; Wright, M.; Opara, E. C.; Welker, M. E. Chemical Modification of Alginate for Controlled Oral Drug Delivery. *J Agric Food Chem* **2019**, *67*(37), 10481–10488. DOI:10.1021/acs.jafc.9b01911.

121. Salarvand, S.; Amir, S.; Jalali, H.; Mahboobi, N.; Allafchian, A. Amine modified sodium alginate: Synthesis, characterization and in vivo evaluation in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* **2025**, *9*, 100699. DOI:10.1016/j.carpta.2025.100699.

122. Sanchez-Ballester, N. M.; Bataille, B.; Benabbas, R.; Alonso, B.; Soulairol, I. Development of alginate esters as novel multifunctional excipients for direct compression. *Carbohydrate Polymers* **2020**, *240*, 116280. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.116280.

123. Chen, X.; Zhu, Q.; Liu, C.; Li, D.; Yan, H.; Lin, Q. Esterification of alginate with alkyl bromides of different carbon chain lengths via the bimolecular nucleophilic substitution reaction: Synthesis, characterization, and controlled release performance. *Polymers* **2021**, *13*(19). DOI:10.3390/polym13193351.

124. Shahrabak, S. M.; Jalali, S. M.; Fathabadi, M. F.; Tayebi-Khorrami, V.; Amirinejad, M.; Forootan, S.; Saberifar, M.; Fadaei, M. R.; Najafi, Z.; Askari, V. R. Modified alginates for precision drug delivery: Advances in controlled-release and targeting systems. *International Journal of Pharmaceutics: X* **2025**, 100381. DOI: 10.1016/j.ijpx.2025.100381

125. Ahmad Raus, R.; Wan Nawawi, W. M. F.; Nasaruddin, R. R. Alginate and alginate composites for biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2021**, *16*(3):280-306. DOI:10.1016/j.ajps.2020.10.001.

126. Yuan, L.; Wu, Y.; Gu, Q.; El-Hamshary, H.; El-Newehy, M.; Mo, X. Injectable photo crosslinked enhanced double-network hydrogels from modified sodium alginate and gelatin. *International Journal of Biological Macromolecules* **2017**, *96*, 569–577. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2016.12.058.

127. Pettinelli, N.; Sabando, C.; Rodríguez-Llamazares, S.; Bouza, R.; Castaño, J.; Valverde, J. C.; Rubilar, R.; Frizzo, M.; Recio-Sánchez, G. Sodium

alginate-g-polyacrylamide hydrogel for water retention and plant growth promotion in water-deficient soils. *Industrial Crops and Products* **2024**, *222*, 119759. DOI: 10.1016/j.indcrop.2024.119759

128. Zhang, X.; Liu, K.; Qin, M.; Lan, W.; Wang, L.; Liang, Z.; Li, X.; Wei, Y.; Hu, Y.; Zhao, L.; Lian, X.; Huang, D. Abundant tannic acid modified gelatin/sodium alginate biocomposite hydrogels with high toughness, antifreezing, antioxidant and antibacterial properties. *Carbohydrate Polymers* **2023**, 120702. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.120702

129. Rezaei, H.; Asefnejad, A.; Daliri Joupari, M.; Joughehdoust, S. The physicochemical and mechanical investigation of siloxane modified Gelatin/Sodium alginate injectable hydrogels loaded by ascorbic acid and β -Glycerophosphate. *Materials Today Communications* **2021**, *26*, 101914. DOI: 10.1016/j.mtcomm.2020.101914

130. Rahman, M.; Shahid, A.; Hossain, T.; Sheikh, S.; Rahman, S. Sources , extractions , and applications of alginate : a review. *Discover Applied Sciences* **2024**, *6*(443), 1–31. DOI:10.1007/s42452-024-06151-2.

131. Ahmad, A.; Mubarak, N. M.; Jannat, F. T.; Ashfaq, T.; Santulli, C.; Rizwan, M.; Najda, A.; Bin-Jumah, M.; Abdel-Daim, M. M.; Hussain, S.; Ali, S. A critical review on the synthesis of natural sodium alginate based composite materials: An innovative biological polymer for biomedical delivery applications. *Processes* **2021**, *9* (1), 137. DOI: 10.3390/pr9010137

132. Desai, N.; Rana, D.; Salave, S.; Gupta, R.; Patel, P.; Karunakaran, B.; Sharma, A.; Giri, J.; Benival, D.; Kommineni, N. Chitosan: A potential biopolymer in drug delivery and biomedical applications. *Pharmaceutics* **2023**, *15* (4), 1313. DOI: 10.3390/pharmaceutics15041313

133. Li, J.; Cai, C.; Li, J.; Li, J.; Li, J.; Sun, T.; Wang, L.; Wu, H.; Yu, G. Chitosan-Based nanomaterials for drug delivery. *Molecules* **2018**, *23* (10), 2661. DOI: 10.3390/molecules23102661

134. Matica, M. A.; Aachmann, F. L.; Tøndervik, A.; Sletta, H.; Ostafe, V. Chitosan as a wound dressing starting material: Antimicrobial properties and mode of

action. *International Journal of Molecular Sciences* **2019**, *20*(23), 1–33. DOI:10.3390/ijms20235889.

135. Petroni, S.; Tagliaro, I.; Antonini, C.; D'Arienzo, M.; Orsini, S. F.; Mano, J. F.; Brancato, V.; Borges, J.; Cipolla, L. Chitosan-Based biomaterials: Insights into chemistry, properties, devices, and their biomedical applications. *Marine Drugs* **2023**, *21* (3), 147. DOI: 10.3390/md21030147

136. Aranaz, I.; Alcántara, A. R.; Civera, M. C.; Arias, C.; Elorza, B.; Heras Caballero, A.; Acosta, N. Chitosan: An overview of its properties and applications. *Polymers* **2021**, *13* (19), 3256. DOI: 10.3390/polym13193256

137. Yu, Y.; Su, Z.; Peng, Y.; Zhong, Y.; Wang, L.; Xin, M.; Li, M. Recent advances in modifications, biotechnology, and biomedical applications of chitosan-based materials: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, 138772. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.138772

138. Elnaggar, E. M.; Abusaif, M. S.; Abdel-Baky, Y. M.; Ragab, A.; Omer, A. M.; Ibrahim, I.; Ammar, Y. A. Insight into divergent chemical modifications of chitosan biopolymer: Review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, *277*, 134347. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134347

139. Ding, S.; Wang, Y.; Li, J.; Chen, S. Progress and prospects in chitosan derivatives: Modification strategies and medical applications. *Journal of Materials Science & Technology* **2021**, *89*, 209–224. DOI:10.1016/j.jmst.2020.12.008.

140. Wang, J.; Zhuang, S. Chitosan-based materials: Preparation, modification and application. *Journal of Cleaner Production* **2022**, *355*, 131825. DOI:10.1016/j.jclepro.2022.131825.

141. Youssef Moustafa, A. M.; Fawzy, M. M.; Kelany, M. S.; Hassan, Y. A.; Elsharaawy, R. F. M.; Mustafa, F. H. A. Synthesis of new quaternized chitosan Schiff bases and their N-alkyl derivatives as antimicrobial and anti-biofilm retardants in membrane technology. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, *267*, 131635. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2024.131635.

142. Alamri, A. A.; Borik, R. M. A.; El-Wahab, A. H. F. A.; Mohamed, H. M.; Ismail, K. S.; El-Aassar, M. R.; Al-Dies, A.-A. M.; El-Agrody, A. M. Synthesis of

Schiff bases based on Chitosan, thermal stability and evaluation of antimicrobial and antitumor activities. *Scientific Reports* **2025**, *15* (1). DOI: 10.1038/s41598-024-73610-6

143. Iacopetta, D.; Catalano, A.; Ceramella, J.; Mariconda, A.; D'Amato, A.; Checconi, P.; Aquaro, S.; Longo, P.; Sinicropi, M. S. Chitosan-Based schiff bases (csbs) and their metal complexes: Promising antimicrobial agents. *Molecules* **2025**, *30* (2), 207. DOI: 10.3390/molecules30020207

144. Moreno-Vásquez, M. J.; Valenzuela-Buitimea, E. L.; Plascencia-Jatomea, M.; Encinas-Encinas, J. C.; Rodríguez-Félix, F.; Sánchez-Valdes, S.; Rosas-Burgos, E. C.; Ocaño-Higuera, V. M.; Graciano-Verdugo, A. Z. Functionalization of chitosan by a free radical reaction: Characterization, antioxidant and antibacterial potential. *Carbohydrate Polymers* **2017**, *155*, 117–127. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.08.056

145. Botelho da Silva, S.; Krolicka, M.; van den Broek, L. A. M.; Frissen, A. E.; Boeriu, C. G. Water-soluble chitosan derivatives and pH-responsive hydrogels by selective C-6 oxidation mediated by TEMPO-laccase redox system. *Carbohydrate Polymers* **2018**, *186*, 299–309. DOI:10.1016/j.carbpol.2018.01.050.

146. Jogaiah, S.; Mujtaba, A. G.; Mujtaba, M.; Archana; De Britto, S.; Geetha, N.; Belorkar, S. A.; Shetty, H. S. Chitosan-metal and metal oxide nanocomposites for active and intelligent food packaging; a comprehensive review of emerging trends and associated challenges. *Carbohydrate Polymers* **2025**, *357*, 123459. DOI: 10.1016/j.carbpol.2025.123459

147. Salari, M.; Sowti Khiabani, M.; Rezaei Mokarram, R.; Ghanbarzadeh, B.; Samadi Kafil, H. Development and evaluation of chitosan based active nanocomposite films containing bacterial cellulose nanocrystals and silver nanoparticles. *Food Hydrocolloids* **2018**, *84*, 414–423. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2018.05.037

148. Roy, S.; Zhai, L.; Kim, H. C.; Pham, D. H.; Alrobei, H.; Kim, J. Tannic-acid-cross-linked and TiO₂-nanoparticle-reinforced chitosan-based nanocomposite film. *Polymers* **2021**, *13*(2), 1–18. DOI:10.3390/polym13020228.

149. Davidson, E.; Pereira, J.; Gan Giannelli, G.; Murphy, Z.; Anagnostopoulos, V.; Santra, S. Multi-Functional Chitosan Nanovesicles Loaded with Bioactive Manganese for Potential Wound Healing Applications. *Molecules* **2023**, *28*(16). DOI:10.3390/molecules28166098.

150. Płonkowska, Z.; Wójcik, A.; Vivcharenko, V. Physicochemical, Microstructural and Biological Evaluation of Dressing Materials Made of Chitosan with Different Molecular Weights. *Coatings* **2025**, *15*(10). DOI:10.3390/coatings15101116.

151. Ji, M.; Li, J.; Wang, Y.; Li, F.; Man, J.; Li, J.; Zhang, C.; Peng, S.; Wang, S. Advances in chitosan-based wound dressings: Modifications, fabrications, applications and prospects. *Carbohydrate Polymers* **2022**, 120058. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120058

152. Rezaei, F. S.; Sharifianjazi, F.; Esmailkhanian, A.; Salehi, E. Chitosan films and scaffolds for regenerative medicine applications: A review. *Carbohydrate Polymers* **2021**, *273*, 118631. DOI:10.1016/j.carbpol.2021.118631.

153. Aibani, N.; Rai, R.; Patel, P.; Cuddihy, G.; Wasan, E. K. Chitosan nanoparticles at the biological interface: implications for drug delivery. *Pharmaceutics* **2021**, *13*(10). DOI:10.3390/pharmaceutics13101686.

154. Yadav, M.; Kaushik, B.; Rao, G. K.; Srivastava, C. M.; Vaya, D. Advances and challenges in the use of chitosan and its derivatives in biomedical fields: A review. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* **2023**, *5*, 100323. DOI:10.1016/j.carpta.2023.100323.

155. Ul-Islam, M.; Alabbosh, K. F.; Manan, S.; Khan, S.; Ahmad, F.; Ullah, M. W. Chitosan-based nanostructured biomaterials: Synthesis, properties, and biomedical applications. *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research* **2024**, *7*(1), 79–99. DOI:10.1016/j.aiepr.2023.07.002.

156. Jin, Y.; Zhu, Z.; Liang, L.; Lan, K.; Zheng, Q.; Wang, Y.; Guo, Y.; Zhu, K.; Mehmood, R.; Wang, B. A facile heparin/carboxymethyl chitosan coating mediated by polydopamine on implants for hemocompatibility and antibacterial properties. *Applied Surface Science* **2020**, *528*, 146539.

DOI: 10.1016/j.apsusc.2020.146539

157. Chen, Q.; Shao, X.; Ling, P.; Liu, F.; Han, G.; Wang, F. Recent advances in polysaccharides for osteoarthritis therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *139*, 926–935. DOI:10.1016/j.ejmech.2017.08.048.

158. Girish, K. S.; Kemparaju, K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. *Life Sciences* **2007**, *80*(21), 1921–1943. DOI:10.1016/j.lfs.2007.02.037.

159. Fallacara, A.; Baldini, E.; Manfredini, S.; Vertuani, S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers* **2018**, *10*(7), 701. DOI:10.3390/polym10070701.

160. Boeriu, C. G.; Springer, J.; Kooy, F. K.; van den Broek, L. A. M.; Eggink, G. Production Methods for Hyaluronan. *International Journal of Carbohydrate Chemistry* **2013**, *2013*, 1–14. DOI:10.1155/2013/624967.

161. Jiang, D.; Liang, J.; Noble, P. W. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annual review of cell and developmental biology* **2007**, *23*, 435–461. DOI:10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123337.

162. Heldin, P.; Lin, C.-Y.; Kolliopoulos, C.; Chen, Y.-H.; Skandalis, S. S. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* **2019**, *78–79*, 100–117. DOI:10.1016/j.matbio.2018.01.017.

163. Cyphert, J. M.; Trempus, C. S.; Garantziotis, S. Size Matters: Molecular Weight Specificity of Hyaluronan Effects in Cell Biology. *International journal of cell biology* **2015**, *2015*, 563818. DOI:10.1155/2015/563818.

164. Rodriguez-Marquez, C. D.; Arteaga-Marin, S.; Rivas-Sánchez, A.; Autrique-Hernández, R.; Castro-Muñoz, R. A Review on Current Strategies for Extraction and Purification of Hyaluronic Acid. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*(11), 6038. DOI:10.3390/ijms23116038.

165. Abdallah, M. M.; Fernández, N.; Matias, A. A.; Bronze, M. do R. Hyaluronic acid and Chondroitin sulfate from marine and terrestrial sources: Extraction and purification methods. *Carbohydrate Polymers* **2020**, *243*, 116441. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.116441.

166. de Oliveira, J. D.; Carvalho, L. S.; Gomes, A. M. V.; Queiroz, L. R.; Magalhães, B. S.; Parachin, N. S. Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms. *Microbial Cell Factories* **2016**, *15*(1), 119. DOI:10.1186/s12934-016-0517-4.

167. Ferreira, R. G.; Azzoni, A. R.; Santana, M. H. A.; Petrides, D. Techno-Economic Analysis of a Hyaluronic Acid Production Process Utilizing Streptococcal Fermentation. *Processes* **2021**, *9*(2), 241. DOI:10.3390/pr9020241.

168. Yang, Q.; Xie, Z.; Hu, J.; Liu, Y. Hyaluronic acid nanofiber mats loaded with antimicrobial peptide towards wound dressing applications. *Materials Science and Engineering C* **2021**, *128*, 112319. DOI:10.1016/j.msec.2021.112319.

169. Rashid, F.; Carter, P.; Childs, S. Overview of Hydrogels and the Use of Hyaluronic Acid-Based Hydrogels in Pharmaceutical Transdermal Delivery Systems and Topical Cosmetic Skin Applications. *Cosmetics* **2025**, *12*(6), 265. DOI:10.3390/cosmetics12060265.

170. Schanté, C. E.; Zuber, G.; Herlin, C.; Vandamme, T. F. Chemical modifications of hyaluronic acid for the synthesis of derivatives for a broad range of biomedical applications. *Carbohydrate Polymers* **2011**, *85*(3), 469–489. DOI:10.1016/j.carbpol.2011.03.019.

171. Pérez, L. A.; Hernández, R.; Alonso, J. M.; Pérez-González, R.; Sáez-Martínez, V. Hyaluronic acid hydrogels crosslinked in physiological conditions: Synthesis and biomedical applications. *Biomedicines* **2021**, *9* (9), 1113. DOI: 10.3390/biomedicines9091113

172. Zhang, M.; Yang, J.; Deng, F.; Guo, C.; Yang, Q.; Wu, H.; Ni, Y.; Huang, L.; Chen, L.; Ding, C. Dual-functionalized hyaluronic acid as a facile modifier to prepare polyanionic collagen. *Carbohydrate Polymers* **2019**, *215*, 358–365. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.03.086

173. Hintze, V.; Schnabelrauch, M.; Rother, S. Chemical Modification of Hyaluronan and Their Biomedical Applications. *Frontiers in Chemistry* **2022**, *10*. DOI:10.3389/fchem.2022.830671.

174. Malytskyi, V.; Moreau, J.; Callewaert, M.; Henoumont, C.; Cadiou, C.;

Feuillie, C.; Laurent, S.; Molinari, M.; Chuburu, F. Synthesis and characterization of conjugated hyaluronic acids. application to stability studies of chitosan-hyaluronic acid nanogels based on fluorescence resonance energy transfer. *Gels* **2022**, *8* (3), 182. DOI: 10.3390/gels8030182

175. Yang, Y.; Zhang, Y.; Min, Y.; Chen, J. Preparation of methacrylated hyaluronate/methacrylated collagen sponges with rapid shape recovery and orderly channel for fast blood absorption as hemostatic dressing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, *222*, 30–40. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2022.09.054.

176. Wei, Q.; Chen, K.; Zhang, X.; Ma, G.; Zhang, W.; Hu, Z. Facile preparation of polysaccharides-based adhesive hydrogel with antibacterial and antioxidant properties for promoting wound healing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2022**, *209*, 112208. DOI:10.1016/j.colsurfb.2021.112208.

177. Li, W.; Zhao, X.; Huang, T.; Ren, Y.; Gong, W.; Guo, Y.; Wang, J.; Tu, Q. Preparation of sodium hyaluronate/dopamine/AgNPs hydrogel based on the natural eutectic solvent as an antibacterial wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2021**, *191*, 60–70. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.09.056

178. Huang, T.; Zhang, Y.; Zhao, L.; Ren, Y.; Wang, K.; Zhang, N.; Zhang, X.; Wang, J.; Tu, Q. Sodium hyaluronate hydrogel for wound healing and human health monitoring based on deep eutectic solvent. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, 128801. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128801

179. Amante, C.; Neagu, M.; Falcone, G.; Russo, P.; Aquino, R. P.; Nicolais, L.; Del Gaudio, P. Hyaluronate loaded advanced wound dressing in form of in situ forming hydrogel powders: Formulation, characterization, and therapeutic potential. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, 133192. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133192

180. Berce, C.; Muresan, M.-S.; Soritau, O.; Petrushev, B.; Tefas, L.; Rigo, I.; Ungureanu, G.; Catoi, C.; Irimie, A.; Tomuleasa, C. Cutaneous wound healing using polymeric surgical dressings based on chitosan, sodium hyaluronate and resveratrol. A preclinical experimental study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2018**, *163*, 155–166. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.12.041

181. Tamer, T. M.; Hassan, M. A.; Valachová, K.; Omer, A. M.; El-Shafeey, M. E. A.; Mohy Eldin, M. S.; Šoltés, L. Enhancement of wound healing by chitosan/hyaluronan polyelectrolyte membrane loaded with glutathione: In vitro and in vivo evaluations. *Journal of Biotechnology* **2020**, *310*, 103–113. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2020.02.002
182. Yang, Y.; Wang, T.; Xiao, M.; Hou, Z.; Liu, Y.; Zhang, K.; Yang, L.; Sun, S. Polysaccharides as submucosal injection materials (SIMs) in endoscopic resection: A comprehensive review. *Carbohydrate Polymers* **2025**, 123360. DOI: 10.1016/j.carbpol.2025.123360
183. Kim, H.; Jeong, H.; Han, S.; Beack, S.; Hwang, B. W.; Shin, M.; Oh, S. S.; Hahn, S. K. Hyaluronate and its derivatives for customized biomedical applications. *Biomaterials* **2017**, *123*, 155–171. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.029
184. Juncan, A. M.; Moisă, D. G.; Santini, A.; Morgovan, C.; Rus, L.-L.; Vonica-Țincu, A. L.; Loghin, F. Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals. *Molecules* **2021**, *26* (15), 4429. DOI: 10.3390/molecules26154429
185. Marinho, A.; Nunes, C.; Reis, S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules* **2021**, *11*(10), 1518. DOI:10.3390/biom11101518.
186. Cho, H.-J. Recent progresses in the development of hyaluronic acid-based nanosystems for tumor-targeted drug delivery and cancer imaging. *J of Pharm Invest* **2020**, *50*(2), 115–129. DOI:10.1007/s40005-019-00448-w.
187. Sikach, A. V.; Konovalova, V. V.; Kolesnyk, I. S. Hydrogel Films Based on Sodium Alginate Modified With Octane-1-Amine: Enhanced Pore Formation and Potential Applications in Drug Delivery Systems. *Himia, Fizika ta Tehnologija Poverhni* **2024**, *15*(1), 43–56. DOI:10.15407/hftp15.01.043.
188. Abdelwahab, S. I.; Taha, M. M. E.; Farasani, A.; Jerah, A. A.; Abdullah, S. M.; Oraibi, B.; Babiker, Y.; Alfaifi, H. A.; Alzahrani, A. H.; Alamer, A. S.; Altherwi, T.; Ibrahim, I. A. A.; Hassan, W. The evolution of calcium

alginate-based dressings in wound healing: A comprehensive bibliometric review of the top 100 cited studies. *Clinics in Dermatology* **2024**. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2024.11.002

189. Ren, Y.; Wang, Q.; Xu, W.; Yang, M.; Guo, W.; He, S.; Liu, W. Alginate-based hydrogels mediated biomedical applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, *279*, 135019. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.135019

190. Keil, C.; Hübner, C.; Richter, C.; Lier, S.; Barthel, L.; Meyer, V.; Subrahmanyam, R.; Gurikov, P.; Smirnova, I.; Haase, H. Ca-Zn-Ag alginate aerogels for wound healing applications: Swelling behavior in simulated human body fluids and effect on macrophages. *Polymers* **2020**, *12* (11), 2741. DOI: 10.3390/polym12112741

191. Bruchet, M.; Melman, A. Fabrication of patterned calcium cross-linked alginate hydrogel films and coatings through reductive cation exchange. *Carbohydrate Polymers* **2015**, *131*, 57–64. DOI:10.1016/j.carbpol.2015.05.021.

192. Hecht, H.; Srebnik, S. Structural Characterization of Sodium Alginate and Calcium Alginate. *Biomacromolecules* **2016**, *17*(6), 2160–2167. DOI:10.1021/acs.biomac.6b00378.

193. Dong, S.; Li, Y.; Zhu, K.; Wang, C.; Zhai, S. Advances in structure designing and function tailoring strategy toward alginate-based hydrogels for efficient water remediation: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2025**, *304*(P1), 140801. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2025.140801.

194. Ivantsyk, L. B.; Drogovoz, S. M.; Gerbina, N. A.; Kalko, K. A.; Shtroblia, V. V. Advantages of the composition and activity of a new combined ointment with ethony for treatment of the wound process. *Likarska sprava* **2019**, *2019*(1–2), 126–133. DOI:10.31640/jvd.1-2.2019(19).

195. Kumar, P.; Honnegowda, T. Effect of limited access dressing on surface pH of chronic wounds. *Plastic and Aesthetic Research* **2015**, *2*(5), 257. DOI:10.4103/2347-9264.165449.

196. Bruschi, M. Mathematical models of drug release. *Strategies to Modify*

the Drug Release from Pharmaceutical Systems; **2015**; pp 63–86. DOI:10.1016/b978-0-08-100092-2.00005-9.

197. Manu, G. P.; Narh, D.; Asimeng, B.; Kwakye, N.; Abusuapa, B. A.; Appuing, D.; Nyankson, E.; Efavi, J. K. Characterization of Chitosan/ Zeolite drug delivery composite and curcumin release kinetics in a simulated pH environment. *Scientific African* **2025**, *28*, № e02668. DOI: 10.1016/j.sciaf.2025.e02668

198. Klech, C. M.; Simonelli, A. P. Examination of the moving boundaries associated with non-fickian water swelling of glassy gelatin beads: Effect of solution pH. *Journal of Membrane Science* **1989**, *43*(1), 87–101. DOI:10.1016/S0376-7388(00)82355-8.

199. Higuchi, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1963**, *52*(12), 1145–1149. DOI:10.1002/jps.2600521210.

200. Sikach, A.; Bubela, H.; Konovalova, V.; Kolesnyk, I. Porous Sodium Alginate Hydrogel Films for Immediate Release Drug Delivery Systems. *Chemistry & Chemical Technology* **2024**, *18*(4), 524–534. DOI:10.23939/chcht18.04.524.

201. Goncharuk, O.; Gunko, V. M.; Ugnivenko, A.; Terpilowski, K.; Skwarek, E.; Janusz, W. Effect of ethonium adsorption on structure formation in nanosilica dispersions. *Nano Research & Applications* **2017**, *03* (03). DOI: 10.21767/2471-9838.100029

202. Kamp, J.; Emonds, S.; Borowec, J.; Restrepo Toro, M. A.; Wessling, M. On the organic solvent free preparation of ultrafiltration and nanofiltration membranes using polyelectrolyte complexation in an all aqueous phase inversion process. *Journal of Membrane Science* **2021**, *618*, 118632. DOI: 10.1016/j.memsci.2020.118632

203. Sikach, A. V.; Konovalova, V. V.; Tretinichenko, V. A.; Kolesnyk, I. S. Polyelectrolyte films based on sodium alginate and chitosan: preparation, physicochemical properties, kinetics of calcium pantothenate release. *Journal of Chemistry and Technologies* **2025**, *33*(4), 1000–1009.

DOI:10.15421/jchemtech.v33i4.332779.

204. Yuan, N.; Shao, K.; Huang, S.; Chen, C. Chitosan, alginate, hyaluronic acid and other novel multifunctional hydrogel dressings for wound healing: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, *240*, 124321.

DOI:10.1016/j.ijbiomac.2023.124321.

205. Huang, T.; Sun, Z.; Heath, D. E.; O'Brien-Simpson, N.; O'Connor, A. J. 3D printed and smart alginate wound dressings with pH-responsive drug and nanoparticle release. *Chemical Engineering Journal* **2024**, 152117.

DOI: 10.1016/j.cej.2024.152117

206. Ciarlantini, C.; Francolini, I.; Silvestro, I.; Mariano, A.; d'Abusco, A. S.; Piozzi, A. Design of bioactive and biomimetic scaffolds based on chitosan-alginate polyelectrolyte complexes for tissue engineering. *Carbohydrate Polymers* **2024**, *327*, 121684. DOI:10.1016/j.carbpol.2023.121684.

207. Niether, D.; Wiegand, S. Thermodiffusion and hydrolysis of 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC). *European Physical Journal E* **2019**, *42*(9), 6–11. DOI:10.1140/epje/i2019-11880-1.

208. Nastaj, J.; Przewłocka, A.; Rajkowska-Myśliwiec, M. Biosorption of Ni(II), Pb(II) and Zn(II) on calcium alginate beads: Equilibrium, kinetic and mechanism studies. *Polish Journal of Chemical Technology* **2016**, *18*(3), 81–87. DOI:10.1515/pjct-2016-0052.

209. Ji, Y.; Yang, X.; Ji, Z.; Zhu, L.; Ma, N.; Chen, D.; Jia, X.; Tang, J.; Cao, Y. DFT-Calculated IR spectrum amide I, II, and III band contributions of n-methylacetamide fine components. *ACS Omega* **2020**, *5* (15), 8572–8578. DOI: 10.1021/acsomega.9b04421

210. Karmakar, P.; Pujol, C. A.; Damonte, E. B.; Ghosh, T.; Ray, B. Polysaccharides from *Padina tetrastratica*: Structural features, chemical modification and antiviral activity. *Carbohydrate Polymers* **2010**, *80*(2), 513–520. DOI:10.1016/j.carbpol.2009.12.014.

211. Liu, Y.; Zhao, J.-C.; Zhang, C.-J.; Guo, Y.; Cui, L.; Zhu, P.; Wang, D.-Y. Bio-based nickel alginate and copper alginate films with excellent flame retardancy:

preparation, flammability and thermal degradation behavior. *RSC Advances* **2015**, *5* (79), 64125–64137. DOI: 10.1039/c5ra11048c

212. I. Kolesnyk, Yu. Borodulin, N. Antoniuk, A. B. pH-sensitive microcapsules based on sodium alginate, modified with L-aspartic and L-glutamic acids. *Наукові записки НаУКМА. Хімічні науки і технології* **2015**, *170*, 9–15.

213. Wang, C.; Wang, Z.; Zhang, X. Amphiphilic Building Blocks for Self-Assembly: From Amphiphiles to Supra-amphiphiles. *Accounts of Chemical Research* **2012**, *45*(4), 608–618. DOI:10.1021/ar200226d.

214. Nigmatullin, R.; Johns, M. A.; Muñoz-García, J. C.; Gabrielli, V.; Schmitt, J.; Angulo, J.; Khimyak, Y. Z.; Scott, J. L.; Edler, K. J.; Eichhorn, S. J. Hydrophobization of cellulose nanocrystals for aqueous colloidal suspensions and gels. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (5), 1812–1823. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b01721

215. Fadia, P.; Tyagi, S.; Bhagat, S.; Nair, A.; Panchal, P.; Dave, H.; Dang, S.; Singh, S. Calcium carbonate nano- and microparticles: Synthesis methods and biological applications. *3 Biotech* **2021**, *11* (11). DOI: 10.1007/s13205-021-02995-2

216. Li, L.; Yang, Y.; Lv, Y.; Yin, P.; Lei, T. Porous calcite CaCO₃ microspheres: Preparation, characterization and release behavior as doxorubicin carrier. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2020**, 186. DOI:10.1016/j.colsurfb.2019.110720.

217. Kumar, A. S.; Prema, D.; Rao, R. G.; Prakash, J.; Balashanmugam, P.; Devasena, T.; Venkatasubbu, G. D. Fabrication of poly (lactic-co-glycolic acid)/gelatin electro spun nanofiber patch containing CaCO₃/SiO₂ nanocomposite and quercetin for accelerated diabetic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, *254*, 128060. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128060

218. Nirmala Devi, M.; Sanjiv Raj, K.; Subramanian, V. K. Synergistic effects of magnesium and EDTA on polymorphism and morphology of CaCO₃ and its influence on scale. *Journal of Crystal Growth* **2021**, *564*, 126108. DOI:10.1016/j.jcrysgro.2021.126108.

219. Chen, J.; Nichols, B. L. B.; Norris, A. M.; Frazier, C. E.; Edgar, K. J. All-Polysaccharide, Self-Healing Injectable Hydrogels Based on Chitosan and Oxidized Hydroxypropyl Polysaccharides. *Biomacromolecules* **2020**, *21*(10), 4261–4272. DOI:10.1021/acs.biomac.0c01046.

220. Feng, W.; Wang, Z. Tailoring the Swelling-Shrinkable Behavior of Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Science* **2023**, *10*(28), 1–41. DOI:10.1002/advs.202303326.

221. Sing, K. S. W. Reporting physisorption data for gas/solid systems. *Pure and Applied Chemistry* **1982**, *54*(11), 2201–2218. DOI:10.1351/pac198254112201.

222. Ma, X.; Du, Y.; Fu, C.; Fang, H.; Wei, H.; Pan, Z.; Sang, S.; Zhang, J. Effects of supercritical CO₂ on the pore structure complexity of high-rank coal with water participation and the implications for CO₂ ECBM. *ACS Omega* **2023**. DOI: 10.1021/acsomega.3c01486

223. Boyjoo, Y.; Pareek, V. K.; Liu, J. Synthesis of micro and nano-sized calcium carbonate particles and their applications. *Journal of Materials Chemistry A* **2014**, *2*(35), 14270–14288. DOI:10.1039/c4ta02070g.

224. Meng, L.; Wang, J.; Liu, Q.; Fan, Z. Hydrophobic calcium carbonate with hierarchical micro-/nanostructure for improving foaming capacity. *Materials Research Express* **2019**, *6*(12). DOI:10.1088/2053-1591/ab63fc.

225. Longworth, L. G. Temperature Dependence of Diffusion in Aqueous Solutions. *The Journal of Physical Chemistry* **1954**, *58*(9), 770–773. DOI:10.1021/j150519a017.

226. Kotsybar, J.; Hakeem, S.; Zhang, L.; Jiang, W. Global harmonization of immediate-release solid oral drug product bioequivalence recommendations and the impact on generic drug development. *Clinical and Translational Science* **2023**, *16*, 2756–2764. DOI:10.1111/cts.13670.

227. Derwin, R.; Patton, D.; Strapp, H.; Moore, Z. Wound pH and temperature as predictors of healing: an observational study. *Journal of Wound Care* **2023**, *32*(5), 302–310. DOI:10.12968/jowc.2023.32.5.302.

228. Gregg, S. J.; Sing, K. S. W. *Adsorption, Surface Area and Porosity*:

Second Edition; 1982.

229. Jia, X.; Qian, P.; Wu, C.; Xie, Y.; Yang, W.; Song, R.; Wu, J.; Ye, J. Effects of dietary pantothenic acid on growth, antioxidant ability and innate immune response in juvenile black carp. *Aquaculture Reports* **2022**, *24*, 101131. DOI: 10.1016/j.aqrep.2022.101131

230. Combs, Jr., G. F.; McClung, J. P. Chapter 15. Pantothenic acid. *The Vitamins*; Elsevier, 2022; pp 435–452. DOI:10.1016/B978-0-323-90473-5.00009-4.

231. Chen, Y.; Huang, L.; Luo, Z.; Han, D.; Luo, W.; Wan, R.; Li, Y.; Ge, Y.; Lin, W.-W.; Xie, Y.; Sun, M.; Wang, Q.; Li, Z.; Chen, S.; Yang, Y.; Huang, B.; Xu, Y. Pantothenate-encapsulated liposomes combined with exercise for effective inhibition of CRM1-mediated PKM2 translocation in Alzheimer's therapy. *Journal of Controlled Release* **2024**, *373*, 336–357. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.07.010

232. Srivastava, M.; Singh, N. P.; Yadav, R. A. Experimental Raman and IR spectral and theoretical studies of vibrational spectrum and molecular structure of Pantothenic acid (vitamin B5). *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2014**, *129*, 131–142. DOI:10.1016/j.saa.2014.02.121.

233. Das, I. J.; Bal, T. pH factors in chronic wound and pH-responsive polysaccharide-based hydrogel dressings. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, *279*, 135118. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2024.135118.

234. Konovalova, V.; Kolesnyk, I.; Savchenko, M.; Marynin, A.; Bubela, H.; Kujawa, J.; Knozowska, K.; Kujawski, W. Preparation of chitosan water-in-oil emulsions by stirred cell membrane emulsification. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2023**, 130929. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2023.130929

235. Luo, Y.; Song, Y. Mechanism of antimicrobial peptides: Antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*(21). DOI:10.3390/ijms222111401.

236. Concha, L.; Resende Pires, A. L.; Moraes, A. M.; Mas-Hernández, E.; Berres, S.; Hernandez-Montelongo, J. Cost function analysis applied to different kinetic release models of arrabidaea chica verlot extract from chitosan/alginate

membranes. *Polymers* **2022**, *14* (6), 1109. DOI: [10.3390/polym14061109](https://doi.org/10.3390/polym14061109)

237. Shariati, A.; Arshadi, M.; Khosrojerdi, M. A.; Abedinzadeh, M.; Ganjalishahi, M.; Maleki, A.; Heidary, M.; Khoshnood, S. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Frontiers in Public Health* **2022**, *10*. DOI: [10.3389/fpubh.2022.1025633](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1025633)

238. Terrill, A. E.; Tait, J. R.; Rogers, K. E.; Lee, W. L.; López-Causapé, C.; Wang, X.; Song, J.; Nation, R. L.; Oliver, A.; Landersdorfer, C. B. Effects of different resistance mechanisms on bacterial response to meropenem, ciprofloxacin and their combination described by next-generation mechanism-based modelling. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2025**, 107528. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2025.107528](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107528)

239. Davis, R.; Markham, A.; Balfour, J. A. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* **1996**, *51* (6), 1019–1074. DOI: [10.2165/00003495-199651060-00010](https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00010)

240. Schoeller, J.; Itel, F.; Wuertz-Kozak, K.; Gaiser, S.; Luisier, N.; Hegemann, D.; Ferguson, S. J.; Fortunato, G.; Rossi, R. M. pH-responsive chitosan/alginate polyelectrolyte complexes on electrospun PLGA nanofibers for controlled drug release. *Nanomaterials* **2021**, *11* (7), 1850. DOI: [10.3390/nano11071850](https://doi.org/10.3390/nano11071850)

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Sikach A. V.**, Konovalova V. V., Kolesnyk I. S. Hydrogel films based on sodium alginate modified with octane-1-amine: enhanced pore formation and potential applications in drug delivery systems. *Himnia, Fizika ta Tehnologija Poverhni*. 2024. Vol. 15, no. 1. P. 43–56. <https://doi.org/10.15407/hftp15.01.043>

Журнал цитується наукометричною базою SCOPUS. Особистий внесок: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання статті.

2. **Sikach A.**, Bubela H., Konovalova V., Kolesnyk I. Porous sodium alginate hydrogel films for immediate release drug delivery systems // *Chemistry & Chemical Technology*. – 2024. Vol. 18, no. 4. P. 524–534.

<https://doi.org/10.23939/chcht18.04.524> Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Особистий внесок: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання статті.

3. **Сікач А. В.**, Коновалова В. В., Третініченко В. А., Колесник І. С. Поліелектролітні плівки на основі натрій альгінату і хітозану: отримання, фізико-хімічні властивості, кінетика вивільнення з них пантотенату кальцію // *Journal of Chemistry and Technologies*. 2025;34(4).

<https://doi.org/10.15421/jchemtech.v33i4.332779> Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Особистий внесок: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання статті.

Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. **Сікач А.,** Коновалова В., Жалніна Г. // Формування антибактеріальних плівок на основі поліелектролітних комплексів / Водні технології: від традиційних методів до сучасних тенденцій – Київ 28–30 жовтня 2025 р. – с. 56. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

2. **Sikach A.,** V. Konovalova // Exploring alginate-chitosan polyelectrolyte complex matrices for smart drug release applications / XX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2025”, Львів 2 – 4 червня 2025. – р.184 . Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

3. **Sikach A. V.,** Konovalova V. V. // Modelling kinetics of ciprofloxacin release from alginate-chitosan polyelectrolyte complexes / VIII Міжнародна (XVIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2025)», Вінниця, 25–27 березня 2025 року. – с.140. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

4. **Сікач А. В.,** Коновалова В. В. // Development of polyelectrolyte complexes matrixes based on alginate and chitosan for innovative drug delivery applications / XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука, інновації та сучасне фармацевтичне виробництво», Київ, 28-29 листопада 2024 р. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

5. **Sikach A.,** V. Konovalova // Fabrication of PSS-PDADMAC membranes via salt dilution-induced aqueous phase separation / Euromembrane 2024 – Prague, Czech Republic, 8 – 12 September 2024. – р.137. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

6. **Sikach A.V., V.V. Konovalova** // Fabrication of polyelectrolyte complexes based on natural polysaccharides for potential drug-delivery systems / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” – Київ, 29- 30 травня 2024. – с. 203. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, підготовка постера.

7. **Сікач А. В., Коновалова В. В.** // Гідрогелеві системи на основі натрій альгінату для контрольованої доставки ліків / Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку», Одеса, 9–12 квітня 2024. – с. 189. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

8. **Sikach A. V., Konovalova V. V.** // Development of the technology and research of hydrogel with the combination of alginate and ethonium for immediate release drug delivery systems / VII Міжнародна (XVII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)», Вінниця, 19–21 березня 2024 року. – с.178. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

9. **Sikach A.V., V.V. Konovalova** // Hydrogel films based on modified alginate as a base for personalized antibacterial wound treatment / Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, physics and technology of surface”, Київ, 11-12 жовтня 2023– р. 144. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, підготовка постера.

10. **Sikach A.V., V. V. Konovalova** // Formation Of PSS-PDADMAC Membranes Based On Salt Dilution-Induced Aqueous Phase Separation / 2nd Conference "Membrane Materials — Modification and Separation" (M3-S), 26-28 September 2023, Toruń, Poland. Особистий внесок: проведення

експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, усна доповідь.

11. **Sikach A.V., V. V. Konovalova** // The influence of alginate modification on the morphological structure of alginate-based films with immobilized ethonium / Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвячена 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського, 26-29 вересня 2023 р., Київ, Україна. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, підготовка постера.

12. **Сікач А., В. Коновалова** // Вивчення кінетики вивільнення етонію з альгінатних гідрогелів / XIX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2023”, Львів, 29–31 травня 2023 року – Львів: Видавничий центр Львівського національного університету імені Івана Франка, 2023. – 247 с. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез.

13. **Sikach A., V. Konovalova** // Properties of polysaccharide films based on modified sodium alginate as bases for antibacterial wound dressings / X Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво», 27-28 жовтня 2022 р., Київ, Україна. Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, усна доповідь.

14. **Сікач А. В.** Модифікування натрій альгінату октан-1-аміном у водному середовищі / А. Сікач, В. Коновалова, І. Колесник // XV Українська конференція з високомолекулярних сполук з міжнародною участю "ВМС-2022", 25-27 жовтня 2022 року / [уклад.: С. Кобилінський та ін.] ; Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України. - Київ : Ліра-К, 2022. - С. 49-50.

15. **Сікач А. В.** Вплив способу зшивання на ступінь набрякання композитів на основі суміші немодифікованого та модифікованого октан-1-аміном натрій альгінату / Сікач А. В., Колесник І. С. // Тези доповідей XXIII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії", Київ, 18-20 травня 2022 р. - Київ, 2022. - С. 119. Особистий

внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка та узагальнення результатів, написання і подання тез, усна доповідь.

16. **Сікач А. В.** Вплив способу зшивання на ступінь набрякання у воді композитів на основі альгілату, модифікованого октан-1-аміном, та мікрочастинок кальцій карбонату / Сікач А. В., Колесник І. С. // Хімічні проблеми сьогодення : V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 22–24 березня 2022 р., м. Вінниця : збірник тез доповідей / редкол.: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.] ; Донецький національний університет імені Василя Стуса. - Вінниця, 2022. - С. 159.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 17:27:51 13.03.2026

Назва файлу з підписом: Сікач_Дисертація.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 10.0 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Сікач_Дисертація.pdf
Розмір файлу без підпису: 11.1 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: СІКАЧ АЛІНА ВЯЧЕСЛАВІВНА
П.І.Б.: СІКАЧ АЛІНА ВЯЧЕСЛАВІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 3642805422
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 17:27:46
13.03.2026
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000007041202E1405207
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.25 13:00