



Journal of Chemistry and Technologies

pISSN 2663-2934 (Print), ISSN 2663-2942 (Online).

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>
editorial e-mail: chem.dnu@gmail.com



UDC [54.057:678.62:678.67]:542.85 + 615.454.1

POLYELECTROLYTE FILMS BASED ON SODIUM ALGINATE AND CHITOSAN: PREPARATION, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES, KINETICS OF CALCIUM PANTOTHENATE RELEASE

Alina V. Sikach, Victoriia V. Konovalova*, Victoriia A. Tretinichenko, Iryna S. Kolesnyk

National University of Kyiv-Mohyla Academy, 2 Skovorody St, Kyiv 04655, Ukraine

Received 16 June 2025; accepted 6 October 2025; available online 25 December 2025

Abstract

A forming method based on alginate-chitosan polyelectrolyte complexes was developed, and the physicochemical properties of the resulting films were investigated. Ionic-strength-induced suppression of electrostatic interactions was employed to control complex precipitation during assembly. Films based on alginate-chitosan complex (AC) and its sodium hyaluronate modified version (ACH) were successfully obtained. The morphology of the obtained films was investigated by scanning electron microscopy, atomic force microscopy, and low-temperature nitrogen sorption-desorption. It was established that the films have a porous structure (pore surface area is from 2 to 5 m²/g, pore volume 5–10·10⁻³ cm³/g, average pore size 3.5±1 nm). The mean square surface roughness is 345±30 nm. It was found that KBr also plays the role of a pore former in the system. The dependence of the swelling of the obtained polyelectrolyte films was studied at different pH values corresponding to the pH of the skin (5.5), open (7.2), and infected (8.2) wounds. It was found that the swelling of AC films is pH sensitive. Thus, the film swells the most (~ 300 %) in a weakly alkaline environment and the worst (~ 100 %) in a neutral one. The addition of sodium hyaluronate led to the formation of a denser complex, which levelled the pH sensitivity of swelling. Calcium pantothenate was immobilised in the films by adding a solution of drugs to the formation mixture. Infrared spectroscopy has shown that no covalent bonds are formed between calcium pantothenate and the polyelectrolyte complex. Analysis of release profiles has shown that the kinetics of calcium pantothenate release are best described by the Higuchi model, which is typical for diffusion-controlled drug delivery systems. The release process was pH-sensitive and independent of the polyelectrolyte complex. The obtained polyelectrolyte films demonstrate strong potential as matrices for the development of controlled drug delivery systems.

Keywords: physicochemical properties of polyelectrolyte films; surface morphology; alginate; chitosan; calcium pantothenate; polyelectrolyte complexes; kinetics of prolonged drug release.

ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНІ ПЛІВКИ НА ОСНОВІ НАТРІЙ АЛЬГІНАТУ І ХІТОЗАНУ: ОТРИМАННЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, КІНЕТИКА ВИВІЛЬНЕННЯ З НИХ ПАНТОТЕНАТУ КАЛЬЦІЮ

Аліна В. Сікач, Вікторія В. Коновалова, Вікторія А. Третініченко, Ірина С. Колесник

Національний Університет «Києво-Могилянська академія» Вул. Григорія Сковороди 2, Київ, Україна, 04655

Анотація

Розроблений метод формування плівок на основі альгінат-хітозанових поліелектролітних комплексів та досліджені їх фізико-хімічні властивості. Метод пригнічення іонних взаємодій шляхом збільшення іонної сили розчину був використаний для контролювання процесу осадження комплексу, що утворюється за рахунок електростатичних взаємодій між функціональними групами полімерів. Сформовано плівки на основі альгінат-хітозанового комплексу (АС) та модифікований варіант – із додаванням натрієвої солі гіалуронової кислоти (АЧН). Морфологію одержаних плівок досліджено методами сканувальної електронної мікроскопії, атомно-силової мікроскопії та низькотемпературної сорбції-десорбції азоту. Встановлено, що плівки мають пористу структуру (площа поверхні пор – від 2 до 5 м²/г, об'єм 5–10·10⁻³ см³/г, середній розмір 3.5±1 нм). Середньоквадратична шорсткість поверхні становить 345±30 нм. Встановлено, що КВг виконує роль агента для формування пор у системі. Досліджена залежність набрякання отриманих поліелектролітних плівок за різних значень рН, що відповідають рН шкіри (5.5), відкритих (7.2) та інфікованих (8.2) ран. Встановлено, що набрякання плівок АС є рН-чутливим. Найбільше набрякання плівок у слабколужному середовищі, а найгірше – в нейтральному. Додавання гіалуронату привело до утворення щільнішого комплексу, що нівелював рН-чутливість набрякання. Кальцій пантотенат інкорпоровано в плівках шляхом додавання розчину ліків до формувальної суміші. Методом ІЧ-спектроскопії встановлено, що між кальцій пантотенатом і компонентами поліелектролітного комплексу не утворюються ковалентні зв'язки, що свідчить про фізичне захоплення ліків в матрицю або електростатичне зв'язування. Аналіз

*Corresponding author: e-mail: a.sikatch@ukma.edu.ua

профілів вивільнення засвідчив, що кінетика вивільнення кальцію пантотенату найкраще описується моделлю Хігучі, що характерна для дифузійно-контрольованих систем доставки ліків. Виявлено, що процес вивільнення є рН-чутливим та не залежить від кількісного складу поліелектролітного комплексу. Отримані поліелектролітні плівки демонструють перспективність як матриці для створення контрольованих систем доставки лікарських речовин.

Ключові слова: фізико-хімічні властивості поліелектролітних плівок; морфологія поверхні; альгінат; хітозан; кальцій пантотенат; поліелектролітні комплекси; кінетика пролонгованого вивільнення ліків.

Вступ

Поліелектролітні плівки на основі природних полісахаридів привертають значну увагу дослідників у галузях фармацевтичних та біомедичних технологій завдяки їхній біосумісності, здатності до біодеструкції та утворення стабільних гідрогелевих структур [1–3]. Поліелектролітні полісахариди можуть утворювати комплекси один з одним або з протилежно зарядженими сполуками. Натрієва сіль альгінової кислоти (альгінат) та хітозан є одними з найретельніше вивчених природних полісахаридів для створення систем контрольованої доставки ліків. Альгінат є природним лінійним аніонним полісахаридом і складається з залишків α -L-гулуринової (Г) та β -D-мануринової (М) кислот, зв'язаних глікозидними 1→4 зв'язками в полімерні ланцюги [4]. Завдяки своїй структурі, альгінат має ряд характеристик, важливих для створення систем доставки ліків, а саме рН-чутливість, біосумісність, здатності до біодеструкції, та сильною мукоадгезією [5–7]. Хітозан – природний лінійний катіонний полісахарид, що складається з β -(1→4)-зв'язаних D-глюкозаміну та N-ацетил-D-глюкозаміну [8]. Його катіонна природа, що виникає внаслідок протонування аміногруп у кислому рН, дозволяє ефективно зв'язуватися з біомолекулами та разом з полісахаридною структурою забезпечує біосумісність, неканцерогенність та біодеструкцію [9–11]. Поєднання натрієвої солі альгінової кислоти та хітозану в протонованих та апронованих формах забезпечує утворення міцної поліелектролітної матриці внаслідок електростатичних взаємодій між функціональними групами полісахаридів [12]. Така структура дозволяє створювати контрольовані системи рН-чутливої доставки лікарських засобів, що є особливо важливим у контексті перорального та трансдермального застосування ліків [12–14].

Утім, ефективність таких систем значною мірою визначається їх фізико-хімічними характеристиками, включно з пористістю, здатністю до набрякання, гідрофільністю та морфологією поверхні. Ретельне вивчення

цих властивостей є необхідним етапом у створенні матриць для систем пролонгованого вивільнення ліків [15–17]. Розширення функціональності поліелектролітних плівок можливе шляхом інкорпорації додаткових біополімерів, зокрема гіалуронової кислоти, яка має високу гідрофільність та сприяє регуляції водного транспорту в системі [18]. Формування трикомпонентних полімерних плівок на основі натрієвої солі альгінової кислоти, хітозану та натрієвої солі гіалуронової кислоти дозволяє покращити механічні характеристики та параметри вивільнення ліків [19–21].

Важливою властивістю терапевтичних систем є вивільнення ліків, яке є передумовою для всмоктування терапевтичних агентів, що безпосередньо впливає на їх біодоступність. Для аналізу перспектив застосування матриць як систем доставки ліків здійснюють математичне моделювання експериментальних даних кінетики вивільнення ліків із застосуванням класичних моделей: кінетик вивільнення нульового та першого порядків, математичної моделі Хігучі та емпіричної моделі Корсмейєра-Пеппаса.

Згідно з кінетикою вивільнення нульового порядку, вивільнення активної речовини є лише функцією часу (1), і процес відбувається з постійною швидкістю незалежно від концентрації активної речовини, що характерно для вивільнення ліків із твердих терапевтичних форм [22; 23]:

$$C = k * t \quad (1)$$

де C – концентрація активної речовини в певний момент часу t ; k – константа 0 порядку, мг/мл·хв.

У моделі першого порядку зміна концентрації в часі залежить лише від концентрації (2), що описує вивільнення ліків, інкорпорованих у пористу матрицю. В таких випадках кількість вивільненого препарату пропорційна кількості ліків, що залишилися в матриці [22; 23]:

$$\ln(C) = \ln C_0 + kt \quad (2)$$

де C – концентрація активної речовини в певний момент часу t ; C_0 – початкова

концентрація активної речовини в матриці; k – константа 1 порядку, хв^{-1} .

Математична модель Хігучі розроблена для опису кінетики пролонгованого вивільнення ліків, диспергованих у однорідних твердих та напівтвердих терапевтичних формах, що ґрунтується на розчиненні та дифузії ліків крізь матрицю [22–24]:

$$C = k * \sqrt{t} \quad (3)$$

де C – концентрація активної речовини в певний момент часу t ; k – константа вивільнення Хігучі, $\text{мг/мл}\cdot\text{хв}^{-0.5}$.

Емпірична модель Корсмейєра-Пеппаса розроблена спеціально для опису вивільнення ліків з гідрогелевих полімерних матриць, де одночасно можуть реалізуватися декілька механізмів вивільнення. Згідно з цією моделлю, набрякання матриці є найважливішим фактором, який на це впливає, а залежність між вивільненням ліків та часом є експоненційною [22; 23; 25]:

$$\ln(C) = k * \ln(t) \quad (4)$$

де C – концентрація активної речовини в певний момент часу t ; k – константа вивільнення Корсмейєра-Пеппаса, $\text{хв}^{-0.5}$.

У представлений роботі одержані поліелектролітні плівки на основі альгінат-хітозану (АС) та альгінату-хітозан-гіалуронату (АСН) методом пригнічення іонних взаємодій. На прикладі вивільнення кальцій пантетонату встановлена можливість використання АС та АСН плівок як матриць для рН-чутливих систем пролонгованої доставки ліків. Здійснено аналіз профілів вивільнення пантетонату для визначення кінетичних моделей, що найкраще описують цей процес. З метою встановлення структурних характеристик плівок, що впливають на профіль вивільнення ліків, зразки охарактеризовані методами сканувальної електронної та атомно-силової мікроскопії, низькотемпературної сорбції-десорбції азоту, набрякання та динамічної сорбції водяної пари.

Експериментальна частина

Поліелектролітні плівки альгінат-хітозан (АС-KBr) та альгінат-хітозан-гіалуронат (АСН) отримано методом пригнічення іонних взаємодій за рахунок підвищення іонної сили в розчинах [26]. Для цього приготовано 1 %-ві розчини натрієвої солі альгінової кислоти та хітозану в 0.2 М розчині KBr. Розчини альгінату та хітозану одночасно покvapельно додавали до 0.1 М розчину KBr з

перемішуванням у масовому співвідношенні 1 : 1. Перемішування тривало протягом 10 хв, після чого суміш АС-KBr було перенесено в чашку Петрі. Для одержання зразка АСН-KBr до суміші для формування плівки АС-KBr, через 10 хв від початку перемішування додано 1 %-й розчин натрієвої солі гіалуранової кислоти із подальшим безперервним перемішуванням протягом 5 хв. Суміші в чашках Петрі висушували протягом 72 год за 37 °С. Таким чином одержані зразки АС-KBr та АСН-KBr. Для одержання зразків АС та АСН проведено вимивання KBr із плівок шляхом їх занурення в дистильовану воду на 30 хв.

Пантотенат кальцію або ж провітамін В5 – (кальцію біс[3-[[[(2R)-2,4-дигідрокси-3,3-диметилбутаноїл]аміно]пропаноат]]) широко використовується для лікування екзем, трофічних виразок та опіків [27; 28]. Для оцінки придатності використання поліелектролітних плівок АС та АСН як матриць для доставки ліків сформовано зразки з інкорпорованим кальцій пантетонатом як модельною речовиною (АС-Р та АСН-Р відповідно). Інкorpорaцію ліків здійснено введенням 100 мг кальцій пантетонату в вигляді розчину з концентрацією 25 мг/мл до суміші поліелектролітів на фінальній стадії приготування АС-KBr та АСН-KBr з подальшим перемішуванням протягом 10 хв.

Структурні та фізико-хімічні характеристики зразків досліджені методами інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії, скануючої електронної мікроскопії (СЕМ), атомно-силової мікроскопії (АСМ) та методом низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту. Здатність зразків до набрякання встановлено гравіметричним методом та методом динамічного аналізу сорбції-десорбції водяної пари. ІЧ-спектри зразків записано після попередньої підготовки методом висушування для зменшення впливу води на вигляд спектрів. ІЧ-спектри реєстрували на ІЧ-спектрометрі з Фур'є-перетворенням IRAffinity-1 («Shimadzu») в діапазоні хвильових чисел 4000–400 см^{-1} . Морфологію та мікрорельєф поверхні плівок досліджено за допомогою електронного мікроскопу, модель 1430 VP («LEO Ltd») та мікроскопа зі скануючим зондом SPM («Veeco»). Площу поверхні, загальний об'єм та середній розмір пор визначено за результатами одержаними методом

низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту, отриманими за допомогою автоматичної газосорбційної системи Autosorb iQ and AsiQwin («Quantachrome Instruments») за температури 77.4 К. Попередня дегазація зразків здійснена протягом 20 год за 150 °С.

Сорбцію та десорбцію водяної пари досліджено за допомогою динамічного аналізатора сорбції пари IGAorp («Hiden Isochema») в умовах термостатування плівок та контрольованої змінної відносної вологості камери за 37 °С. Зміна показників відносної вологості автоматично здійснювалася кожні 30 хв з + 5 % для процесу сорбції та – 10 % для десорбції. Перед початком вимірювання в аналізаторі IGAorp зразки висушували за 37 °С до сталої маси протягом 3 год.

Ступені набрякання зразків АС та АСН досліджені після попередньої підготовки, що включала висушування до стабільної маси зразків (3 год за 37 °С). Ступінь набрякання (α) визначена гравіметричним методом з використанням буферних розчинів з рН 5.5, 7.2 та 8.2, що імітували рН здорової шкіри, запалених та діабетичних ран [29]:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0}$$

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

Кінетику вивільнення кальцій пантетонату із АС-Р та АСН-Р досліджено в умовах моделювання термостатованої комірки за 37 °С та в буферних розчинах з рН 5.5, 7.2 та 8.2. Концентрації кальцій пантетонату розраховували на основі показників оптичної густини розчинів та калібрувальної кривої. Оптичні густини стандартних розчинів кальцій пантетонату та буферних розчинів в процесі вивільнення визначали кожні 5 хв протягом 4 год за допомогою спектрофотометра UV-1200 на довжині хвилі 225 нм. Результати проаналізовано з використанням моделювання кінетик нульового порядку (1), моделі кінетики першого порядку (2), математичної моделі Хігучі (3) та моделі Корсмейєра-Пеппаса (4) [22; 23].

Результати та обговорення

ІЧ-спектри сформованих поліелектролітних плівок АС та АСН у діапазоні хвильових чисел 4000–400 см^{-1} наведено на рис. 1 (а, б). ІЧ спектри АС та АСН є комбінацією спектрів індивідуальних полімерів (натрієвої солі альгінової кислоти,

хітозану та натрієвої солі гіалуронової кислоти), які свідчать про відсутність утворення нових хімічних зв'язків між полімерами. Це підтверджує механізм утворення комплексів виключно за рахунок електростатичної взаємодії між негативно зарядженими карбоксильними групами альгінату та позитивно зарядженими аміногрупами хітозану. Вимивання КВг також не приводить до зміни хімічної структури поліелектролітних комплексів. ІЧ-спектри АС-Р та АСН-Р на рис. 1. (с) підтверджують інкорпорацію пантетонату в зразках за рахунок появи в спектрах смуг поглинання в областях 1589 см^{-1} та 1538 см^{-1} . Ці смуги відповідають валентним коливанням аміду II та деформаційним коливанням N-H у поєднанні з групою C=O, що є характерними для кальцій пантетонату.

На рис. 1 (d–g) представлено СЕМ мікрофотографії зразків до та після вимивання КВг та після інкорпорування та вивільнення кальцій пантетонату. На поверхні плівок спостерігається наявність мікрочастин КВг (Рис. 1. d–g), які зникають після вимивання, з утворенням на поверхні структури губчастого типу (Рис. 1. h–k). З цього ми припускаємо, що КВг не лише підвищує іонну силу розчинів для контрольованого комплексоутворення, а також виступає в ролі агента для формування пор.

Збільшення шорсткості поверхні плівок АС та АСН після вимивання КВг (рис. 1. l–o) підтверджує припущення про подвійну роль КВг у комплексах. Так, КВг у зразках АС-КВг та АСН-КВг заповнює пори на поверхні, згладжуючи її. Також введення в комплекс натрієвої солі гіалуронової кислоти зменшує шорсткість поверхні зразка приблизно в 3.5 рази порівняно з АС. Водночас вимивання КВг із АСН-КВг збільшує шорсткість приблизно в 5 разів.

Пористу структуру зразків дослідили методом низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту. Після вимивання КВг (зразки АС та АСН) спостерігали зростання площі поверхні та загального об'єму пор (Табл. 1). Зокрема для зразка АС-КВг ізотерми адсорбції-десорбції азоту (рис. 2 а) демонструють значно нижчу пористість порівняно з АС, що підтверджується трикратним збільшенням площі поверхні та об'єму пор після вилугування (табл. 1). Аналіз кривих за теорією функціонала

густини показав, що середній розмір пор залишався незмінним, однак кількість пор у характерному діапазоні зросла (рис. 2 с). Подібну динаміку зафіксовано і для зразків із додаванням натрієвої солі гіалуронової кислоти: зразок АСН-КВr мав нижчі текстурні характеристики порівняно з АСН. Після вимивання КВr площа поверхні зросла приблизно на 20 %, а об'єм пор – на 50 %, за збереження середнього діаметра пор (табл. 1).

Розподіл пор за розмірами (рис. 2 с, d) підтверджує збільшення їх кількості без зміни геометричних параметрів та подвійну роль КВr в одержаних поліелектролітних плівках. Додавання гіалуронової складової збільшує площу поверхні та об'єм пор майже вдвічі, що є позитивним фактором для використання їх як ранових покриттів та сприяє покращенню газообміну.

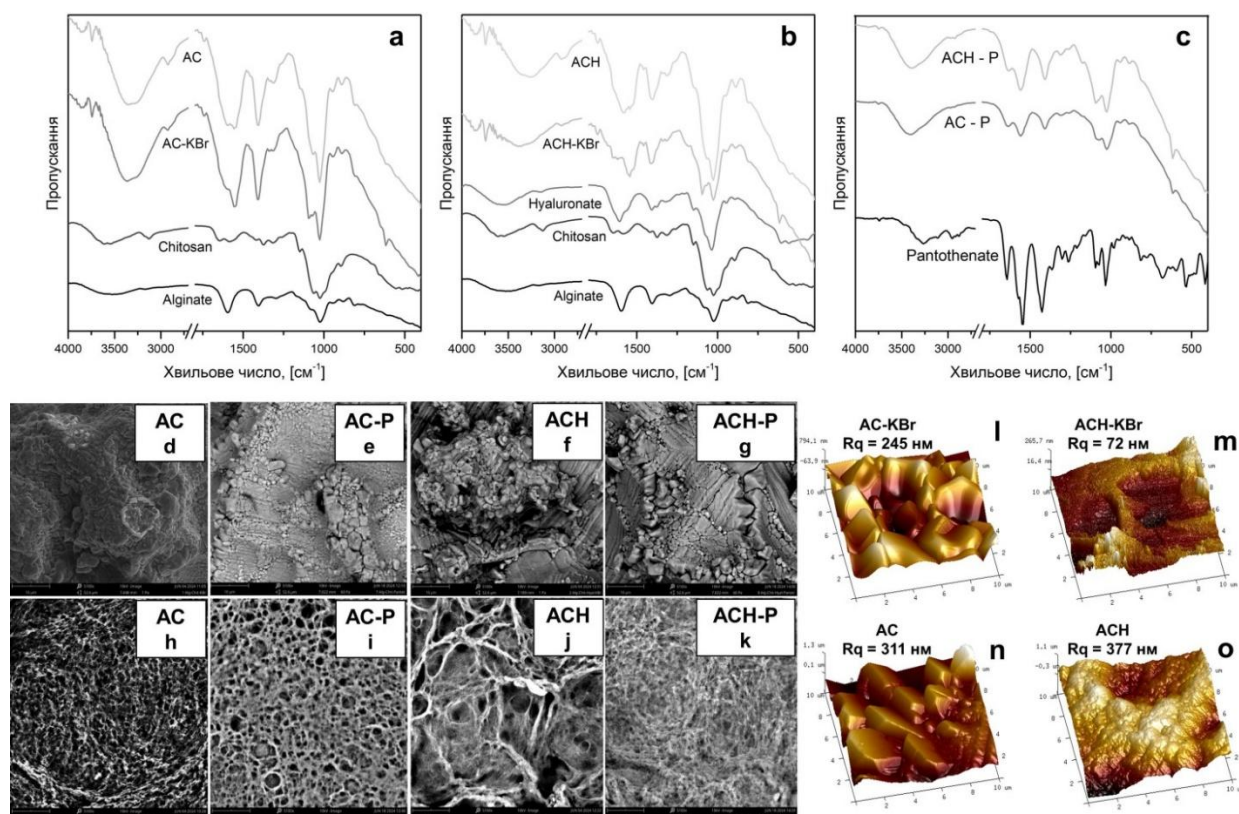


Рис. 1. Інфрачервоні спектри натрієвої солі альгінової кислоти, хітозану, натрієвої солі гіалуронової кислоти, комплексів АС (а) та АСН (б) до та після вимивання КВr та зразків з інкорпорованим кальцій пантотенатом АС-Р та АСН-Р (с); СЕМ-зображення поліелектролітних комплексів АС, АСН та зразків з інкорпорованим пантотенатом АС-Р та АСН-Р після формування (d-g) та після набрякання та вивільнення пантотенату (h-k); порівняння АСМ-зображень поверхні поліелектролітних плівок до (l, m) та після вимивання КВr (n, o)

Fig. 1. Infrared spectra of sodium alginate, chitosan, sodium hyaluronate, AC (a) and ACH (b) complexes before and after KBr leaching and samples with immobilized calcium pantothenate AC-P and ACH-P (c); SEM images of polyelectrolyte complexes AC, ACH and samples with immobilized pantothenate AC-P and ACH-P after formation (d-f) and after swelling and release of pantothenate (g-h); comparison of AFM images of the surface of polyelectrolyte films before (i, j) and after leaching of KBr (k, l)

Таблиця 1

Зведені результати визначення пористості методом сорбції-десорбції азоту

Table 1

Summary results of porosity determination by nitrogen sorption-desorption method

Зразок	Площа поверхні, м ² /г	Об'єм мікропор, см ³ /г	Середній розмір пор, нм
AC-KBr	0.76	1.45·10 ⁻³	3 ± 0.5
AC	2.25	4.75·10 ⁻³	3 ± 0.5
ACH-KBr	3.12	6.71·10 ⁻³	3.5 ± 1
ACH	4.78	9.99·10 ⁻³	3.5 ± 1

Набрякання комплексів АС та АСН досліджували в буферних розчинах зі значеннями рН, що відповідають рН здорової непошкодженої шкіри (5.5), запалених (7.2) та

хронічних (8.2) ран (рис. 2 е, ф). Зразок АС швидко набрякає протягом перших 20 хв, досягаючи значного рН-чутливого збільшення об'єму (225 % за рН 5.5, 117 % за рН 7.2 та 292 % за рН 8.2), а потім продовжує набрякати з мінімальними змінами (Рис. 2 е). Стабільність, що спостерігається після початкової фази набрякання, вказує на надійну та передбачувану поведінку, що є перевагою для потенційних біомедичних застосувань. Зразок АСН, незважаючи на наявність в складі гіалуронату, який має збільшувати кількість утримуваної плівкою води, виявив меншу здатність до набрякання за рахунок електростатичної взаємодії гіалуронату із хітозаном та формування щільнішого поліелектролітного комплексу. (Рис. 2 ф). Як видно з приведених залежностей, ступінь набрякання АСН не залежить від рН.

Сорбційні властивості поліелектролітних плівок відносно водяної пари досліджені в динамічних умовах за допомогою аналізатора

сорбції пари. Ізотерми сорбції водяної пари мають форму ІІ типу за класифікацією Брунауера, Л. Деммінг, Деммінг і Теллера (БДДТ), що є результатом полімолекулярної адсорбції (Рис. 2 г) [30]. Це також вказує на гідрофільність утворених комплексів за рахунок більшої енергії взаємодії адсорбент – адсорбат (ізотерма ІІ типу). Значних відмінностей у здатності до сорбції водяної пари для плівок АС-KBr та АСН-KBr не зафіксовано. Водночас попередня підготовка плівок до вивчення сорбційної здатності до водяної пари передбачала висушування зразків до сталої маси. Ці втрати маси під час висихання (Табл. 2) показують, що АСН-KBr має вищий вміст зв'язаної води. До того ж, максимальний коефіцієнт поглинання водяної пари на 4 % більший для АС-KBr. Товщина плівок, виміряна за допомогою цифрового товщиноміра «DEDONG» з точністю 0.001м була однаковою для обох типів одержаних плівок.

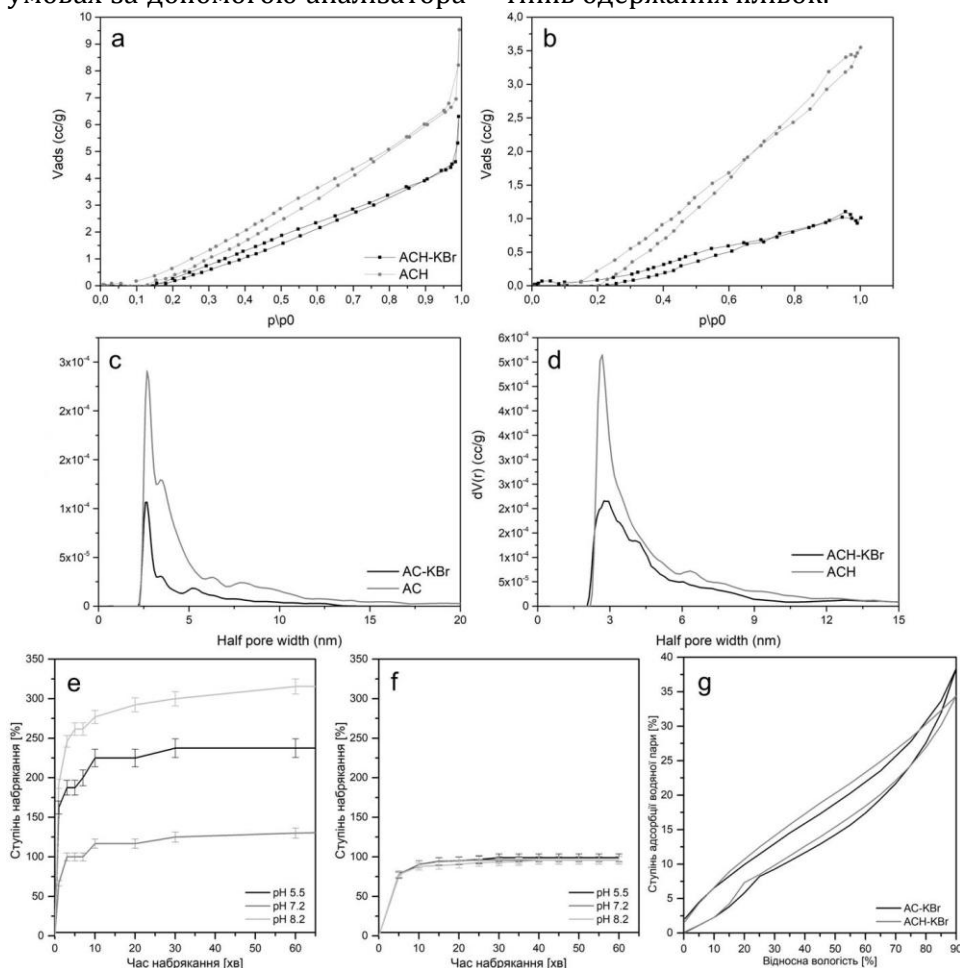


Рис. 2. Ізотерми сорбції-десорбції азоту для комплексів АС (а), АСН (б) та розподіл мікропор за розмірами для комплексів АС (с), АСН (д); кінетики набрякання АС (е) та АСН (ф) за різних рН та ізотерми сорбції водяної пари поліелектролітними плівками (г)

Fig. 2. Nitrogen sorption-desorption isotherms for AC (a), ACH (b) complexes and micropore size distribution for AC (c), ACH (d) complexes; swelling kinetics of AC (e) and ACH (f) at different pH and water vapour sorption isotherms by polyelectrolyte films (g)

Таблиця 2

Морфологічні та гігроскопічні властивості зразків плівок

Table 2

Morphological and hygroscopic properties of films

Зразок	Максимальний коефіцієнт поглинання водяної пари, %	Втрата маси при висушуванні, %	Товщина, мкм
АС-KBr	38.4	13.8	110 ± 5
АСН-KBr	34.4	14.4	110 ± 5

Кінетику вивільнення інкорпорованого пантетонату з поліелектролітних плівок АС та АСН досліджено за різних рН, враховуючи їх потенційне застосування в системах трансдермальної доставки ліків [29; 31]. За рН 5.5 вивільнення пантетонату із АС-Р не спостерігалось протягом 250 хв, а вивільнення із АСН-Р характеризується низькими показниками вивільнення (до 20 % за 250 хв), що також підтверджується найнижчими константами швидкості (табл. 3). Після переходу від нейтрального рН до лужного швидкість вивільнення зростає для обох зразків. Такі особливості поведінки зразків під час вивільнення пантетонату є наслідком електростатичних взаємодій карбоксильних груп пантетонату з позитивно зарядженими аміногрупами хітозану за рН 5.5. Попередні дослідження показали, що енергія активації зв'язування хітозану та пантетонату за рН 5.5 дорівнює близько 60 кДж/моль, що вказує на хімічну взаємодію між молекулами [32]. Крім того, іон кальцію, що входить у молекулу пантетонату є зшивальним агентом для альгінату, а за збільшення рН ступінь дисоціації карбоксильних груп пантетонату, альгінату і

гіалуронату зростає, що і приводить до збільшення ступеня вивільнення активного компонента.

Кінетику вивільнення пантетонату з плівок АС-Р та АСН-Р проаналізували за допомогою різних кінетичних моделей, включаючи моделі нульового, першого порядку, Хігучі та Корсмейєра-Пеппаса. Найбільш відповідне значення для даних вивільнення визначали шляхом порівняння коефіцієнтів кореляції (R^2) для кожної моделі. На рис. 3 *a, b* показано вивільнення пантетонату в модельованих середовищах рН для моделі кінетики нульового порядку; рис. 3 *c, d* – моделі кінетики першого порядку; рис. 3 *e, f* – математичної моделі Хігучі; рис 3 *g, h* – моделі Корсмейєра-Пеппаса. Так, вивільнення пантетонату із плівки АС-Р найкраще характеризує модель Хігучі, яка описує близько 99 % кінетики вивільнення пантетонату за рН 7.2 та 8.2. Для зразка АСН-Р за рН 5.5 модель нульового порядку описує близько 96 % кінетики вивільнення пантетонату, а моделі Хігучі та Корсмейєра-Пеппаса описують на 99 % вивільнення за рН 7.2 та 8.2 відповідно.

Таблиця 3

Зведені дані моделювання кінетики вивільнення пантетонату

Table 3

Summary data of pantothenate release kinetics modeling

Зразок	рН	Модель 0 порядку		Модель 1 порядку		Модель Хігучі		Модель Корсмейєра-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	17.49	0.9647	2.2	0.9392	3.3107	0.9906	15.82	0.9490
	8.2	23.67	0.8686	3.5	0.6696	4.5982	0.9934	29.11	0.9007
АСН-Р	5.5	3.42	0.9625	2.2	0.9604	0.6273	0.9266	14.71	0.8224
	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

Константи швидкості вивільнення разом з коефіцієнтами кореляції зведені в табл. 3. Як видно з розрахунків, константи швидкості вивільнення при рН 7.2 та 8.2 дуже близькі для комплексів АС та АСН. Ці результати дозволяють стверджувати про переважання

дифузійно-контрольованого механізму вивільнення пантетонату з поліелектролітних плівок [16–19], що узгоджується з вже описаною пористою структурою поліелектролітних плівок АС та АСН. Також можна сказати, що введення

натрієвої солі гіалуронової кислоти до комплексу не впливає на механізм

вивільнення, тож основну роль у зв'язуванні пантетонату відіграють аміногрупи хітозану.

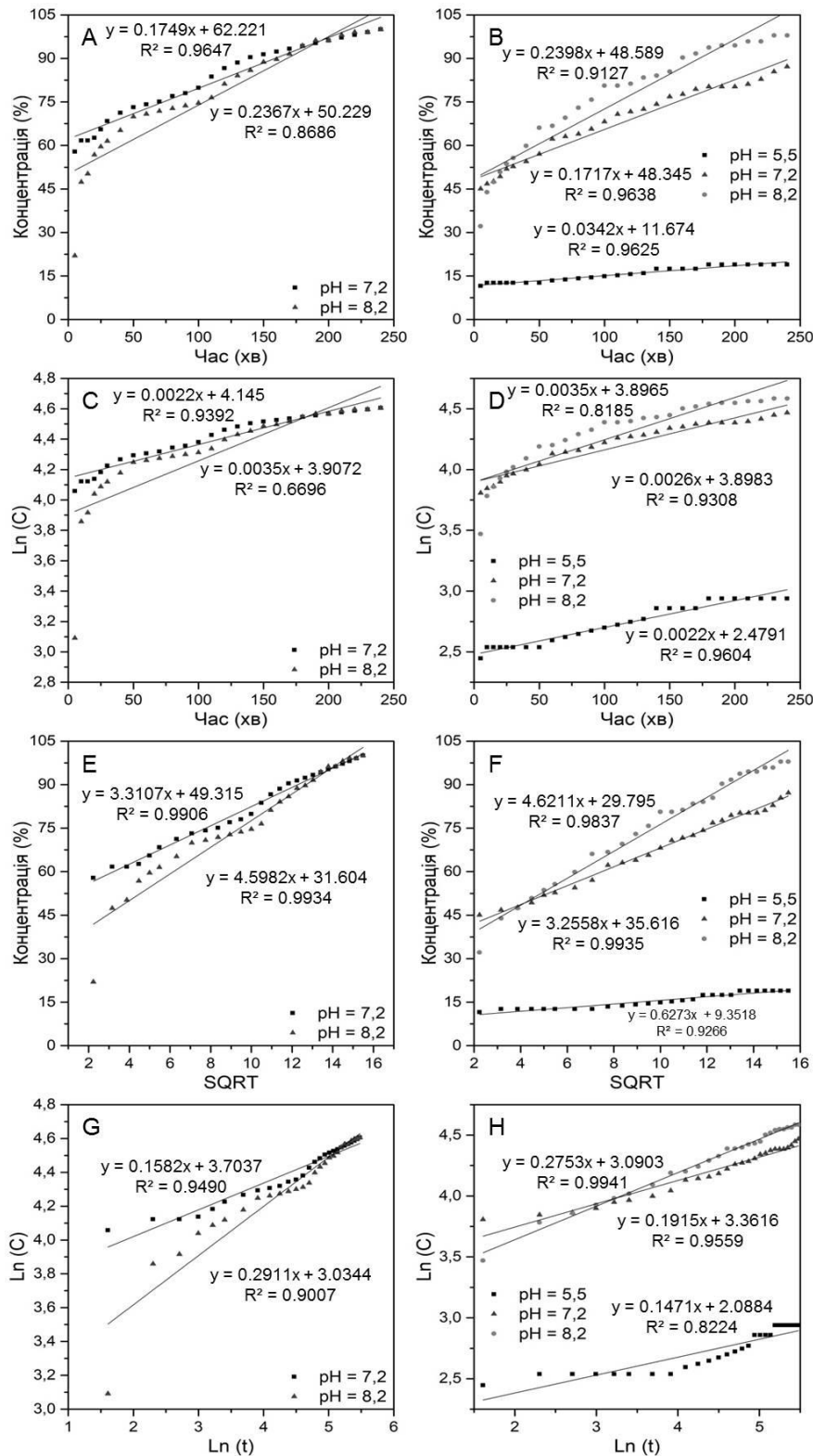


Рис. 3. Кінетика вивільнення кальцій пантотенату, інкорпорованого в поліелектролітних плівках АС (а, с, е, г) та АСН (b, d, f, h), у модельованих середовищах з різними значеннями рН з використанням моделі кінетики нульового порядку (а, b), моделі кінетики першого порядку (с, d), математичної моделі Хігучі (е, f), моделі Корсмейєра-Пеппаса (g, h)

Fig. 3. Release kinetics of calcium pantothenate immobilized in AC (a, c, e, g) and ACH (b, d, f, h) polyelectrolyte films in simulated media with different pH values using the zero-order kinetics model (a, b), first-order kinetics model (c, d), Higuchi mathematical model (e, f), Korsmeyer-Peppas model (g, h)

Висновки

В результаті дослідження методом пригнічення іонних взаємодій були розроблені поліелектролітні плівки на основі натрієвої солі альгінової кислоти та хітозану (АС), а також їх модифікований варіант із додаванням натрієвої солі гіалуронової кислоти (АСН). Встановлено, що отримані плівки мають пористу структуру, а використаний для формування плівок калій бромід виконує функцію агента для формування пор. Поліелектролітні плівки на основі АС характеризуються рН-чутливістю в ході набрякання, а додавання гіалуронату призводить до утворення більш щільного комплексу, що нівелює рН чутливість до набрякання. На прикладі кальцій пантотенату як модельного препарату продемонстровано, що процес його вивільнення з поліелектролітних матриць переважно контролюється дифузією, що підтверджується відповідністю даних моделі Хігучі. Здійснений комплекс фізико-хімічних і морфологічних досліджень підтверджує

потенціал застосування поліелектролітних плівок АС та АСН для створення систем пролонгованої та цільової доставки ліків. Отримані матеріали можуть бути застосовані як трансдермальні покриття для лікування хронічних ран. АС-плівки підходять для рН-чутливої доставки, тоді як АСН-плівки – для контрольованого пролонгованого вивільнення незалежно від рН.

Подяка

Ця робота була підтримана грантами Simons Foundation (ID: 1290592 (2024); ID: SFI-PD-Ukraine-00014577(2025) та іменним фондом (ендавментом) родини Юхименків Міжнародного Благодійного Фонду відродження Києво-Могилянської Академії. Автори статті висловлюють вдячність професорам Куявському та Куяві (Університет Миколи Коперніка, Торунь) за забезпечення доступу до сучасного дослідницького обладнання для здійснення досліджень СЕМ, АФМ та сорбції-десорбції водяної пари.

References

- [1] Peng, W., Li, D., Dai, K., Wang, Y., Song, P., Li, H., Tang, P., Zhang, Z., Li, Z., Zhou, Y., Zhou, Y., Zhou, C. (2022). Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications. *Int. J. Biol. Macromol.*, 208, 400–408. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.002>
- [2] Huang, Y. A., Lin, W. J. (2025). Nanoparticles composed of polysaccharide chitosan and oligosaccharide alginate for strengthened transdermal delivery of tacrolimus in atopic dermatitis. *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.*, 9(33). <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2024.100655>
- [3] Ji, M., Li, J., Li, F., Wang, Y., Man, J., Wang, X., Qiu, Y., Zhang, C., Peng, S., Li, J. (2024). A double cross-linked anisotropic quaternized chitosan/sodium alginate-based wound dressing for rapid drainage of biofluids. *Mater. Des.*, 237, 112567. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2023.112567>
- [4] Masuelli, M. A., Illanes, C. O. (2014). Review of the characterization of sodium alginate by intrinsic viscosity measurements: Comparative analysis between conventional and single point methods. *Int. J. BioMater. Sci. Eng.*, 1(1), 1–11.
- [5] Rhein-Knudsen, N., Ale, M. T., Ajalloueian, F., Meyer, A. S. (2017). Characterization of alginates from Ghanaian brown seaweeds: *Sargassum* spp. and *Padina* spp. *Food Hydrocolloids*, 71, 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.05.016>
- [6] Spadari, C. de C., Lopes, L. B., Ishida, K. (2017). Potential use of alginate-based carriers as antifungal delivery system. *Front. Microbiol.*, 8, 97. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00097>
- [7] Pawar, S. N., Edgar, K. J. (2012). Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*, 33(11), 3279–3305. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.007>
- [8] Das, A., Ghosh, S., Pramanik, N. (2024). Chitosan biopolymer and its composites: Processing, properties and applications—A comprehensive review. *Hybrid Adv.*, 6, 100265. <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100265>
- [9] Zhang, X., Liang, Y., Huang, S., Guo, B. (2024). Chitosan-based self-healing hydrogel dressing for wound healing. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 332, 103267. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2024.103267>
- [10] Muzzarelli, R. A. A. (2009). Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydr. Polym.*, 76(2), 167–182. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.11.002>
- [11] Liu, H., Wang, C., Li, C., Qin, Y., Wang, Z., Yang, F., Li, Z., Wang, J. (2018). A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Adv.*, 8(14), 7533–7549. <https://doi.org/10.1039/c7ra13510f>
- [12] Atma, Y., Sadeghpour, A., Murray, B. S., Goycoolea, F. M. (2025). Chitosan–alginate polyelectrolyte complexes for encapsulation of low molecular weight fish bioactive peptides. *Food Hydrocolloids*, 160, 110789. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2024.110789>
- [13] Chalitangkoon, J., Wongkittisin, M., Monvisade, P. (2020). Silver loaded hydroxyethylacryl chitosan/sodium alginate hydrogel films for controlled drug release wound dressings. *Int. J. Biol. Macromol.*, 159, 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.061>
- [14] Xiao, S., Ahn, D. U. (2022). Enhanced lutein stability under UV-light and high temperature by loading it into alginate–chitosan complex. *LWT*, 164, 113663. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113663>
- [15] Potaś, J., Szymańska, E., Winnicka, K. (2020). Challenges in developing chitosan-based polyelectrolyte complexes as a platform for mucosal

- and skin drug delivery. *Eur. Polym. J.*, 140, 110020. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110020>
- [16] Crasta, A., Painginkar, T., Sreedevi, A., Pawar, S. D., Badamane Sathyanarayana, M., Vasantharaju, S. G., Osmani, R. A. M., Ravi, G. (2025). Transdermal drug delivery system: A comprehensive review of innovative strategies, applications, and regulatory perspectives. *OpenNano*, 24, 100245. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2025.100245>
- [17] Di Rago, S., Morandi, F., Pizzetti, F., Rossi, F. (2025). Advances in controlled release systems for sustainable crop production: A review of nano-, micro-, and macro-formulations. *Adv. AgroChem.*, 4 (3), 188-206 <https://doi.org/10.1016/j.aac.2025.05.004>
- [18] Graça, M. F. P., Miguel, S. P., Cabral, C. S. D., Correia, I. J. (2020). Hyaluronic acid-based wound dressings: A review. *Carbohydr. Polym.*, 241, 116364. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116364>
- [19] Tighsazzadeh, M., Boateng, J. (2024). Matrix hyaluronic acid and bilayer poly-hydroxyethyl methacrylate-hyaluronic acid films as potential ocular drug delivery platforms. *Int. J. Biol. Macromol.*, 260, 129496. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129496>
- [20] Balima, M., Morfin, I., Sudre, G., Montembault, A. (2024). Stretchable hydrogels of chitosan/hyaluronic acid induced by polyelectrolyte complexation around neutral pH. *Carbohydr. Polym.*, 339, 122265. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122265>
- [21] Galland, P., Iqbal, M. H., Favier, D., Legros, M., Schaaf, P., Boulmedais, F., Vahdati, M. (2024). Tuning the underwater adhesiveness of antibacterial polysaccharides complex coacervates. *J. Colloid Interface Sci.*, 661, 196–206. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2024.01.193>
- [22] Bruschi, M. (2015). *Mathematical models of drug release*. In *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9>
- [23] Manu, G. P., Narh, D., Asimeng, B., Kwakye, N., Abusuapa, B. A., Appuing, D., Nyankson, E., Efavi, J. K. (2025). Characterization of chitosan/zeolite drug delivery composite and curcumin release kinetics in a simulated pH environment. *Sci. Afr.*, 28, e02668. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2025.e02668>
- [24] Higuchi, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication: Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52(12), 1145–1149. <https://doi.org/10.1002/jps.2600521210>
- [25] Klech, C. M., Simonelli, A. P. (1989). Examination of the moving boundaries associated with non-Fickian water swelling of glassy gelatin beads: Effect of solution pH. *J. Membr. Sci.*, 43(1), 87–101. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(00\)82355-8](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(00)82355-8)
- [26] Kamp, J., Emonds, S., Borowec, J., Restrepo Toro, M. A., Wessling, M. (2021). On the organic solvent-free preparation of ultrafiltration and nanofiltration membranes using polyelectrolyte complexation in an all-aqueous phase inversion process. *J. Membr. Sci.*, 618, 118632. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2020.118632>
- [27] Combs, G. F., Jr., McClung, J. P. (2022). *Pantothenic acid. In The Vitamins*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90473-5.00009-4>
- [28] Jia, X., Qian, P., Wu, C., Xie, Y., Yang, W., Song, R., Wu, J., Ye, J. (2022). Effects of dietary pantothenic acid on growth, antioxidant ability and innate immune response in juvenile black carp. *Aquac. Rep.*, 24, 101131. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2022.101131>
- [29] Sikach, A. V., Konovalova, V. V., Kolesnyk, I. S. (2024). Hydrogel films based on sodium alginate modified with octane-1-amine: Enhanced pore formation and potential applications in drug delivery systems. *Himia Fiz. Tehnol. Poverhni*, 15(1), 43–56. <https://doi.org/10.15407/hftp15.01.043>
- [30] Gregg, S. J. (1982). *Adsorption, surface area, and porosity*. London, UK: Academic Press.
- [31] Sikach, A., Bubela, H., Konovalova, V., Kolesnyk, I. (2024). Porous sodium alginate hydrogel films for immediate release drug delivery systems. *Chem. Chem. Technol.*, 18(4), 524–534. <https://doi.org/10.23939/chcht18.04.524>
- [32] Konovalova, V., Kolesnyk, I., Savchenko, M., Marynin, A., Bubela, H., Kujawa, J., Knozowska, K., Kujawski W. (2023). Preparation of chitosan water-in-oil emulsions by stirred cell membrane emulsification. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 661, 130929. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.130929>