

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

Дипломна магістерська робота

на тему «Розробка складу біонанокompatитних плівок з використанням нанотрубок поліфункціонального призначення»

Виконала: студентка групи МгЗХФ-20
спеціальності 266 Фармація,
промислова фармація

Олена ТУРЧИН

Керівник проф., д.х.н. Андрій ГАЛСТЯН

Рецензент к. б.н. Ганна ХАРИТОНЕНКО

Київ 2021

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової фармації
д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“ 13 ” грудня 2021 року

ЗАВДАННЯ

НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Турчин Олени Сергіївни
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи «Розробка складу біонанокмпозитних плівок з використанням нанотрубок поліфункціонального призначення»

Науковий керівник роботи Галстян Андрій Генрійович д. хім. наук, професор
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом вищого навчального закладу від “04” жовтня 2021 р. №286

2. Строк подання студентом роботи 13 грудня 2021

3. Вихідні дані до роботи науково-інформаційні джерела, навчально-методична література, патенти, каталоги технологічного обладнання, міжнародні та вітчизняні нормативно-правові акти та стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів.

4. Зміст дипломної роботи огляд навчально-методичної літератури, щодо антибактеріальних покриттів, актуальності та перспектив їх застосування; опис методології дослідження та одержання антибактеріальних покриттів з нанотрубками, рекомендації щодо проведення очищення технологічних реакторів та охорона праці на фармацевтичному виробництві.

5. Консультанти розділів дипломної магістерської роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання Видав	Завдання Прийняв
Теоретичний	Галстян А.Г., д.х.н., проф.		
Дослідницько-аналітичний	Галстян А.Г., д.х.н., проф.		
Проектно-рекомендаційний	Галстян А.Г., д.х.н., проф.		
Висновок	Галстян А.Г., д.х.н., проф.		

6. Дата видачі завдання 20 вересня 2021

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	20.09 – 27.09.2021	
2	Розділ 1. Антибактеріальні покриття: характеристика, методи отримання та перспективи застосування	28.09. – 11.10.2021	
3	Розділ 2. Розробка та характеристика антибактеріального покриття антибактеріальних плівок з використанням нанотрубок	12.10 – 25.10.2021	
4	Розділ 3 Рекомендації, щодо очищення технологічних реакторів та охорони праці на фармацевтичному виробництві.	26.10 - 08.11.2021	
5	Висновки	09.11.-15.11.2021	
6	Оформлення дипломної магістерської роботи	16.11.-22.11.2021	
7	Здача дипломної магістерської роботи на кафедрі для рецензування	23.11.-02.12.2021	
8	Перевірка дипломної магістерської роботи на наявність ознак плагіату	03.12-05.12.2021	
9	Подання дипломної магістерської роботи у відділ магістратури для перевірки виконання до індивідуального навчального плану	05.12-07.12.2021	
10	Подання дипломної магістерської роботи на затвердження завідувачу кафедри	08.12-10.12.2021	

Студент

_____ (підпис)

Олена Турчин

(ім'я , прізвище)

Науковий керівник роботи

_____ (підпис)

Андрій Галстян

(ім'я , прізвище)

Директор навчально-методичного центру управління підготовкою фахівців

_____ (підпис)

Олена ГРИГОРЕВСЬКА

(ім'я, прізвище)

АНОТАЦІЯ

Турчин О.С.. Розробка складу біонанокompatитних плівок з використанням нанотрубок поліфункціонального призначення. – Рукопис.

Дипломна магістерська робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2021 рік.

Дипломну магістерську роботу присвячено розробці складу біонанокompatитних плівок з використанням нанотрубок поліфункціонального призначення. Робота виконувалась на базі Інституту газу НАН України та на базі Київського національного університету технологій та дизайну.

За результатами проведеної роботи з розробки складу біонанокompatитних плівок з використанням нанотрубок було використано галлоїзитні нанотрубки та ліпосоми фосфатидилхоліну для розробки нанокompatитних плівок желатину та казеїну.

В ході роботи були обрані ліпосоми Фосфоліпону з 1,0 мг/мл нізину для включення в нанокompatитні плівки, що містять 0,5 г/л галлоїзиту, оскільки були стабільними. Після проведення комплексу фізико-хімічних досліджень було виявлено, що плівки мали антимікробну активність проти *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens* та *Bacillus cereus*.

Для визначення всіх властивостей плівок, було використано такі експериментальні методи дослідження - інфрачервона спектроскопія, рентгено-флуоресцентний аналіз, скануюча електронна мікроскопія, колориметрія, дериватограф.

Ключові слова: антимікробна плівка; нанокompatуляція; наноглини; нанокompatит.

ABSTRACT

Turchin O. S. Development of the bionanocomposite films using nanotubes multifunctional purpose. – Manuscript.

Master's degree work is the specialty 226 Pharmacy, Industrial Pharmacy. Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2021.

This Master Thesis concerns is the development of the bionanocomposite films using nanotubes multifunctional purpose. The work was conducted on the basis of the Gas Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine and basis of the Kyiv National University of Technology and Design.

According to the results of the work on the development of the bionanocomposite films using nanotubes, halloysite nanotubes, liposomes of phosphatidylcholine were used to develop nanocomposite films of gelatin and casein.

In the course of work were selected Phospholipon® liposomes with 1.0 mg/ml nisin were selected for incorporation into nanocomposite films containing 0.5 g/l halloysite, because they were stable. After a complex of physicochemical studies, it was found that the films had antimicrobial activity against *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens* and *Bacillus cereus*.

To determine all the properties of the films, the following experimental research methods were used - infrared spectroscopy, X-ray fluorescence analysis, scanning electron microscopy, colorimeter, derivatograph.

Key words: antimicrobial film; nanoencapsulation; nanoclay; nanocomposite.

Перелік скорочень та умовних позначень

a - адсорбційна ємність

c - концентрація

ν – частота

d - внутрішній діаметр нанотрубок

E – енергія

T – температура

I – інтенсивність

λ - довжина хвилі

від.од. - відносні одиниці

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ГНТ - галлоїзитні нанотрубки

НТ - нанотрубки

ЛЗ – лікувальний засіб

СЕМ - скануюча електронна мікроскопія

УФ-ультрафіолет.

ЗМІСТ

ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПОКРИТТЯ: ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ	12
1.1. Характеристика антибактеріальних покриттів з наногелів	12
1.2. Методи синтезу наногелів	13
1.3. Властивості наногелів	15
1.4. Біосумісність наногелів з біоматеріалами	17
1.5. Біотолерантність наногелів з біоматеріалами	19
1.6. Системи доставки з використанням наногелів до місця бактеріальної інфекції	22
1.7. Покриття з використанням гідрогелів	24
1.8. Загальна характеристика та властивості галлоїзитних нанотрубок	27
1.9. Висновки до розділу 1	29
РОЗДІЛ 2. РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПЛІВОК З ВИКОРИСТАННЯМ НАНОТРУБОК	30
2.1. Матеріали та методи	30
2.1.1. Отримання плівок з галоїзитними нанотрубками	30
2.1.2. Отримання ліпосом з АФІ	31
2.1.3. Визначення антимікробної активності ліпосомального розчину	32
2.1.4. Випробування складу плівок на полімерах казеїну та желатину	33
2.1.5. Дослідження антибактеріальних властивостей плівок	35

2.1.6. Визначення фізичних характеристик плівок	35
2.1.7. Дослідження взаємодії біополімерів з ліпосомами та галлоїзитами за допомогою інфрачервоної спектроскопії	36
2.1.8. Визначення механічних властивостей нанокompозитних плівок	36
2.1.9. Визначення теплових властивостей нанокompозитних плівок	37
2.1.10. Визначення оптичних властивостей нанокompозитних плівок	38
2.2. Результати та обговорення	39
2.2.1. Характеристика ліпосомального розчину	39
2.2.2. Антимікробні властивості плівок желатину та казеїну	40
2.2.3. Інфрачервона спектроскопія покриттів з желатину та казеїну	42
2.2.4. Визначення морфологічних та структурних властивостей желатинових та казеїнових плівок	44
2.2.5. Визначення механічних властивостей желатинових та казеїнових плівок	46
2.2.6. Дослідження теплових властивостей плівок приготованих з желатином та казеїном	48
2.2.7. Встановлення оптичних властивостей плівок казеїну та желатину	50
2.3. Висновки до розділу 2	51
РОЗДІЛ 3. РЕКОМЕНДАЦІЇ, ЩОДО ОЧИЩЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ РАКТОРІВ ТА ОХОРОНИ ПРАЦІ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ	53
3.1. Очищення технологічного обладнання та реакторів на фармацевтичному підприємстві	53
3.2. Охорона праці на фармацевтичному підприємстві	55

3.3. Висновки до розділу 3	61
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	63
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	64
ДОДАТКИ	79

ВСТУП

Актуальність теми. Бактеріальні інфекції є основною причиною смерті у всьому світі. Зниження рівня смертності від бактеріальних інфекцій вважається однією з найважливіших проблем.

Інфекції здебільшого відбуваються через бактеріальні біоплівки, що утворюються внаслідок початкового прикріплення бактерій та подальшої проліферації та колонізації бактеріальних клітин [1–4]. Бактеріальна біоплівка та ускладнення інфекції впливають не лише на біомедичне поле, це створює проблеми також у текстильній та харчовій промисловості, морському обладнанні та системах очищення води. Коли мікроорганізми колонізуються на текстильних матеріалах, це призводить до несамостійних гігієнічних проблем [5]. Що стосується пакувальних матеріалів для харчових продуктів, біоплівка створює ризик для здоров'я споживача, а також зменшує виробничу ефективність самої галузі [6]. Для морської промисловості біоплівка може бути причиною корозії та біообращення морського обладнання, що призводить до його деградації та високих економічних витрат [7]. Накопичення бактерій у системах очищення води знижує якість питної води в домашніх умовах, створюючи загрозу здоров'ю [8]. Медичні імплантати та пристрої, такі як тазостегнові та колінні суглоби, кардіостимулятори, внутрішньоочні лінзи та судинні катетери, мають вирішальне значення для охорони здоров'я. У цих пристроях або навколо них можуть розвиватися інфекції, що погіршує функціонування пристрою і навіть може призвести до виходу з ладу пристрою. Крім того, ці ускладнення піддають здоров'ю пацієнта високий ризик, іноді навіть приводячи до смерті [9–11].

За останні десятиліття ситуація стає ще гіршою через збільшення стійкості до антибіотиків [12]. Резистентність до антибіотиків виникає, коли бактерії розвивають здатність не реагувати на препарат, що в результаті призводить до інфекцій, які важко піддаються лікуванню [13,14]. Отже, нові антибактеріальні засоби, системи доставки та поверхневі покриття терміново потрібні для боротьби з інфекціями, що виникають у біомедичному контексті, в якому пов'язані з імплантатами інфекції займають чільне місце, але, звичайно, це не єдиний

невідкладний тип інфекції. Тому дослідження та розробка ефективних антибактеріальних покриттів з пролонгованою дією є актуальною задачею.

Мета дослідження. Розробити склад антибактеріальних біонанокompatитних плівок поліфункціонального призначення.

Завдання дослідження.

1. Проаналізувати навчально-методичну літературу в якій описуються антибактеріальні покриття, методи їх розробки та актуальність застосування.
2. Одержати ліпосомальний розчин нізину.
3. Одержати та проаналізувати антибактеріальні властивості покриття з біонанокompatитними плівками.

Об'єкт дослідження. Біонанокompatитні плівки створені на основі біополімерів желатину та казеїну з використанням наногаллоїзиту.

Предмет дослідження. Фізико-хімічні та бактеріальні властивості плівок на основі галлоїзиту .

Методи дослідження. Дослідження проводили з використанням наступних методів: рентгено-флуоресцентний аналіз, електронна мікроскопія, дериватограф, інфрачервона спектроскопію, колориметрія.

Практична цінність. Показано ефективність розроблених антибактеріальних покриттів на основі силікатних нанотрубок, які цілком можуть бути застосовані у фармацевтичній практиці для виготовлення пристроїв біомедичного застосування.

Елементи наукової новизни. Розроблено антибактеріальні покриття з силікатними нанотрубками. Встановлено високу ступінь антибактеріальної дії наноматеріалів, які можуть бути використані для створення сучасних фармацевтичних виробів.

Апробація. Результати магістерської роботи опубліковані у статті та апробовані на міжнародній конференції, а саме:

- опубліковані у статті: Турчин О.С. Одержання антибактеріальних плівок з природніми силікатними нанотрубками / Турчин О.С., Бричка С.Я., Галстян А.Г. // V Міжнародна науково-практична конференція «KyivPharma-2021. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття» // Збірник наукових праць. Випуск 4. Київ. – 2021.

- апробовані на всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасне матеріалознавство: фізика, хімія, технології (СМФХТ – 2021)»: Турчин О.С. Одержання антибактеріальних плівок з природніми силікатними нанотрубками / Турчин О.С., Бричка С.Я./ Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасне матеріалознавство: фізика, хімія, технології (СМФХТ – 2021)» (4-8 жовтня 2021 р.). Ужгород Водограй Україна. - 2021 – с. 295.

РОЗДІЛ 1

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПОКРИТТЯ: ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

1.1. Характеристика антибактеріальних покриттів з наногелів

Останнім часом розробка гідрогелів стала привабливою стратегією, і широко досліджувалося проектування тканинних інженерних лісів, протиобрастаючих покриттів на поверхнях імплантатів, доставки ліків та систем перев'язування ран. Гідрогелі - це м'які матеріали із зшитими мережами гідрофільних полімерів з високим вмістом води, що сприяє їх біосумісності та робить їх надзвичайно корисними для біомедичних застосувань. Використання гідрогелів у клінічному застосуванні можна побачити на багатьох прикладах, таких як контактні лінзи, шкірні наповнювачі для збільшення м'яких тканин для естетичних продуктів, системи інкапсуляції та вивільнення продуктів раку, механічні опори та матеріали. Хоча багато застосувань залучають гідрогелі, вони часто мають макроскопічну природу, і для багатьох цікавих застосувань, особливо при взаємодії з клітинами тканин та бактеріальними клітинами, нано- та мікроструктури представляють великий інтерес, оскільки вони взаємодіють з клітинами на різному рівні і навіть мають можливість бути інтерналізованою. Отже, багато зусиль було спрямовано на розробку нано- та мікрогелів. Наногелі - це нові нанорозмірні гідрогелеподібні полімерні матеріали, які мають перекриваючі властивості як наночастинок, так і гідрогелів. Наночастинки, як неорганічні (золото, срібло тощо), так і органічні (ліпосоми), вже є в клініці, а також багато природних та синтетичних гідрогелів. З цією метою наногелі забезпечують перехрещення комбінацій гідрогелів та наноматеріалів. Вони мають переваги перед макророзмірними мережами, оскільки їх розмір дозволяє їм більш конкретно взаємодіяти з клітинами і навіть узагальнюватися, а завдяки своїй м'якій природі поведуться інакше, ніж тверді та самостійно зібрані системи доставки ліків на основі полімерів, включаючи полімерні наночастинки, міцели та ліпосоми.

Наногелі складаються з фізично або хімічно зшитих тривимірних полімерних мереж, які також можна функціоналізувати та легко інтегрувати з фармацевтичними агентами. До цього часу різні наногелі широко використовувались у постачанні фармацевтичних препаратів, головним чином протипухлинних засобів та білків. Зовсім недавно все більше уваги приділяється підвищенню їх біосумісності, а також використанню їх як протимікробних поверхневих покриттів. У цьому контексті останнім часом у біомедичній галузі застосовуються різні підходи; наприклад, досліджували ефективність протиобрастання для пригнічення адгезії білка, макрофагів та бактерій до поверхні, здатність засвоєння ферментів для біосенсорів, здатність контролювати проліферацію клітин та адгезію клітин покриттів наногелів. Їхні особливості, такі як розмір, заряд, пористість, амфифільність та м'якість, можна налаштувати, змінивши хімічний склад під час синтезу або постмодифікації. Більше того, властивості наногелів можна модифікувати, додаючи реагуючі на подразники функціональні групи, які реагують на зовнішні подразники, такі як температура та рН, набуханням або руйнуванням. Чуйність може бути ідеальною для комбінації з вивільненням лікарського засобу з метою створення комбінованого антимікробного покриття [15, 16].

Незважаючи на багатообіцяючий прогрес, досягнутий за останні роки, ще необхідний великий розвиток. Далі будуть описані останні досягнення високо сумісних частинок наногелів з особливим акцентом як антимікробних носіїв доставки та поверхневих покриттів, включаючи покриття, що заподіюють обростання, для біологічних та біомедичних застосувань.

1.2. Методи синтезу наногелів

Синтез наногелів може бути виготовлений за допомогою численних методів, які нещодавно були узагальнені. Як правило, методи синтезу можна розділити на три основні категорії:

- 1) полімеризація мономерів,

2) фізичне або хімічне зшивання попередників полімерів або природних полімерів,

3) нановиробництво за допомогою шаблону.

Буде надано короткий огляд загальноживаних методик одержання наногелів, які вивчались у контексті антимікробних застосувань. Гетерогенна полімеризація є найбільш широко застосовуваним методом синтезу стабільних наногелів шляхом вільнорадикальної полімеризації мономерів за допомогою зшиваючих та функціональних комономерів. Полімеризацію, як правило, проводять у водному матриці, оскільки більшість мономерів та зшивачів є гідрофільними. Приклади таких гетерогенних реакцій полімеризації включають зворотну емульсію, зворотну мініемульсію та зворотну мікроемульсійну полімеризацію, дисперсійну полімеризацію та попередню ципітаційну полімеризацію. Найбільш відповідні процеси полімеризації залежать від бажаних властивостей наногелів та природи мономерів.

Методи зворотної емульсії, зворотної мініемульсії та зворотної мікроемульсійної полімеризації протікають шляхом полімеризації гідрофільних (іонних) мономерів та зшивачів в межах ((нано/мікро) реакторів (водних крапель), де полімеризація відбувається після додавання ініціатор полімеризації. Однією з основних відмінностей між версійними емульсійними та зворотними процесами мініемульсії є початковий розмір дисперсної водної фази. У разі зворотної емульсійної полімеризації краплі мономеру утворюються при механічному перемішуванні та мають розмір від 1 до 20 мкм. Навпаки, зворотна мініемульсійна полімеризація широко застосовується для синтезу полі (N-ізо-пропілакриламід) ((р (NIPAM))) наногелів, а розмір наногелю становить близько 150–300 нм. Водні краплі генеруються шляхом нанесення висока напруга зсуву, наприклад, ультразвуком або гомогенізатором високого тиску, і стабілізована поверхнево-активними речовинами в безперервній органічній фазі. Концентрація використовуваного поверхнево-активної речовини знаходиться нижче або біля критичної концентрації міцелярної концентрації (КМЦ), тому мініемульсії є лише кінетично стабільними там, де стабільність сильно залежить від умов утворення.

Термодинамічна стабільність отримується шляхом подальшого додавання поверхнево-активної речовини над КМЦ, що призводить до зворотних мікроемульсій. Зворотна мікроемульсія використовується для отримання поліакриламідів, і наногелі полі (вінілпіролідон) діаметром, як правило, менше 100 нм. На відміну від гетерогенної зворотної емульсійної полімеризації, дисперсійна та осадочна полімеризація ініційовані однорідним механізмом зародження, який містить усі інгредієнти, включаючи мономери, зшиваючий агент, ініціатор та/або поверхнево-активні речовини, які спочатку розчинені в розчиннику. Після полімеризації полімерні ланцюги починають рости до досягнення нерозчинної критичної довжини ланцюга, що в кінцевому підсумку призводить до утворення стабільно розподілених полімерних наногелів. Дисперсійна полімеризація в основному використовується для синтезу наносфер гідрофобних полімерів, таких як полістирол. Нещодавно були зроблені зусилля щодо синтезу наногелів у водних системах (вода або суміш вода/етанол) з використанням диверсійної полімеризації зворотного додавання-фрагментації ланцюга [17-27].

1.3. Властивості наногелів

Полімерні наногелі, також відомі як мікрогелі - з часу першого використання терміна «Мікрогель» у 1949 р. В. О. Бейкером, мають субмікронну обмежену мережу, що виникає в результаті хімічного зшивання між полімерними нитками, і привернули значну увагу в теоретичному дослідженні щодо м'якої речовини. При низьких концентраціях розчин наногелю діє як розбавлена колоїдна система, і розмір цих добре диспергованих наногелевих частинок і локальна концентрація зшитих полімерних ланцюгів у кожній частині можна регулювати, змінюючи щільність поперечних зв'язків та кількість ПАР під час полімеризації. На той час термін мікрогель посів місце терміну «наногелі», оскільки почали синтезуватися менші мікрогелі. Завдяки унікальній поведінці наногелів, такої як їх тривимірні, високомолекулярні полімерні мережі колоїдного розміру, набрякла диспергованим розчинником, та їх універсальні особливості, такі як біосумісність, здатність до розкладання, висока колоїдна

стабільність та висока навантажувальна здатність, роблять їх важливими кандидатами на біомедичні програми для доставки ліків, візуалізації клітин та тканинної інженерії. Більше того, здатність швидко реагувати на зміни навколишнього середовища, такі як температура, світло, рН, іонна сила, пропонує їм виразні переваги перед іншими типами наноматеріалів у біомедичній галузі. Завдяки вдосконаленим методам хімічного проектування та синтезу, згаданим вище, важливі параметри, як розмір, форма, ступінь набухання та хімічні речовини, а також топологічний склад можуть бути налаштовані на досягнення унікальних властивостей наногелів.

Основна увага приділяється селективним властивостям наногелів, специфічних для антимікробних застосувань. Перш за все, колоїдна водна стійкість у фізіологічних умовах є найважливішою вимогою до будь-якого типу наноматеріалів, що застосовуються в антимікробних програмах, що в кінцевому підсумку визначає біологічну ефективність, розподіл *in vivo* та токсичність наночастинок. Наногелі демонструють кращу стабільність порівняно з макромолекулами, міцелами, неорганічними наночастинками та іншими наночастинками, що є результатом внутрішньочастинкового зшивання полімерних ланцюгів та їх гідрофільної природи. Щоб застосувати наногелі як систему доставки для боротьби з бактеріальними інфекціями, універсальність архітектури та регульований розмір пір наногелів дозволяють включати численні гостьові молекули, починаючи від неорганічних наночастинок і закінчуючи біомакромолекулами, такими як білки та ДНК, або невеликими терапевтичними молекулами без порушуючи їхню гідрогелеподібну поведінку та колоїдну стабільність. Для досягнення тривалого періоду напіввиведення їх вантажу та поліпшення утримання на цільовій ділянці *in vivo*, тим часом запобігаючи руйнуванню ферментів або генетичного матеріалу, розмір, м'якість, заряд і поверхневі властивості наногелів відіграють вирішальну роль. Порівняно з розміром біомолекул, розмір наногелів у наномасштабі допомагає уникнути швидкої ниркової сегрегації, посилює транспорт крові, легко забезпечує проникнення тканин та збільшує пасивне націлювання завдяки посиленому

ефекту проникнення та утримання. Ще однією унікальною характеристикою, яка допомагає наногелям запобігати швидкому очищенню нирок, є їх м'якість і деформаційність, які допомагають їм легко проходити через фільтрувальне русло селезінки, що призводить до більш тривалого періоду напіввиведення та нижчого накопичення селезінки.

Крім того, наногелі можуть бути розроблені таким чином, щоб реагувати на подразники та реагувати на зовнішні подразники, щоб допомогти досягти контрольованої спровокованої реакції в області зараження. Зовнішніми подразниками можуть бути фізіологічні зміни навколишнього середовища в організмі, такі як температура, рН, наявність ферментів та окислювально-відновні умови, або подразники можуть застосовуватися зовні, такі як світло, електрохімічний сигнал, тиск і магнітне поле. Ці подразники можуть спричинити конформаційні або структурні зміни, а потім змінити гідрофільність та/або гідрофобність наногелів, що в результаті призведе до набухання або колапсу мережі наногелів. Ступінь набухання залежить від хімічного складу, гідрофільності зшивачів, функціональні групи та ступінь зшивання мережі наногелів, яка контролює рухливість полімеру та взаємодію полімерних ланцюгів з водою [28-51].

1.4. Біосумісність наногелів з біоматеріалами

Наногелеві покриття та частинки мають великий потенціал у розвитку інтелектуальних біоматеріалів і набувають інтересу до біомедичної галузі. Оскільки наногелі можуть взаємодіяти з тканинами та клітинами, вони повинні бути нецитотоксичними, неапоптотичними та некротичними. Кажуть, що біоматеріал є біосумісним, коли він оптимально виконує бажану функцію, не викликаючи жодних місцевих або системних шкідливих наслідків. Введення біоматеріалу в організм господаря викликає реакцію чужорідного тіла (FBR), якій передують утворення умовного матриксу в результаті взаємодії крові та біоматеріалів, гострого та хронічного запалення та у поєднанні з утворенням чужорідного тіла гігантські клітини. Метою FBR є укладання біоматеріалу у

фіброзну капсулу, ізолюючи його від навколишньої тканини. Це неминуче укладання у фіброзну капсулу призвело до перегляду визначення біосумісності, де було розмежовано біотолеростійкість та біосумісність. Перший - це здатність біоматеріалу перебувати в хазяїні протягом тривалого періоду часу, викликаючи низький ступінь запалення, а другий визначається як здатність матеріалу локально запускати та направляти нефіброзне загоєння рани, реконструкцію, та інтеграція тканин.

Біосумісність, зокрема цитотоксичність, часто перевіряється *in vitro*. Наявні аналізи *in vitro* недостатні для оцінки *in vitro* біотолерантності. Отже, інформація про біотолерантність отримується в ході досліджень *in vivo*. Наногелі часто виявляються нецитотоксичними, хоча іноді це явище, яке залежить від дози та часу. Встановлено, що наногелі на основі полі (N-вінілпролактаму), що відчують температуру, не є цитотоксичними як для 9-денних, так і для 16-денних нейронів з кори головного мозку ембріонів щурів протягом 24 годин на основі результатів обох МТТ та аналізу LDH. Частинки наногелів розмарину, зшиті продукти розмаринової кислоти, показали покращену цитотолерантність клітинних ліній COS-1 при концентраціях нижче 100 мкг/мл у порівнянні з розмариновою кислотою, несумісним антиоксидантом та біофлаваноїдом. Крім того, наногелі розмаринової кислоти були сумісними з кров'ю лише при концентраціях нижче 50 мкг/мл, оскільки вони демонстрували дозозалежну стимуляцію згортання крові та гемолізу при 100 мкг/мл. Подібним чином, гібридні наногелі з оболонкою на основі наночастинок, покритих полі (NIPAM-со-3-акриламідифенілборонова кислота-ко-декстран-малеїнова кислота), що мають великий потенціал для регульованого температурою вивільнення інсуліну, показали більш високу життєздатність клітин A549 від 2 до 4 днів експозиції при 400 мкг/мл щодо наночастинок кремнезему, покритих 3- (метакрилокси) пропілтриметоксисиланом, згідно з результатами аналізу МТТ. Навіть збільшення концентрації наногелів супроводжувалося незначним збільшенням цитотолерантності через 2 та 4 дні.

Кон'югація наногелів з біоматеріалами часто застосовується для того, щоб модулювати їх біосумісність. Розроблені композиційні частинки нанородів-наногелів золота (Au NRs-наногелів), з'єднавши нанородівки золота з наногелями на основі pNIPAM за допомогою електростатичних взаємодій. Au NRs-наногелі продемонстрували знижену цитотоксичність для клітин MCF-7 на основі МТТ та ЛДГ. Крім того, наногель майже усував гемолітичну активність наностержень золота на кров'яному агарі. Кетопрофен, протизапальний препарат, пригнічує циклооксигеназу та виявляє високу шлунково-кишкову токсичність.

Капсулювання наногелями на основі фталату ацетату целюлози та гідроксиетилметакрилату (CAP-co-poly (HEMA)) зменшило цитотоксичність кетопрофену проти клітин Vero після інкубації через 24 години в діапазоні концентрацій 1–20 мкг/мл. 2-гідрокси-1-(4-(2-гідроксіетокси) феніл)-2-метил-1-пропанон (Irgacure 2959) - це часто використовуваний фотоініціатор для фотоотвердіння біоматеріалів водою через його чудову розчинність у воді та низьку токсичність. Однак Irgacure 2959 характеризується високою міграцією фрагментів фотолізу в рідке середовище через низьку молекулярну масу, що потенційно шкідливо для клітин тканин. Включення Irgacure 2959 у наногелі на основі оліго (етиленгліколь) монометилового ефіру метакрилату з молекулярною масою 950 г/моль та поліметалевого диметакрилату поліетиленгліколю підвищило його термостабільність, а також зменшило міграцію фрагментів фотолізу фотографії полімеризована плівка в порівнянні з Irgacure 2959. Крім того, тест МТТ був використаний для демонстрації чудової життєздатності клітин HeLa-клітин після 24-годинного впливу наногелів. Окрім зменшення цитотоксичності сполук, що використовуються в біомедичних цілях, шляхом інкапсуляції в наногелі, на біосумісність самих наногелів може впливати подальша функціоналізація [52-69].

1.5. Біотолерантність наногелів з біоматеріалами

Наскільки нам відомо, не існує стандартних процедур для перевірки біотолеростійкості наногелів, а також щодо FBR щодо біоматеріалів загалом.

Однак дослідження *in vivo* часто дають чітке уявлення про широкий репертуар взаємодій, що виникають після введення наногелів у живого господаря на рис.1.1. Попередній матрикс, який утворюється внаслідок неспецифічної адгезії сироваткових білків, приваблює фібробласти та інші клітини, які беруть участь у гострому запаленні. Тому запобігання адгезії білків до поверхні біоматеріалу може обмежити ступінь FBR.

Покриття полі (етилентерефталату) (ПЕТ) плівками рNIPAm, зшитого з необрастаним полі (етиленгліколем), зменшує клітинну адгезію як *in vitro*, так і *in vivo* в порівнянні з ПЕТ-субстратами без покриття. Гістологічна оцінка імплантатів після внутрішньоочеревинної імплантації мишам через 48 годин показала більш тонку і щільну колагенову капсулу на покритому ПЕТ у порівнянні з ПЕТ без покриття, як показано на рис. 1.1 покриття. Оскільки наногелі є гідрогелями на нанометрових масштабах, цвіттеріонні наногелі можуть сприяти нефібротичному включенню біоматеріалів у тканину хазяїна. Цвіттеріонний полікарбоксібетаїнметакрилат (рСВМА) - єдиний гідрогель, який, як відомо, чинить опір утворенню фіброзної капсули після 3 місяців підшкірної імплантації мишам. Однак недоліком цвіттеріонних гідрогелів є їх низька механічна міцність. Для поліпшення механічної міцності цвіттеріонних гідрогелів, одночасно пом'якшуючи реакцію стороннього тіла, триазольні групи були введені в рСВ для утворення триазольних цвіттеріонних гідрогелів (TR-ZW). Це призвело до деформації розтягування на 250%, що вище 65% деформації розтягування рСВ. Оцінка *in vitro* показала подібну адгезію клітин до TR-ZW у порівнянні з рСВ та біосумісним полі (2-гідроксиетилметакрилатом) (РНЕМА). Також була підвищена експресія інтерлейкіну 10, що є характеристикою пролікуючого фенотипу макрофагів. Гістологічна оцінка після підшкірної імплантації TR-ZW мишам показала, що введення гідрофобних груп триазолу збільшувало адсорбцію плазми (3–10 нг/см²) на гідрогелях TR-ZW порівняно з рСВ (0,3 нг/см²). Однак це не заважало загасанню фібротичної капсули та збільшувало утворення кровоносних судин у порівнянні з РНЕМА.

Температурно чутливі наногелі PNIPAM спричинили легке запалення, яке знижувалось із тижні до 3 місяців після ін'єкції у праву нирку кроликів із швидкістю емболізації 0,10 мл/с. Через 3 місяці ознак неоваскуляризації, гранульоми чужорідного тіла, екстравазації, мурального крововиливу та судинних спазмів не виявлено. Однак фіброзні тканини були виявлені в емболізованих судинах разом з наногелями PNIPAM, що сприяло збереженню емболічного ефекту через 1 і 2 місяці після операції. Біосумісність і біотолерантність - це динамічні та багатофакторні властивості, які залежать від концентрації та фізико-хімічних властивостей біоматеріалу, місця розташування, типів взаємодії між матеріалом та тканиною хазяїна. Зазначена функціональність є важливою, оскільки дане визначення біотолерантності не застосовується до наногелів, що використовуються як емболічні агенти. Представлені вище дослідження доводять складність визначення біосумісності або біотолерантності наногелів. Зміни біоматеріалу або середовища хазяїна можуть потенційно призвести до того, що біосумісний біоматеріал колись стане токсичним. Щільність клітин, пов'язаних з капсулами, також була значно зменшена в зразках, покритих мікрогелем [70-76].

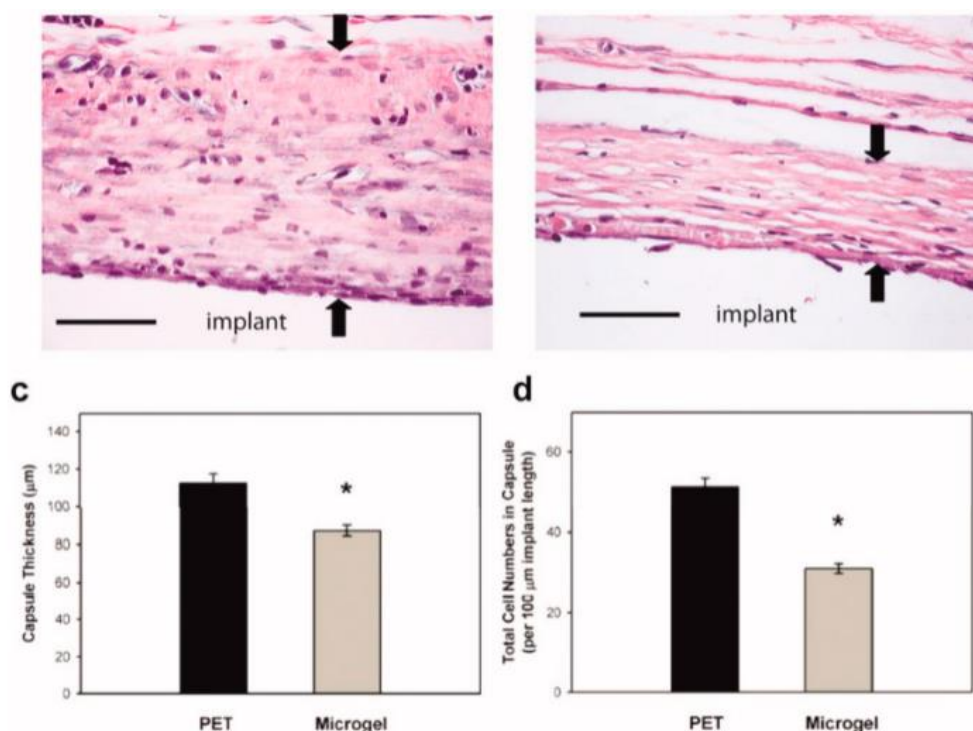


Рисунок. 1.1. - Покриття мікрогелю зменшують хронічне запалення, пов'язане з матеріалами, що підшкірно імплантуються в спину щура на 4 тижні.

Експерти оцінювали для фіброзної інкапсуляції шляхом фарбування колагену (рожевий), еластин (чорний) та ядер (чорний). Репрезентативні зображення для немодифікованих ПЕТ (а) та покритих мікрогелем ПЕТ (б) дисків, а також вказано вихідне місце імплантації. Чорні стрілки означають розміри капсул. Покриття мікрогелю зменшили товщину волокнистої капсули на 22% порівняно з немодифікованим контролем ПЕТ, як визначено в (с).

1.6. Системи доставки з використанням наногелів до місця бактеріальної інфекції

На додаток до розробки нових антибіотиків, зменшення дози, що вводиться адміністратором, також є важливим для боротьби із зростанням стійкості до ліків бактерій. Невеликі молекулярно активні антибіотики легко очищаються і швидко інактивуються, тоді як інші активні антибіотики мають труднощі, проникаючи в тканинний бар'єр і вбиваючи бактерії в зоні зараження. Для підвищення біодоступності антибіотиків звичайні антибіотики можна інкапсулювати у наногелі. Інкапсуляція захищає ліки від деградації та може покращити проникнення шляхом налаштування специфічних (біо) хімічних взаємодій із клітинною стінкою та подальшого (ініційованого) вивільнення антибіотиків до зараженої зони для поліпшення терапевтичних концентрацій.

Серед усіх доступних у продажу антибіотиків ванкоміцин вважається крайнім засобом для лікування сепсису та інфекцій нижніх дихальних шляхів, спричинених грампозитивними бактеріями. Ванко-міцин є глікопептидним протимікробним засобом як альтернативний пеніцилін для лікування штамів золотистого стафілококу, що продукують пеніциліназу, а також він широко застосовується для лікування серйозних інфекцій, що стосуються метицилінорезистентної *S. aureus* (MRSA). Однак частота заражень штамми, стійкими до ванкоміцину, значно зросла. Нещодавно кілька досліджень використовували наногелі для доставки ванкоміцину до місця бактеріальної інфекції. Однак гідрофільна природа ванкоміцину може спричинити небажане витікання або неспецифічне вивільнення при завантаженні в наногелі. Щоб

подолати проблему, чутливий до бактерій-ліпази полімерний тришаровий наногель (TLN) був синтезований за допомогою зручної процедури першого використання з використанням амфифільного диблок-кополімеру mPEG-PCL (монометокси полі (етиленгліколь) -b-полі (ε -капролактон)) для ініціювання полімеризації з розкриттям кільця дифункціонального мономеру DEGDP (3-оксапентан-1,5-диїлбіс (етиленфосфат)). У цьому підході чутлива до бактеріальної ліпази гідрофобна прошарок PCL утворює гідрофобну та компактну молекулярну огорожу, що оточує зшите ядро поліфосфоестеру, щоб запобігти вивільненню ванкоміцину з резервуару препарату перед тим, як потрапити до місць зараження. Підхід усуває потенційні несприятливі побічні ефекти внаслідок неспецифічної витоку лікарських засобів. Після досягнення місць бактеріальної інфекції TLN виявив бактерії, що секретують ліпазу, а огорожа PCL деградувала, щоб звільнити навантажений ванкоміцин.

Для подальшого досягнення селективного викорінення внутрішньоклітинних бактерій цією ж групою була розроблена наногель для цільової доставки антибіотиків для макрофагів (MNG-V) з використанням манозильованої оболонки ПЕГ-озброєння та навантаженого ванкоміцином зшитого ядра. Кон'юговані фрагменти маннози можуть бути націленими на рецептори маннози, експресовані в макрофагах, і сприяють поглинанню наногелів для накопичення препарату в місці бактеріальної інфекції *in vivo* за допомогою транспорту макрофагів. Згодом, після того, як бактерії фагоцитуються макрофагами, швидке ініційоване вивільнення ванкоміцину було досягнуто в присутності бактеріальних ферментів (наприклад, фосфатази або фосфоліпази) шляхом розкладання поліфосфоестерного ядра наногеля. Вивільнений ванкоміцин ще більше вбивав бактерії, коли абсолютна концентрація ванкоміцину була збільшена до 10 мкг/мл, підрахунок колонієутворюючих одиниць (КОЕ) вижилих внутрішньоклітинних бактерій, оброблених MNG-V, був приблизно в 50 разів нижчим, ніж у клітинах лікування вільним ванкоміцином, що також значно покращує терапевтичну ефективність ванкоміцину на зараженій моделі ембріона данію. Однак посилене поглинання макрофагів наногелями може також

прискорити імунний кліренс для зменшення терапевтичної ефективності. Щоб уникнути імунного кліренсу макрофагами, Li et al. повідомляється про покриті ванкоміцином наночастинки желатинових надмалекулярних желатинових еритроцитів (РБК) з мембраною для пристосувальної доставки антибіотиків та “на вимогу”. Мембрани еритроцитів також діють як детоксиканти для поглинання екзотоксинів, що виробляються бактеріями, для зняття індукованого бактеріями запалення. Тим часом надмірно виражені бактеріальні желатинази в мікросередовищі інфекції можуть ефективно гідролізувати SGNP на дрібні фрагменти та спричинюють вивільнення завантаженого ванкоміцину для місцевого знищення патогенних бактерій. Таким чином, бактеріальна інфекція лікувалася біоміметичною системою доставки антибіотиків з мінімальною дозою антибіотиків. Інша група поєднала дві унікальні стратегії - властивість нейтралізації токсинів мембран еритроцитів та наногель вивільнення лікарського засобу на вимогу для досягнення специфічного внутрішньоклітинного вивільнення ванкоміцину для лікування інфекції MRSA. Відмінне від попереднього намотування мембран еритроцитів на попередньо сформовані наногелі полягає в тому, що вони спочатку готували везикули, отримані з клітинної мембрани, а потім полімеризували ядра гідрогелю всередині везикул шляхом окисно-відновного відновлення [77- 99].

1.7. Покриття з використанням гідрогелів

Поверхні проти обростання призначені для зменшення початкового прикріплення бактерій шляхом відштовхування бактерій і, отже, запобігання утворенню біоплівки. Окрім поверхонь на основі цвіттеріону та полімерних щіткових покриттів, ці поверхневі покриття зазвичай створюються з використанням гідрогелів, які можуть утворювати шар гідратації у водному середовищі. Гідрогелі використовувались у галузі біоматеріалів завдяки їх близькості до води та утворенню гідратаційного шару, який працює як фізичний бар'єр, що протистоїть адсорбції білка та адгезії бактерій. Поверхні гідрогелю, що протиодержують, можуть володіти сильними гідратаційними властивостями

також у фізіологічних умовах, таких як сироваткові або сольові розчини. Як згадувалося раніше, наногелі мають подібну поведінку, як гідрогелі з властивістю нанорозміру.

У біомедичній галузі розроблено багато застосувань наногелів, натхненних гідрогелями, таких як протиобрастаючі поверхні, засновані на чудових регульованих хімічних властивостях та плівкоутворюючих можливостях наногелів. Полі (N-ізопропілметакриламід) (р (NIPMAM)) наногелеві покриття раніше вивчались для запобігання адгезії клітин та білків на поверхні. Зовсім недавно зосередилася на цих наногелевих поверхнях як система проти обростання, що відлякує бактерії і згодом запобігає утворенню біоплівки та можливій інфекції. Досліджено внутрішню щільність зшивання та розмір наногелів та товщину покриття, щоб виявити найвище зменшення початкової адгезії бактерій. Як показано, всі наногелеві покриття забезпечували однорідний моношар із покриттям поверхні понад 90%. Результати показали, що найтовстіше та найм'якше (з найнижчою щільністю зшивання) наногелеве покриття демонструє зменшення кількості початкової бактеріальної адгезії більш ніж на 98%. Ці висновки явно свідчать про те, що перспективне покриття проти обростання поверхні було успішно розроблено.

Подібним чином досліджував ефект електрохімічного переключення наногелевих покриттів полі (N-ізопропілакриламід-ко-вінілфероцен) р (NIPAM-co-VFc), приготованих наногелями, що мають збагачене фероценом (Fc) серцевину і збагачене NIPAM оболонка щодо поведінки проти обростання. Жорсткість на поверхні змінювалася шляхом перемикання ступенів окиснення наногелів за допомогою електрохімічних подразників. Кількісний аналіз довів, що при окисненні наногелі, покриті поверхнею скла, перетворюються на значно м'якший, сильно набряклий шар. Крім того, адгезію бактерій досліджували в умовах потоку на покритих поверхнях на окисленому та неокисленому стані наногелів, а також на голому склі. Хоча різниця в жорсткості не впливала на поведінку забруднень, поверхні, покриті наногелем, демонстрували надзвичайну ефективність проти обростання порівняно з оголеним склом. Ці результати

показали, що зміни жорсткості наногелів недостатні для того, щоб забезпечити різницю в прикріпленні бактерій. Зовсім недавно, звертаючись до потенційного використання наногелів, що зв'язані з поверхнею, в якості покриттів для поліпшення незабруднених властивостей біоматеріалів, Хуанг та співавт. ввели цвіттеріонні поверхні, покриті наногелем. Полі (сульфобетаїнметакрилат) (PSBMA)/полі (ефір сульфон) (PES) наногелі змішували в полімерній матриці PES і надалі відливали на скляні поверхні. Формування біоплівки кишкової палички та *S. aureus* на поверхнях як у статичному, так і в потоковому режимі досліджували за допомогою конфокальної лазерної скануючої мікроскопії (CLSM). Результати CLSM підкреслили, що зменшена біомаса та товщина біоплівки свідчать про зменшення прикріплення бактерій до поверхні як для грамнегативних бактерій *E. coli*, так і для грампозитивних бактерій *S. aureus* через наявність шарів гідратації, забезпечених наногелями.

З іншого боку, розроблена цвіттеріонна система демонструвала сильні антиабразивні властивості та хімічну стійкість навіть у суворих хімічних середовищах. Звертаючись до характеристик наногелів, що реагують на температуру, Саа та співробітники досліджували синтетичну стратегію отримання цвіт-теріонових наногелів, які мають регульований подвійний VPTT. Ці наногелі ковалентно зв'язувались на активованих кварцових датчиках SiO_2 , а антиобрастаючу активність перевіряли експериментами з розсіювання мікробалансу кварцових кристалів (QCM-D) під потоком розчину білка. Покрита наногелем поверхня демонструвала відмінні протиобрастаючі характеристики, що призводило до надзвичайно зниженої адсорбції білка. Таким чином, ці системи, покриті наногелевим покриттям, що реагують на подвійні подразники, можуть бути використані в якості покривного матеріалу для запобігання адсорбції білка, що також може свідчити про знижену адгезію бактерій [100-110].

1.8. Загальна характеристика та властивості галлоїзитних нанотрубок

На відміну від каолініту з укладеними пластинчастими листами, ГНТ не потребують тривалої відлущувальної обробки через їх водянні шари і форму нанотрубок. ГНТ відноситься до категорії наноматеріалу через їх розмір. Загалом довжина ГНТ знаходиться у діапазоні субмікрона до декількох мікрон, деякі з них більші ніж 30-50 мкм. Хоча зовнішній діаметр становить приблизно 30-190 нм, внутрішній діаметр — 10-100 нм. Морфологічні та текстурні характеристики нанотрубок будуть різними залежно від джерела. Крім того, велика доступність галлоїзитних нанотрубок і їх поставка може сягати 1000 т на рік, дає можливість масово використовувати нанотрубки для контейнерів. В додаток галлоїзитна трубка має високу біо сумісність і дуже низьку токсичність; таким чином вона є безпечна для використання в різних областях [111].

ГНТ - це силікатний матеріал з двома різними базальними поверхнями. Зовнішня поверхня складається з чотиригранних силікатних шарів SiO_2 , в той час як внутрішній просвіт складається з 8 гранних шарів гібситу Al_2O_3 на рис. 1.2..

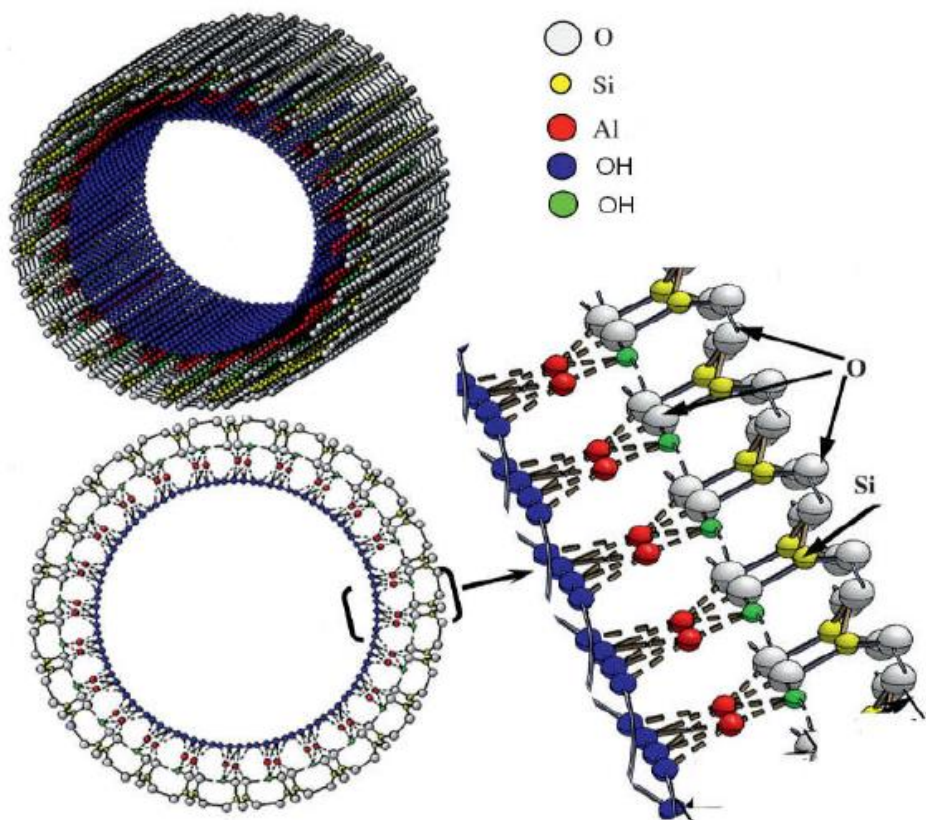


Рисунок. 1.2. - Модель структури ГНТ

Нанотрубки хімічно стійкі. Відповідно до хімічних зв'язків в будові ГНТ, зовнішня поверхня — гідрофільна, а внутрішня — гідрофобна. Загалом, ГНТ може завантажувати і вивільняти як гідрофільні, так і гідрофобні сполуки з відповідною попередньою обробкою. Через активну поверхню і її особливу форму, галоїзит може бути легко завантажений катіонними сполуками. Деякі з переваг використання ГНТ полягають у наступному: біосумісним, не токсичним, природним. Мають високу поверхню та хорошу дисперсну здатність, здатний витримати вивільнення якщо не спрацьовує, здатний утримувати активний агент під час обробки, вміє завантажувати декілька активних агентів одночасно, може зменшити суму витрат необхідно для активного агента, можуть бути реалізовані в різних формах, таких як, порошки, креми, гелі, лосьйони та спреї, мають високу швидкість завантаження, високу потужність і швидкість абсорбції, має високий співвідношення сторін і є дуже пористим, що підвищує його ефективність [111].

ГНТ мають хімічну формулу - це $Al_2(OH)_4Si_2O_5 \cdot nH_2O$. Гідратована форма ГНТ, коли $n=2$, дегідратована форма, коли $n=0$, який не містить шару води в структурі і може виникнути за рахунок нагрівання та/або вакуумування. В природі, ГНТ проявляється у кількох морфологічних формах, такі як пластинки, сфероїдальні та трубчасті, де найбільш домінуючою морфологією галоїзиту є форма з каналами. Мінерал глини має чудові механічні властивості. Це тому, що одинарна трубочка ГНТ складається з 15-20 шарів силікатів, включаючи структурні дефекти шарів крім того ГНТ з більшим діаметром матиме менший модуль Янга через його щільність, а структурні дефекти також збільшуватимуться разом із збільшенням діаметру [111].

Загальний об'єм просвіту силікатних нанотрубок становить лише 10 відсотків від загального об'єму ГНТ. Виконання хімічної обробки збільшить розмір просвіту до 40% - 50% від загального обсягу. Однак, ефективність хімічної обробки основана на температурі, концентрації кислотної бази і часу процесу. Хімічна обробка, яку зазвичай застосовують для ГНТ, це кислотна та лужна обробка. У ГНТ, якщо кислотна і лужна обробка проводиться в екстремальних умовах, це може пошкодити структуру ГНТ. Кислотна обробка спричиняє

делюмінацію, тоді як лужна обробка викликає зневоднення. Кислотна обробка на каолініті аналогічно як для ГНТ буде збільшувати питому поверхню та пористість [111].

1.9. Висновки до розділу 1

Основні відкриття нанотехнологій поки не зроблені. Проте, проведені дослідження вже дають практичні результати. Особлива роль серед різних груп наноматеріалів належить вуглецевим утворенням - фуллеренам, нанотрубкам. Представлені вище дослідження доводять складність визначення біосумісності або біотолерантності наногелів. Зміни біоматеріалу або середовища хазяїна можуть потенційно призвести до того, що біосумісний біоматеріал в майбутньому стане вогнищем для бактеріальних інфекцій.

Таким чином, ці системи, покриті наногелевим покриттям, що реагують на подвійні подразники, можуть бути використані в якості покривного матеріалу для запобігання адсорбції білка, що також може свідчити про знижену адгезію бактерій. Нанотрубки галоїзиту недорогі, біосумісні і нетоксичні. Результати показують, що АФІ може бути завантажений в просвіт ГНТ 5-20%. Подальші дослідження в цій галузі повинні бути проведені для виявлення впливу нанотрубок на ефективність антибактеріальних лікарських засобів.

РОЗДІЛ 2

РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПЛІВОК З ВИКОРИСТАННЯМ НАНОТРУБОК

Другий розділ присвячено опису методик розробки матеріалів та встановленню їх фізико-хімічних властивостей та антибактеріальних властивостей.

2.1. Матеріали та методи

2.1.1. Отримання плівок з галоїзитними нанотрубками

Матеріали:

- Фосфоліпон®90G (чистий фосфатидилхолін, стабілізований 0,1% аскорбілпальмітатом) постачається Lipoïd GmbH.

- Соевий лецитин постачав компанія Солае С.А..

- Желатин був від Oetker Brasil, а казеїн отримано від Synth.

- Етилацетат використовували для очищення сирової сої лецитину, хлороформ, що використовується у виробництві ліпосом, та гліцерин, що використовується як пластифікатор у плівках були придбані у Merck.

- Нейлонові мембранні фільтри (0,22 мкм) отримано з ТЕС.

- Наноглини гідрофільні бентоніти, поверхня монтморилоніту (ММТ), модифікована 25-30% октадециламіном та галлоїзит, були від Sigma-Aldrich.

- Комерційний нізин (Nisaplin®) отримували від Danisco Brasil Ltda (Котія, Бразилія). За словами виробника, препарат містить NaCl та денатуровані тверді речовини молока як наповнювачів та 2,5% (мас.) чистого нізину.

Приготування розчинів:

Вихідний розчин готували шляхом солюбілізації нісапліну з 0,01М HCl для отримання концентрації нізину 2,5 мг/мл. Молекулярна формула нізину $C_{143}H_{230}N_{42}O_{37}S_7$ на рис. 2.1. Цей розчин фільтрували через мембрани 0,22 мкм і додатково розбавляли у 10 мМ фосфатного буферу, рН 7,0 до досягнення робочих концентрацій. Кількість нізину виражається як рівень чистого нізину (мг/мл). Для

переведення (в міжнародні одиниці (МО/мл) або в еквівалентні рівні Nisaplin® (мг/мл), рівні чистого нізину слід помножити на 40).

Неочищений соєвий лецитин (5 г) розчиняли в 25 мл етилацетату. Потім додавали при повільному перемішуванні дистильовану воду (1 мл), що призводило до утворення двох фаз. Нижню фазу, що мала гелевий аспект, диспергували в 30 мл ацетону до утворення скупчень, які подрібнювали за допомогою скляної палички. Потім ацетон відокремлювали декантацією і додавали нову аликвоту 30 мл ацетону, повторюючи процес подрібнення. Осад відфільтровували у вакуумі і висушили в ексикаторі.

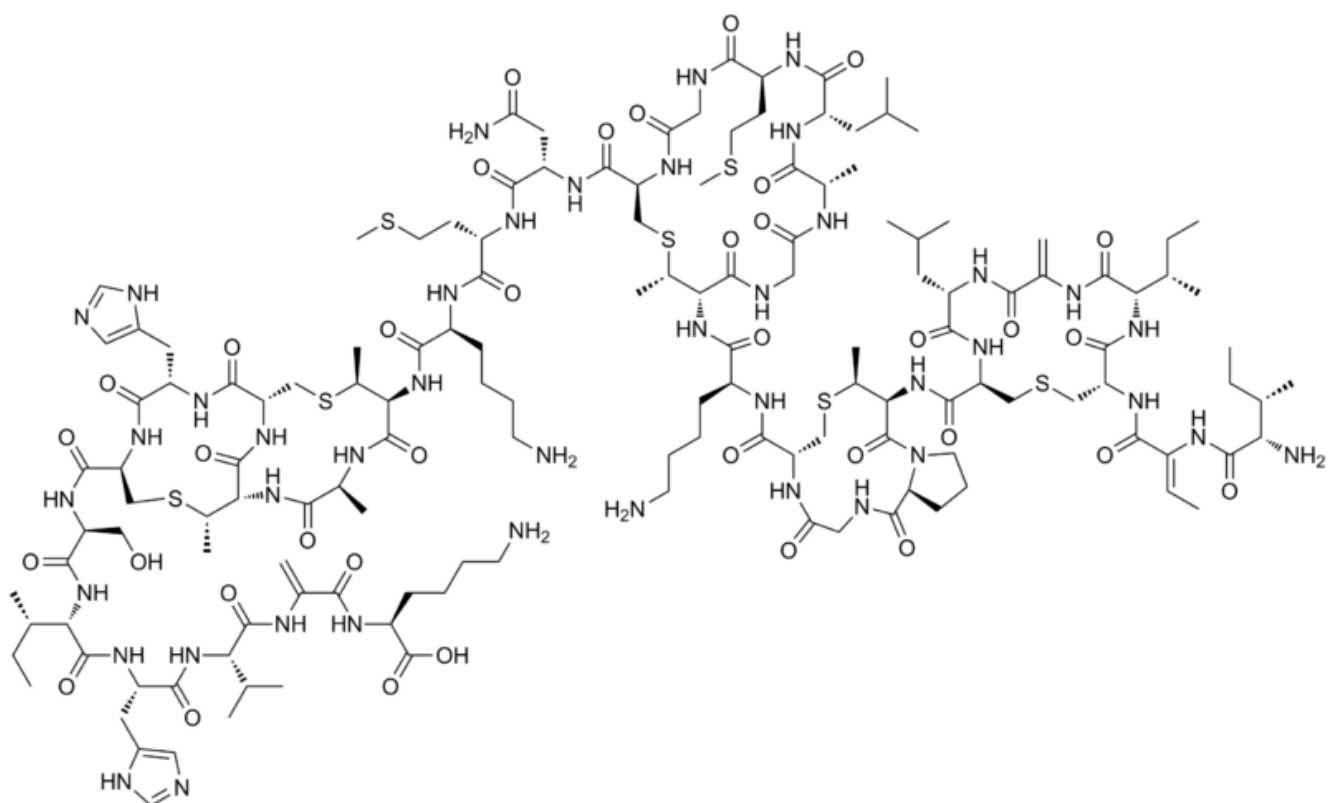


Рисунок 2.1. – Хімічна структура нізину

2.1.2. Отримання ліпосом з АФІ

Виробництво ліпосом проводили за методом гідратації плівки, з деякими модифікаціями. Фосфатидилхолін (76 мг) розчиняли в хлороформі (15 мл) у круглодонній колбі, а органічний розчинник видаляли за допомогою роторного випарника до отримання тонкої плівки, яка формувалась на стінах. Сліди органічних розчинників видаляли за допомогою зберігання в ексикаторі під

вакуумом протягом 18 год. Вихідний розчин нізину розводили у фосфатному буфері до 0,5, 1,0 і 1,5 мг/мл та 5 мл додавали для диспергування отриманої висушеної ліпідної плівки. Потім суміші гомогенізували вище температури фазового переходу (60 °C), в результаті отримали багат шарові ліпідні везикули.

З метою зменшення розміру та гомогенізації ліпосом застосовували обробку ультразвуком MLV, яку проводили в п'ятьох циклах по 1 хв з інтервалами в 1 хв, протягом яких зразки зберігалися в льоді. Потім розчин фільтрували через мембрани розміром 0,22 мкм.

Розмір ліпосом та індекс полідисперсності (PDI) визначали за допомогою динамічного розсіювання світла в аналізаторі розміру частинок. Вимірювання проводили відразу після підготовки ліпосом (зразки, що попередньо аналізували були розведені в 10 мл 10 мМ фосфатного буфера рН 7,0). Дзета-потенціал нановезикули визначали після розведення композицій в 1 мМ NaCl. Обладнання Zetasizer Nano-ZS ZEN 3600 (Malvern Instruments, Herrenberg, Німеччина) на рис. 2.2.



Рисунок. 2.2. - Вигляд дзетасайзера

2.1.3. Визначення антимікробної активності ліпосомального розчину

Антимікробну активність виявляли за допомогою аналізу дифузії агару. Аліквоти (10 мкл) вільного та інкапсульованого ліпосомами нізину наносили на агарові пластинки ВНІ попередньо щеплений тампоном, зануреним у суспензію до кінцевого OD 600 нм 0,15 *Listeria monocytogenes* ATCC 7644 (приблизно

107 UFC мл⁻¹). Після інкубації при температурі 37 °С протягом 24 год планшети перевіряли на зони інгібування. Антимікробну активність вимірювали в а.е./мл, розраховували як D/V (мл), де D - коефіцієнт розведення і V - об'єм зразка. Антимікробну активність оцінювали відразу ж після приготування розчину ліпосом та аликвоти зберігали при 4 °С та при кімнатній температурі (25±2 °С) щоб проаналізувати зміни активності та стабільності ліпосом протягом часу.

Ефективність захоплення (ЕЕ) ліпосомами нізину визначали шляхом оцінки нізину антимікробної активності. Суспензію ліпосом піддавали ультрафуганню при 10000 g протягом 20 хв. Протимікробний засіб який містив в своїй складі активність інкапсульованого нізину (ретентату) та вільного нізину (фільтрату) вимірювали за допомогою- аналізу дифузії агару, і ЕЕ розраховували, використовуючи наступне рівняння:

$$EE (\%) = \frac{\text{encapsulated nisin (AU/ml)}}{\text{encapsulated nisin (AU/ml)} + \text{free nisin (AU/ml)}} \times 100 \quad (2.1)$$

2.1.4. Випробування складу плівок на полімерах казеїну та желатину

Склади біонанокompatитних плівок випробовували для кожного полімеру окремо (казеїну та желатину) з додаванням пластифікатора (гліцерин), ліпосом та наноглини (монтморилоніт, відомий як гідрофільний бентоніт (ММТ), монтморилоніт, модифікований октадециламіном та галлоїзитом, випробуваний при 0,5 і 1 г/л).

Плівки казеїну отримували з розчину казеїну 30 г/л у дистильованій воді. Казеїн погано розчинний у дистильованій воді, тому рН розчину доводять до 7,0 з додаванням 1 М NaOH і потім нагрівають до 70 °С при перемішуванні. Цей процес повторили, і розчин надалі центрифугують при 6000 g протягом 5 хв для видалення нерозчинного матеріалу. Тоді супернатант був розведений у дистильованій воді у співвідношенні 3:1.

Желатинові плівки виготовляли з 40 г/л безбарвного розчину желатину, нагрітий до 60 °С і витримуваний при магнітному перемішуванні для повного розчинення.

Після включення монтморилоніту білкові розчини обробляли ультразвуком протягом 2 хв при 20 кГц на ультразвуковому пристрої. Гліцерин (1%, об.) і ліпосомальний розчин додавали при перемішуванні. Плівкові розчини виливали в стерильні полістирольні пластини і давали їм висохнути всередині витяжки протягом 48 годин при кімнатній температурі. Готували казеїнові та желатинові плівки, що містять інкапсульовані нізин-ліпосоми і монтморилоніту. Враховуючи їх стабільність, ліпосоми Фосфоліпону®, приготовані з 1,0 мг/мл нізину, які були обрані для включення у плівки. Кількість ліпосомальної суспензії доданої до плівкоутворювального розчину був оптимізований при найменшій його кількості, що показало його прозорість в зоні інгібування в антимікробному тесті. Ця кількість відповідала 6,5% (об.). Монтморилоніт модифікований октадециламіном виробляли непрозорі плівки з пунктирним виглядом завдяки грудкам недисперсної наноглини. Додавання гідрофільного монтморилоніту утворює жорстку, ламку і майже білу плівку. Тому був обраний галлоїзит хоч він і не легко розчиняється, але він дозволяв отримати більш гнучкі та прозорі плівки.

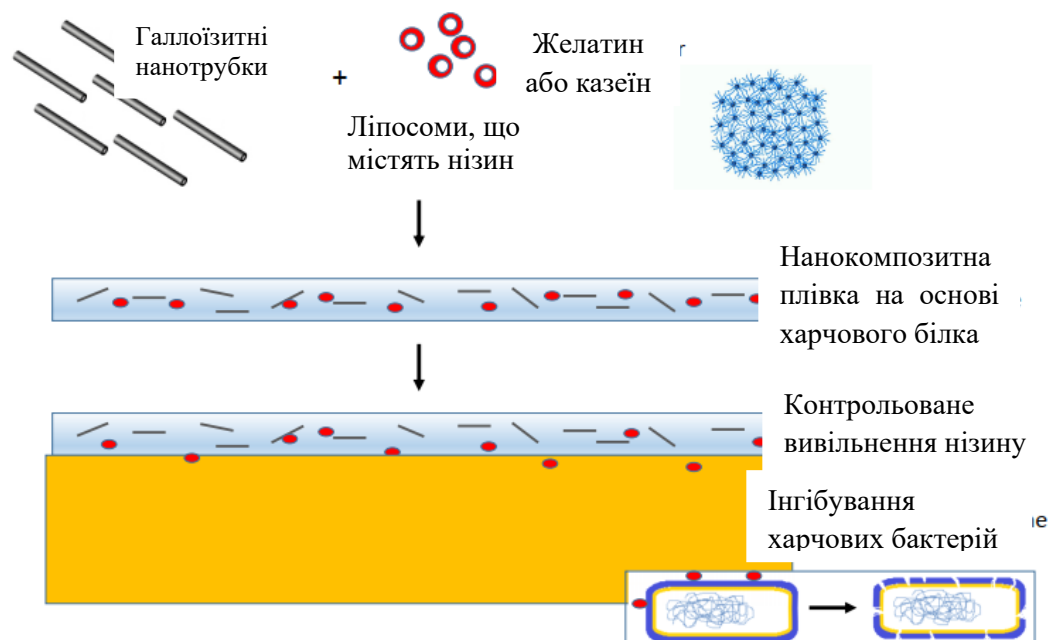


Рисунок. 2.3. - Схема формування плівок

2.1.5. Дослідження антибактеріальних властивостей плівок

Протимікробну активність перевіряли за допомогою аналізу зони інгібування на агарових пластинах. Шматочки з 4 см² вирізали з плівок і помістили на інфузію серцевого мозку (ВНІ, Oxoid, Basingstoke, Великобританія) агарових пластин, які були інокульовані *Listeria monocytogenes* (107 КУО мл⁻¹). Чашки Петрі зберігали при 4°C протягом 5 год для ініціювання десорбції нізину та після інкубації при 37°C протягом 24 год. Про антимікробну активність свідчать чіткі зони (відсутність росту або виживання мікроорганізмів) навколишніх плівкових фрагментів. Для імітації харчової матриці плівки також випробовували в агарі із знежиреним молоком. *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Staphylococcus aureus* ATCC 1901 р. та *Clostridium perfringens* ATCC 3624 використовувались як індикаторні штами. Бактерії інокульовали (107 КУО мл⁻¹) у посудини з агаром із знежиреним молоком, які зберігали при 4 °С протягом 5 год, а потім інкубували при 37 °С протягом 24 годин. Зони гальмування навколо фрагментів плівки вимірювали в міліметри.

2.1.6. Визначення фізичних характеристик плівок

Товщину плівок вимірювали в міліметрах за допомогою цифрового мікрометра з точністю до 0,001 мм. Вимірювання проводилося в п'яти випадкових точках у чотирьох різних зразках кожного виду плівки. Оцінка морфології та дисперсності монтморилоніту та наноплівок в полімерній матриці проводили за допомогою скануючої електронної мікроскопії. Плівкові поверхні були проаналізовані за допомогою мікроскопа JEOL (модель JSM-5800, Токіо, Японія), що працював при напрузі 10 кВ на рис 2.4.. Зразки перед аналізом покривали шаром золота, щоб збільшити їх електропровідність.



Рисунок. 2.4. - Вигляд електронного мікроскопу

2.1.7. Дослідження взаємодії біополімерів з ліпосомами та галлоїзитами за допомогою інфрачервоної спектроскопії

Інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є була використана для вивчення взаємодії біополімерів з ліпосомами та галлоїзитом. Спектри реєстрували на Bruker Alpha Спектрометр FTIR (Bruker Banner Lane, Ковентрі, Німеччина). Режим (ATR) із клітинкою/кристалом ZnSe. Скани були зібрані між 400 і 4000 cm^{-1} , з роздільною здатністю 4 cm^{-1} та накопиченням 32 сканування.

2.1.8. Визначення механічних властивостей нанокompозитних плівок

Випробування на розтяг проводили із застосуванням плівок розміром 25×60 мм та із швидкістю поперечної головки 50 мм/хв в універсальній випробувальній машині DL 10000 оснащений тензодатчиком на 50 Н відповідно до стандарту ASTM D-638. Максимальна міцність (N), максимальний тиск (МПа), міцність на розрив (МПа), подовження при розриві (%) визначали з п'ятьох повторень для кожного препарату. Всі значення були сформовані програмним забезпеченням Bluehill 3.

2.1.9. Визначення теплових властивостей нанокompозитних плівок

Теплові властивості аналізували за допомогою термогравіметрії та диференціального сканування калориметра (ДСК). Термогравіметричний аналіз проводили за допомогою QA50 аналізатора (TA Instruments, New Castle, DE, США). Зразки нагрівали з 25 до 800 °C зі швидкістю 20 °C хв⁻¹ в атмосфері азоту (50 мл хв⁻¹). Характеристика температури T10% і T50% визначали як початкову температуру розкладання (10% деградація) та температура, де 50% зразок максимального розкладання відповідно. ДСК проводили за допомогою Thermal Analyst 2100, де експерименти з лінійним нагріванням та охолодженням проводили при 20 °C хв⁻¹ під сухим режимом атмосфери азоту (50 мл хв⁻¹). Всі зразки (10 мг) нагрівали з навколишнього середовища температури до 200 °C і витримували протягом 2 хв для стирання теплової історії. Далі зразки охолоджували до -50 °C і знову нагрівали до 200 °C. Температура склування (T_g) позначається зміною базової лінії термограми DSC внаслідок зміни теплоємності між склоподібним та каучуковим станами і визначався програмним забезпеченням Q2000 (TA Інструменти, New Castle, DE, США) рис 2.5.



Рисунок. 2.5. - Видгляд дериватографу

2.1.10. Визначення оптичних властивостей нанокompозитних плівок

Оптичні властивості плівок виражали як кольорові вимірювання, визначені в п'яти випадкових точках кожної плівки за допомогою колориметра. Наступними вимірювали параметри: L^* (світність, від 0 до 100, від темної до світлової),

a^* (червона у позитивному напрямку та зелений у негативному напрямку) та b^* (жовтий у позитивному напрямку і синій у негативному напрямку).

Колориметр відкалібровано за стандартним білим кольором фону. Загальна різниця кольорів та індекс білизни композиційних плівок обчислюється за наступними рівняннями:

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2} \quad (2.3)$$

$$WI = 100 - \sqrt{(100 - L^*)^2 + a^*^2 + b^*^2} \quad (2.3)$$



Рисунок. 2.6. - Вигляд приладу

2.2. Результати та обговорення

2.2.1. Характеристика ліпосомального розчину

Ліпосоми готували з 0,5, 1,0 та 1,5 мг/мл нізину з двох джерел фосфатидилхоліну, а саме Фосфоліпон 90G® та соєвого лецитину. Розчини ліпосом, що містять 1,5 мг/мл нізину, було важко відфільтрувати, які через кілька днів стали двофазними і були виключено з дослідження. В якості контролю використовували ліпосоми, завантажені фосфатним буфером, ці ліпосоми показали середній діаметр від 124,5 до 173,0 нм. В результаті отриманих досліджень було обрано ліпосомальний розчин нізину 1,0 мг/мл який був виготовлений з соєвого лецитину. Ці значення узгоджуються з повідомленнями інших авторів щодо ліпосом фосфатидилхоліну, завантажених нізином, в діапазоні від 145 до 181 нм [112]. Розміри контрольних ліпосом без нізину не були подібні до тих, що інкапсують нізин. Індекс полідисперсності є показником ширини розподілу за розмірами частинок і коливається від 0 (монодисперсний) до 1 (дуже широкий розподіл). Значення індексу полідисперсності (PDI) були нижчими за 0,3, що вказує на однорідність наночастинки.

Не було різниці в розмірі та полідисперсності між ліпосомами, що містять 0,5 мг/мл нізину, захопленого ліпосомами з різних джерел фосфатидилхоліну, але ліпосоми соєвого лецитину демонстрували більш високий поверхневий заряд, про що свідчать значення дзета-потенціалу (табл. 2.1). Додавання підвищеної кількості нізину не викликало значних змін у розмірах, полідисперсності або дзета-потенціал ліпосом Фосфоліпон®. Однак ліпосоми лецитину сої з 1,0 мг/мл нізину, ймовірно, агрегується, утворюючи частинки набагато більші, ніж інші, з більшою кількістю, більше 500 нм. Для обох ліпосом Фосфоліпону® була отримана підвищена ефективність захоплення (EE 100%), а для ліпосоми соєвого лецитину (EE 94%). Інші дослідження з використанням фосфатидилхоліну також продемонстрували високу ефективність захоплення нізину, яка часто досягає значення вище 90% [113, 114].

Таблиця 2.1. Розмір та індекс полідисперсності та дзета-потенціал ліпосом

Lipid source	Nisin (mg/ml)	Size (nm)	PDI	Zeta Potential
Phospholipon®	0	124.5 ± 6.2 ^a	0.196 ± 0.08 ^a	2.96 ± 13.3 ^d
Soybean lecithin	0	173.0 ± 53.5 ^a	0.201 ± 0.10 ^a	-16.98 ± 25.7 ^{bc}
Phospholipon®	0.5	162.3 ± 26.8 ^{ab}	0.264 ± 0.03 ^a	-5.95 ± 1.98 ^c
Soybean lecithin	0.5	140.4 ± 35.3 ^{ab}	0.271 ± 0.03 ^a	-39.48 ± 1.56 ^a
Phospholipon®	1.0	168.5 ± 31.0 ^b	0.247 ± 0.04 ^a	-4.82 ± 4.95 ^c
Soybean lecithin	1.0	516.1 ± 23.3 ^c	0.139 ± 0.03 ^a	-27.74 ± 3.00 ^b

Протимікробну активність ліпосом контролювали протягом 30 днів при кімнаті температурі (25 °C) і температурі охолодження (4 °C). Початкова активність вільних розчинів нізину при 0,5 мг/мл та 1,0 мг/мл досягалася при 6400 а.е./мл та 9600 а.е./мл відповідно. Ліпосоми, завантажені з однаковою концентрацією нізину, мали однакову кількість початкової антимікробної активності, яка з часом зменшувалась і була більш вираженою в кімнатній температурі. Ліпосоми фосфоліпону® зберігали свою активність довший час, особливо в холодильнику, зберігаючи однорідний вигляд розчину. Через два місяці ліпосоми, приготовані з лецитином сої, починають ставати в'язкими і двофазний. Ліпосоми, отримані з фосфоліпоном® та 1,0 мг/мл нізину, підлягали охолодженню та випробовувалися через чотири, п'ять та шість місяців, з активністю 400, 200 та 100 а.е./мл відповідно.

2.2.2. Антимікробні властивості плівок желатину та казеїну

Чітка інгібуюча зона спостерігалася, коли 0,5 г/л галлоїзиту використовували у складі плівки, але не з 1,0 г/л галлоїзиту. Покращені бар'єрні властивості нанокомпозитів з полімерної глини пов'язані зі збільшенням звивистості дифузійного шляху для молекул, змушуючи її пройти довший шлях до дифузії через плівку [115]. Отже, це так можна уявити, що галлоїзит погіршує міграцію нізину, затримуючи вивільнення антимікробної активності при 0,5 г/л, але перешкоджає їй при 1,0 г/л. На підставі цього результату, антимікробну плівку готували з 0,5 г/л галлоїзиту.

Як желатинова, так і казеїнова плівки демонстрували антимікробну активність, про що свідчить формування чітких зон гальмування на агарових пластинах

(рис. 2.7). Інгібуючі зони становили 43 ± 2 мм і 41 ± 2 мм для желатинових плівок, що містять ліпосоми нізину, та тих, що містять ліпосоми + галлоїзит, відповідно. Плівки казеїну, що містять ліпосоми нізину, виявляли інгібуючі зони 38 ± 3 мм, тоді як плівки казеїну з ліпосомами + галлоїзит мали зони 37 ± 2 мм. У знежиреному молочному агарі антимікробну активність спостерігали щодо *L. monocytogenes*, *C. perfringens* та *B. cereus* (рис. 2.7). Однак жодна з плівок не представляла інгібуючих зон проти *S. aureus*. Для обох біополімерів плівки з галлоїзитом мають нижчий діаметр гальмування, що вказує на контрольоване вивільнення наноглини. Цей ефект може бути цікавим для застосування активної плівки у продуктах, що піддаються тривалому зберіганню, в результаті збільшуючи термін зберігання активних покриттів.

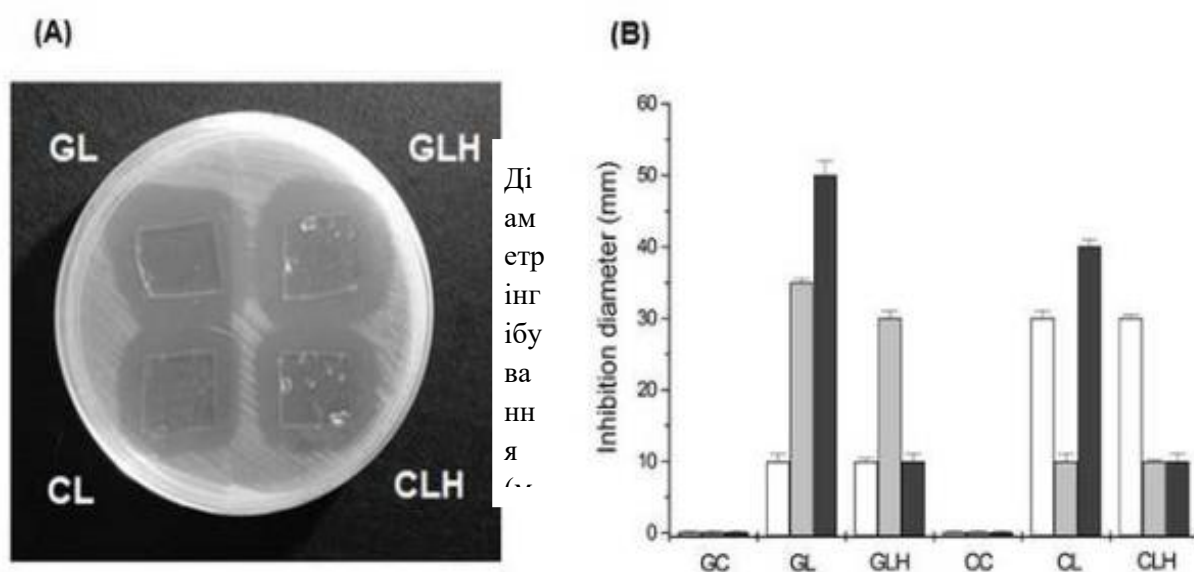


Рисунок 2.7. - Антимікробна активність казеїнових та желатинових плівок.

(А) Зони гальмування (гало) желатинових та казеїнових плівок проти *L. monocytogenes* у середовищі ВНІ, де зразки плівок розміщували на поверхню агару та інгібуючі зони та спостерігали протягом 24 годин інкубації при 37 °С.

(В) Антимікробна активність плівок казеїну та желатину проти *B. cereus* (білі смужки), *C. perfringens* (сірі смужки) та *L. monocytogenes* (чорні смуги) у

знежиреному молочному агарі. Цінності виражається середнім значенням з \pm стандартним відхиленням трьох незалежних експериментів. GC - контрольні желатинові плівки, GL - желатинові плівки з ліпосомами, GLH - желатинові плівки з ліпосомами та галлоїзитом, CC - контрольні плівки казеїну, CL - плівки казеїну з ліпосомами, CLH - плівки казеїну з ліпосомами і галлоїзитом.

Ці результати дозволяють припустити, що включення нанокапсульованих протимікробних речовин може бути перспективним методом отримання активних плівок. Нізин інкапсулювали з використанням соєвих лецитинових ліпосом і вводили в гідроксипропілметилцелюлозу з утворенням антимікробних плівок, ефективних проти *L. monocytogenes* [116]. Наноемульсії, що містять ефірні олії чебрецю, лимонної трави або шавлії також описана дисперсна фаза та розчин альгінату натрію як безперервної фази. Їстівні плівки, що містять чебрець, показали найвищий антимікробний ефект проти кишкової палички, досягли скорочення до 4,7 через 12 год [117].

2.2.3. Інфрачервона спектроскопія покриттів з желатину та казеїну

Метод інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є (FTIR) був проведений для дослідження можливих хімічних взаємодій між компонентами в процесі підготовки плівки. Спектри FTIR плівок показані на рис. 2.8. Основні смуги поглинання були схожими на плівки казеїну та желатину: 1033-1040 cm^{-1} (C-N), 1631-1636 cm^{-1} (H-N) та 3282-3292 cm^{-1} (O-H). Такі смуги характерні для білкової матриці. Деякі відмінності в інтенсивності смуги можна помітити, де спостерігалися додаткові смуги у нанокомпозитних плівках. Відсутність суттєвих змін вказує на те, що ніяких хімічних взаємодій між ліпосомами та галлоїзитом з білковою матрицею плівок не відбувається. Оскільки нізин також має пептидну природу, смуги його поглинання повинні збігається зі смугами білкової матриці. Незначні смуги, що спостерігаються на рівні 1220-1250 cm^{-1} (P=O) та 2920-2980 cm^{-1} (аліфатичне розтягнення C-H) можуть бути віднесені до фосфатидилхолінових ліпосом. Спектр FTIR галлоїзиту включає присутність типові смуги, яка становить близько 3620 cm^{-1} (розтягнення -OH структурних груп OH), 1028 cm^{-1} (Si-O розтягування) та ізольованих Si-O груп при 910 cm^{-1} [118].

Однак ці групи не є помітними у плівках з ліпосомами та галлоїзитом, оскільки вони, ймовірно, перезаписані групами білкової матриці.

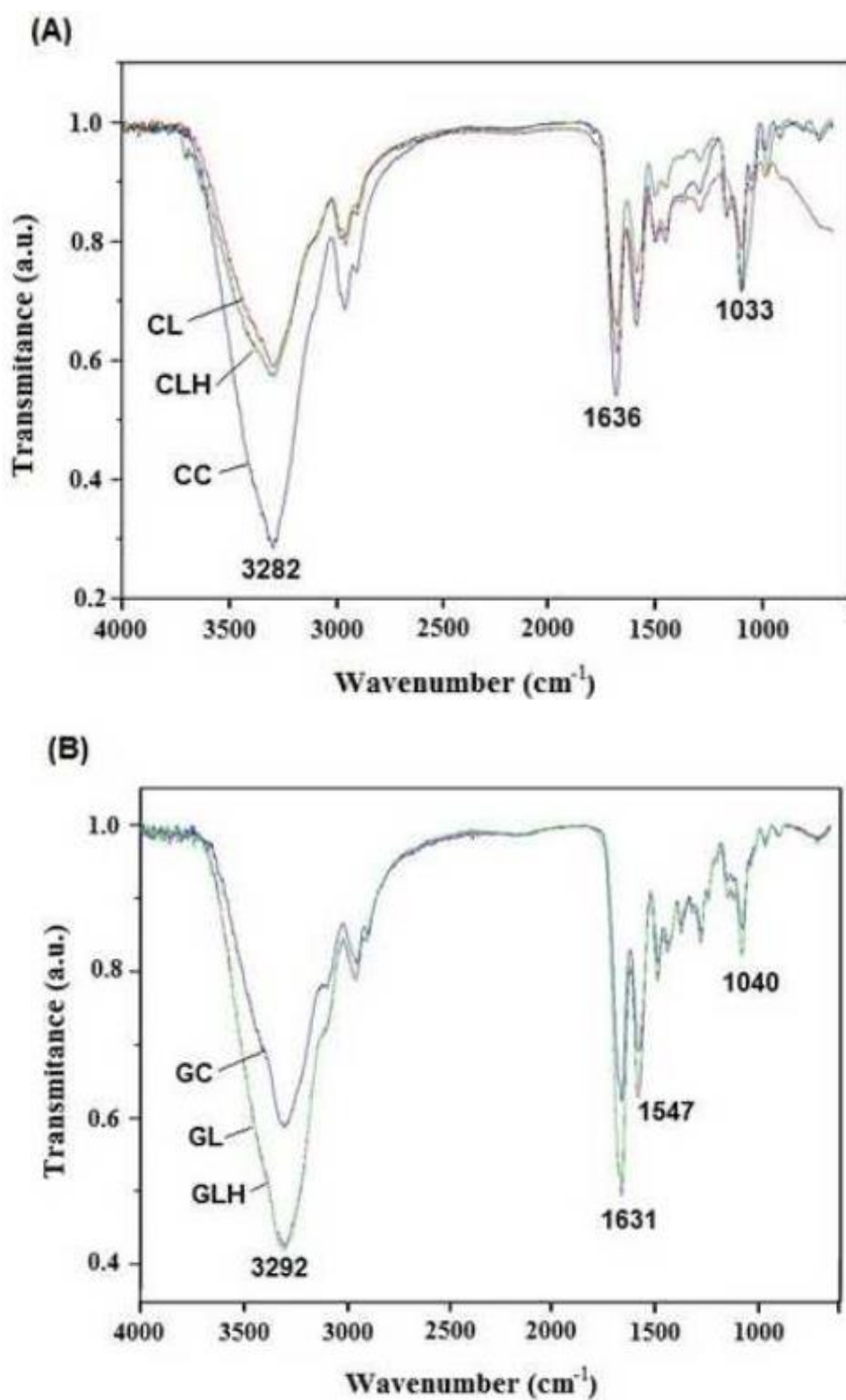


Рисунок 2.8. - Спектри FTIR казеїну (А) та желатинових плівок (В).

Зразки плівок аналізував метод загальної відбивної здатності. CC, контрольні казеїнові плівки; CL, плівки казеїну з ліпосомами; CLH, плівки казеїну з ліпосомами та галлоїзитом; GX, контроль желатинові плівки; GL, желатинові плівки з ліпосомами; GLH, желатинові плівки з ліпосомами та галлоїзиту.

2.2.4. Визначення морфологічних та структурних властивостей желатинових та казеїнових плівок

Товщина плівок становила від 0,057 до 0,111 мм. Желатинові плівки значно товщі, ніж плівки казеїну, за винятком плівки казеїну з ліпосомами та галлоїзитом (рис. 2.9). додавання як галлоїзиту, так і ліпосомального розчину нізину до плівок казеїну збільшує товщину майже вдвічі. Природа та концентрація біополімеру та тип добавок включені (наприклад, антимікробні засоби, гліцерин, глина) є головним фактором, що впливають на товщину плівки [119]. Збільшена товщина плівки, що спостерігається при включенні галлоїзиту в плівки казеїну можуть бути обумовлені аморфними характеристиками казеїну [120]. Можливо, що галлоїзит не міг утворити організовану структуру з полімером казеїну в процесі сушіння, в результаті чого утворилися менш структуровані плівки.

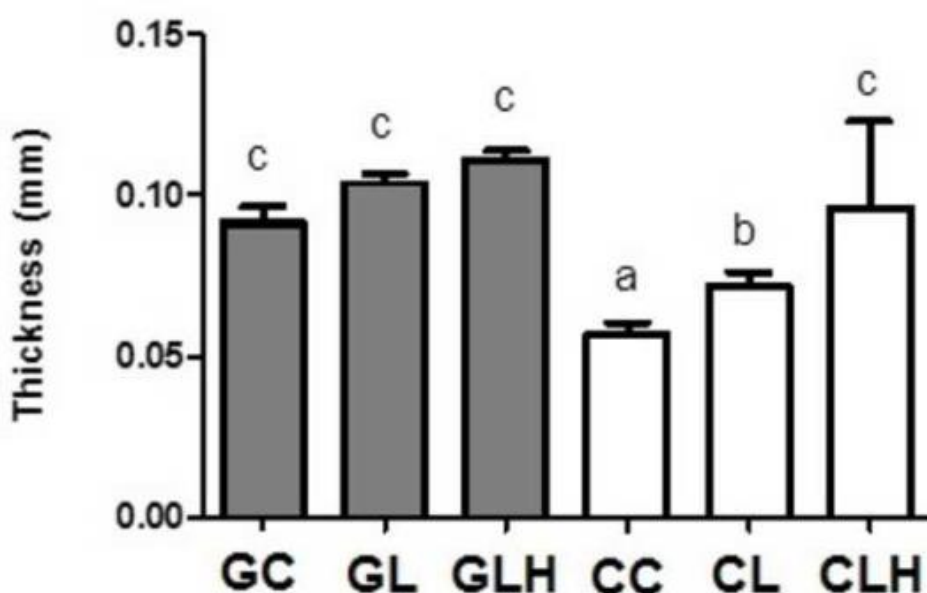


Рисунок. 2.9. - Товщина желатинових та казеїнових плівок. Значення представляють середнє значення \pm стандартне відхилення п'яти вимірювань, виконаних у чотирьох різних зразках кожної плівки. GX, контрольні желатинові

плівки; GL, желатинові плівки с ліпосоми; GLH, желатинові плівки з ліпосомами та галлоїзитом; CC, контрольні казеїнові плівки; CL, казеїнові плівки з ліпосомами; CLH, плівки казеїну з ліпосомами та галлоїзитом.

Морфологію поверхні плівок оцінювали за допомогою скануючої електронної мікроскопії (SEM), зображено на рис. 2.10.

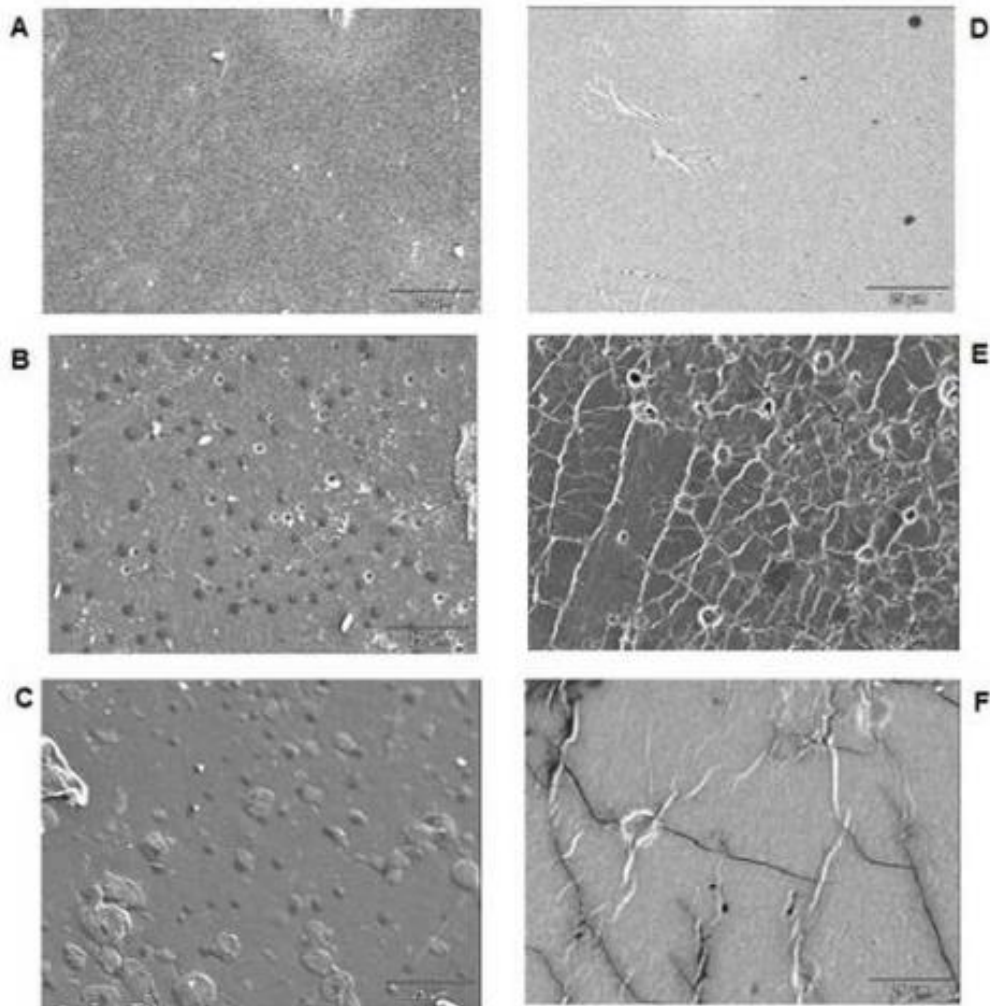


Рисунок. 2.10. - Скануючі електронні мікроскопічні зображення казеїнових та желатинових плівок.

Зразки були покриті шаром золота, а потім поверхні плівок аналізували за допомогою скануючого електрона мікроскоп, що працює при напрузі 10 кВ. А - контрольна казеїнова плівка; В - казеїнова плівка с ліпосоми; С - казеїнова плівка з ліпосомами та галлоїзитом; D - контрольна желатинова плівка; E - желатин плівка з ліпосомами; F - желатинова плівка з ліпосомами та галлоїзитом.

Плівки казеїну та желатину мали вигляд гладкої поверхні, хоча деякі волокнисті структури можна спостерігати у желатинових плівках. Морфологічні аспекти контрольних плівок нагадують ті, що спостерігали [121], хоча вони отримані желатинові плівки з більш поширеною волокнистою структурою. Казеїнові плівки з ліпосомами нізину мають пунктирний вигляд, тоді як плівка з подальшим додаванням галлоїзиту має більш плоске дно, і на ньому можна побачити гранули наноглини. Желатинові плівки, додані з ліпосомами, мали нерівний і шорсткий вигляд, коли порівняно з контрольною плівкою і плівкою, що містять ліпосоми та галлоїзиту, було більше зморщених, представлених волокнистими структурами, а на поверхні виникають тріщини. Включення додаткових речовин у біополімерну матрицю призводить до утворення плівок із більшою кількістю нерівного зовнішнього вигляду. Цей факт може бути пов'язаний з фазовим поділом добавок в полімерних матрицях, яка зазвичай виникає під час висихання плівки, коли речовини не мають повної сумісності з використовуваним полімером.

2.2.5. Визначення механічних властивостей желатинових та казеїнових плівок

Механічна поведінка желатинових та казеїнових плівок була досить різною та сильною залежить від товщини плівки. Додавання галлоїзиту та ліпосом нізину не змінило поведінку плівок казеїну за будь-яким із оцінюваних параметрів (табл. 2.2). Желатинові плівки підтримували більш високу міцність, але були набагато менш еластичними. Додавання ліпосомального розчину в желатинові плівки призвело до зниження максимальної міцності та максимуму тиску, але для галлоїзиту ці плівки мають значення, подібні до контрольних плівок. У випадку плівок казеїну, суттєвих відмінностей між рецептурами не спостерігалось. По відношенню до подовження при розриві, додавання галлоїзиту робить желатинові плівки менш еластичними, але не впливає на плівки казеїну, які подовжуються принаймні вдвічі більше, ніж плівки желатину. Значення модуля Янга желатинових плівок був щонайменше у 20 разів більший, ніж плівки казеїну, що вказує що желатинові плівки набагато жорсткіші. У желатинових плівках додавання ліпосом нізину викликає різке падіння цього параметра. Попередне

дослідження щодо контрольних та зшитих желатинових та казеїнових плівок також виявлено, що желатинові плівки мають більшу міцність на розрив, ніж ті, що виробляються з казеїну. Ці результати, схоже, пов'язані з організаційним рівнем білкової мережі. Казеїни та казеїнати, як правило, класифікуються як неордиатні білки (низький рівень α -спіралі або β -листові структурні конформації). На відміну від казеїну, желатин може відновлюватися протягом процесу гелеутворення та формування плівки, що відновлює частину структури потрійної спіралі колагену, білок з високим ступенем організації [123].

Таблиця. 2.2. - Механічні властивості плівок

Film	Maximum strength (N)	Maximum pressure (MPa)	Elongation at break (%)	Tensile strength (MPa)	Young's modulus
GC	18.1 ± 2.5 ^c	7.2 ± 1.0 ^c	64.4 ± 12.2 ^b	8.6 ± 0.8 ^c	234.3 ± 38.0 ^c
GL	12.4 ± 0.9 ^b	4.9 ± 0.3 ^b	63.3 ± 7.8 ^b	4.9 ± 0.3 ^b	95.7 ± 1.7 ^b
GLH	21.5 ± 2.0 ^c	8.6 ± 0.8 ^c	22.8 ± 4.3 ^a	7.2 ± 1.0 ^c	146.1 ± 11.7 ^b
CC	1.6 ± 0.6 ^a	1.1 ± 0.4 ^a	132.0 ± 13.5 ^c	1.1 ± 0.5 ^a	4.3 ± 0.8 ^a
CL	1.5 ± 0.3 ^a	1.0 ± 0.2 ^a	143.7 ± 8.9 ^c	1.0 ± 0.2 ^a	5.3 ± 1.3 ^a
CLH	1.3 ± 0.6 ^a	1.1 ± 0.5 ^a	148.3 ± 24.1 ^c	1.1 ± 0.4 ^a	5.1 ± 2.5 ^a

Таким чином, плівки, вироблені з желатину мають більш організовану мережу в порівнянні з мережею, виготовленою з казеїну. Модифікація механічних властивостей очікується, коли добавки входять до складу формування плівки. Включення ефірної олії *Zataria multiflora* [124] або лимонного пектину [125] до плівки казеїну спричинили значне зменшення модуля Янга. Значення, в діапазоні від 0,31 до 2,0, були значно нижчими порівняно зі значеннями, що спостерігаються в цій роботі. Додавання наноцелюлози в якості підсилювача зменшувало розтягання міцність желатинових плівок [126], тоді як додавання МТТ до желатинових плівок збільшувало розтягання міцність, але призводить до більш жорстких плівок, що призводить до зменшення подовження при розриві параметр [127]. Збільшення міцності на розрив і зменшення подовження при

розриві плівок У цій роботі подібне зменшення подовження при розриві спостерігалося при додаванні галлоїзиту до желатинових плівок, але не до плівки казеїну (табл. 2.2). Для нанесення плівок на упаковки високі значення подовження можуть бути перевагою.

2.2.6. Дослідження теплових властивостей плівок приготованих з желатином та казеїном

Термогравіметричний аналіз проводили для визначення теплової поведінки зразків та вплив галлоїзиту та ліпосомального розчину на термостабільність плівки на рисунку 2.11. Показані криві ТГА для плівок, приготованих з желатином та казеїном. Зразки желатинових плівок зазнають невеликих втрат маси на початку нагрівання, що свідчить про наявність води (рис.2.11). Желатин починає свою деградацію/розкладання приблизно при 200 °С і закінчується приблизно 600 °С, з майже 80% втратою маси. Зразки плівок казеїну демонструють дуже подібну поведінку до плівок з желатину, оскільки вони зазнають невеликих втрат маси на початку нагрівання, вказує на наявність води, але казеїн (основний компонент) починає її деградація/розкладання приблизно при 140 °С (рис. 2.11).

У таблиці 2.3 наведені параметри температури розкладання T10% і T50%, що відповідає початковій температурі розкладання та максимальній температурі деградації, відповідно. Можна помітити, що плівки демонстрували подібні температури розкладання, що вказує на те, що додавання ліпосом та галлоїзиту мало впливало на термостабільність плівки казеїну спричинили значне зменшення модуля Янга. Значення, отримані ними авторів, в діапазоні від 0,31 до 2,0, були значно нижчими порівняно зі значеннями спостерігається в цій роботі. Додавання наноцелюлози в якості підсилювача зменшувало розтягування міцність желатинових плівок, тоді як додавання МТГ до желатинових плівок збільшувало розтягування міцність, але призводить до більш жорстких плівок, що призводить до зменшення подовження при розриві параметр. Збільшення міцності на розрив і зменшення подовження при розриві плівок. Також було описано желатин для

шкіри риби з наночастинками ZnO. У цій роботі подібне зменшення подовження при розриві спостерігалось при додаванні галлоїзиту до желатинових плівок, але не до плівки казеїну (табл. 2.3). Для нанесення упаковки високі значення подовження можуть бути перевага.

Таблиця. 3.3. Термічні показники плівок

Film	$T_{10\%}$ (°C)	$T_{50\%}$ (°C)	T_g (°C)
GC	114 ± 2^c	335 ± 5^a	62.4 ± 0.2^a
GL	102 ± 2^b	337 ± 7^a	60.3 ± 0.2^b
GLH	121 ± 2^d	342 ± 7^a	12.0 ± 0.2^c
CC	147 ± 3^e	339 ± 7^a	-
CL	88 ± 2^a	317 ± 6^b	-
CLH	104 ± 2^b	334 ± 6^a	-

В інших роботах повідомлялося про більш високу термостійкість крохмальних плівок після додавання галлоїзиту, але такі відмінності можна пояснити меншою кількістю, яка використовується у наших плівках [129].

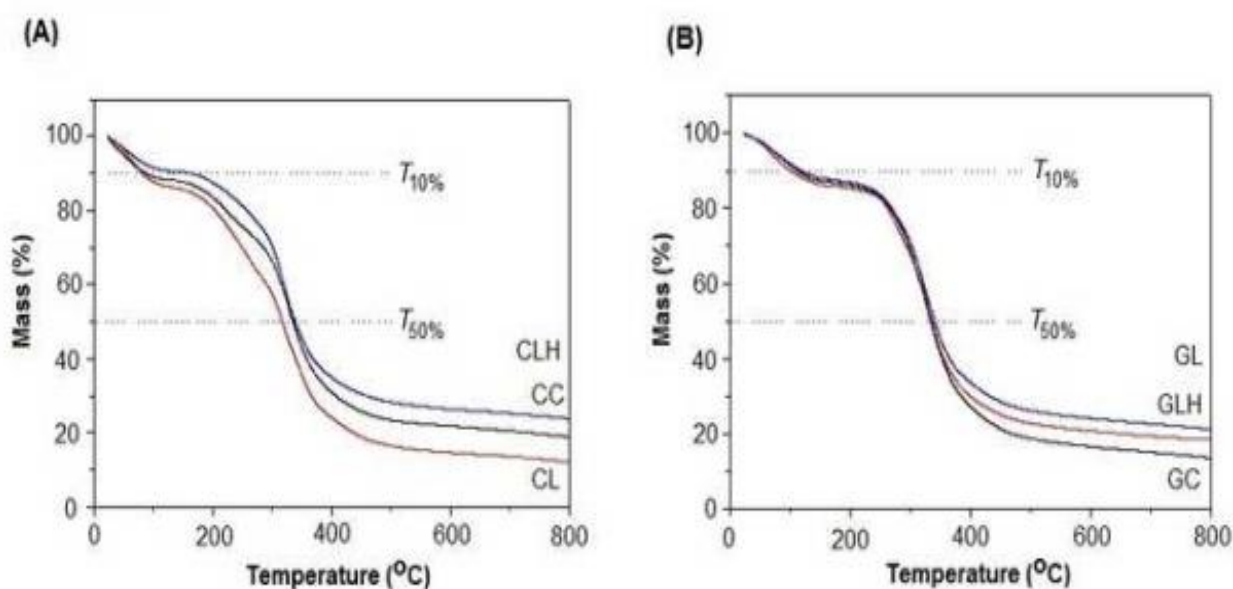


Рисунок. 2.11. - Криві ТГА казеїнових (А) та желатинових (В) плівок. Зразки нагрівали з 25 до 800 °C зі швидкістю 20 °C хв⁻¹ в атмосфері азоту. Бали позначені як T_{10%} і T_{50%} відповідають початковій температурі розкладання (10% деградації) та температура, де 50% проби розкладалося відповідно. КК,

контрольний казеїн фільми; CL, казеїнові плівки з ліпосомами; CLH, плівки казеїну з ліпосомами та галлоїзитом; GC, контрольні желатинові плівки; GL, желатинові плівки з ліпосомами; GLH, желатинові плівки з ліпосомами і галлоїзит.

Термограми ДСК на желатинових та казеїнових плівках не показували певних піків, подібних до описаного для аморфних концентратів желатину та карбоксиметилсагольної пульпи, а напівсинтетичний полімер із пальми саго, який зазвичай містить карбоксиметилгеміцелюлозу і карбоксиметил-альфа-целюлоза [130]. Контрольні желатинові плівки представляли плоский перехід близько 62 °C (дані не наведені), яка була призначена температурі склування (Tg). В загалом, ця поведінка була подібною до поведінки чистого желатину або плівок на основі желатину, через криогенне охолодження після першого сканування мікрокристалічні взаємодії макромолекули не мали достатньо часу, щоб утворитися, що призвело до абсолютно аморфності матеріал [131]. Додавання ліпосом, як ліпосом, так і галлоїзиту зменшує Tg (Таблиця 2.3), що вказує на те, що матеріал стає більш крихким. Наявність ліпідного матеріалу може призвести до відносно слабкого термопластичного матеріалу. вплив глини на Tg полімеру є досить складним, причому як підвищений, так і знижений Tg повідомлено значення [132,133]. Додавання наноглини до пшеничної клейковини викликало Tg перехід для початку матриці при нижчих температурах, хоча це лише збільшило піки, але не змістили максимум цих піків суттєво [134]. Кілька компонентів, таких як білки, ліпіди та пластифікатори співіснують у плівках та взаємодіють з наноглинами було б інакше. Таким чином, здається, що наявність складних фазових структур в Поєднання з різною взаємодією з наночастинками глини впливає на поведінку отриманих плівок.

2.2.7. Встановлення оптичних властивостей плівок казеїну та желатину

Колір є важливим параметром як для їстівних, так і для неїстівних плівок, оскільки він пов'язаний з прийняття товару споживачами. Загалом, плівки,

призначені для загортання їжі, повинні бути такими ж нейтральний, наскільки можливо, щоб виявити справжній харчовий колір. Плівки, створені в цій роботі, були всі чіткими і прозорими. Параметри CIELAB, отримані для плівок казеїну та желатину, де плівки казеїну з ліпосомами (CL) та з ліпосомами та галлоїзитом (CLH) були більш жовтуватими, ніж інші плівки, про що свідчать вищі значення параметру. Також спостерігались суттєві відмінності у загальній різниці кольорів казеїнових плівок. А в желатинових навпаки, додавання ліпосом та галлоїзиту не впливало на колір желатинових плівок. Аналогічним чином, параметри плівок на основі желатину не впливали на концентрацію та тип пластифікатора. Індексу білизни (WI) не був модифікований з додаванням ліпосом та галлоїзиту. Загалом, результати кольорового параметру вказують на те, що желатинова та казеїнова плівки сумісні для упаковки харчових продуктів.

Зрозуміло, що силанізація допомагає зафіксувати препарат у структуру ГНТ, що може пояснюватися сильною хімічною взаємодією між приймаючем матеріалу ГНТ та препаратом. З точки зору застосування, ефективність функціоналізації поверхні, яка гальмує процеси є вирішальним для успішного використання носія препарату в системах постійного вивільнення ліків.

2.3. Висновки до розділу 2

Було показано, що фосфатидилхолінові ліпосоми, завантажені 0,5 мкг/мл нізину, вироблені в цьому дослідженні мають відмінні фізико-хімічні характеристики, продемонстровані високою ефективністю інкапсуляції і стабільність при зберіганні. Додавання таких ліпосом до плівок на основі білка виявило великий потенціал для антимікробного покриття для зменшення росту збудників. Бар'єрні властивості галлоїзиту видаються цікавими для контрольованого вивільнення нізин, хоча поліпшення механічних властивостей плівок не спостерігалось.

Другий розділ присвячено опису методик синтезу матеріалів, методів дослідження одержаних зразків та встановленню властивостей. Для опису матеріалів обрали комплекс фізико-хімічних методів електронна мікроскопія для

визначення розмірів та морфології, дериватографія для встановлення термохімічних властивостей, ультрафіолетова спектроскопія.

Інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є була використана для вивчення взаємодії біополімери з ліпосомами та галлоїзитом.

Механічні властивості. Випробування на розтяг проводили із застосуванням плівок розміром 25×60 мм із швидкістю поперечної головки 50 мм/хв у універсальній випробувальній машині DL 10000 оснащений тензодатчиком на 50 Н відповідно до стандарту ASTM D-638.

Оптичні властивості плівок виражали як кольорові вимірювання, визначені в п'яти випадкові точки кожного фільму за допомогою колориметра.

Оцінка морфології та дисперсності наноглинок та нановезик в полімерну матрицю проводили за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Протимікробну активність перевіряли за допомогою аналізу зони інгібування на агарових пластинах.

Структурні властивості плівок:

- Теплові властивості аналізували за допомогою термогравіметрії та диференціального сканування калориметра (ДСК).
- Товщину плівок вимірювали в міліметрах за допомогою цифрового мікрометра з точністю до 0,001 мм.

РОЗДІЛ 3.

РЕКОМЕНДАЦІЇ, ЩОДО ОЧИЩЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ РАКТОРІВ ТА ОХОРОНИ ПРАЦІ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ

3.1. Очищення технологічного обладнання та реакторів на фармацевтичному підприємстві

Очищення технологічного обладнання при виробництві АФІ та засобів є важливою вимогою належної виробничої практики. Очищення обладнання повинне проводитися відповідно до методик, які детально викладені в письмовому вигляді. Процедури очищення мають бути описані дуже детально, для того щоб оператори, що здійснюють очищення обладнання будь-якого типу, могли проводити його ефективним способом. Відтворювані методики включають такі вимоги: призначення відповідальної особи, створення графіків обробки, опис матеріалів та методів очищення обладнання, наявність затвердженої інструкції з демонтажу конкретного обладнання, інструкції із затушовування маркування попередньої серії виробництва, із захисту чистого обладнання від контамінації, інспектування обладнання щодо чистоти перед самим використанням, встановлення проміжку часу між завершенням процесу та очищенням виробничого обладнання. Обладнання інсталюється, щоб зменшити ризик помилок при використанні чи внесення небажаних домішок [135].

Додаткове обладнання слід очищати з ціллю уникнення перехресної контамінації. Встановлюють критерії прийнятності відносно вмісту залишків та вибору миючих засобів. Обладнання має бути описане щодо статусу чистоти. Для досягнення умов належного виробництва лікарських засобів умовою є відповідне очищення технологічного обладнання від залишків АФІ та ЛЗ. Загрязнювачами можуть бути залишки продуктів виробництва, миючі чи дезінфікуючі засоби або продукти деградації процесу очищення. До найбільш небезпечних контоменантів відносяться сильно сенсibiliзуючі речовини, біологічні ліки із живим мікроорганізми, деякі гормони, цитотоксичні та інші високопеакційні сполуки [135].

При виробництві від серії до серії очищення після кожної серії не обов'язкове, але дії необхідно обґрунтувати. У разі переходу до випуску іншого найменування ЛЗ, обов'язкове проведення очищення обладнання, а процедури, що застосовуються повинні бути оновленими. Валідацію очищення обладнання ініціюють з розробки валідаційного майстер-плану очищення. Встановлює базові вимоги до порядку проведення валідованого очищення, обліку аналізу ризиків, термінів проведення повторної валідації. На підставі встановлених критеріїв прийнятності чистоти розроблюють методики аналізу зі специфічною пробопідготовкою, які дозволяють визначати вміст діючих речовин, миючих та дезінфікуючих засобів безпосередньо на поверхні обладнання і в промивних водах. Валідація очищення обладнання включає такі етапи: процес очищення обладнання, візуальна перевірка обладнання на відсутність забруднень, процес відбору проб та їх передача в фізико-хімічну лабораторію, заповнення протоколу валідації, аналіз ще двох серій продукту, порівняння результатів з критеріями прийнятності та звіт [135].

Після закінчення процесу очищення і сушки обладнання протягом часу, що зазначено в протоколі валідації необхідно провести відбір проб. Під час проведення процесу валідації очищення обладнання, воно перевіряється на наявність залишків АФІ, а також допоміжних речовин, миючих засобів. Це здійснюється за допомогою методу прямого відбору проб з поверхні обладнання. Бажано проаналізувати проби, що отримані методом мазка з поверхні, в поєднанні з пробами, отриманими методом змивів. Це забезпечить надійну оцінку рівномірності розподілу залишків на поверхні обладнання. Важливо є оцінка процедур очищення відносно видалення залишків миючих засобів. Вони призначені для проведення очищення обладнання і не повинні залишатися на обладнанні після останнього промивання, саме з цієї причини необхідно встановити допустимі межі вмісту миючого засобу після очищення. Бажано одержувати дані від постачальників засобу про будь-які критичні зміни в його складі. В ідеальному випадку залишки миючих засобів не повинні бути виявлені взагалі. Якщо отримані результати не відповідають встановленим критеріям

прийнятності, то не варто повторно проводити валідацію очищення. Необхідно ще раз оцінити ефективність самого процесу очищення, а також роботу операторів, обладнання, що використовується для оптимізації процесу очищення [135].

Ключовою операцією отримання запропонованого АФІ є стадія змішування в реакторі-гомогенізаторі, який підлягає проведенню очищення. Для оптимізації виробництва стадію очищення намагаються звести до мінімуму, так як це фактично простій обладнання. Ретельне очищення дозволяє виключити один з факторів ризику, що приводить до виробництва бракованої продукції. Для прикладу приводим порядок очищення вакуумного гомогенізатора. Щозмінне очищення проводиться: після закінчення процесу вивантаження з ємностей та в кінці зміни, при переході до виробництва з партії у серії на того ж препарату та при простої обладнання від 12-72 год. Генеральне очищення один раз у 5-6 днів, при переході виробництва з препарату на препарат іншого найменування, у випадку проведення позапланового обслуговування реактору, одержання невідповідних результатів мікробіологічної чистоти. Під час проведення щозмінного очищення персонал дотримується послідовності та тривалості виконання операцій у відповідності з вимогами технологічної карти [136].

3.2. Охорона праці на фармацевтичному підприємстві

В рамках охорони праці необхідно - проектування технологічних процесів і обладнання з виконанням вимог до охорони праці; встановлення оптимальних співвідношень між різними факторами виробництва, що дозволяє забезпечити мінімум несприятливого впливу на здоров'я працівників; законодавче оформлення норм кожного з небезпечних факторів та контроль за їх застосуванням; розробка конкретних заходів щодо покращення умов праці; застосування раціональних засобів захисту працівників, втілення організаційних заходів, які послаблюють негативний ступінь впливу на організм людини; застосування засобів оцінки ефективності заходів з охорони праці. Проблема створення безпечних і нешкідливих умов праці в Україні існувала завжди, про що

свідчить статистика нещасних випадків: ще 10 років тому на виробництві щорічно травмувалося 125 000 працівників, з них гинуло майже 3 000. Проте, справжній стан охорони праці та рівень виробничого травматизму на той час замовчувались. З цих причин багато важливих невідкладних наукових і виробничих завдань з питань умов і праці зовсім не вирішувалось [136].

В процесі управління орган управління отримує певну інформацію про стан об'єкта управління та стан навколишнього середовища, в якому він перебуває. На основі цієї інформації виробляється рішення, за яким здійснюється вплив на об'єкт управління. Метою управління охороною праці є забезпечення безпеки, збереження здоров'я та працездатності людини під час трудової діяльності. Мета управління може бути досягнута шляхом виконання певних функцій управління. Функція управління — це комплекс взаємопов'язаних видів діяльності, що здійснюються суб'єктом управління при цілеспрямованому впливі на об'єкт управління. Управління охороною праці забезпечує виконання таких функцій: Організація і координація робіт з охорони праці; Аналіз і оцінка стану умов праці; Планування робіт з охорони праці; Стимулювання забезпечення високого рівня охорони праці; Контроль стану охорони праці [136].

Дослідженням причин виробничого травматизму і професійних захворювань встановлено таку їх класифікацію: організаційні причини, технічні причини, психофізіологічні причини. До організаційних причин належить: неправильна організація праці або робочого місця, відсутність інструктажів або неякісне їх проведення, порушення технологічного режиму або трудової дисципліни, відсутність інструкцій з безпеки праці на робочих місцях, неузгодженість у діях, відсутність ПВР (проектів виробництва робіт), а також нагляду й контролю за виробничою діяльністю, відсутність засобів захисту, спецодягу і т. ін. До технічних причин належить: проектні і конструктивні недоліки, невідповідність обладнання, транспортних та енергетичних пристроїв вимогам безпеки, недосконалість конструкцій машин, блокувальних систем, сигналізації, неправильний режим технологічного процесу, недосконале його виконання, відсутність інженерних розрахунків і т. ін.

До психофізіологічних причин належить: невідповідність умов праці анатомо-фізіологічним і психологічним характеристикам організму людини, незадовільний психологічний клімат в колективі, хворобливі стани, високий ступінь ризику, вживання алкоголю, втома і т. ін. Попередження порушень правил охорони праці можна поділити на організаційні та технічні заходи. Організаційні заходи – якісне проведення інструктажу та навчання робітників, залучення їх до роботи за спеціальністю, здійснення постійного керівництва та нагляду за роботою; організація раціонального режиму праці і відпочинку; забезпечення робітників спецодягом, спецвзуттям, особистими засобами захисту; виконання правил експлуатації обладнання. Відповідальність за організацію і здійснення навчання та перевірки знань з питань охорони праці на підприємстві покладається на роботодавця. Контроль за навчанням і періодичністю перевірок знань з питань охорони здоров'я здійснює служба охорони праці. Інструктажі працівників за характером і часом проведення поділяють на вступний (при прийнятті на роботу); первинний (на робочому місці); повторний (на робочому місці з усіма працівниками: на роботах з підвищеною небезпекою - один раз на 3 місяці, на інших роботах - один раз на 6 місяців, проводиться індивідуально або з групою працівників, які виконують однотипні роботи, за програмою первинного інструктажу); позаплановий (при зміні правил з охорони праці, заміні обладнання або інших чинників, що впливає на безпеку праці); цільовий (при виконанні разових робіт, не пов'язаних з прямими обов'язками зі спеціальності, при ліквідації аварії, стихійного лиха [136]).

Допуск до роботи осіб, які не пройшли навчання, інструктаж і перевірку знань з охорони праці, забороняється. При незадовільних результатах перевірки знань, умінь і навичок щодо безпечного виконання робіт після первинного, повторного чи позапланового інструктажу для працівника протягом 10 днів додатково проводяться інструктаж і повторна перевірка знань. При незадовільних результатах і повторної перевірки знань питання щодо працевлаштування працівника вирішується згідно з чинним законодавством. При незадовільних результатах перевірки знань після цільового інструктажу допуск до виконання

робіт не надається. Повторна перевірка знань при цьому не дозволяється. Технічні заходи – раціональне архітектурно-планувальне рішення при проектуванні і будівництві виробничих будівель згідно санітарних, будівельних і протипожежних норм і правил; створення безпечного технологічного і допоміжного обладнання; правильний вибір і компонування обладнання у виробничих приміщеннях відповідно до норм і правил безпеки та виробничої санітарії; проведення комплексної механізації і автоматизації виробничих процесів, створення надійних технічних засобів запобіганню аваріям, вибухам і пожежам на виробництві; розробка нових технологій, що виключають утворення шкідливих і небезпечних факторів та інше. Важливим у забезпеченні безпечної праці і запобіганні травматизму на виробництві є фактори особистого характеру - знання керівником робіт особистості кожного працівника, його психіки і особливостей характеру, медичних показників і їх відповідності параметрам роботи, ставлення до праці, дисциплінованості, задоволеності працею, засвоєння навичок безпечних методів роботи, знання норм і правил з охорони праці і пожежної безпеки, його ставлення до інших робітників і всього колективу. Фармацевтична промисловість відноситься до тієї сфери виробництва де умови праці жорстко регламентовані технологією виробництва. Однією із суттєвих особливостей умов праці на підприємствах є те, що при відсутності значної важкості та напруженості праці існує велика кількість шкідливих факторів які негативно впливають на стан здоров'я працюючих. Шкідливий виробничий фактор – це виробничий фактор, вплив якого може призвести до погіршення стану здоров'я, зниження працездатності працівника. Небезпечний виробничий фактор – виробничий фактор, дія якого за певних умов може призвести до травм або іншого раптового погіршення здоров'я працівника [136].

До хімічних небезпечних та шкідливих виробничих факторів належать хімічні речовини, які за характером дії на організм людини поділяються на: загальнотоксичні, подразнюючі; сенсibiliзуючі, канцерогенні, мутагенні, такі, що впливають на репродуктивну функцію. До біологічних небезпечних та шкідливих виробничих факторів належать патогенні мікроорганізми (бактерії, віруси,

мікроскопічні гриби та ін.) та продукти їх життєдіяльності, а також макроорганізми (рослини та тварини). До психофізіологічних небезпечних та шкідливих виробничих факторів належать фізичні (статичні та динамічні) і нервово-психічні перевантаження (розумове перенапруження, перенапруження органів чуття, монотонність праці, емоційні перевантаження). Один і той же небезпечний і шкідливий виробничий фактор за природою своєї дії може належати одночасно до різних груп. Дія окремих несприятливих факторів виробничого середовища може призвести невиробничої травми – порушення анатомічної цілісності організму людини або його функцій внаслідок впливу виробничих факторів [136].

Наслідком дії несприятливих виробничих факторів може бути і професійне захворювання – патологічний стан людини, обумовлений роботою і пов'язаний з надмірним напруженням організму або несприятливою дією шкідливих виробничих факторів. Діагноз професійного захворювання ставиться у кожному випадку з урахуванням характеристики умов праці, тривалості роботи працюючого за даною професією, професійного маршруту робітника, даних попередніх періодичних медичних оглядів, результатів клініко-лабораторних та діагностичних досліджень. На промислових підприємствах повітря робочої зони може забруднюватися шкідливими речовинами, які утворюються в результаті технологічного процесу або містяться в сировині, продуктах та напівпродуктах і відходах виробництва. Ці речовини потрапляють у повітря у вигляді пилу, газів або пари і діють негативно на організм людини. В залежності від їх токсичності та концентрації в повітрі можуть бути причиною хронічних отруєнь або професійних захворювань. За токсичною дією шкідливі речовини поділяють на: кров'яні отрути, які взаємодіють з гемоглобіном крові і гальмують його здатність до приєднання кисню (оксид вуглецю.); нервові отрути, які викликають збудженість нервової системи, її виснаження, руйнування нервових тканин (наркотики, кофеїн та ін.); подразнюючі отрути, що вражають верхні дихальні шляхи і легені (аміак ін.); ті, що пропалюють та подразнюють шкіру і слизові оболонки (кислоти, луги); печінкові отрути, дія яких супроводжується зміною та

запаленням тканин печінки (спирти, дихлоретан,); алергени, що змінюють реактивну спроможність організму (алкалоїди та інші речовини); канцерогени, що спричиняють утворення злоякісних пухлин (3,4-бензопірен, кам'яновугільна смола); мутагени, що впливають на генетичний апарат клітини (сполуки ртуті та ін.) [136].

Санітарні норми встановлюють гранично допустимі концентрації (ГДК) шкідливих речовин у повітрі робочої зони виробничих приміщень, перевищення яких неприпустиме. Гранично допустимою концентрацією (ГДК) шкідливої речовини в повітрі робочої зони вважається така концентрація, вплив якої на людину в разі її щоденної регламентованої тривалості не призводить до зниження працездатності чи захворювання в період трудової діяльності та у наступний період життя, а також не справляє негативного впливу на здоров'я нащадків. За ступенем дії на організм людини шкідливі речовини поділяються на чотири класи небезпеки: надзвичайно небезпечні; високонебезпечні; помірно небезпечні; малонебезпечні. Ризик контамінації може бути пов'язаний з такими факторами: неконтрольованим виділенням аерозолів або мікроорганізмів при веденні технологічного процесу; наявністю залишків вихідної сировини та продукції в обладнанні; обслуговуючим персоналом (шкіра рук, волосся та ін.) і його одягом; проникненням у виробничі зони комах і тварин. Відповідно до перерахованих виробничих шкідливостей Наказом Міністерства охорони здоров'я, Міністерства соціального захисту населення та Міністерства праці за 23/36/9 від 2.02.1995 р. затверджено «Список професійних захворювань та Інструкцію щодо його застосування». Професійними називаються хвороби, виникнення яких пов'язане з певною трудовою діяльністю і впливом на організм конкретних несприятливих умов праці, так званих шкідливих виробничих чинників. Розрізняють гострі та хронічні професійні захворювання та отруєння. Гостре професійне захворювання (інтоксикація) виникає зненацька, після одноразового (протягом не більше однієї робочої зміни) впливу відносно високих концентрацій хімічних речовин, що знаходяться у повітрі робочої зони, або рівнів чи доз інших шкідливих факторів. Хронічні професійні захворювання виникають внаслідок тривалого впливу

невисоких (але перевищуючих ГДК, ГДР, ГДД) концентрацій, рівнів, доз шкідливих виробничо-професійних факторів. З метою оптимізації умов праці персоналу та виготовлення засобів заданої якості здійснюється гігієнічне нормування кожного виробничого фактора. Крім цього розроблені гігієнічні вимоги до технологічного процесу, технологічного обладнання, приміщень, одягу та особистої гігієни персоналу при виготовленні засобів [136].

Поряд з удосконалюванням технологічного процесу й устаткування велике значення у боротьбі з професійними шкідливостями має виробнича вентиляція. Для видалення шкідливих речовин безпосередньо від місця їхнього утворення доцільним є влаштування місцевої вентиляції відповідно до особливостей працюючого устаткування й характеру виконуваних операцій. Так, нутч-фільтри доцільно обладнати зонтом з опущеними шторками, пробовідбірні крани повинні знаходитися в укриттях типу витяжної шафи. Над люками реакторів та іншого устаткування, що періодично відкриваються, влаштовується витяжна система у виді зонта з м'яким рухливим рукавом. У ряді випадків, коли неможливо знизити шум до допустимих величин, рекомендується використання індивідуальних засобів захисту (антифони). При відборі проб, відкриванні люків апаратів, вивантаженні компонентів та інших операцій може відбуватися значне виділення шкідливих речовин, тому при виконанні таких операцій слід використовувати індивідуальні засоби захисту (респіратори, марлеві пов'язки тощо). Лікувально-профілактичні заходи щодо охорони здоров'я робітників включають проведення попередніх і періодичних медичних оглядів. Важливими є також дотримання встановленого режиму праці й відпочинку, організація раціонального харчування, заняття спортом [136].

3.3. Висновки до розділу 3

Очистка технологічного обладнання є запорукою якості продукції. Потрібно розробляти та валідувати процес очищення всього обладнання. Завданням управління охороною праці є забезпечення збереження здоров'я та працездатності людини в процесі праці. Мета досягається виконанням відповідних функцій управління, що здійснюються суб'єктом управління. Організація роботи в галузі

управління охороною праці полягає у виборі і формуванні такої структури управління охороною праці на виробництві, котра якнайкраще відповідала б основній меті — забезпеченню безпеки і здорових умов праці. Велике значення у забезпеченні високого рівня охорони праці має пропаганда знань, передового досвіду, новітніх досягнень науки і техніки в цій галузі [136].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що покриті на основі наногелю можуть бути використані в якості покривного матеріалу для запобігання впливу бактерій. Нанотрубки галлоїзиту недорогі, біосумісні і нетоксичні. Результати показують, що АФІ може бути завантажений в просвіт ГНТ 5-20%. Подальші дослідження в цій галузі повинні бути проведені для виявлення впливу нанотрубок на ефективність антибактеріальних лікарських засобів. Для опису матеріалів обрали комплекс фізико-хімічних методів, а саме електронна мікроскопія для визначення розмірів та морфології, дериватографія для встановлення термохімічних властивостей, ультрафіолетова спектроскопія.
2. Встановлено, що фатидилхолінові ліпосоми, завантажені 0,5 мг/мл нізину, вироблені в цьому дослідженні мають відмінні фізико-хімічні характеристики, продемонстровані високою ефективністю інкапсуляції і стабільність при зберіганні. Додавання таких ліпосом до плівок на основі білка виявило великий потенціал для антимікробного покриття для зменшення росту збудників. Бар'єрні властивості галлоїзиту видаються цікавими для контрольованого вивільнення нізин, хоча поліпшення механічних властивостей плівок не спостерігалось.
3. Встановлено, що очистка технологічного обладнання є запорукою якості продукції. Тому потрібно розробляти та валідувати процес очищення всього обладнання. Завданням управління охороною праці є забезпечення збереження здоров'я та працездатності людини в процесі праці. Мета досягається виконанням відповідних функцій управління, що здійснюються суб'єктом управління. Встановлено, що організація роботи в галузі управління охороною праці полягає у виборі і формуванні такої структури управління охороною праці на виробництві, котра якнайкраще відповідає б основній меті — забезпеченню безпеки і здорових умов праці. Велике значення у забезпеченні високого рівня охорони праці має пропаганда знань, передового досвіду, новітніх досягнень науки і техніки в цій галузі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

[1]A. Algburi, N. Comito, D. Kashtanov, L.M.T. Dicks, M.L. Chikindas, Control of biofilm formation: antibiotics and beyond, *appl, Environ. Microbiol.* 83 (2017) e02508–e02516, <https://doi.org/10.1128/AEM.02508-16>.

[2]C.A. Rostad, K. Wehrheim, J.K. Kirklin, D. Naftel, E. Pruitt, T.M. Hoffman, T. L'Ecuyer, K. Berkowitz, W.T. Mahle, J.N. Scheel, Bacterial infections after pediatric heart transplantation: epidemiology, risk factors and outcomes, *J. Heart Lung Transplant.* 36 (2017) 996–1003, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.05.009>.

[3]D. Shepshelovich, N. Tau, H. Green, B. Rozen-Zvi, A. Issaschar, M. Falcone, J. Coussement, O. Zusman, O. Manuel, E. Mor, J. Torre-Cisneros, D. Yahav, Immunosuppression reduction in liver and kidney transplant recipients with suspected bacterial infection: a multinational survey, *Transpl. Infect. Dis.* 21 (2019) e13134, <https://doi.org/10.1111/tid.13134>.

[4]M.M. Mücke, T. Rummyantseva, V.T. Mücke, K. Schwarzkopf, S. Joshi, V.A. J. Kempf, C. Welsch, S. Zeuzem, C.M. Lange, Bacterial infection-triggered acute- on-chronic liver failure is associated with increased mortality, *Liver Int.* 38 (2018) 645–653, <https://doi.org/10.1111/liv.13568>.

[5]S. Schmidt-Emrich, P. Stiefel, P. Rupper, H. Katzenmeier, C. Amberg, K. Maniura- Weber, Q. Ren, Rapid Assay to Assess Bacterial Adhesion on Textiles, *Mater. (Basel, Switzerland)* 9 (2016) 249, <https://doi.org/10.3390/ma9040249>.

[6]S. Galíe, C. García-Gutiérrez, E.M. Miguélez, C.J. Villar, F. Lombó, Biofilms in the food industry: health aspects and control methods, *Front. Microbiol.* 9 (2018) 898, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00898>.

[7]D. Passerini, F. Fécamp, L. Marchand, L. Kolypczuk, S. Bonnetot, C. Siquin, V. Verrez-Bagnis, D. Hervio-Heath, S. Collic-Jouault, C. Delbarre-Ladrat, Characterization of biofilm extracts from two marine bacteria, *Appl. Sci.* 9 (2019), <https://doi.org/10.3390/app9224971>.

[8]P. Budeli, R.C. Moropeng, L. Mpenyana-Monyatsi, M.N.B. Momba, Inhibition of biofilm formation on the surface of water storage containers using biosand zeolite

silver-impregnated clay granular and silver impregnated porous pot filtration systems, *PloS One* 13 (2018), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194715>.

[9]C.R. Arciola, D. Campoccia, L. Montanaro, Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion, *Nat. Rev. Microbiol.* 16 (2018) 1–13, <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0019-y>.

[10]J.M. Schierholz, J. Beuth, Implant infections: a haven for opportunistic bacteria, *J. Hosp. Infect.* 49 (2001) 87–93, <https://doi.org/10.1053/jhin.2001.1052>.

[11]W. Zimmerli, Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection, *J. Intern. Med.* 276 (2014) 111–119, <https://doi.org/10.1111/joim.12233>.

[12]A. Cassini, L.D. Högberg, D. Plachouras, A. Quattrocchi, A. Hoxha, G.S. Simonsen, M. Colomb-Cotinat, M.E. Kretzschmar, B. Devleeschauwer, M. Cecchini, D. A. Ouakrim, T.C. Oliveira, M.J. Struelens, C. Suetens, D.L. Monnet, R. Strauss, K. Mertens, T. Struyf, B. Catry, K. Latour, I.N. Ivanov, E.G. Dobрева, A. Tambic Andrašević, S. Soprek, A. Budimir, N. Paphitou, H. Zemlicková, S. Schytte Olsen, U. Wolff Sönksen, P. Martin, M. Ivanova, O. Lyytikäinen, J. Jalava, B. Coignard, T. Eckmanns, M. Abu Sin, S. Haller, G.L. Daikos, A. Gikas, S. Tsiodras, F. Kontopidou, A. Tóth, A. Hajdu, O. Guðlaugsson, K.G. Kristinsson, S. Murchan, K. Burns, P. Pezzotti, C. Gagliotti, U. Dumpis, A. Liuimiene, M. Perrin, M.A. Borg, S.C. de Greeff, J.C.M. Monen, M.B.G. Koek, P. Elstrøm, D. Zabicka, A. Deptula, W. Hryniewicz, M. Caniça, P.J. Nogueira, P.A. Fernandes, V. Manageiro, G. A. Popescu, R.I. Serban, E. Schréterová, S. Litvová, M. Stefkovicová, J. Kolman, Klavs, A. Korošec, B. Aracil, A. Asensio, M. Pérez-Vázquez, H. Billström, S. Larsson, J.S. Reilly, A. Johnson, S. Hopkins, Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis, *Lancet Infect. Dis.* 19 (2019) 56–66, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).

[13]J.A. Bartell, L.M. Sommer, J.A.J. Haagensen, A. Loch, R. Espinosa, S. Molin, H. K. Johansen, Evolutionary highways to persistent bacterial infection, *Nat. Commun.* 10 (2019) 629, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08504-7>.

[14]J.M. Munita, C.A. Arias, Mechanisms of antibiotic resistance, *Virulence Mech. Bact. Pathog.* (2016) 481–511, <https://doi.org/10.1128/9781555819286.ch17>.

[15]A.S. Mao, D.J. Mooney, Regenerative medicine: current therapies and future directions, *Proc. Natl. Acad. Sci. Unit. States Am.* 112 (2015), <https://doi.org/10.1073/pnas.1508520112>, 14452 LP – 14459.

[16]C.D. Spicer, Hydrogel scaffolds for tissue engineering: the importance of polymer choice, *Polym. Chem.* 11 (2020) 184–219, <https://doi.org/10.1039/C9PY01021A>. [17]Y. Bin Hamzah, S. Hashim, W.A.W.A. Rahman, Synthesis of polymeric nano/ microgels: a review, *J. Polym. Res.* 24 (2017), <https://doi.org/10.1007/s10965-017-1281-9>.

[18]H. Zhang, Y. Zhai, J. Wang, G. Zhai, New progress and prospects: the application of nanogel in drug delivery, *Mater. Sci. Eng. C* 60 (2016) 560–568, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.041>.

[19]G. Liu, Z. An, Frontiers in the design and synthesis of advanced nanogels for nanomedicine, *Polym. Chem.* 5 (2014) 1559–1565, <https://doi.org/10.1039/c3py01502e>.

[20]J. Kousalová, T. Etrych, Polymeric nanogels as drug delivery systems, *Physiol. Res.* 67 (2018) s305–s317, <https://doi.org/10.33549/physiolres.933979>.

[21]P. Sahu, D. Das, V. Kashaw, A.K. Iyer, S.K. Kashaw, Nanogels: A New Dawn in Antimicrobial Chemotherapy, 2017, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52733-0.00005-7>.

[22]S. Hajebi, N. Rabiee, M. Bagherzadeh, S. Ahmadi, M. Rabiee, H. Roghani-Mamaqani, M. Tahriri, L. Tayebi, M.R. Hamblin, Stimulus-responsive polymeric nanogels as smart drug delivery systems, *Acta Biomater.* 92 (2019) 1–18, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.018>.

[23]A. Pich, W. Richtering, Microgels by Precipitation Polymerization: Synthesis, Characterization, and Functionalization, 2010, pp. 1–37, https://doi.org/10.1007/12_2010_70.

[24]J.K. Oh, R. Drumright, D.J. Siegwart, K. Matyjaszewski, The development of microgels/nanogels for drug delivery applications, *Prog. Polym. Sci.* (2008), <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2008.01.002>.

[25]P.R. Sarika, P.R. Anil Kumar, D.K. Raj, N.R. James, Nanogels based on alginic aldehyde and gelatin by inverse miniemulsion technique: synthesis and characterization, *Carbohydr. Polym.* 119 (2015) 118–125, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.11.037>. [26]K. McAllister, P. Sazani, M. Adam, M.J. Cho, M. Rubinstein, R.J. Samulski, J. M. DeSimone, Polymeric nanogels produced via inverse microemulsion polymerization as potential gene and antisense delivery agents, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 15198–15207, <https://doi.org/10.1021/ja027759q>.

[27]H. Wutzel, F.H. Richter, Y. Li, S.S. Sheiko, H.A. Klok, Poly[N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide] nanogels by RAFT polymerization in inverse emulsion, *Polym. Chem.* 5 (2014) 1711–1719, <https://doi.org/10.1039/c3py01280h>.

[28]W.O. Baker, Microgel, A new macromolecule, *Ind. Eng. Chem.* 41 (1949) 511–520, <https://doi.org/10.1021/ie50471a016>.

[29]B.R. Saunders, B. Vincent, Microgel particles as model colloids: theory, properties and applications, *Adv. Colloid Interface Sci.* 80 (1999) 1–25, [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(98\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(98)00071-2).

[30]H. Senff, W. Richtering, Temperature sensitive microgel suspensions: colloidal phase behavior and rheology of soft spheres, *J. Chem. Phys.* 111 (1999) 1705–1711, <https://doi.org/10.1063/1.479430>.

[31]R.H. Pelton, P. Chibante, Preparation of aqueous latices with N-isopropylacrylamide, *Colloid. Surface.* 20 (1986) 247–256, [https://doi.org/10.1016/0166-6622\(86\)80274-8](https://doi.org/10.1016/0166-6622(86)80274-8).

[32]X. Wu, R.H. Pelton, A.E. Hamielec, D.R. Woods, W. McPhee, The kinetics of poly (N-isopropylacrylamide) microgel latex formation, *Colloid Polym. Sci.* 272 (1994) 467–477, <https://doi.org/10.1007/BF00659460>.

[33]F.A. Plamper, W. Richtering, Functional microgels and microgel systems, *Acc. Chem. Res.* 50 (2017) 131–140, <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00544>.

[34]M. Karg, A. Pich, T. Hellweg, T. Hoare, L.A. Lyon, J.J. Crassous, D. Suzuki, R. A. Gumerov, S. Schneider, I.I. Potemkin, W. Richtering, Nanogels and microgels: from model colloids to applications, recent developments, and future trends, *Langmuir* 35 (2019) 6231–6255, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b04304>.

[35]G. Agrawal, R. Agrawal, Functional microgels: recent advances in their biomedical applications, *Small* 14 (2018) 1801724, <https://doi.org/10.1002/smll.201801724>.

[36]D. Li, C.F. van Nostrum, E. Mastrobattista, T. Vermonden, W.E. Hennink, Nanogels for intracellular delivery of biotherapeutics, *J. Contr. Release* 259 (2017) 16–28, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.12.020>.

[37]J. Ramos, J. Forcada, R. Hidalgo-Alvarez, Cationic Polymer Nanoparticles and Nanogels: from Synthesis to Biotechnological Applications, 2013, <https://doi.org/10.1021/cr3002643>.

[38]Y. Li, D. Maciel, J. Rodrigues, X. Shi, H. Tomás, Biodegradable polymer nanogels for drug/nucleic acid delivery, *Chem. Rev.* 115 (2015) 8564–8608, <https://doi.org/10.1021/cr500131f>.

[39]D. Li, C.F. van Nostrum, E. Mastrobattista, T. Vermonden, W.E. Hennink, Nanogels for intracellular delivery of biotherapeutics, *J. Contr. Release* 259 (2017) 16–28, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.12.020>.

[40]D.M. Eckmann, R.J. Composto, A. Tsourkas, V.R. Muzykantov, Nanogel carrier design for targeted drug delivery, *J. Mater. Chem. B.* 2 (2014) 8085–8097, <https://doi.org/10.1039/c4tb01141d>.

[41]A. Sharma, T. Garg, A. Aman, K. Panchal, R. Sharma, S. Kumar, T. Markandeywar, Nanogel—an advanced drug delivery tool: current and future, *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* 44 (2016) 165–177, <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.930745>.

[42]R.T. Chacko, J. Ventura, J. Zhuang, S. Thayumanavan, Polymer nanogels: a versatile nanoscopic drug delivery platform, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012) 836–851, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.02.002>.

[43]L. Zhang, Z. Cao, Y. Li, J.R. Ella-Menye, T. Bai, S. Jiang, Softer zwitterionic nanogels for longer circulation and lower splenic accumulation, *ACS Nano* 6 (2012) 6681–6686, <https://doi.org/10.1021/nn301159a>.

[44]T.J. Merkel, S.W. Jones, K.P. Herlihy, F.R. Kersey, A.R. Shields, M. Napier, J. C. Luft, H. Wu, W.C. Zamboni, A.Z. Wang, J.E. Bear, J.M. DeSimone, Using mechanobiological mimicry of red blood cells to extend circulation times of hydrogel microparticles, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108 (2011) 586–591, <https://doi.org/10.1073/pnas.1010013108>.

[45]M.T. Peracchia, E. Fattal, D. Desmaële, M. Besnard, J.P. Noël, J.M. Gomis, M. Appel, J. D'Angelo, P. Couvreur, Stealth(®) PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles for intravenous administration and splenic targeting, *J. Contr. Release* 60 (1999) 121–128, [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00063-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00063-2).

[46]G.R. Hendrickson, L.A. Lyon, Microgel translocation through pores under confinement, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49 (2010) 2193–2197, <https://doi.org/10.1002/anie.200906606>.

[47]H. Lai, P. Wu, A infrared spectroscopic study on the mechanism of temperature- induced phase transition of concentrated aqueous solutions of poly(N-isopropylacrylamide) and N-isopropylpropionamide, *Polymer* 51 (2010) 1404–1412, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2010.01.036>.

[48]F.D. Jochum, P. Theato, Temperature- and light-responsive smart polymer materials, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 7468–7483, <https://doi.org/10.1039/c2cs35191a>.

[49]A. Pikabea, G. Aguirre, J.I. Miranda, J. Ramos, J. Forcada, Understanding of nanogels swelling behavior through a deep insight into their morphology, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 53 (2015) 2017–2025, <https://doi.org/10.1002/pola.27653>.

[50]M. Motornov, Y. Roiter, I. Tokarev, S. Minko, Stimuli-responsive nanoparticles, nanogels and capsules for integrated multifunctional intelligent systems, *Prog. Polym. Sci.* 35 (2010) 174–211, <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2009.10.004>.

[51]G. Tamura, Y. Shinohara, A. Tamura, Y. Sanada, M. Oishi, I. Akiba, Y. Nagasaki, K. Sakurai, Y. Amemiya, Dependence of the swelling behavior of a pH-

responsive PEG-modified nanogel on the cross-link density, *Polym. J.* 44 (2012) 240–244, <https://doi.org/10.1038/pj.2011.123>. D.

[52]M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei, Hydrogel nanoparticles in drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (2008) 1638–1649, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.002>.

[53]G. Zu, O. Mergel, L. Ribovski, R. Bron, I. Zuhorn, P. van Rijn, Nanogels with selective intracellular reactivity for intracellular tracking and delivery, *Chem. Eur J.* (2020), <https://doi.org/10.1002/chem.202001802> chem.202001802.

[54]G. Agrawal, R. Agrawal, A. Pich, Dual responsive poly(N -vinylcaprolactam) based degradable microgels for drug delivery, *Part. Part. Syst. Char.* 34 (2017) 1700132, <https://doi.org/10.1002/ppsc.201700132>.

[55]S.F. Medeiros, J.O.C. Filizzola, P.F.M. Oliveira, T.M. Silva, B.R. Lara, M.V. Lopes, B. Rossi-Bergmann, A. Elaissari, A.M. Santos, Fabrication of biocompatible and stimuli-responsive hybrid microgels with magnetic properties via aqueous precipitation polymerization, *Mater. Lett.* 175 (2016) 296–299, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2016.04.004>.

[56]A.A. Kulkarni, P.S. Rao, Synthesis of polymeric nanomaterials for biomedical applications, in: *Nanomater. Tissue Eng. Fabr. Appl.*, Elsevier Ltd, 2013, pp. 27–63, <https://doi.org/10.1533/9780857097231.1.27>.

[57]R. Klopffleisch, F. Jung, The pathology of the foreign body reaction against biomaterials, *J. Biomed. Mater. Res.* 105 (2017) 927–940, <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35958>.

[58]B.D. Ratner, *The Biocompatibility Manifesto: Biocompatibility for the Twenty- First Century*, (n.d.). <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9287-x>. [121] O.S. Aslantürk, In vitro cytotoxicity and cell viability assays: principles, advantages, and disadvantages, in: *Genotoxicity - A Predict. Risk to Our Actual World*, InTech, 2018, <https://doi.org/10.5772/intechopen.71923>.

[59]S.A.S. Langie, A. Azqueta, A.R. Collins, The comet assay: past, present, and future, *Front. Genet.* 6 (2015) 266, <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00266>.

[60]C. Gerecke, A. Edlich, M. Giulbudagian, F. Schumacher, N. Zhang, A. Said, G. Yealland, S.B. Lohan, F. Neumann, M.C. Meinke, N. Ma, M. Calder´on, S. Hedtrich,

M. Schäfer-Korting, B. Kleuser, Biocompatibility and characterization of polyglycerol-based thermoresponsive nanogels designed as novel drug-delivery systems and their intracellular localization in keratinocytes, *Nanotoxicology* 11 (2017) 267–277, <https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1292371>.

[61]C. Gheran, G. Rigaux, M. Callewaert, A. Berquand, M. Molinari, F. Chuburu, S. Voicu, A. Dinischiotu, Biocompatibility of Gd-loaded chitosan-hyaluronic acid nanogels as contrast agents for magnetic resonance cancer imaging, *Nanomaterials* 8 (2018) 201, <https://doi.org/10.3390/nano8040201>.

[62]P.J. Weldrick, M.J. Hardman, V.N. Paunov, Enhanced Clearing of Wound-Related Pathogenic Bacterial Biofilms Using Protease-Functionalized Antibiotic Nanocarriers, 2019, <https://doi.org/10.1021/acsami.9b16119>.

[63]A.F. Haag, F. Bagnoli, The Role of Two-Component Signal Transduction Systems in *Staphylococcus aureus* Virulence Regulation, 2015, pp. 145–198, https://doi.org/10.1007/82_2015_5019.

[64]M. Sahiner, D.A. Blake, M.L. Fullerton, S.S. Suner, A.K. Sunol, N. Sahiner, Enhancement of biocompatibility and carbohydrate absorption control potential of rosmarinic acid through crosslinking into microparticles, *Int. J. Biol. Macromol.* 137 (2019) 836–843, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.032>.

[65]S.L. Haag, M.T. Bernards, Enhanced biocompatibility of polyampholyte hydrogels, *Langmuir* 36 (2020) 3292–3299, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00114>.

[66]M. Farooq, S. Sagbas, M. Sahiner, M. Siddiq, M. Turk, N. Aktas, N. Sahiner, Synthesis, characterization and modification of Gum Arabic microgels for hemocompatibility and antimicrobial studies, *Carbohydr. Polym.* 156 (2017) 380–389, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.09.052>.

[67]S.B. Sengel, N. Sahiner, Synthesis and characterization of poly(N-(2-mercaptoethyl) acrylamide) microgel for biomedical applications, *Polym. Adv. Technol.* 30 (2019) 2109–2121, <https://doi.org/10.1002/pat.4644>.

[68]A. Imaz, J. Forcada, N-vinylcaprolactam-based microgels for biomedical applications, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 48 (2010) 1173–1181, <https://doi.org/10.1002/pola.23876>.

[69]L. Sun, X. Zhang, C. Zheng, Z. Wu, X. Xia, C. Li, Glucose-and Temperature-Responsive Core-Shell Microgels for Controlled Insulin Release, (n.d.). <https://doi.org/10.1039/c2ra21408c>.

[70]Z. Fan, J. Deng, P.Y. Li, D.R. Chery, Y. Su, P. Zhu, T. Kambayashi, E. P. Blankenhorn, L. Han, H. Cheng, A new class of biological materials: cell membrane-derived hydrogel scaffolds, *Biomaterials* 197 (2019) 244–254, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.01.020>.

[71]W. Siswomihardjo, Biocompatibility issues of biomaterials, in: *Adv. Struct. Mater.*, Springer Verlag, 2016, pp. 41–65, https://doi.org/10.1007/978-3-319-14845-8_3. [72]M.R. Major, V.W. Wong, E.R. Nelson, M.T. Longaker, G.C. Gurtner, The foreign body response: at the interface of surgery and bioengineering, *Plast. Reconstr. Surg.* 135 (2015) 1489–1498, <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001193>.

[73]A.W. Bridges, R.E. Whitmire, N. Singh, K.L. Templeman, J.E. Babensee, L.A. Lyon, A.J. García, Chronic inflammatory responses to microgel-based implant coatings, *J. Biomed. Mater. Res.* 94A (2010) 252–258, <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32669>.

[74]L. Zhang, Z. Cao, T. Bai, L. Carr, J.-R. Ella-Menye, C. Irvin, B.D. Ratner, S. Jiang, Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction, *Nat. Biotechnol.* 31 (2013) 553, <https://doi.org/10.1038/nbt.2580>.

[75]Q. Liu, A. Chiu, L. Wang, D. An, W. Li, E.Y. Chen, Y. Zhang, Y. Pardo, S. P. McDonough, L. Liu, W.F. Liu, J. Chen, M. Ma, Developing mechanically robust, triazole-zwitterionic hydrogels to mitigate foreign body response (FBR) for islet encapsulation, *Biomaterials* 230 (2020) 119640, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119640>.

[76]H. Zhao, C. Zheng, G. Feng, Y. Zhao, H. Liang, H. Wu, G. Zhou, B. Liang, Y. Wang, X. Xia, Temperature-Sensitive poly(N-Isopropylacrylamide-Co-Butyl Methylacrylate) Nanogel as an Embolic Agent: Distribution, Durability of Vascular

Occlusion, and Inflammatory Reactions in the Renal Artery of Rabbits, (n.d.). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3177>.

[77]T. Chen, L. Chen, H. Li, Y. Chen, H. Guo, Y. Shu, Z. Chen, C. Cai, L. Guo, X. Zhang, L. Zhou, Q. Zhong, Design and in vitro evaluation of a novel poly(methacrylic acid)/metronidazole antibacterial nanogel as an oral dosage form, *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 118 (2014) 65–71. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFB.2014.02.011>.

[78]T. Wu, W. Liao, W. Wang, J. Zhou, W. Tan, W. Xiang, J. Zhang, L. Guo, T. Chen, D. Ma, W. Yu, X. Cai, Genipin-crosslinked carboxymethyl chitosan nanogel for lung-targeted delivery of isoniazid and rifampin, *Carbohydr. Polym.* 197 (2018) 403–413, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.034>.

[79]N. Aminu, S.-Y. Chan, M.-F. Yam, S.-M. Toh, A dual-action chitosan-based nanogel system of triclosan and flurbiprofen for localised treatment of periodontitis, *Int. J. Pharm.* 570 (2019) 118659, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118659>.

[80]M.J. Kettel, E. Heine, K. Schaefer, M. Moeller, Chlorhexidine loaded cyclodextrin containing PMMA nanogels as antimicrobial coating and delivery systems, *Macromol. Biosci.* 17 (2017) 1600230, <https://doi.org/10.1002/mabi.201600230>.

[81]Z. Chen, X. Lv, M. Zhao, P. Zhang, X. Ren, X. Mei, Encapsulation of green tea polyphenol by pH responsive, antibacterial, alginate microgels used for minimally invasive treatment of bone infection, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 170 (2018) 648–655, <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFB.2018.06.065>.

[82]Y. Zhao, W. Sun, M.D.A. Saldaña, Nanogels of poly-N-isopropylacrylamide, poly-N,N-diethylacrylamide and acrylic acid for controlled release of thymol, *J. Polym. Res.* 25 (2018) 253, <https://doi.org/10.1007/s10965-018-1644-x>.

[83]N. Sahiner, Amino acid-derived Poly(L-Lysine) (p (LL)) microgel as a versatile biomaterial: hydrolytically degradable, drug carrying, chemically modifiable and antimicrobial material, *Polym, Adv. Met. Technol.* (2020), <https://doi.org/10.1002/pat.4936>.

[84]G.S. El-Feky, S.T. El-Banna, G.S. El-Bahy, E.M. Abdelrazek, M. Kamal, Alginate coated chitosan nanogel for the controlled topical delivery of Silver

sulfadiazine, *Carbohydr. Polym.* 177 (2017) 194–202, <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2017.08.104>.

[85]S. Du, X. Chen, X. Chen, S. Li, G. Yuan, T. Zhou, J. Li, Y. Jia, D. Xiong, H. Tan, Covalent chitosan-cellulose hydrogels via schiff-base reaction containing macromolecular microgels for pH-sensitive drug delivery and wound dressing, *Macromol. Chem. Phys.* (n.d.). <https://doi.org/10.1002/macp.201900399>.

[86]A. Khan, T.H. Khan, A.M. El-Toni, A. Aldalbahi, J. Alam, T. Ahamad, In situ formation and immobilization of silver nanoparticles using thermo-responsive microgel particles and their cytotoxicity evaluation, *Mater. Lett.* 235 (2019) 197–201, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.10.041>.

[87]C.A.S. Ballesteros, D.S. Correa, V. Zucolotto, Polycaprolactone nanofiber mats decorated with photoresponsive nanogels and silver nanoparticles: slow release for antibacterial control, *Mater. Sci. Eng. C* 107 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110334>.

[88]P. Rama Subba Reddy, K.S.V. Krishna Rao, K. Madhusudana Rao, N. Sivagangi Reddy, S. Eswaramma, PH sensitive poly(methyl methacrylate-co-acryloyl phenylalanine) nanogels and their silver nanocomposites for biomedical applications, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 29 (2015) 181–188, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.07.002>.

[89]D. Ulker, C. Tuncer, S.B. Sezgin, Y. Toptas, A. Cabuk, V. Bütün, An antibacterial composite system based on multi-responsive microgels hosting monodisperse gold nanoparticles, *J. Polym. Res.* 24 (2017) 169, <https://doi.org/10.1007/s10965-017-1336-y>.

[90]E.P. Sproul, S. Nandi, E. Chee, S. Sivadanam, B.J. Igo, L. Schreck, A.C. Brown, Development of Biomimetic Antimicrobial Platelet-like Particles Comprised of Microgel Nanogold Composites, (n.d.). <https://doi.org/10.1007/s40883-019-00121-6>.

[91]R. Parilti, J. Caprasse, R. Riva, M. Alexandre, H. Vandegaart, C. Bebrone, C. Dupont-Gillain, S.M. Howdle, C. Jérôme, Antimicrobial peptide encapsulation and sustained release from polymer network particles prepared in supercritical carbon

dioxide, *J. Colloid Interface Sci.* 532 (2018) 112–117, <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2018.07.125>.

[92]S.N. Kłodzińska, N. Molchanova, H. Franzyk, P.R. Hansen, P. Damborg, H. M. Nielsen, Biopolymer nanogels improve antibacterial activity and safety profile of a novel lysine-based α -peptide/ β -peptoid peptidomimetic, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 128 (2018) 1–9, <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2018.03.012>.

[93]Y.-F. Chen, G.-Y. Chen, C.-H. Chang, Y.-C. Su, Y.-C. Chen, Y. Jiang, J.-S. Jan, TRAIL encapsulated to polypeptide-crosslinked nanogel exhibits increased anti-inflammatory activities in *Klebsiella pneumoniae*-induced sepsis treatment, *Mater. Sci. Eng. C* 102 (2019) 85–95, <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2019.04.023>.

[94]A. Marsot, A. Boulamery, B. Bruguerolle, N. Simon, Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses, *Clin. Pharmacokinet.* 51 (2012) 1–13, <https://doi.org/10.2165/11596390-000000000-00000>. [189]D.P. Levine, Vancomycin: a history, *Clin. Infect. Dis.* 42 (2006), <https://doi.org/10.1086/491709>. S5–S12.

[95]P. Courvalin, Vancomycin resistance in gram-positive cocci, *Clin. Infect. Dis.* 42 (2006), <https://doi.org/10.1086/491711>. S25–S34.

[96]P.C. Appelbaum, B. Bozdogan, Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*, *Clin. Lab. Med.* 24 (2004) 381–402, <https://doi.org/10.1016/j.cll.2004.03.004>.

[192]M.-H. Xiong, Y.-J. Li, Y. Bao, X.-Z. Yang, B. Hu, J. Wang, Bacteria-responsive multifunctional nanogel for targeted antibiotic delivery, *Adv. Mater.* 24 (2012) 6175–6180, <https://doi.org/10.1002/adma.201202847>.

[97]L.L. Li, J.H. Xu, G. Bin Qi, X. Zhao, F. Yu, H. Wang, Core-shell supramolecular gelatin nanoparticles for adaptive and “on-demand” antibiotic delivery, *ACS Nano* 8 (2014) 4975–4983, <https://doi.org/10.1021/nn501040h>.

[98]W. Wijagkanalan, S. Kawakami, Y. Higuchi, F. Yamashita, M. Hashida, Intratracheally instilled mannosylated cationic liposome/NF κ B decoy complexes for effective prevention of LPS-induced lung inflammation, *J. Contr. Release* 149 (2011) 42–50, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.12.016>.

[99]J.A. Hubbell, A. Chilkoti, Nanomaterials for drug delivery, *Science* 337 (80) (2012) 303–305, <https://doi.org/10.1126/science.1219657>.

[100]A. Babi, Antifouling surfaces: peeling back the solid layers, *Nat. Rev. Mater.* 2 (2017) 17035, <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2017.35>.

[101]B. Hu, C. Owh, P.L. Chee, W.R. Leow, X. Liu, Y.-L. Wu, P. Guo, X.J. Loh, X. Chen, Supramolecular hydrogels for antimicrobial therapy, *Chem. Soc. Rev.* 47 (2018) 6917–6929, <https://doi.org/10.1039/C8CS00128F>.

[102]S.Y. Lee, Y. Lee, P. Le Thi, D.H. Oh, K.D. Park, Sulfobetaine methacrylate hydrogel-coated anti-fouling surfaces for implantable biomedical devices, *Biomater. Res.* 22 (2018) 3, <https://doi.org/10.1186/s40824-017-0113-7>.

[103]S.L. Banerjee, K. Bhattacharya, S. Samanta, N.K. Singha, Self-healable antifouling zwitterionic hydrogel based on synergistic phototriggered dynamic disulfide metathesis reaction and ionic interaction, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 10 (2018) 27391–27406, <https://doi.org/10.1021/acsami.8b10446>.

[104]C. Wu, Y. Zhou, H. Wang, J. Hu, X. Wang, Formation of antifouling functional coating from deposition of a zwitterionic-co-nonionic polymer via “grafting to” approach, *J. Saudi Chem. Soc.* 23 (2019) 1080–1089, <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.05.011>.

[105]S. Wang, F. Zan, Y. Ke, G. Wu, Cells may feel a hard substrate even on a grafted layer of soft hydrogel, *J. Mater. Chem. B.* 6 (2018) 1734–1743, <https://doi.org/10.1039/C7TB02967E>.

[106]O. Mergel, S. Schneider, R. Tiwari, P.T. Kühn, D. Keskin, M.C.A. Stuart, S. Schöttner, M. de Kanter, M. Noyong, T. Caumanns, J. Mayer, C. Janzen, U. Simon, M. Gallei, D. Wöll, P. van Rijn, F.A. Plamper, Cargo shuttling by electrochemical switching of core–shell microgels obtained by a facile one-shot polymerization, *Chem. Sci.* 10 (2019) 1844–1856, <https://doi.org/10.1039/C8SC04369H>.

[107]Z. Huang, S. Nazifi, P. Jafari, A. Karim, H. Ghasemi, Networked zwitterionic durable antibacterial surfaces, *ACS Appl. Bio Mater.* 3 (2020) 911–919, <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00982>.

[108]P. Saha, M. Santi, M. Frenken, A.R. Palanisamy, R. Ganguly, N.K. Singha, A. Pich, Dual-temperature-responsive microgels from a zwitterionic functional graft

copolymer with superior protein repelling property, *ACS Macro Lett.* 9 (2020) 895–901, <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.0c00304>.

[109] S. Brosel-Oliu, O. Mergel, N. Uria, N. Abramova, P. van Rijn, A. Bratov, 3D impedimetric sensors as a tool for monitoring bacterial response to antibiotics, *Lab Chip* 19 (2019) 1436–1447, <https://doi.org/10.1039/C8LC01220B>.

[110] H. Liu, S. Yang, Y. Liu, M. Miao, Y. Zhao, A. Sotto, C. Gao, J. Shen, Fabricating a pH-responsive membrane through interfacial in-situ assembly of microgels for water gating and self-cleaning, *J. Membr. Sci.* 579 (2019) 230–239, <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2019.03.010>.

[111] Андриюк Н. Функціоналізовані нанотрубки як ефективний носій гентаміцину. Магістерська робота. КНУТД. 2020. 74 с.

[112] M. Imran, A. Revol-Junelles, C. Paris, E. Guedon, M. Linde and S. Desobry, *LWT Food Sci. Technol.*, 62 (2015) 341.

[113] P.S. Malheiros, Y.M.S. Micheletto, N.P. Silveira and A. Brandelli, *Food Res. Int.*, 43 (2010) 1198.

[114] J.L. Caivano and M.P. Buera, *Color in food: technological and psychophysical aspects*, CRC Press, Boca Raton, 2012.

[115] H.M.C. Azeredo, *Food Res. Int.*, 42 (2009) 1240.

[116] M. Imran, A. Revol-Junelles, N. René, M. Jamshidian, M.J. Akhtar, E. Arab-Tehrany, M. Jacquot and S. Desobry, *Food Hydrocolloids*, 29 (2012) 407.

[117] A. Acevedo-Fani, L. Salvia-Trujillo, M.A. Rojas-Graü and O. Martín-Belloso, *Food Hydrocolloids*, 47 (2015) 168.

[118] M. Du, B. Guo, Y. Lei, M. Liu and D. Jia, *Polymer*, 49 (2008) 4871.

[119] I. Sebti, E. Chollet, P. Degraeve, C. Noel and E. Peyrol, *J. Agric. Food Chem.*, 55 (2007) 693.

[120] C. Holt, J.A. Carver, H. Ecroyd and D.C. Thorn, *J. Dairy Sci.*, 96 (2013) 6127.

[121] H. Chambi and C. Grosso, *Food Res. Int.*, 39 (2006) 458.

[122] S.U. Kadam, S.K. Pankaj, B.K. Tiwari, P.J. Cullen and C.P. O'Donnell, *Food Packaging Shelf Life*, 6 (2015) 68.

- [123] D. Achet and X.W. He, *Polymer*, 36 (1995) 787.
- [124] A. Broumand, Z. Emam-Djomeh, M. Hamed and S.H. Razavi, *LWT Food Sci. Technol.*, 44 (2011) 2316.
- [125] L.M. Bonnaillie, H. Zhang, S. Akkurt, K.L. Yam and P.M. Tomasula, *Polymers*, 6 (2014) 2018.
- [126] G. Mondragon, C. Peña-Rodríguez, A. González, A. Eceiza and A. Arbelaz, *Eur. Polym. J.*, 62 (2015) 1.
- [127] C.H.C. Flaker, R.V. Lourenço, A.M.Q.B. Bittante and P.J.A. Sobral, *J. Food Eng.*, 167 (2015) 65.
- [128] Y.A. Arfat, S. Benjakul, T. Prodpran and K. Osako, *Food Hydrocolloids*, 39 (2014) 58.
- [129] Y. He, W. Kong, W., Wang, T. Liu, Y. Liu, Q. Gong and J. Gao, *Carbohydr. Polym.*, 87, (2012) 2706.
- [130] S. Muniyandy, T. Sathasivam, A.K. Veeramachineni, P. Janarthanan, *Polymers*, 7 (2015) 1088.
- [131] F.M. Vanin, P. Sobral, F. Menegalli, R. Carvalho and A. Habitante, *Food Hydrocolloids*, 19 (2005) 899.
- [132] N. Grossiord, H.E. Miltner, J. Loos, J., Meuldijk, B. van Mele and C.E. Koning, *Chem. Mater.*, 19 (2007) 3787.
- [133] L.X. Xiang, C.Y. Tang, J. Cao, C.Y. Wang, K. Wang, Q. Zhang and Q. Fu, *Chin. J. Polym. Sci.*, 27 (2009) 843.
- [134] X. Zhang and K. Dean, in L. Avérous and E. Pollet (Eds.), *Environmental silicate nanobiocomposites*, Springer International Publishing, London, 2012, Chapter 13.
- [135] Чопик М.М. Створення гелевих медичних матеріалів з галоїзитними нанотрубками. Дипломна магістерська робота. КНУТД. 2019. 95 с.
- [136] Качурівська А.М. Застосування силікатних нанотрубок для УФ захисту в м'яких лікарських формах. Дипломна магістерська робота. КНУТД. 2019. 90 с.

ДОДАТОК 1

Національна академія наук України
Інститут проблем реєстрації інформації
Ужгородська лабораторія матеріалів оптоелектроніки та фотоніки Інституту
проблем реєстрації інформації
Технічний центр
Ужгородський національний університет

Школа-конференція молодих вчених

**СУЧАСНЕ МАТЕРІАЛОЗНАВСТВО: ФІЗИКА, ХІМІЯ,
ТЕХНОЛОГІЇ**
(СМФХТ – 2021)

**Ужгород Водограй Україна,
4 - 8 жовтня 2021р.**

**ПРОГРАМА ТА
МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ**

ЕЛЕКТРОННА ВЕРСІЯ

Ужгород
2021

УДК 536:669
ББК 34

РЕДКОЛЕГІЯ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Наумовець А.Г.

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Крючин А.А. Уваров В.М.

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

Беспалов С.А., Мальчевський І.А., Поп М.М., Рубіш В.М.

Друкується за рішенням Оргкомітету СМФХТ–2021 і Вченої ради Інституту проблем реєстрації інформації НАН України

Матеріали Школи-конференції молодих вчених «Сучасне матеріалознавство: фізика, хімія, технології (СМФХТ – 2021)» – Ужгород: ФОП Сабов А.М., Україна – 320 с.

Матеріали відображають зміст лекцій вітчизняних та європейських науковців у галузі фізики, хімії та технології нових функціональних матеріалів та доповідей конференції за результатами фундаментальних та прикладних науково-дослідних робіт з актуальних питань в області сучасного матеріалознавства за різними напрямками: метали, сплави, кераміка і композиційні матеріали; напівпровідникові, діелектричні, магнітні та склоподібні матеріали; наносистеми, наноматеріали, нанотехнології; розмірні ефекти, самоорганізація і моделювання наноструктур; плівки, покриття і поверхневі наносистеми; біофункціональні наноматеріали, наносистеми в біології та медицині; полімери, супрамолекулярні структури, колоїдні системи, аерогелі; технологія, діагностика та застосування матеріалів різноманітного призначення.

Видання розраховано на наукових працівників, інженерів, викладачів вузів, аспірантів і студентів відповідних спеціальностей.

ISBN 978-966-02-9688-6

© ІПРІ НАНУ

© Оргкомітет «СМФХТ – 2021»

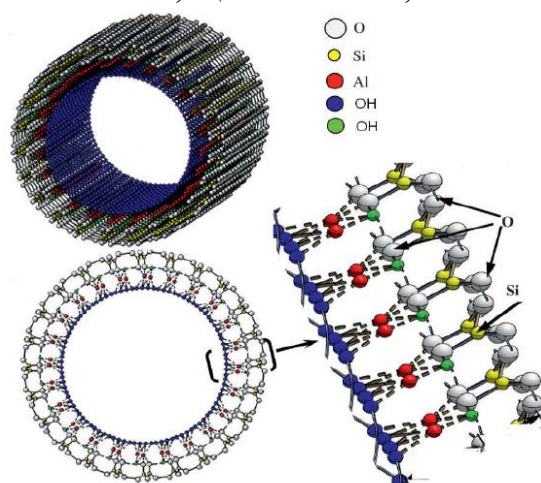
Одержання антибактеріальних плівок з природними силікатними нанотрубками

Турчин О.¹, Бричка С.Я.^{1,2}

¹Київський національний університет технологій та дизайну,
elenaturchin1997@gmail.com

² Інститут газу НАН України

Галлоїзитні нанотрубки (ГНТ) є природними матеріалами з високою ступінню біосумісності [1]. Покриття на основі природних полімерів викликали підвищений інтерес до фармацевтичної науки та пакування продуктів харчування. В роботі ліпосоми галлоїзиту та фосфатидилхоліну використали для розробки нанокомпозитних плівок казеїну. Ліпосоми, приготовані або з лецитином сої, або з фосфоліпоном, мали розмір частинок в діапазоні від 124 до 178 нм і висока ефективність захоплення (94-100%). Враховуючи їх стабільності, ліпосоми з 1,0 мг/мл нізину були обрані для включення в нанокомпозитні плівки, що містили 0,5 г/л галлоїзиту.



Модель структури ГНТ

Плівки мали антимікробну активність проти *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens* та *Bacillus cereus*. Електронна мікроскопія показала, що вони виявили гладку поверхню, але показали збільшення шорсткості з додаванням галлоїзиту. Казеїнові плівки були тоншими і злегка жовтуватими, менш жорсткими і дуже еластичними у порівнянні з іншими типами плівок. Термогравіметричний аналіз встановив зниження температури деградації для плівок казеїну із додаванням ліпосом. Температура склування зменшувалась із додаванням ліпосом і галлоїзиту. Плівки казеїну, що містять ліпосоми, завантажені нізином та галлоїзитом представляють цікаву альтернативу антимікробним покриттям порівняно з існуючими аналогами на ринку.

1. Бричка С.Я. Химия галлоизитных и имоголитных нанотрубок. – Київ, Україна: Видавничий дім «Кий», 2016, 258 с.